Klinisch redeneren: diagnostiek bij thyreotoxicose in de eerste lijn: een case report

Tibo Fruyt, KU Leuven

Promotor: prof. dr. Bert Vaes, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2024 – 2025

©Copyright by KU Leuven
Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

Case report **4**

In een oogopslag *4*

Samenvatting *4*

Engelstalig abstract *5*

Achtergrond *6*

Casus *6*
Patiënt informatie 6
Anamnese en klinisch onderzoek 6
Technische onderzoeken 6
Tijdlijn 7

Differentiaaldiagnose *7*
Klinisch redeneren 7
Diagnose 9
Diagnostische uitdagingen 9

Verloop van de casus *9*
Behandeling 9
Opvolging en uitkomst 9

Bespreking *10*

Besluit *11*

Mededelingen *12*
Belangenconflict 12
Financiële ondersteuning 12
Aansprakelijkheid en copyright 12
Patiënttoestemming 12

Tabellen en figuren *13*

Appendices *16*

Literatuurstudie **18**

Inleiding *18*

Evidentie tabel *22*
Vraag 1 22
Vraag 2 24

Conclusie *28*
Vraag 1 28
Vraag 2 28

Antwoord op de klinische vraag *29*

LOK klinisch redeneren **30**

Addendum: goedkeuring ethische commissie **32**

Literatuur **34**

Case report

In een oogopslag

In deze casus uit de eerste lijn bij een vijftienjarig meisje wordt de diagnostiek bij thyreotoxicose toegelicht aan de hand van de principes van klinisch redeneren.

Samenvatting

Casusbeschrijving

Een vijftienjarig meisje consulteerde de huisarts omwille van algemene malaise, vermoeidheid en haarverlies. Er werd een bloedonderzoek verricht voor verdere diagnostiek. Dat toonde een ferriprieve anemie en onmeetbaar TSH (thyroïd-stimulerend hormoon). Terwijl ijzertekort werd gesubstitueerd, werd verder onderzoek verricht naar de thyreotoxicose.

Differentiaaldiagnose

FT4 (vrij T4) en FT3 (vrij T3) bleken effectief verhoogd te zijn, terwijl er geen TSH-receptor antistoffen meetbaar waren. Twee mogelijke verklaringen voor de thyreotoxicose bleven over: stille thyroïditis of antistof-negatieve ziekte van Graves. Het onderscheid is essentieel gezien hun verschillende behandeling en prognose. Bij berekening van de kans op ziekte van Graves streefden we naar een drempel van 10% om de behandeling te starten en/of door te verwijzen naar tweede lijn. Namen we de kliniek (via Wayne's index) en biochemie (TSH, FT4 en TSH-receptor antistoffen) in rekening, kwamen we uit op een ziektekans van 1% vertrekkende van een wachtkamerkans van ca. 0,1%.

Verloop van de casus

Een scintigrafie had ons boven de drempel kunnen brengen gezien zijn sterke aantonende kracht. Echter was deze negatief dus werd de diagnose van stille thyroïditis gesteld.
Biochemie werd nadien meermaals opgevolgd waarbij de schildklierparameters en ijzerstatus normaliseerden.

Bespreking

Schildklierstoornissen hebben zeer aspecifieke symptomen en klinische tekens, waarbij hun individuele waarden onvoldoende onderzocht zijn. Conclusies mogen niet getrokken worden louter op basis van de aan- of afwezigheid van TSH-receptor antistoffen. Een scintigrafie is het gouden standaardonderzoek bij afwezige TSH-receptor antistoffen en heeft in geselecteerde gevallen wel zijn plaats in de diagnostiek.

Engelstalig abstract

Title

Clinical reasoning: diagnosis of thyrotoxicosis in family medicine: a case report.

Case report

A fifteen year-old girl consulted her family doctor because of general malaise, fatigue and hair loss. A blood test was performed for further diagnosis. It showed an iron deficiency anaemia and undetectable TSH (thyroid-stimulating hormone). While iron deficiency was being substituted, further investigation regarding thyrotoxicosis was performed.

Differential diagnosis

FT4 (free T4) and FT3 (free T3) appeared to be truly elevated, while no TSH receptor antibodies were measurable. Further clinical investigation showed us two possible explanations for thyrotoxicosis: silent thyroiditis or antibody-negative Graves' disease. Distinction between these is paramount given their different treatment and prognosis. When calculating the chance of Graves' disease, we aimed for a threshold of 10% to start treatment and/or referral to the endocrinologist. If we took the clinic (via Wayne's index) and biochemistry (TSH, FT4 and TSH receptor antibodies) into account, we arrived at a disease chance of 1% if we started from the waiting room chance of almost 0,1%.

Case progression

Scintigraphy could have brought us above the threshold given its strong demonstrative power. However, this was negative, so the diagnosis of silent thyroiditis was made.
Biochemistry was followed up several times, whereby the thyroid parameters and iron status normalized.

Discussion

Thyroid disorders have very non-specific symptoms and clinical signs, where their individual value has not been sufficiently investigated. Conclusions should not be drawn solely based on the presence or absence of TSH receptor antibodies. A scintigraphy is the gold standard examination when TSH receptor antibodies are negative and does have its place in the diagnostics in selected cases.

Achtergrond

Hyperthyroïdie is een medische aandoening waarbij een correcte diagnostiek zeer belangrijk is voor adequate behandeling en opvolging. Hyperthyroïdie kan schadelijke gevolgen hebben op cardiovasculair, respiratoir en psycho-neurologisch vlak. Daarnaast is het risico op dermatologische, gastro-intestinale en musculoskeletale aandoeningen verhoogd, evenals het risico op subfertiliteit.(1–3) Een incorrecte behandeling brengt een algemeen verhoogde mortaliteit met zich mee.(4)
Onderstaande casus uit de huisartsenpraktijk tracht de diagnostiek in detail toe te lichten en toont waar er wel/geen consensus over bestaat. Gezien de atypische presentatie blijft de diagnostiek vaak een uitdaging, zeker in huisartsgeneeskunde.

Casus

Patiënt informatie

De casus betreft een vijftienjarig meisje dat samen met haar moeder de huisarts consulteerde wegens algemene malaise, vermoeidheid en haarverlies.
Het betrof een adolescente zonder noemenswaardige voorgeschiedenis, die geen chronische medicatie innam.

Anamnese en klinisch onderzoek

ICE

Zelf dacht de patiënte dat ze aan een tekort van ijzer of vitamines leed en weet ze haar haarverlies aan het gebruik van een nieuwe shampoo. Vooral haar moeder was bezorgd en verwachtte een uitgebreid bloedonderzoek.

Anamnese

Ondanks een adequate nachtrust was de vermoeidheid sinds enkele weken aanwezig.
De malaise beschreef ze als een gevoel van ijlhoofdigheid, duizeligheid en hoofdpijn. Ze vermoedde bovendien geregeld een te lage bloeddruk te hebben.
Er was geen echte draaiduizeligheid (vertigo) aanwezig. Eenmalig werd ze presyncopaal. De hoofdpijn was continu drukkend aanwezig en situeerde zich frontaal zonder uitstraling. Ook vermeldde ze beperkte dyspnee d'effort.
Het haarverlies merkte ze vooral op als een algemene verdunning van het haar.
Ze had voordien geen koorts, hypermenorroe noch palpitaties gehad. Haar eetlust was stabiel en ze vermoedde niet vermagerd te zijn in de laatste maand. Sporten lukte nog.

Klinisch onderzoek

Het klinisch onderzoek was normaal. Parameters waren stabiel (bloeddruk 120/70mmHg (liggend en staand), pols 70bpm, saturatie 98% en temperatuur 37°C). Hartslag was regelmatig. De schildklier was niet voelbaar en er was geen exoftalmie.

Technische onderzoeken

De bloeduitslag toonde een normocytaire ferriprieve anemie (hemoglobine 9,9g/dL) en een onmeetbaar TSH (thyroïd-stimulerend hormoon), verder geen bijzonderheden. FT4 (vrij T4) en FT3 (vrij T3) werden bijbepaald in het labo en bleken verhoogd te zijn (respectievelijk 26,9pmol/L en 8,9pmol/L, met een FT3/FT4 ratio van 0,33).

Zowel TSH-receptor antistoffen als anti-TPO antistoffen (anti-thyroïdperoxidase antistoffen) werden bijbepaald en bleken negatief te zijn. Zie **figuur 1.**

Tijdlijn

Zie **figuur 2.**

Differentiaaldiagnose

Klinisch redeneren

Stap 1: hypotheses genereren met diagnostisch landschap

De algemene malaise werd als hoofdreden voor haar consultatie beschouwd. De differentiaaldiagnose daaromtrent is heel breed. Een mogelijk ernstige verklaring is een thyreotoxicose – zie **appendix 1.**(5)

Gezien de afwijkende bloedresultaten werd de patiënte twee dagen later op raadpleging gevraagd voor verder gericht onderzoek. De thyreotoxicose werd verder uitgewerkt terwijl we ook het ijzertekort substitueerden. Thyreotoxicose kent verscheidene mogelijke oorzaken, ook hiervoor konden we een diagnostisch landschap maken – zie **figuur 3.** Rond het centrale aandachtpunt (thyreotoxicose) plaatsen we diagnoses die ernstig en behandelbaar zijn, waarvoor we als arts op korte termijn actie moeten ondernemen (binnencirkel). Daarrond plaatsen we diagnoses die minder ernstig en/of minder behandelbaar zijn (buitencirkel).

Stap 2: aftoetsen van hypothesen

Op basis van anamnese en klinisch onderzoek konden we al veel diagnoses als eerder onwaarschijnlijk bestempelen. De thyreotoxicose is waarschijnlijk niet iatrogeen gezien de patiënte geen lithium of amiodarone had ingenomen en recent geen jodiumhoudende contraststof kreeg bij een onderzoek. Ook vermeldde ze geen jodiumhoudende voedingssupplementen (bv. zeewierextract) genuttigd te hebben. Een Hashitoxicosis leek onwaarschijnlijk door het ontbreken van anti-TPO antistoffen. Er was ook geen notie van een voorafgaand halstrauma waardoor we traumatische thyroïditis uitsloten. Een subacute thyroïditis leek ook niet te passen in dit verhaal daar ze geen pijn in de halsstreek had en er geen ontstekingstekens in het bloed te vinden waren. Biotine werd niet recent gebruikt als dieetsupplement.(6)

We verrichtten een echografie van de schildklier. Daarbij toonde zich een homogeen patroon zonder inliggende noduli met een normaal schildkliervolume. Vascularisatie werd niet bekeken door de radioloog. Hierdoor konden we een solitair toxisch adenoom of toxische multinodulaire goiter ook uitsluiten. Mocht er toch een niet echografisch zichtbare nodulus geweest zijn, zou die kleiner dan 3mm moeten gemeten hebben en bijgevolg klinisch irrelevant zijn.(7)

Stap 3: ziektewaarschijnlijkheid bepalen

Op dit moment leken er nog twee mogelijke oorzaken voor de thyreotoxicose over te blijven: ziekte van Graves of een stille thyroïditis. Aangezien hun behandelingen en prognose sterk verschillen, is het belangrijk hier een onderscheid in te maken.(8–10)

Als we willen achterhalen hoe waarschijnlijk het is dat onze patiënte (op het moment van de eerste aanmelding) de ziekte van Graves had, berekenen we de wachtkamerkans in een morbiditeitsregister zoals Intego (www.intego.be). Dat is de kans op thyreotoxicose, zonder dat we argumenten (anamnese, klinisch onderzoek, technische onderzoeken, enzovoort) in rekening brengen. In 2023 hadden 0,98 per 1000 vrouwen van vijftien tot negentien jaar hyperthyroïdie/thyreotoxicose (ICPC-2 code T85).(11)

De anamnese en klinisch onderzoek konden we in rekening brengen door gebruik te maken van de Wayne's index – zie **figuur 4**. Dat is een scoresysteem gaande van +45 tot -25. Bij een score hoger dan negentien heb je een hoge kans op thyreotoxicose, terwijl een score lager dan elf euthyroïdie impliceert (daartussen kan men geen sluitende uitspraken doen omtrent de schildklierstatus). Het is louter gebaseerd op klinische bevindingen, laboresultaten worden niet in rekening gebracht.(12) Hoewel een degelijke validatie van de index ontbreekt, kunnen we ze toch gebruiken om een idee te krijgen van de waarschijnlijkheid op thyreotoxicose.(12) De score heeft een sensitiviteit van 86,9% en een specificiteit van 96%, waardoor de aantonende en uitsluitende kracht respectievelijk 22 en 7,3 zijn.(13) In deze casus kwamen we uit op een score van min vijf.
Gezien de uitsluitende kracht van 7,3 daalden we een stap in het diagnostisch diagram. Met deze krachten bedoelen we hoeveel meer of minder waarschijnlijk de ziekte wordt, als we het argument in rekening brengen. Zie ook **figuur 5**.
Volgens de NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) -standaard heeft een verlaagd TSH een *zeer sterke* aantonende kracht voor thyreotoxicose (sensitiviteit 100% en specificiteit 99%). De aantonende kracht van 100 deed ons twee stappen stijgen in het diagnostisch diagram. De standaard geeft verder aan dat een gestegen FT4 een *sterke* aantonende kracht (47,6) voor thyreotoxicose heeft (sensitiviteit 100% en specificiteit 97,9%), waardoor we opnieuw anderhalve stap in het diagnostisch diagram stegen – zie **figuur 5**.(14)
Negatieve TSH-receptor antistoffen, op hun beurt, hebben een *sterke* aantonende (49) en uitsluitende kracht (33) voor de ziekte van Graves.(15–18) Bijgevolg daalden we anderhalve stap in het diagnostisch diagram – zie **figuur 5**.

Stap 4: drempel bepalen

Telefonisch contact met een endocrinoloog leerde ons dat ondanks de negatieve antistofbepaling, de differentiaaldiagnose nog steeds stille thyroïditis of M. Graves (morbus Graves) was. Zij stelde voor om af te wachten en later de schildklierfunctie te hercontroleren of om tussentijds een scintigrafie te laten uitvoeren.
Een scintigrafie wordt beschouwd als de gouden standaard bij thyreotoxicose om de oorzaak te achterhalen. Het onderzoek is echter kostelijk (een 300-tal euro voor de maatschappij) en houdt een zekere wachttijd en stralenbelasting voor de patiënt in.(19)
Evenwel, is de vaststelling van de exacte oorzaak van de thyreotoxicose primordiaal voor de behandeling. Onjuiste behandeling kan leiden tot hoge mortaliteit doordat de patiënt niet euthyroïd wordt.(4) Bij stille thyroïditis kan er afgewacht worden, terwijl bij M. Graves de behandeling (meestal door een endocrinoloog) best meteen wordt opgestart.
We konden ons afvragen of een scintigrafie te verantwoorden was om een patiënt met M. Graves niet te missen. We legden de drempel op 1 op 10 of 10%. Hiermee bedoelen we dat we streefden naar een waarschijnlijkheid op de ziekte van Graves van 10% of meer om zo de patiënten naar endocrinologie te verwijzen of om zelf de behandeling op te starten.

Stap 5: bijkomende testen?

Door de afwezigheid van de TSH-receptor antistoffen zaten we op een kans van 1% op M. Graves. De vraag rees hoeveel dit percentage veranderd was door de normale echografie. Verschillende studies zijn het oneens over de plaats voor dit technisch onderzoek.(6,7,10,14,19–23) Een echografie is volgens de NHG-standaard enkel aangewezen bij een multinodulair struma om te controleren of er geen dominante nodus aanwezig is. Desondanks kan het toch nuttig zijn bij twijfel.(14)

Een ander echografisch diagnostisch hulpmiddel is het meten van de bloeddoorstroming in de schildklier via doppler. Dat is verhoogd bij M. Graves, en heeft bijgevolg een bijkomende aantonende en uitsluitende kracht. Studies toonden aan dat de waarde sterk varieert, waardoor we een stap kunnen stijgen (*goede* aantoner) of 0,5 tot 1,5 stap in het diagnostisch diagram kunnen dalen (*matig – sterke* uitsluiter).(19–21) In de casus werd echter geen doppler gebruikt en hielp het niet in de differentiaaldiagnose van M. Graves en stille thyroïditis.
Een scintigrafie heeft een aantonende en uitsluitende kracht van respectievelijk 26,5 en 20,5 (gezien een sensitiviteit van 95,3% en specificiteit van 96,4%). Daardoor konden we 1,5 stap in het diagnostisch diagram stijgen of dalen.(21) Met een positieve scintigrafie zouden we dus boven de drempel geraakt zijn, waarna we de patiënt, ondanks de afwezigheid van TSH-receptor antistoffen, naar een endocrinoloog verwezen zouden hebben.

Diagnose

De scintigrafie toonde uiteindelijk een hypocapterende licht inhomogene schildklier.
De diagnose van een stille thyroïditis werd gesteld. Een tweede telefonisch overleg met de endocrinoloog leerde ons om best af te wachten en zowel na enkele weken als na een maand de schildklierfunctie te controleren om te anticiperen op een mogelijke hypothyroïdie-fase nadien.

Diagnostische uitdagingen

Gezien schildklieraandoeningen zich dikwijls met aspecifieke klachten presenteren, is de diagnostiek (vooral in de eerste lijn) ervan uitdagend. De vraag rijst of een bloedonderzoek bij de eerste consultatie te verantwoorden was. Welke aandoening haar klachten veroorzaakt hebben, is niet zeker. Voelde ze zich ziek door de stille thyroïditis of vooral door de ferriprieve anemie? Bij de derde consultatie (dag 11) voelde ze zich al een stuk beter door de ijzersubstitutie die voordien werd opgestart (dag 2). Stellen dat de beterschap door de ijzersubstitutie vooral haar klachten aan de anemie toewijdt, zou een hindsight bias (achterafgelijkval) zijn.
Hoewel de ferriprieve anemie vrijwel onmiddellijk werd vastgesteld, werden er correct verdere onderzoeken naar de schildklier verricht. Daardoor werd premature closure bias (freezing of vroegtevredenval) vermeden.(24)

Verloop van de casus

Behandeling

Er werden alleen ijzertabletten (80mg tweewaardig) per os aan de patiënt toegediend. Verder werd er nog op bepaalde momenten een nieuw bloedonderzoek verricht – zie **figuur 1**. Het hemoglobinegehalte steeg progressief doch traag gezien de patiënte een lage therapietrouw toegaf. Het TSH-niveau steeg tot een normaal niveau, FT4 daalde initieel tot een te laag niveau (10,5pmol/L) maar normaliseerde nadien. Bij het laatste bloedonderzoek (dag 170) waren alle biochemische parameters (hemoglobine, ferritine, TSH en FT4) genormaliseerd.
Gezien de lange halfwaardetijd van FT4 werd er geanticipeerd op een trage normalisatie van de schildklierparameters, vandaar de ruime tijd tussen de laatste bloedonderzoeken.

Opvolging en uitkomst

Stille thyroïditis heeft een goede prognose omdat het na enkele weken of maanden spontaan oplost.

Bespreking

Bij het analyseren van de wetenschappelijke literatuur blijkt dat er relatief weinig studies beschikbaar zijn over stille thyroïditis, in het bijzonder tijdens de adolescentie. De meeste richten zich op de ziekte van Graves, een meer prevalente schildklieraandoening. De ziekte van Graves is verantwoordelijk voor 70-80% van de hyperthyroïdiegevallen en komt vooral voor bij vrouwen van jonge en middelbare leeftijd. Het duikt vaak samen met andere auto-immuunziekten op, al is er nog geen bewijs voor de doeltreffendheid van systematische screening ernaar bij de vaststelling van M. Graves.(14)

Stille thyroïditis daarentegen, is een minder frequente oorzaak van schildklierlijden waarbij er zowel hypo- als hyperthyroïdie kan voorkomen (20-30% van hyperthyroïdiegevallen). Het is een inflammatoire destructie van schildklierweefsel met meer hormoonvrijgave als gevolg. Het verloopt indolent, gaat meestal spontaan over in twee tot twaalf weken en vaak wordt de hyperthyroïdie-fase gevolgd door een tijdelijke periode van hypothyroïdie (waarbij er zelden nood is aan substitutie van het schildklierhormoon). Gezien de vergelijkbaarheid met subacute thyroïditis, maar dan zonder pijn of gevoeligheid in de halsstreek, is de aandoening ook als pijnloze of lymfocytaire (naar het anatoom-pathologisch infiltraat) thyroïditis gekend. Bij 10% van de patiënten komen er in de jaren nadien nog herhaalde episodes van hyperthyroïdie voor.(8,14)

Een terugkerende wetenschappelijke discussie betreft het nut van laagdrempelig onderzoek naar schildklierstoornissen. Dat is in deze casus van bijzonder belang omdat de symptomen ook aan anemie konden worden toegeschreven.(3) De Domus Medica richtlijn ‘De aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen’ beveelt aan om in het kader van vermoeidheid naast sedimentatie, hemoglobine en nuchtere glycemie ook TSH te bepalen (alsook FT4 zo afwijkend TSH). Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt bovendien het bepalen van ferritine aanbevolen door de hoge prevalentie van ferriprieve anemie in die groep.(25) Naast anemie kan vermoeidheid echter veel oorzaken hebben. Het is essentieel om aan alternatieve diagnoses te denken als er geen tekenen van ijzertekort zijn of als de patiënt niet reageert op ijzersuppletie.(26) Daarnaast is er geen consistent verband tussen vermoeidheid en milde anemie (hemoglobine 8-12g/dL) aangetoond, terwijl ernstige anemie (hemoglobine < 8g/dL) wel significant bijdraagt aan vermoeidheidsklachten.(27)

Hoewel de literatuur inconsistent is over de relevantie hiervan, is haarverlies een ander diagnostisch argument. Het wordt in verband gebracht met zowel ferriprieve anemie als hypothyroïdie.(27) Interessant genoeg suggereert onderzoek dat haarverlies ook kan voorkomen bij hyperthyroïdie. Haarverlies heeft een hoge positief voorspellende waarde (21%) voor een te laag TSH (<0,01mIU/L).(28) Daarom wordt aanbevolen om zowel op ijzertekort als schildklierziekte te testen.(29)

Er is veel discussie over het gebruik van TSH-receptorantistoffen voor het onderscheid tussen stille thyroïditis en de ziekte van Graves. Positieve antistoffen impliceren niet altijd de ziekte van Graves, daar ze ook bij 6-15% van de patiënten met stille thyroïditis voorkomen.(7,15,22) Omgekeerd, zijn TSH-receptorantistoffen bij 10% van de patiënten met de ziekte van Graves afwezig en bovendien wél aanwezig bij 1-2% van de algemene gezonde bevolking.(23)

Bijkomend kan men de FT3/FT4 ratio gebruiken als eenvoudige parameter om het onderscheid te maken tussen beide aandoeningen. Zo suggereert onderzoek een stille thyroïditis bij een verhouding lager dan 0,4056 (met zekere sensitiviteit en specificiteit), zij het dat dit bij adolescenten niet onderzocht is. Het gebruik ervan als diagnostisch hulpmiddel is bijgevolg controversieel.(30,31)

Volgens de NHG-standaard is er enkel plaats voor een echografie in het geval van een multinodulair struma.(14) Meerdere studies tonen nochtans de diagnostische waarde van de bloeddoorstromingmetingen aan.(7,19,21) Moesten we hiervan gebruik gemaakt hebben in deze casus, hadden we mogelijk geen sterk gestegen flow gemeten en waren we nog verder in het diagnostisch diagram gezakt. Bijgevolg, zou een scintigrafie ook geen nut meer gehad hebben: het had ons niet meer boven de drempel kunnen brengen omdat we diagnostische zekerheid hadden bekomen (de ziekte van Graves was definitief uitgesloten).
Er is een verband tussen schildklierlijden en anemie. Enerzijds, kan hypothyroïdie een uiting van anemie zijn. Anderzijds, wordt ook hyperthyroïdie aan bloedarmoede gelinkt.(32) Ferriprieve anemie is vaak een gevolg van hypermenorroe, wat een uiting van een schildklierstoornis kan zijn. De diagnostiek wordt bemoeilijkt door het aspecifieke klachtenpatroon van beide aandoeningen.
Waar we zeker over kunnen zijn, is het feit dat anemie een belangrijke factor in deze casus is. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) definieert anemie bij niet-zwangere vrouwen (vijftien jaar of ouder) als een hemoglobinewaarde lager dan 12g/dL.(25,32) In deze casus zijn er geen bijkomende onderzoeken verricht voor de anemie. Echter zijn de richtlijnen het erover eens dat dat niet nodig is bij hevig menstrueel bloedverlies. Bij die patiënten mag ijzersubstitutie meteen opgestart worden als hun anemie ferriprief is.(32,33)
IJzertekort wordt het best opgespoord via een ferritinebepaling, aangezien dit het opslageiwit is voor ijzer en goed correleert met de voorraad in het lichaam (tenzij bij acute infecties heeft dit de hoogste sensitiviteit en specificiteit).(27,32,33) Cfr. de NHG-standaard omtrent ‘Anemie’ is er weinig literatuur beschreven over het nut van ferritinemonitoring tijdens de ijzersubstitutie. Daarom raadt men aan om louter de hemoglobinewaarde op te volgen.(33) Eenduidigheid over de opvolgingsduur ontbreekt.(33)

Besluit

Deze case report toont dat de diagnostiek omtrent thyreotoxicose niet eenvoudig is. Kliniek op zichzelf (anamnese en klinisch onderzoek) is heel aspecifiek. Conclusies trekken louter op basis van biochemie is niet altijd mogelijk. Een scintigrafie wordt nog steeds beschouwd als het gouden standaardonderzoek voor de diagnostiek van een stille thyroïditis, en daar is in geselecteerde gevallen wel een plaats voor in de eerste lijn.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

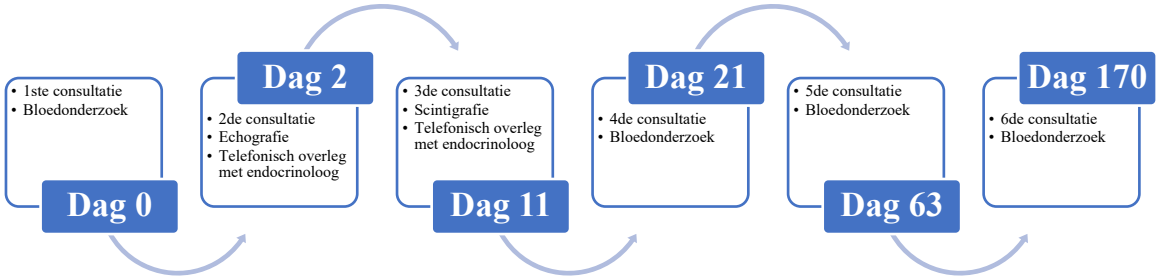
Patiënttoestemming

Een geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen van de patiënte ter publicatie van deze gevalsbespreking. Gezien de patiënte minderjarig is werd het informed consent gevraagd aan haar moeder, waarbij de patiënte zelf betrokken werd in dit proces.

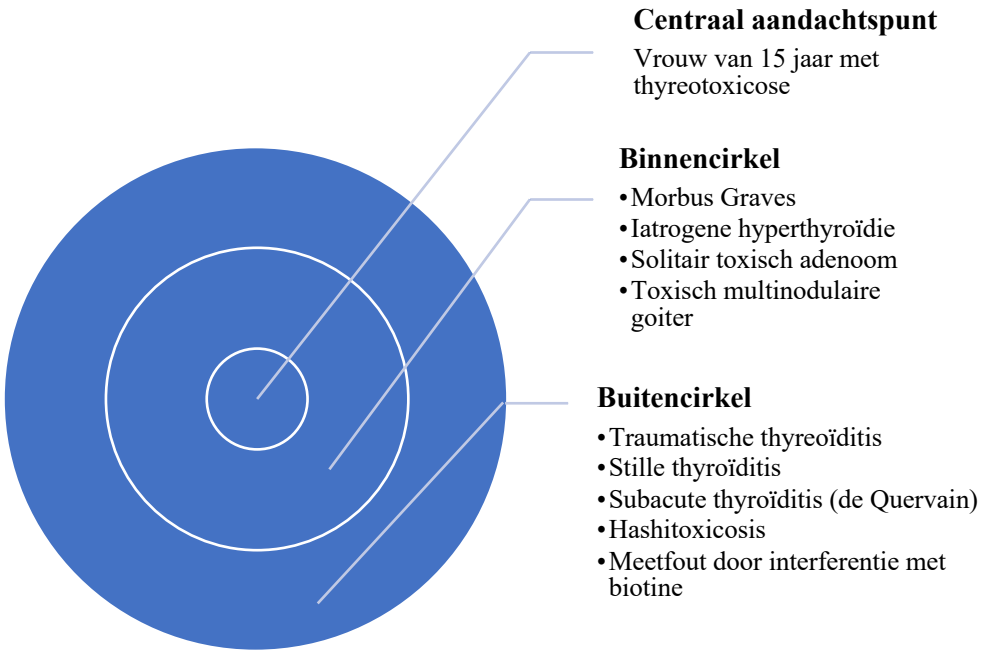
Tabellen en figuren

	1ste labo	2de labo	3de labo	4de labo	*Eenheid*	*Referentiewaarden*
Hemoglobine	9,9	11,5	11,6	12,2	*g/dL*	*11,7-15,3*
Ferritine	5	24	23	26	*µg/L*	*25-190*
TSH	<0,005	0,052	3,13	1,36	*mU/L*	*0,510-4,300*
FT4	26,9	15,4	10,5	16,3	*pmol/L*	*12,60-21,00*

Figuur 1. *Overzicht van de belangrijkste biochemische parameters in alle bloedonderzoeken. In de laatste kolom vindt men de referentiewaarden, gehanteerd door het labo waar de bloedonderzoeken geanalyseerd werden. Waarden in rood zijn te hoog, waarden in blauw zijn te laag.*
Gebruikte afkortingen: FT4 = vrij T4 en TSH = thyroïd-stimulerend hormoon.



Figuur 2: *tijdlijn van de ganse casus.*
In totaal werd de huisarts zes keer geconsulteerd. Na de initiële onderzoeken (tot en met de 3de consultatie) werd er eerst een drietal weken gewacht (dag 21), nadien twee maanden (dag 63) en tenslotte nogmaals zes maanden (dag 170).



Figuur 3: *diagnostisch landschap betreffende thyreotoxicose.*
Bij het centrale aandachtspunt plaatsen we de leeftijd en het geslacht van de patiënt alsook de voornaamste klacht. Daarrond plaatsen we in de binnencirkel diagnoses die ernstig én behandelbaar zijn. In de buitencirkel daarentegen, plaatsen we diagnoses die minder ernstig en/of minder behandelbaar zijn. Iatrogene hyperthyroïdie kan o.a. veroorzaakt worden door jodiumhoudende contraststof, jodiumhoudende voedingssupplementen, lithium of amiodarone.

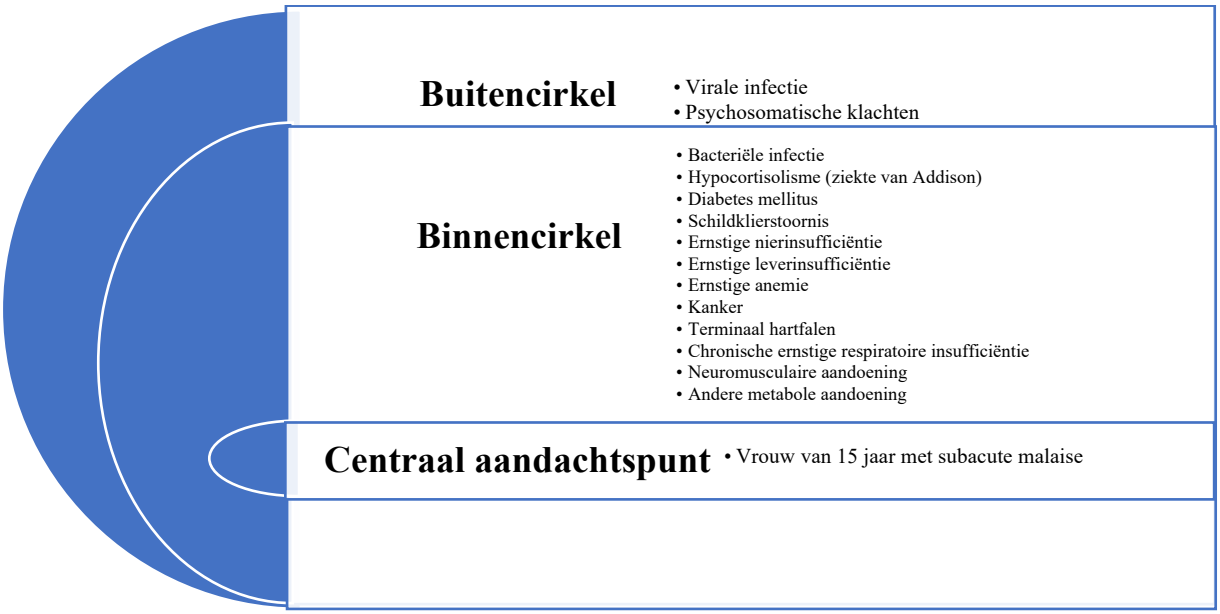
Symptoms of recent onset and/ or increased severity	Score	Signs	Present	Absent
Dyspnea on effect	+1	Palpable thyroid	+3	-3
Palpitations	+2	Bruit over thyroid	+2	-2
Tiredness	+2	Exophthalmoses	+2	
Preference for heat	-5	Lid retraction	+2	-
Preference for cold	+5	Lid lag	+1	-
Excessive sweating	+3	Hyperkinesis	+4	-2
Nervousness	+2	Hands hot	+2	-2
Appetite: increased	+3	Hands moist	+1	-1
Appetite: decreased	-3	Casual pulse rate: >80/min	-	-3
Weight increased	-3	>90/min	+3	-
Weight decreased	+3	Atrial fibrilation	+4	-

Figuur 4: *Wayne's index.*
Scoresysteem dat de kans op thyreotoxicose berekent. De linkertabel vermeldt symptomen, de rechtertabel vermeldt klinische tekens. Overgenomen uit de studie van Kalra et al.(12)



Figuur 5: *diagnostisch diagram voor de kans op M. Graves hyperthyroïdie.*
In de twee meest linkse kolommen (legende) wordt de kans op ziekte in percentage en log odds vermeld. We begonnen met een wachtkamerkans van 0,1%. Door een negatieve Wayne's index daalden we een stap. De onmeetbare TSH en gestegen FT4 deden ons respectievelijk twee en 1,5 stappen stijgen. Gezien de negatieve TSH-receptor antistoffen daalden we opnieuw 1,5 stap. We legden de drempel op 10% (groene lijn). Dankzij de scintigrafie konden we 1,5 stap dalen of stijgen naargelang het resultaat (rode pijlen). Hierdoor kon een positieve scintigrafie ons boven de drempel brengen. Door irrelevantie is echografie hier niet vermeld (cfr. supra).
Gebruikte afkortingen: TSH = thyroïd-stimulerend hormoon en TSH-R-As = TSH-receptor antistoffen.

Appendices



Appendix 1: *Diagnostisch landschap omtrent de initiële aanmeldingsklacht.*
Bij het centrale aandachtspunt plaatsen we de leeftijd en het geslacht van de patiënt, de voornaamste klacht en het tijdsverloop van deze klacht. Daarrond plaatsen we in de binnencirkel diagnoses die ernstig én behandelbaar zijn en waarvoor we als arts op korte termijn actie dienen te ondernemen. In de buitencirkel daarentegen, plaatsen we diagnoses die minder ernstig en/of minder behandelbaar zijn.

CARE case report guidelines

CARE Checklist of information to include when writing a case report

(cc) BY-NC-ND

Topic	Item	Checklist item description	Reported on Line
Title	**1**	The diagnosis or intervention of primary focus followed by the words "case report"	OK.
Key Words	**2**	2 to 5 key words that identify diagnoses or interventions in this case report, including "case report"	
Abstract (no references)	**3a**	Introduction: What is unique about this case and what does it add to the scientific literature?	
	3b	Main symptoms and/or important clinical findings	OK.
	3c	The main diagnoses, therapeutic interventions, and outcomes	OK.
	3d	Conclusion—What is the main "take-away" lesson(s) from this case?	OK.
Introduction	**4**	One or two paragraphs summarizing why this case is unique (**may include references**)	OK.
Patient Information	**5a**	De-identified patient specific information.	OK.
	5b	Primary concerns and symptoms of the patient.	OK.
	5c	Medical, family, and psycho-social history including relevant genetic information	OK.
	5d	Relevant past interventions with outcomes	OK.
Clinical Findings	**6**	Describe significant physical examination (PE) and important clinical findings.	OK.
Timeline	**7**	Historical and current information from this episode of care organized as a timeline	OK.
Diagnostic Assessment	**8a**	Diagnostic testing (such as PE, laboratory testing, imaging, surveys).	OK.
	8b	Diagnostic challenges (such as access to testing, financial, or cultural)	OK.
	8c	Diagnosis (including other diagnoses considered)	OK.
	8d	Prognosis (such as staging in oncology) where applicable	OK.
Therapeutic Intervention	**9a**	Types of therapeutic intervention (such as pharmacologic, surgical, preventive, self-care)	OK.
	9b	Administration of therapeutic intervention (such as dosage, strength, duration)	OK.
	9c	Changes in therapeutic intervention (with rationale)	OK.
Follow-up and Outcomes	**10a**	Clinician and patient-assessed outcomes (if available)	OK.
	10b	Important follow-up diagnostic and other test results	OK.
	10c	Intervention adherence and tolerability (How was this assessed?)	OK.
	10d	Adverse and unanticipated events	OK.
Discussion	**11a**	A scientific discussion of the strengths AND limitations associated with this case report	OK.
	11b	Discussion of the relevant medical literature **with references**.	OK.
	11c	The scientific rationale for any conclusions (including assessment of possible causes)	OK.
	11d	The primary "take-away" lessons of this case report (without references) in a one paragraph conclusion	OK.
Patient Perspective	**12**	The patient should share their perspective in one to two paragraphs on the treatment(s) they received	
Informed Consent	**13**	Did the patient give informed consent? Please provide if requested	**Yes** ☒ **No** ☐

Appendix 2: *CARE checklist.*
Er werd getracht alle elementen van deze checklist in de case report te implementeren.

Literatuurstudie

Inleiding

Onderzoek onder huisartsen in het buitenland toont aan dat bij de diagnose en behandeling van hyperthyroïdie in de eerstelijnszorg doorgaans te veel wordt vertrouwd op de beschikbaarheid van testen in plaats van op internationale richtlijnen. Dat benadrukt de noodzaak voor gerichte huisartseneducatie over het onderwerp.(34)

Schildklieraandoeningen manifesteren zich vaak met een breed scala aan aspecifieke klachten en symptomen. Zowel afzonderlijk als in combinatie, zijn die onvoldoende sensitief en specifiek om de diagnose hyperthyroïdie met zekerheid te bevestigen noch uit te sluiten.(14) Bovendien gaat een combinatie van klachten niet altijd gepaard met een biochemische schildklierstoornis.(28) Graves hyperthyroïdie, bijvoorbeeld, gaat in sommige gevallen gepaard met pathognomonische tekens zoals orbitopathie, maar vaker ontbreken die symptomen.(21)

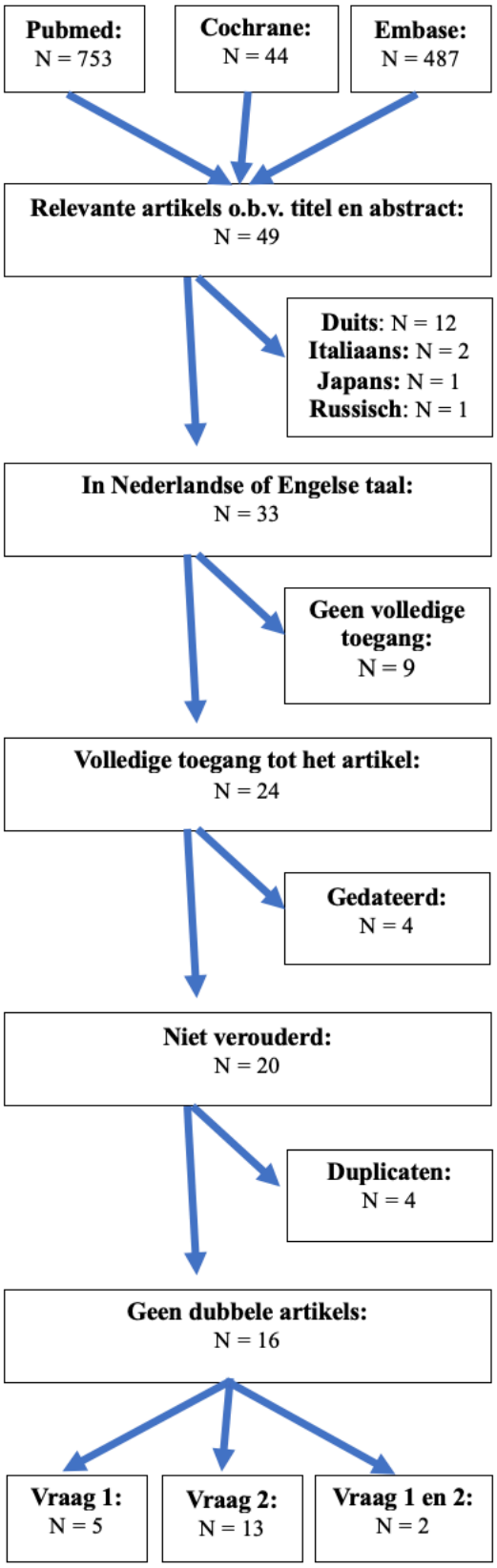
Volgens de richtlijn 'Schildklieraandoeningen' van NHG zijn aanvullende onderzoeken en behandelingen van hyperthyroïdie door de huisarts facultatief, gezien de lage incidentie in de huisartsenpraktijk.(14) Door de soms lange wachttijden bij de endocrinoloog, kan het toch noodzakelijk zijn voor huisartsen om de oorzaak van hyperthyroïdie vast te stellen. Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen transiënte oorzaken (zoals stille thyroïditis) en chronische oorzaken (zoals de ziekte van Graves), aangezien de behandeling bij die laatste langduriger is. Een behandeling voor Graves hyperthyroïdie is bij stille thyroïditis niet effectief en potentieel zelfs schadelijk. Op basis van klinische presentatie alleen valt het onderscheid niet te maken.(8)

Het is daarom van groot belang de exacte oorzaak van hyperthyroïdie te achterhalen vooraleer met een behandeling te starten, omdat de behandeling sterk kan verschillen afhankelijk van de etiologie.(9,10) Er is een belangrijk onderscheid tussen destructie-geïnduceerde thyreotoxicose (zoals pijnloze thyroïditis, postpartum thyroïditis, amiodarone-geïnduceerde thyroïditis en subacute thyroïditis) en stimulatie-geïnduceerde thyreotoxicose (zoals de ziekte van Graves), aangezien zij sterk verschillen in prognose en behandeling.(19)

Deze BEST-BET literatuurstudie beoogt huisartsen te ondersteunen in het diagnostische proces van hyperthyroïdie in het algemeen, en meer specifiek bij het bepalen van het juiste type hyperthyroïdie.

Titel	Diagnostische aanpak van hyperthyroïdie in de eerste lijn
Auteur rapport + literatuurzoektocht	Tibo Fruyt
Klinisch scenario	De aanpak van hyperthyroïdie in de eerste lijn blijft controversieel. Zowel in de herkenning ervan (gezien de klachten en klinische kenmerken vaak aspecifiek zijn), alsook welke technische onderzoeken noodzakelijk zijn voor de diagnostische uitwerking. Deze BEST-BET tracht een antwoord te bieden op **2 vragen:** 1) Zijn er bepaalde tekens en symptomen die de (huis)arts aan hyperthyroïdie moet doen denken? 2) Welke technische onderzoeken bij hyperthyroïdie zijn nuttig en uitvoerbaar in de eerste lijn voor de differentiatie tussen de verschillende oorzaken, en welke zijn louter bestemd voor de tweede of derde lijn?
Onderzoeksvragen	- **Voor vraag 1:** • P: patiënten (in de huisartsenpraktijk) met een vermoeden van hyperthyroïdie. • I: signs and symptoms. • R: geen specifieke referentiestandaard. • T: hyperthyroïdie aanwezig? - **Voor vraag 2:** • P: patiënten (in de huisartsenpraktijk) met een vermoeden van hyperthyroïdie. • I: technische onderzoeken. • R: geen. • T: diagnostische uitwerking van de hyperthyroïdie?
Zoektermen	- **Pubmed:** • “Watchful Waiting"[Mesh] AND "Thyroid Diseases"[Mesh] (reviews) • "Thyroid Diseases/diagnostic imaging"[Mesh] AND "Thyroid Diseases/etiology"[Mesh] (reviews) • “Diagnosis, Differential"[Mesh] AND "Thyroid Diseases"[Mesh] (systematic reviews) • "General Practice"[Mesh] AND "Thyroid Diseases"[Mesh] (alle artikels) • "Signs and Symptoms"[Mesh] AND "Thyroid Diseases"[Mesh] (systematic reviews) • "Hyperthyroidism/diagnosis"[Mesh] AND "Sensitivity and Specificity"[Mesh] (reviews) - **Cochrane:** • Clinical answers → topics → endocrine & metabolic → thyroid disorders • Cochrane reviews of cochrane protocols → topics → endocrine & metabolic → thyroid disorders

	- **Embase:** • ('symptoms'/exp OR symptoms) AND ('thyroid disease'/exp OR 'thyroid disease') AND ('general practice'/exp OR 'general practice') • ('thyroid disease'/exp OR 'thyroid disease') AND ('family medicine'/exp OR 'family medicine') AND ('diagnostic test'/exp OR 'diagnostic test' OR 'etiology'/exp OR etiology) • ('physical disease by body function'/exp OR 'physical disease by body function') AND ('thyroid disease'/exp OR 'thyroid disease') AND ('diagnosis'/exp OR diagnosis) AND ('general practitioner'/exp OR 'general practitioner') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
Zoekdatum	10 mei 2024
Uitkomst (initieel aantal studies)	1284 (zonder verdere screening)
Relevante papers (finaal aantal studies)	16

Flow chart	

Pubmed:
N = 753
Cochrane:
N = 44
Embase:
N = 487
Relevante artikels o.b.v. titel en abstract:
N = 49
Duits: N = 12
Italiaans: N = 2
Japans: N = 1
Russisch: N = 1
In Nederlandse of Engelse taal:
N = 33
Geen volledige toegang:
N = 9
Volledige toegang tot het artikel:
N = 24
Gedateerd:
N = 4
Niet verouderd:
N = 20
Duplicaten:
N = 4
Geen dubbele artikels:
N = 16
Vraag 1:
N = 5
Vraag 2:
N = 13
Vraag 1 en 2:
N = 2

Evidentie tabel

Vraag 1

Auteur; datum; land	Studie type	Voornaamste bias	Patient kenmerken	Index test	Referentie test	Doel conditie	Voornaamste resultaten: RR, AR, NNT, Se/Spe, LR+/LR-, HR, OR, andere
Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM et al.; 2013; Nederland (14)	Richtlijn	- Huidige versie (2.0) in herziening. - Soms vooropstellen van expertopinies als literatuur geen consensus toont.	Patiënten met schildklier-stoornis	Symptomen	/	Oorzaak van het schildklier-probleem	Meestal aspecifieke klachten en symptomen; hebben weinig voorspellende waarde.
Attia J, Margetts P en Guyatt G; 1999; Canada(35)	Systematische review	- Heterogeniteit tussen de studies. - Andere acute ziektes die de resultaten beïnvloeden. - Zoekopdracht lang geleden uitgevoerd (studies geïncludeerd van 1966 t.e.m. 1996). - Geen blindering in de specifieke studies.	Verschillend tussen alle studies, zowel 1ste als 2de lijn	Tekens en symptomen aanwezig	Sensitief thyrotropine (TSH), totaal thyroxine of bepaalde criteria	Schildklier-stoornis aanwezig	Heel variabele resultaten; likelihood ratio's variëren tussen 7 en 19, hogere LR zo meer tekens aanwezig.
Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A; 2011; India(12)	Narratieve review	- Gedateerd. - Geen data die de cijfers staven.	Patiënt met symptomen en tekens van hyper-thyroïdie	Scoresysteem	Geen	Kans op hyperthyroïdie	Wayne's index: - Score van +45 tot -25. - Als >19 impliceert dit toxische hyperthyroïdie, als <11 impliceert dit euthyroïdie, als 11-19 is het onduidelijk. - Opgesteld door trial en error. - Diagnostische accuraatheid van 85%.

							Symptoms of recent onset and/or increased severity / **Score** Dyspnea on effect +1 Palpitations +2 Tiredness +2 Preference for heat -5 Preference for cold +5 Excessive sweating +3 Nervousness +2 Appetite: increased +3 Appetite: decreased -3 Weight increased -3 Weight decreased +3 **Signs** / **Present** / **Absent** Palpable thyroid +3 -3 Bruit over thyroid +2 -2 Exophthalmoses +2 Lid retraction +2 - Lid lag +1 - Hyperkinesis +4 -2 Hands hot +2 -2 Hands moist +1 -1 Casual pulse rate: - -3 >80/min >90/min +3 - Atrial fibrilation +4 -
Paunkovic N, Paunkovic J; 2007; Servië(16)	Narratieve review	- Gedateerd. - Geen systematische zoekopdracht. - Ook niet-gepubliceerde data gebruikt. - Ook gebruik van eigen studies.	Patiënten met vermoeden van M. Graves	Klinische tekens en symptomen.	Geen	Sensitiviteit en specificiteit	Alle tekens en symptomen zijn aspecifiek en niet heel sensitief (buiten oftalmopathie, acropachie en pretibiaal myxoedeem). Symptoms / Sensitivity % Weight loss 78 Palpitation 60 Fatigue 59 Sweating 39 Nervousness 36 Heat intolerance 28 Loss of appetite 10 Diarrhea 8 Weight increase 2

							<table><tr><th>Clinical signs</th><th>Sensitivity %</th></tr><tr><td>Goiter</td><td>81</td></tr><tr><td>Tremor</td><td>69</td></tr><tr><td>Tachycardia</td><td>64</td></tr><tr><td>Ophthalmopathy</td><td>51</td></tr></table>
Werhun A, Hamilton W; 2015; Verenigd Koninkrijk (28)	Cross-sectioneel onderzoek	- Slechts 7 patiënten met hyperthyroïdie. - Heterogene studiegroep (meer vrouwen, meer oudere patiënten). - Studiepopulatie vanuit een praktijk. - Soms geen duidelijke documentatie van klachten die leidden tot het testen van TSH. Screening versus toevalsbevinding bij algemene bloedname? - Selectiebias.	Patiënten met symptomen/ tekens die wijzen op een schildklier-stoornis	Symptomen/ tekens	Geen	Afwijkend TSH	Voor hypothyroïdie (TSH > 4,5 mIU/L): - Zwangerschap: OR 41; PPW 18,5. - Constipatie: OR 9,7; PPW 7,9. Voor hyperthyroïdie (TSH < 0,01 mIU/L): - Haarverlies: OR 21; PPW 21. - Palpitaties: OR 23; PPW 11. - Gewichtstoename: OR 18. - Diarree: OR 13; PPW 3.9.

Gebruikte afkortingen: AR = absoluut risico; HR = hazard ratio; LR+ = positieve likelihood ratio; LR- = negatieve likelihood ratio; M. Graves = morbus Graves; NNT = number needed tot treat; OR = odds ratio; PPW = positief predictieve waarde; RR = relatief risico; Se = sensitiviteit; Spe = specificiteit en TSH = thyroïd stimulerend hormoon.

Vraag 2

Auteur; datum; land	**Studie type**	**Voornaamste bias**	**Patient kenmerken**	**Index test**	**Referentie test**	**Doel conditie**	**Voornaamste resultaten: RR, AR, NNT, Se/Spe, LR+/LR-, HR, OR, andere**
Hoang JK, Oldan JD, Mandel SH et al.; 2019; Verenigde Staten(20)	Richtlijn	- Hiaten in de literatuur opgevuld door expertopinies. - Wel goede hantering van GRADE.	Patiënten met thyrotoxicose	Beeldvorming	Geen	Noodzakelijk voor diagnostiek	- Echografie: nuttig. Cfr. 1 studie bij doppler: Se 95% en Spe 90%. - Scintigrafie: nuttig, kan onderscheid maken tussen verschillende etiologie. Cfr. 1 studie: Se 90% en Spe 100%. - CT hals, MRI hals en FDG-PET/CT hals: niet nuttig.

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM et al.; 2013; Nederland (14)	Richtlijn	- Huidige versie (2.0) in herziening. - Soms vooropstellen van expertopinies als literatuur geen consensus toont.	Patiënten met schildklier-stoornis	Technische onderzoeken	/	Oorzaak van het schildklier-probleem	- TSH: bepalen bij onbegrepen klachten. - TSH-R-As: als positief M. Graves, als negatief en geen zwelling/pijn stille thyroïditis. - TPO-As: niet zinvol om te bepalen gezien geen invloed op het beleid. - Echografie: alleen bij (multinodulair) struma. - Scintigrafie: geen plaats in de eerste lijn (daar niet nodig voor diagnose, vermoeden van maligniteit of behandeling die niet kan in 1ste lijn).
Peng X, Wu S, Bie C et al.; 2019; China(19)	Systematische review met meta-analyse	- Geen tijdslimiet bij het zoeken naar studies. - Alleen studies uit Azië in rekening gebracht.	Patiënten met M. Graves of destructieve thyrotoxicose	Meting van de gemiddelde piek-systolische bloed-doorstroming in de anterieure schildklier-arterie via echografie	Geen	M. Graves of destructieve thyrotoxicose	- Gepoolde Se: 86%. - Gepoolde Spe: 93%.
Lytton SD, Schlüter A, Banga PJ; 2018; Duitsland, Verenigd Koninkrijk (17)	Systematische review met meta-analyse	- Zoekopdracht niet expliciet vermeld. - Geen duidelijke vermelding van studiepopulatie.	Patiënten met vermoeden van M. Graves	TSH-R-As via bioassay en immuno-assay	Geen	Sensitiviteit en specificiteit	- Se 97% (95-100). - Spe 98% (96-100). - Beide meetmanieren hebben een gelijkwaardige diagnostische performantie.
Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D et al.; 2012; Italië(15)	Systematische review met meta-analyse	- Zoekopdracht niet gericht genoeg waardoor initieel te veel hits. - Andere auto-immune oorzaken van schildklierlijden niet geïncludeerd, hoewel bij hen soms ook TSH-R-As positief zijn.	Patiënten met M. Graves	TSH-R-As	Geen	Sensitiviteit en specificiteit	- Se: 97,1% (2de generatie) en 97,4% (3de generatie). - Spe: 98,3% (2de generatie) en 99,2% (3de generatie). - Verschil tussen de generaties is klein dus zijn gelijkwaardig.

D'Aurizio F; 2021; Italië(18)	Narratieve review	- Geen systematische zoekopdracht. - Heterogeniteit in verschillende soorten van labometing.	Patiënten met vermoeden van M. Graves	TSH-receptor antistoffen	Andere soort labometing van de antistoffen	M. Graves	- Klinische Se 97,4%. - Klinische Spe 99,2%. - Bij negatieve antistoffen moet je een scintigrafie laten uitvoeren. - TBII is de meest accurate bepaling van de antistoffen.
Goichot B, Leenhardt L, Massart C et al.; 2018; Frankrijk (6)	Narratieve review	- Geen systematische zoekopdracht. - Focus op nationale gebruiken.	Patiënten met vermoeden van M. Graves	TSH-receptor antistoffen, anti-TPO-antistoffen, echografie en scintigrafie	Geen	M. Graves	- Als duidelijke M. Graves: geen technische onderzoeken nodig. - TSH-R-As: als onduidelijk of het Graves is, makkelijk bruikbaar en hoge performantie (Se, Spe en PPW quasi 100%). - Anti-TPO-As: bepalen bij - TSH-R-As, bijna altijd + bij auto-immune thyroïditis. - Echo: niet in de 1ste lijn, nuttig bij contra-indicatie voor scintigrafie of uitzonderingen. - Scintigrafie: bij vermoeden van andere etiologie of - TSH-R-As, niet als +. Cfr. 2016 ATA richtlijnen: scintigrafie bij kliniek van thyrotoxicose vermoedelijk niet door Graves, schildkliernoduli, toxisch adenoom of toxische multinodulaire goiter.
Walsh JP; 2016; Australië (10)	Narratieve review	Zoekopdracht niet gespecifieerd.	Patiënten met hyper-thyroïdie	Technische onderzoeken	Geen	Oorzaak van schildklier-probleem	- Belangrijk om de oorzaak van hyperthyroïdie te achterhalen voor je een therapie start. - Scintigrafie kan vaak helpen. - Echografie niet standaard doen (maakt geen onderscheid tussen M. Graves en thyroïditis, vaak vindt men noduli die niet relevant zijn).
Ito Y, Amino N, Miyauchi A; 2009; Japan(7)	Narratieve review	- Gedateerd. - Literatuur zoekopdracht niet systematisch en niet beschikbaar. - Combinatie van eigen data en data van andere instellingen.	Patiënt met thyrotoxicose	- TSH-R-As via TBII meting. - Echo doppler voor bepaling van schildklier bloed-doorstroming (TBF)	Geen	M. Graves of pijnloze thyroïditis	- TSH-R-As: + bij Graves bij 99-100% maar ook + bij pijnloze thyroïditis bij 6-15%. - TBF: bij Graves altijd > 4% en bij alle andere oorzaken van destructieve thyrotoxicose (pijnloze thyroïditis, postpartum thyroïditis of subacute thyroïditis) < 4%.

<table>
<tr><td>Paunkovic N, Paunkovic J; 2007; Servië(16)</td><td>Narratieve review</td><td>- Gedateerd.
- Geen systematische zoekopdracht.
- Ook niet-gepubliceerde data gebruikt.
- Ook gebruik van eigen studies.</td><td>Patiënten met vermoeden van M. Graves</td><td>TSH-R-As.</td><td>Geen</td><td>Sensitiviteit en specificiteit</td><td>- TSH-R-As: bij pTBII Se 80% en Spe 100%, bij hTBII Se 98% en Spe 100%.
- Bij negatieve TSH-R-As: herhalen via andere/dezelfde meetmethode.</td></tr>
<tr><td>Scappa-ticcio L, Trimboli P, Keller F; 2019; Italië, Zwitserland (21)</td><td>Retro-spectieve cohorte</td><td>- Alleen inclusie van patiënten met klachten van thyrotoxicose of bij abnormaal TSH.
- Veel meer patiënten met dan zonder M. Graves.
- Onderschatting van de accuraatheid van de echografie (niet-kwantitatieve beoordeling).
- Selectiebias (bepaalde patiënten met thyrotoxicose buiten beschouwing gelaten).</td><td>Patiënten met thyrotoxicose</td><td>- Bepaling van antistoffen: via TRAb of TSI.
- Echografie: thyroïd inferno aanwezig (toegenomen Doppler + homogene distributie).
- Scintigrafie (kwantitatief).</td><td>Scintigrafie (kwalitatief)</td><td>M. Graves of niet M. Graves</td><td><table><tr><th>Test</th><th>Sensitivity,% (95% CI)</th><th>Specificity,% (95% CI)</th></tr><tr><td>TRAb cut-off 0.7 IU/L Kryptor®</td><td>93 (85.4-97.4)</td><td>86.8 (71.9-95.5)</td></tr><tr><td>TSI cut-off 0.1 IU/L – Immulite®</td><td>94.2 (86.9-98.1)</td><td>84.2 (68.7-93.9)</td></tr><tr><td>US pattern 3</td><td>69.8</td><td>92.1</td></tr><tr><td>TcTU cut-off 1.3%</td><td>95.3 (88.5-98.7)</td><td>96.4 (81.6-99.4)</td></tr></table><table><tr><th>Test</th><th>Accuracy,%</th><th>PPV,%</th><th>NPV,%</th></tr><tr><td>TRAb cut-off 0.7 IU/L Kryptor®</td><td>91.1</td><td>94</td><td>84.6</td></tr><tr><td>TSI cut-off 0.1 IU/L – Immulite®</td><td>91.9</td><td>93.1</td><td>86.5</td></tr><tr><td>US pattern 3</td><td>76.6</td><td>95.2</td><td>57.5</td></tr><tr><td>TcTU cut-off 1.3%</td><td>95.6</td><td>98.7</td><td>87.0</td></tr></table>Scintigrafie gouden standaard, TRAb alternatief zodat je alleen scintigrafie doet als TRAb negatief is. Echografie minder accuraat doch hoge PPW bij thyroïd inferno. TSI niet nodig gezien TRAb evenwaardig is.</td></tr>
<tr><td>Croker EE, McGrath SA, Rowe CW; 2021; Australië (22)</td><td>Expert mening</td><td>Lage graad van evidentie</td><td>Niet vermeld</td><td>Scintigrafie en echografie</td><td>Geen</td><td>Hyperthyroïdie</td><td>- Scintigrafie bij negatieve antistoffen en diagnostische onzekerheid.
- Echografie is nutteloos.</td></tr>
<tr><td>Campbell K, Doogue M; 2012; Australië (23)</td><td>Expert mening</td><td>Lage graad van evidentie</td><td>Patiënten in de eerste lijn</td><td>Scintigrafie en echografie</td><td>Geen</td><td>Etiologie van de schildklier-stoornis</td><td>- Scintigrafie is nuttig als de etiologie van de hyperthyroïdie onduidelijk is.
- Echografie draagt niets bij tot het achterhalen van de etiologie.
- Verschillende antistoffen komen ook in de algemene gezonde bevolking voor.</td></tr>
</table>

Gebruikte afkortingen: AR = absoluut risico; CI = confidence interval; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HR = hazard ratio; hTBII = human recombinant TBII; LR+ = positieve likelihood ratio; LR- = negatieve likelihood ratio; M. Graves = morbus Graves; NNT = number needed tot treat; NPV = negative predictive value; OR = odds ratio; pTBII = porcine TBII; PPV = positive predictive value; PPW = positief predicitieve waarde; RR = relatief risico; Se = sensitiviteit; Spe = specificiteit; TBF = thyroid blood flow; TBII = thyroid binding inhibition immunoglobulin test; TcTU = ^{99m}Tc-pertechnetate uptake rate; TSH = thyroïd stimulerend hormoon; TSH-R-As = TSH-receptor antistoffen; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulins; TPO-As = thyroïdperoxidase antistoffen; TRAb = thyrotropin receptor antibodies en US = ultrasound.

Conclusie

Vraag 1

Het vermoeden van een schildklieraandoening op basis van klinische symptomen blijkt complex te zijn. Volgens de NHG-standaard zijn er nauwelijks specifieke tekenen en symptomen die de (huis)arts in de richting van een schildklierpathologie wijzen.(14) De review van Attia et al. benadrukt dat er weinig onderzoek is gevoerd naar dit onderwerp, waardoor de sensitiviteit van bepaalde symptomen mogelijk wordt onderschat. Zij suggereren een prospectieve studie uit te voeren om dat verder te onderzoeken. Wel is duidelijk dat er een correlatie bestaat tussen het aantal symptomen en de kans op de aanwezigheid van een schildklieraandoening: hoe meer symptomen, hoe groter de kans. Omgekeerd is de kans zeer laag als er geen enkel symptoom aanwezig is. Hoewel Attia et al. enkele likelihood ratio's vermelden, kunnen die niet zomaar worden overgenomen in de case report door de bias in hun review.(35)
Eveneens stellen Kalra et al. de Wayne's index voor als een bruikbaar instrument in de klinische praktijk. Zowel in hun review als in de secundaire literatuur is er echter geen degelijke validatie van die index te vinden.(12) Een soortgelijk verhaal geldt voor het onderzoek van Paunkovic; het originele artikel waarnaar wordt verwezen is online niet beschikbaar.(16)
Werhun et al. daarentegen, documenteren hun resultaten haarfijn, maar wijzen zelf ook op de aanzienlijke bias in hun onderzoek. Interessant is hun bevinding dat haarverlies, dat normaal gesproken wordt geassocieerd met hypothyroïdie, een sterke positief voorspellende waarde heeft voor hyperthyroïdie. Hetzelfde geldt voor gewichtstoename. Zij suggereren meer te testen om meer schildklieraandoeningen te ontdekken, wat de discussie over screening opnieuw aanwakkert.(28)

Vraag 2

De NHG-standaard is de enige bron gericht op huisartsgeneeskunde met een hoge graad van evidentie, maar zoals eerder vermeld, is er toch enige bias aanwezig. Volgens die standaard wordt aanbevolen om TSH te bepalen bij onbegrepen klachten, een echografie alleen uit te voeren bij struma en een scintigrafie uitsluitend in de tweede lijn te plaatsen. Ze stellen dat er geen mogelijkheid is op de ziekte van Graves als de TSH-receptor antistoffen negatief zijn.(14) Hoewel TSH-receptor antistoffen diagnostisch zeer betrouwbaar zijn voor de ziekte van Graves(6,15,17,18), zijn ze niet 100% accuraat.(16) Bovendien kunnen deze antistoffen ook voorkomen in de gezonde algemene bevolking.(23) De review van Ito et al. stelt dat deze antistoffen positief zijn bij 6-15% van de patiënten met pijnloze thyroïditis. Zoals hierboven aangegeven, is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen die twee pathologieën.(7) De meeste studies concluderen wel een *sterke* aantonende (LR+ van 49) en uitsluitende kracht (1/LR- van 33).(15–18) Alleen schat de narratieve review van Scappaticcio die beide louter *goed* dan wel *sterk* in (LR+ van 7 en 1/LR- van 12), al weten we dat die studie van minder goede kwaliteit is.(21)

Over het gebruik van echografie heerst veel discussie. Er is zowel heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken als variatie in wat men precies onderzoekt met de echografie. De richtlijn van Hoang et al. stelt dat echografie nuttig kan zijn.(20) Volgens Peng et al. leidt meting van de bloeddoorstroming tot een goede specificiteit, maar slechts matige sensitiviteit.(19)
Die conclusie wordt ook ondersteund door studies van andere auteurs.(7,21) Daarom stellen sommige onderzoekers voor om een echografie niet standaard uit te voeren bij de diagnostische work-up van hyperthyroïdie.(6,10,22,23)
Wat scintigrafie betreft, beschouwen meerdere auteurs dit onderzoek als de gouden standaard.(10,20,21) Het wordt vaak aanbevolen als de TSH-receptor antistoffen negatief zijn(6,18,21,22) of als de etiologie van hyperthyroïdie onduidelijk is.(23) Volgens de ATA-richtlijnen van 2016, die door Goichot et al. worden aangehaald, voer je een scintigrafie het beste uit bij klinische tekenen van thyrotoxicose die vermoedelijk niet worden veroorzaakt door de ziekte van Graves, schildkliernoduli, toxisch adenoom of toxisch multinodulair struma.(6)

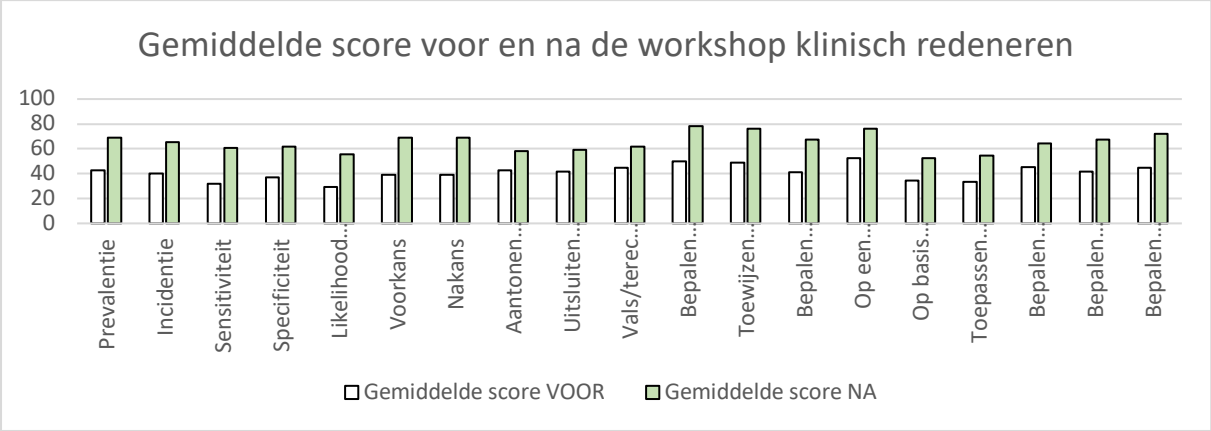
Antwoord op de klinische vraag

Deze literatuurstudie concludeert dat er geen individuele tekenen of symptomen bestaan die de huisarts direct op het spoor van een schildklierstoornis kunnen brengen. Er is onvoldoende onderzoek van goede kwaliteit naar het onderwerp verricht. Wel kunnen we besluiten dat de kans op een schildklierstoornis groter wordt naarmate er meer tekenen aanwezig zijn.
Wat technische onderzoeken betreft, is het bepalen van de TSH-receptor antistoffen een goede eerste stap wanneer men een afwijkend TSH en T4 vindt. Men mag echter geen absolute conclusies trekken als deze antistoffen negatief zijn; in dat geval is aanvullend onderzoek, zoals een scintigrafie, aangewezen. Een echografie dient niet standaard onderdeel te zijn van de diagnostische work-up.

LOK klinisch redeneren

Als derde luik van deze masterproef gaf ik een LOK (lokale kwaliteitsgroep) omtrent klinisch redeneren. Het doel daarvan was om de kwaliteit van het recent ontwikkeld LOK-pakket rond het onderwerp te beoordelen.
Die beoordeling werd uitgevoerd aan de hand van een 'self-efficacy vragenlijst' die de deelnemers voor en na de LOK gevraagd werden in te vullen. Self-efficacy wordt hierbij gedefinieerd als het geloof van een individu in zijn vermogen om te handelen op de manier die nodig is om specifieke doelen te bereiken.(36)
Voor alle studenten huisartsgeneeskunde die startten in het academiejaar 2022-2023 was het mogelijk om voor hun masterthesis te kiezen voor een 'Case report Klinisch redeneren'. In totaal kozen zestien studenten uit de verschillende Vlaamse universiteiten voor dat type thesis. Alle studenten werden interuniversitair begeleid en volgden dezelfde methodologie (zij het wel met eigen case report en literatuurstudie). Elke student gebruikte dezelfde self-efficacy vragenlijst om de deelnemers aan de LOK-vergadering te evalueren. Die self-efficacy vragenlijst was ontworpen op basis van de principes gerapporteerd door Bandura et al. en zal in de toekomst ook verder gebruikt worden bij thesissen van het type 'Case report Klinisch redeneren'.(37)
De vragenlijsten werden nadien verder getest door elke individuele student met een itemanalyse. Nadien zullen de vragenlijsten afgenomen door alle zestien studenten in het pilootproject voor dit type thesis samengebracht en getest worden met een gecombineerde item- en factoranalyse, zodat eventueel het aantal items kan verminderd worden en de interne consistentie van de vragenlijst getest kan worden. De validiteit en bruikbaarheid van de vragenlijst zal getest worden aan de hand van de associatie tussen de self-efficacy metingen op baseline en de klinische ervaring van de respondenten (wat ook kort anoniem bevraagd werd in de vragenlijsten).
Voor de LOK werd er vooraf goedkeuring bekomen bij de ethische commissie (cfr. infra).
De LOK die ik gaf vond plaats op donderdag 6 maart 2025. De elf deelnemende artsen werden vooraf ingelicht aan de hand van een informatiebrief. Voor de start werden er op anonieme wijze kort enkele algemene gegevens verzameld (o.a. ervaring en reeds gevolgde opleidingen) en werd ook de eerste self-efficacy vragenlijst afgenomen. Daarin werden de artsen anoniem bevraagd hoe vertrouwd ze zijn met het toepassen van bepaalde begrippen van klinisch redeneren op dat moment, via een schaal van 0 tot 100.
Nadien lichtte ik kort enkele begrippen theoretisch toe. Vervolgens paste ik die begrippen toe aan de hand van een fictieve casus omtrent een 84-jarige man met pijn op de borstkas. Interactie met de deelnemers werd herhaaldelijk gezocht, met wisselend succes. De doelstelling van die casus was of we als huisarts de werkhypothese 'acuut myocardinfarct' konden bevestigen dan wel uitsluiten. Ik kreeg de indruk dat die casus herkenbaar en begrijpelijk was voor de groep. Vooral met het intuïtief bepalen van de voorkans merkte ik veel weerstand en discussie van de groep op. Een andere conclusie die ik kon trekken, was het feit dat hun intuïtieve besluit van de casus (zijnde dat een ECG geen meerwaarde had) overeenkwam met de analytische manier van redeneren die ik hun probeerde aan te leren. Ik merkte ook op dat de jongere artsen van de groep sneller vertrouwd geraakten met de algemene principes zoals het diagnostisch landschap, in vergelijking met de meer ervaren en oudere artsen.
Vervolgens presenteerde ik mijn eigen case report. Die werd positief onthaald. Ik merkte vooral op dat het diagnostisch landschap omtrent hyperthyroïdie een zekere uitdaging vormde. Veel artsen hadden namelijk nog nooit gehoord van de uiteindelijke diagnose (stille thyroïditis).
Ten slotte, werd de self-efficacy vragenlijst opnieuw afgenomen bij de deelnemers.

Gebaseerd op de scores van de vragenlijsten, zien we op onderstaande figuur een toename in de mate waarop de huisartsen vertrouwd zijn met de begrippen na het volgen van de LOK. Uiteraard bevat de LOK-groep te weinig deelnemers om sterke conclusies te trekken, doch zien we een trend tot toename van het klinisch redeneervermogen.
Het geven van een LOK als student bracht een zekere mate van onwennigheid en stress met zich mee. Anderzijds, merkte ik wel dat ik daar vertrouwd mee was geraakt, vermoedelijk doordat ik me meerdere jaren met het onderwerp bezighield (via het maken van de masterproef alsook het volgen van verschillende workshops en zelfstudie op basis van de beschikbare literatuur).



Figuur: *gemiddelde scores van de self-efficacy vragenlijsten.*
Deze figuur geeft de gemiddelde scores weer van de self-efficacy vragenlijsten van de deelnemers van mijn LOK-groep. De scores zijn gesorteerd per bevraagd begrip (X-as) en zijn opgedeeld in de score vóór (wit) en ná de LOK afgenomen (groen). De scores gaan van 0 tot 100 (Y-as). Bij een score van 0 voelden de deelnemer zich helemaal niet in staat om het begrip in de klinische praktijk toe te passen. Bij een score van 100 voelde hij/zij zich volledig in staat om het toe te passen in de klinische praktijk.

Addendum: goedkeuring ethische commissie

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP028048
Uw kenmerk: Masterproef studie: Case report klinisch redeneren
Leuven, 14-03-2025

GEEN BEZWAAR BRIEF

Geachte Professor Professor Bert Vaes
Geachte Tibo Fruyt

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven bevestigt hierbij dat er geen bezwaren zijn tegen het uitvoeren van de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 14-03-2025

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering.

De case gaat over hyperthyreoïdie en stamt van de eerste stageperiode van de student. De data van de betreffende patiënt werden reeds, weliswaar volledig zonder naamsgegevens, verzameld met toestemming van de praktijkopleider. De informatiebrief is in orde. Voordat de vragenlijst afgenomen wordt zal deze in een amendement toegevoegd worden aan de studie. Er zijn geen bezwaren.

EC Onderzoek heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. EC wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Deze geen bezwaar brief betreft de indiening van 13-03-2025 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de Onderwijs-Begeleidings-Commissie (OBC) die de initiële studie heeft geëvalueerd.

EC bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

EC bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

---

Aandachtspunten (indien van toepassing)

EC benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. EC benadrukt tevens dat de hoofdonderzoeker/promotor verantwoordelijk is voor de uitvoering van het projectvoorstel in overeenstemming met de van toepassing zijnde wetten en voorschriften, waaronder, maar niet beperkt tot, de EU-verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming), de Belgische wet betreffende de rechten van patiënten van 22/8/2002, en het beleid van de instelling waar het onderzoek zal worden uitgevoerd.

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Dit advies van EC houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk.

Bovendien dient u als hoofdonderzoeker erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zaan EC moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Literatuur

1. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2301–9. doi:10.1210/jc.2017-00166
2. Bjørndal MM, Wilhelmsen KS, Lu T, Jorde R. Prevalence and causes of undiagnosed hyperthyroidism in an adult healthy population. The Tromsø study. J Endocrinol Invest. 2008;31(10):856–60. doi:10.1007/BF03346431
3. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med. 2015;162(1):35–45. doi:10.7326/M14-1456
4. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(4):282–98. doi:10.1016/S2213-8587(23)00005-0
5. de Vries H, Fechter M, Koehoorn J, Claessen F, de Haan M. Moeheid. Huisarts en Wetenschap. 2002;45(1):27–31.
6. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, et al. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(6):608–17. doi:10.1016/j.ando.2018.08.002
7. Ito Y, Amino N, Miyauchi A. Thyroid ultrasonography. World J Surg. 2010;34(6):1171–80. doi:10.1007/s00268-009-0211-3
8. Sakiyama R. Silent Thyroiditis. J Fam Pract. 1986;23(4):367–9. doi:10.1001/archinte.1983.00350110208046
9. Wang Y, Sun Y, Yang B, Wang Q, Kuang H. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. Neuropeptides. 2023;97(November 2022):102308. doi:10.1016/j.npep.2022.102308
10. Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. Med J Aust. 2016;205(4):179–84. doi:10.5694/mja16.00545
11. Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde. Intego-databank [Internet]. Leuven. 2023 [geciteerd 24 november 2024]. Beschikbaar op: https://www.intego.be/resultaten/tool
12. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:89–94. doi:10.4103/2230-8210.83332
13. Naraintran S, Sandeep Kumar David S, Raveendran K, Eashwara Pillai BK. Accuracy of Wayne's criteria in diagnosing hyperthyroidism: a prospective study in south Kerala, India. Int Surg J. 2018;5(4):1267–70. doi:10.18203/2349-2902.isj20181056
14. van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius E, et al. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen. NHG. 2013;2:1–88.
15. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2012;12(2):107–13. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.003
16. Paunkovic N, Paunkovic J. The diagnostic criteria of Graves' disease and especially the thyrotropin receptor antibody: Our own experience. Hell J Nucl Med. 2007;10(2):89–94.
17. Lytton SD, Schlüter A, Banga PJ. Functional diagnostics for thyrotropin hormone receptor autoantibodies: bioassays prevail over binding assays. Front Biosci - Landmark. 2018;23(11):2028–43. doi:10.2741/4687

18. D'Aurizio F. The role of laboratory medicine in the diagnosis of the hyperthyroidism. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021;65(2):91–101. doi:10.23736/S1824-4785.21.03344-6
19. Peng X, Wu S, Bie C, et al. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: A diagnostic meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):1–7. doi:10.1186/s12902-019-0388-x
20. Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Thyroid Disease. J Am Coll Radiol. 2019;16(5):S300–14. doi:10.1016/j.jacr.2019.02.004
21. Scappaticcio L, Trimboli P, Keller F, et al. Diagnostic testing for Graves' or non-Graves' hyperthyroidism: A comparison of two thyrotropin receptor antibody immunoassays with thyroid scintigraphy and ultrasonography. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(2):169–78. doi:10.1111/cen.14130
22. Croker EE, McGrath SA, Rowe CW. Thyroid disease: Using diagnostic tools effectively. Aust J Gen Pract. 2021;50(1–2):16–21. doi:10.31128/AJGP-10-20-5693
23. Campbell K, Doogue M. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis. Aust Fam Physician. 2012;41(8):564–72.
24. Van den Ende J. Klinisch redeneren: van model naar competentie. 2022. 163 p.
25. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling Laboratoriumtests door Huisartsen. Huisarts Nu. 2012;40:S1–55.
26. Auerbach M, DeLoughery TG. Causes and Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency anemia in adults. UpToDate. 2024;
27. Mehta A. Iron deficiency anaemia. BMJ Best Pract. 2022; doi:10.1016/j.paed.2017.08.004
28. Werhun A, Hamilton W. Thyroid function testing in primary care: Overused and under-evidenced? A study examining which clinical features correspond to an abnormal thyroid function result. Fam Pract. 2015;32(2):187–91. doi:10.1093/fampra/cmv010
29. Wang HJ, Yeh JW, Chang YF, Wu JS, Yang CC. Comorbid laboratory abnormalities in female pattern hair loss patients. Dermatologica Sin. 2022;40(3):174–7. doi:10.4103/1027-8117.357357
30. Chen X, Zhou Y, Zhou M, Yin Q, Wang S. Diagnostic values of free triiodothyronine and free thyroxine and the ratio of free triiodothyronine to free thyroxine in thyrotoxicosis. Int J Endocrinol. 2018;2018:1–8. doi:10.1155/2018/4836736
31. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, et al. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. Endocr J. 2005;52(5):537–42. doi:10.1507/endocrj.52.537
32. Zaiden R. Assessment of anaemia. BMJ Best Pract. 2024;
33. Bouma M, Burgers J, Drost B, et al. NHG-Standaard Anemie. NHG. 2024;2.2:1–57.
34. Teelucksingh S, Motilal MS, Bailey H, et al. Management of thyrotoxicosis among general practitioners in Trinidad compared with 2016 American Thyroid Association guidelines for hyperthyroidism. Endocr Pract. 2019;25(7):657–62. doi:10.4158/EP-2018-0544
35. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systematic review. Arch Intern Med. 1999;159(7):658–65. doi:10.1001/archinte.159.7.658
36. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. Psychol Rev. 1977;84(2):191–215. doi:10.1016/0146-6402(78)90002-4
37. Bandura A. Guide for constructing self-efficacy scales. Self-efficacy beliefs Adolesc. 2006;307–37.