

# Totstandkoming en methoden

## NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (M31)

Versie 3.0, maart 2025

© Nederlands Huisartsen Genootschap,  
Cluster Richtlijnontwikkeling



# Inhoudsopgave

|                                                                                                  |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1 Samenstelling werkgroep</b>                                                                 | <b>3</b> |
| <b>2 Inleiding</b>                                                                               | <b>4</b> |
| 2.1 Doel van de standaard                                                                        | 4        |
| 2.2 Afbakening van het onderwerp                                                                 | 4        |
| 2.3 Werkwijze                                                                                    | 4        |
| 2.4 Gebruikers van de richtlijn                                                                  | 4        |
| 2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties                                              | 4        |
| 2.6 Presentatie                                                                                  | 4        |
| 2.7 Implementatie                                                                                | 4        |
| 2.8 Juridische status van richtlijnen                                                            | 4        |
| 2.9 Belangenverstrengeling                                                                       | 5        |
| 2.10 Financiering                                                                                | 5        |
| <b>3 Methoden</b>                                                                                | <b>6</b> |
| 3.1 Voorbereidingsfase                                                                           | 6        |
| 3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE                                                 | 6        |
| 3.3 Ontwikkelingsfase – overig                                                                   | 8        |
| 3.4 Commentaar- en autorisatiefase                                                               | 9        |
| 3.5 Procedure voor herziening                                                                    | 9        |
| Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen | 10       |
| Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen                                          | 11       |
| Bijlage 3 Uitgangsvragen                                                                         | 12       |
| Bijlage 4 Zoekstrategieën                                                                        | 13       |
| Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag                                                     | 18       |
| Bijlage 6 Uitgesloten artikelen na full-tekst beoordeling                                        | 22       |
| Bijlage 7 Samenvatting onderzoekskarakteristieken                                                | 24       |

## 1 Samenstelling werkgroep

| Werkgroeplid*                               | Functie                                               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Dr. E. (Esther) Bloem                       | SchildklierNL, vrijwilligerscoördinator               |
| Dr. G. (Gijs) Elshout                       | Huisarts                                              |
| R. (Ruben) te Grotenhuis                    | Huisarts                                              |
| Dr. S.R. (Stan) Ursem                       | HAIO                                                  |
| R. (Rob) van der Spruit                     | Huisarts                                              |
| M.N.E. (Marieke) Verlaan-Snieders           | Huisarts                                              |
| <b>NHG</b>                                  |                                                       |
| Dr. M. (Margriet) Bouma tot februari 2024   | Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts (np) |
| Dr. Tj. (Tjerk) Wiersma vanaf februari 2024 | Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts      |
| Dr. M.C. (Marloes) Minnaard                 | Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts             |
| Dr. A.E. (Annemiek) Schep - Akkerman        | Wetenschappelijk medewerker, epidemioloog             |

\* Op alfabetische volgorde

Dr. R.F.A. Tummers-de Lind van Wijngaarden, internist-endocrinoloog, voorzitter Schildkliercentrum Zuyd, namens NIV/NVE heeft meegelezen en commentaar geleverd.

De volgende NHG-medewerkers hebben de werkgroep ondersteund:

- L. (Lia) Boelman, adviseur LESA-lab, cluster Richtlijnontwikkeling
- L. (Laura) Boerboom, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling
- I. (Irene) Bos, wetenschappelijk medewerker farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- C.D.M. (Carolien) Hooymans, wetenschappelijk medewerker farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- G. (Gerda) van der Weele, adviseur patiëntenperspectief, cluster Richtlijnontwikkeling
- A. (Angélique) van Kommer, projectondersteuner, cluster Richtlijnontwikkeling
- D. (Denise) Bekker, projectondersteuner, cluster Richtlijnontwikkeling

## 2 Inleiding

### 2.1 Doel van de standaard

Deze standaard geeft aanbevelingen voor de huisarts voor de diagnostiek van schildklierandoeningen en behandeling van patiënten met hypothyreoïdie binnen de huisartsenpraktijk.

### 2.2 Afbakening van het onderwerp

Zie voor de afbakening van het onderwerp de paragrafen 'scope' en 'buiten de scope' in de tekst van de standaard.

### 2.3 Werkwijze

#### **Versie 3.0**

De herziening van deze standaard is gestart in november 2022; in 5 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een conceptstandaard op. Marloes Minnaard, wetenschappelijk medewerker begeleidde de werkgroep en schreef conceptteksten. Annemiek Schep-Akkerman, epidemioloog vatte het bewijs systematisch samen en bereidde de conceptaanbevelingen voor ter bespreking tijdens de werkgroepbijeenkomsten, in nauwe samenspraak met de leden van de werkgroep. Margriet Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker tot februari 2024. Zij werd daarna opgevolgd door Tjerk Wiersma.

### 2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

### 2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties

Bij de herziening van deze standaard waren verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen betrokken. Zie voor de betrokken organisaties bij de knelpunteninventarisatie en de commentaarroude **bijlage 1**.

### 2.6 Presentatie

De richtlijn kent een digitale modulaire presentatie met als doel toekomstige gedeeltelijke herzieningen te vereenvoudigen.

### 2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling heeft de werkgroep rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij heeft de werkgroep expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

### 2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer zorgverleners van deze richtlijn afwijken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, en waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Bij deze richtlijn hoort een [disclaimer](#).

## **2.9 Belangenverstrengeling**

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Zie **bijlage 2** voor een samenvattend overzicht. De volledige belangenverklaringen zijn op te vragen via het Kenniscentrum van het NHG ([contactcentrum@nhg.org](mailto:contactcentrum@nhg.org)).

## **2.10 Financiering**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd, met aanvullende financiering van ZonMw.

## 3 Methoden

Deze standaard is ontwikkeld volgens de *Handleiding Ontwikkelen van NHG-richtlijnen*. De verkorte versie hiervan is te vinden op [Totstandkoming NHG-Standaarden | NHG-Richtlijnen](#).

### 3.1 Voorbereidingsfase

#### *Knelpuntenanalyse*

Bij de start van het traject hebben de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) en de leden van de huidige werkgroep knelpunten ingebracht. Ook zijn de commentaren en knelpunten meegenomen die sinds de publicatie van de vorige versie zijn de ingezonden. Er is daarnaast een enquête uitgezet onder (praktiserende) NHG-werknemers (respons: n = 8) en oud-werkgroepleden van de vorige NHG-Standaard. Het doel van deze enquête is om factoren voor de acceptatie en invoering van de vorige standaard te achterhalen die mogelijk een belemmerende rol spelen bij de toekomstige implementatie van de herziene standaard. Daarnaast zijn knelpunten geïnventariseerd bij voor het onderwerp relevante wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen; zie voor een overzicht hiervan **bijlage 1**. De lijst met knelpunten is vervolgens gerubriceerd en geprioriteerd.

#### *Opstellen van uitgangsvragen*

De werkgroep heeft aan het begin van het traject besloten welke uitgangsvragen met de GRADE-methodiek beantwoord worden. Dit betreft vooral de onderdelen diagnostische en therapeutische interventies. Deze uitgangsvragen zijn geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patient, intervention, control, outcome*). Aan het begin van het traject heeft de werkgroep per uitgangsvraag de patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. Deze uitkomstmaten zijn vervolgens geprioriteerd: ze werden gelabeld als cruciaal, belangrijk en niet-belangrijk aan de hand van een scoresysteem. Een overzicht van de uitgangsvragen, inclusief de geprioriteerde uitkomstmaten, is opgenomen in **bijlage 3**.

### 3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE

#### *Zoekstrategie en selectie van literatuur*

Voor elke uitgangsvraag voerde een medisch informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie **bijlage 4** voor de zoekstrategieën per uitgangsvraag. De gevonden literatuur is gescreend op basis van titel en abstract. De meest relevante literatuur werd geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA-stroomdiagrammen, zie **bijlage 5**. In **bijlage 6** zijn de artikelen weergegeven die zijn uitgesloten na beoordeling van de volledige tekst, met de redenen voor exclusie. In eerste instantie zijn systematische reviews (SR's) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen; daarna werd naar individuele onderzoeken gekeken, waarbij werd gefilterd op methodologie (bijvoorbeeld RCT's bij interventievragen). De kwaliteit van de SR's of van de evidence-samenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de [AMSTAR-criteria](#); alleen SR's die aan enkele minimale eisen voldeden (componenten PICO beschreven; PICO aansluitend bij uitgangsvraag; systematische search uitgevoerd; geïncludeerde artikelen beschreven; recente zoekdatum) werden gebruikt. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, zijn aanvullend individuele onderzoeken van na de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR gescreend.

#### *Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs*

Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd de samenvatting van het wetenschappelijk bewijs uit deze SR gebruikt. Anders werden de resultaten van individuele primaire onderzoeken samengevat, zie **bijlage 7**. Voor geen van de uitgangsvragen heeft de epidemioloog de resultaten van individuele onderzoeken gepoold met behulp van Review Manager of R (dus **bijlage 8** en **bijlage 9** zijn niet van toepassing).

### Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken per uitkomstmaat. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent 4 niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe (zie **tabel 1**).

**Tabel 1. Definitie kwaliteit van bewijs**

| Kwaliteit | Interpretatie                                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoog      | Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.                                                                       |
| Redelijk  | Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt. |
| Laag      | Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.                                                           |
| Zeer laag | We zijn onzeker over het werkelijke effect.                                                                                                         |

Bij het beoordelen van het verschil in effecten tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Daarvoor wordt bij voorkeur gelet op absolute verschillen (indien deze gegevens beschikbaar zijn). De NHG-werkgroep heeft per uitkomstmaat bepaald wat de grens voor een klinisch relevant verschil (voor- of nadeel) is.

Specifiek per uitkomstmaat:

- Klachtenreductie aan de hand van ThyPRO (schaal 0-100): een verschil van 6,3 – 14,3 punten is klinisch relevant (Nordqvist 2021).
- Cardiovasculaire events: een verschil van 10-20 personen op 1000 is een klinisch relevant verschil.
- Sterfte: een verschil van 10-20 personen op 1000 is een klinisch relevant verschil.

Als dit niet mogelijk was, ging de werkgroep uit van de door GRADE voorgestelde standaardgrenzen van een *Minimally Important Difference* (MID) van 0,5 SMD voor continue uitkomstmaten en 25% relatieve risicoreductie (RRR) (dat correspondeert met een RR van 0,8 of 1,25) voor dichotome uitkomstmaten, naast een verandering van 20% op de totale score van een vragenlijst.

### Van bewijs naar aanbeveling

Na de samenvatting en beoordeling van het wetenschappelijk bewijs volgt de vertaling van de resultaten naar aanbevelingen voor de praktijk, ofwel de zogenoemde vertaalslag 'Van bewijs naar aanbeveling'. Ook praktische en contextuele factoren spelen een rol, om tot goed toepasbare aanbevelingen te komen. De volgende 6 factoren komen hierbij aan de orde:

- Voor- en nadelen
- Kwaliteit van bewijs
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten (NB De werkgroep heeft geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan)
- Aanvaardbaarheid
- Haalbaarheid

GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling (zie tabel 2). De hierboven genoemde factoren bepalen of een aanbeveling sterk of zwak wordt geformuleerd.

**Tabel 2. Voorkeursformuleringen aanbevelingen op basis van GRADE**

| Gradering aanbeveling | Betekenis                                                                                                                                                                                        | Voorkeursformulering                                               |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| STERK VOOR            | De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten.<br>Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.                                     | We bevelen [interventie] aan.                                      |
| ZWAK VOOR             | De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.<br>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.      | Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.              |
| NEUTRAAL              | ...                                                                                                                                                                                              |                                                                    |
| ZWAK TEGEN            | De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.<br>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen. | Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen. |
| STERK TEGEN           | De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten.<br>Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.                                | We bevelen [interventie] niet aan.                                 |

#### *Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen*

De epidemioloog uit de werkgroep heeft de literatuur samengevat en beoordeeld; vervolgens werd in samenwerking met een inhoudelijk deskundig werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die de werkgroep uit de literatuur trok, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Het verantwoordelijke werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

### **3.3 Ontwikkelingsfase – overig**

#### *Niet-GRADE-onderdelen*

Soms wordt ervoor gekozen een uitgangsvraag niet te beantwoorden met GRADE, omdat de interventie niet voldoende hoog werd geprioriteerd. Ook zijn sommige onderdelen niet gebaseerd op een gestructureerde uitgangsvraag. Dit is vaak het geval in het hoofdstuk achtergronden (paragraaf epidemiologie, etiologie, pathofysiologie en prognose). Er is soms wel een systematische zoekactie uitgevoerd. Er vond geen systematische selectie, beoordeling en gradering van de evidence plaats, maar de literatuur is narratief beschreven.

Daarnaast geven we in de hoofdttekst ook praktische adviezen die niet allemaal worden onderbouwd (in een detail), zoals de paragrafen anamnese, lichamelijk onderzoek, evaluatie, controles en verwijzingen. Deze en alle overige tekstgedeelten in de hoofdttekst (zonder een gekoppeld detail) zijn – na discussie door de werkgroep – op basis van consensus tot stand gekomen.

Daarnaast werd een deel van de details niet inhoudelijk herzien, maar alleen geredigeerd.



### *Patiëntenperspectief*

Om de waarden en voorkeuren van patiënten te vertegenwoordigen en knelpunten rondom de zorg van schildklierpatiënten te signaleren was een patiëntvertegenwoordiger van de SON lid van de werkgroep. Bij alle onderdelen van het opstellen van de Standaard heeft zij meegelezen en gediscussieerd.

Op de NHG-publiekssite [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl) staan teksten die ontleend zijn aan de standaard en bedoeld zijn als de patiëntversie van de standaard.

### *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van de standaard werd ook duidelijk waar de kennislacunes zitten rond het onderwerp van de standaard. Aan het eind van het traject selecteerde de werkgroep 5 kennislacunes. Deze kennislacunes zijn gepubliceerd op [Lacunes & onderzoeken | NHG-Richtlijnen](#). Door onderzoek ingevulde kennislacunes kunnen bij een toekomstige herziening van de standaard worden meegenomen als onderbouwing voor de aanbevelingen.

### **3.4 Commentaar- en autorisatiefase**

In maart/april 2024 vond de externe commentaarronde plaats. De conceptstandaard werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Twee leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde de standaard beoordeeld. Vanuit de NHG-leden gaven 5 huisartsen commentaar op de standaard.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 18 september 2024 geautoriseerd.

### **3.5 Procedure voor herziening**

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2029 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

## Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen

De volgende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen zijn benaderd tijdens de knelpunteninventarisatie en/of commentaarronde of op een andere manier betrokken bij het ontwikkelen van de standaard. Vermelding betekent niet dat de vereniging/organisatie de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

### Reacties per vereniging (ja = benaderd, - = niet benaderd)

| Benaderde organisaties                                                                                            | Knelpunten-inventarisatie | Commentaarronde |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| <b>Organisaties die standaard door NHG worden benaderd (alfabetische volgorde)</b>                                |                           |                 |
| College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)                                                                  | -                         | Ja              |
| Domus Medica, België                                                                                              | -                         | Ja              |
| ExpertDoc BV                                                                                                      | -                         | Ja              |
| Netwerk Transmurale Samenwerking Nederland (NTSN)                                                                 | Ja                        | Ja              |
| Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)                                                                       | Ja                        | Ja              |
| Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) - Geneesmiddel Informatie Centrum (GIC) | Ja                        | Ja              |
| Medische Vakcommissie NVvPO                                                                                       | -                         | Ja              |
| Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)                                                                          | Ja                        | Ja              |
| Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)                                                                        | Ja                        | Ja              |
| Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)                                                | -                         | Ja              |
| Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)                                                                      | Ja                        | Ja              |
| Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)                                    | Ja                        | Ja              |
| NHG, NHG-Adviesraad Standaarden (NAS)                                                                             | -                         | Ja              |
| NHG, redacteur Huisarts & Wetenschap (H&W)                                                                        | -                         | Ja              |
| Patiëntenfederatie Nederland                                                                                      | Ja                        | Ja              |
| Pharos                                                                                                            | Ja                        | Ja              |
| Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)                                                                       | Ja                        | Ja              |
| Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)                                                      | Ja                        | Ja              |
| Verenso, specialisten in ouderengeneeskunde                                                                       | Ja                        | Ja              |
| Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)                                                                  | Ja                        | Ja              |
| Zorginstituut Nederland (ZiNL)                                                                                    | Ja                        | Ja              |
| Zorgverzekeraars Nederland (ZN)                                                                                   | Ja                        | Ja              |
|                                                                                                                   |                           |                 |
| <b>Organisaties specifiek voor het onderwerp (alfabetische volgorde):</b>                                         |                           |                 |
| Bijwerkingencentrum Lareb                                                                                         | Ja                        | Ja              |
| Collectief voor Diversiteit en Inclusie in de Nederlandse Geneeskunde (CODING)                                    | -                         | Ja              |
| Expertisecentrum pharmacotherapie bij ouderen (Ephor)                                                             | -                         | Ja              |
| Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)                                                      | Ja                        | Ja              |
| Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)                                                                     | Ja                        | Ja              |
| SchildklierNL                                                                                                     | Ja                        | Ja              |
| Schildkliernetwerk.nl                                                                                             | Ja                        | Ja              |
| VvAA                                                                                                              | -                         | Ja              |

## Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen

| Werk-groepid             | Functie                                                                                                           | Nevenfuncties/-werkzaamheden                                                                                                                                             | (Mogelijke) belangen <sup>#</sup> | Getekend op | Actie |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------|
| Esther Bloem             | - Vrijwilligerscoördinator SchildklierNL<br>- Wetenschappelijk onderzoeker                                        | - Bestuurslid EAGE<br>- Chair Near Surface Geoscience Circle-EAGE<br>- Member of Scientific Panel Plant Protection Products                                              |                                   | April 2024  | Geen  |
| Gijs Elshout             | - Huisarts, Huisartsenpraktijk Elshout en De Vos<br>- Universitairdocent Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde |                                                                                                                                                                          |                                   | Maart 2024  | Geen  |
| Ruben te Grotenhuis      | - Waarnemend huisarts bij verschillende huisartsenpraktijken                                                      | - Afgevaardigde bij de Beroepspensioenvereniging Huisartsen                                                                                                              |                                   | Maart 2024  | Geen  |
| Stan Ursem               | - Huisarts-in-opleiding<br>- Postdoc onderzoeker                                                                  |                                                                                                                                                                          |                                   | Maart 2024  | Geen  |
| Rob van der Spruit       | - Praktijkhoudend huisarts in Huisartsenpraktijk Stevenshof                                                       | - Kaderarts Palliatieve Zorg                                                                                                                                             |                                   | Maart 2024  | Geen  |
| Marieke Verlaan-Snieders | - Huisarts, praktijk Verlaan                                                                                      | - CMIO Huisartsen Zuid-Kennemerland<br>- RvT Hilverzorg<br>- RvT Zorgspectrum<br>- RvC Bernhoven ziekenhuis<br>- Lid verenigingsraad NHG<br>- RvA Huisarts en Wetenschap |                                   | Maart 2024  | Geen  |
| <b>NHG</b>               |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                   |             |       |
| Margriet Bouma           | - Huisarts, Senior wetenschappelijk medewerker NHG                                                                | - Bestuurslid NVVC Connect                                                                                                                                               |                                   | Juni 2023   | Geen  |
| Tjerk Wiersma            | - Senior wetenschappelijk medewerker NHG                                                                          |                                                                                                                                                                          |                                   | April 2024  | Geen  |
| Marloes Minnaard         | - Huisarts, Wetenschappelijk medewerker NHG                                                                       | - Afdeling deskundigheidsbevordering/expertise-centrum MedTzorg                                                                                                          |                                   | April 2024  | Geen  |
| Annemiek Schep           | - Epidemioloog, Wetenschappelijk medewerker NHG                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                   | April 2024  | Geen  |

<sup>#</sup> Dit betreft: persoonlijke financiële belangen, persoonlijke relaties, extern gefinancierd onderzoek, intellectuele belangen of reputatie, overige belangen (zie voor de uitgebreide vragen de KNAW belangenverklaring). Een blanco cel in de tabel geeft aan dat de betreffende persoon geen van de genoemde belangen heeft.

### Bijlage 3 Uitgangsvragen

| Uitgangsvraag (PICO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Uitkomstmaten (O)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Diagnostiek</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| N.v.t                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Beleid</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>a. Is behandeling van volwassen patiënten met subklinische hypothyreoïdie (dat is een verhoogd TSH met normaal vrij T4) met klachten die zouden kunnen passen bij schildklierafwijkingen (onder andere vermoeidheid, toename van BMI, depressieve klachten) (vergeleken met niet behandelen) aan te bevelen?</p> <p>b. Is behandeling van kwetsbare ouderen met subklinische hypothyreoïdie (een verhoogd TSH met normaal vrij T4) met levothyroxine aan te bevelen (vergeleken met niet behandelen)?</p> | <p><b>Cruciaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klachtenreductie (schildklier-gerelateerd, inclusief depressie, vermoeidheid, Body Mass Index)</li> <li>• Kwaliteit van leven</li> <li>• Bijwerkingen</li> <li>• Cognitieve achteruitgang (<i>Populatie b</i>)</li> </ul> <p><b>Belangrijk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovasculaire events</li> <li>• Sterfte</li> </ul> |
| <p>Is een behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine met een vertraagd opbouwschema (ten opzichte van het reguliere opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Cruciaal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiale klachten</li> <li>• Schildklier-gerelateerde klachten</li> <li>• Ziekenhuisopname</li> <li>• Sterfte</li> </ul> <p><b>Belangrijk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwaliteit van leven</li> </ul>                                                                                                                         |

## Bijlage 4 Zoekstrategieën

Update alle searches dd 22-01-2024

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uitgangsvraag | <p><b>a. Is behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij volwassen patiënten met klachten die zouden kunnen passen bij schildklierafwijkingen (onder andere vermoeidheid, toename van BMI, depressieve klachten) (vergeleken met niet behandelen) aan te bevelen?</b></p> <p><b>b. Is behandeling van kwetsbare ouderen met een verhoogd TSH (met normaal T4) met levothyroxine aan te bevelen (vergeleken met niet behandelen)? - SR's</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Zoekdatum     | 08-02-2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Database      | PubMed (154 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zoektermen    | <p>((subclinical [tiab]) AND ("Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroidism*[tiab] OR thyroid stimulating hormone deficienc* [tiab] OR TSH deficienc* [tiab]) AND ("Thyroxine"[Mesh] OR thyroxin* [tiab] OR levothyroxin* [tiab] OR thyrox [tiab] OR tiroxina [tiab] OR unithroid [tiab] OR eferox [tiab] OR eltroxin* [tiab] OR euthyrox [tiab] OR eutirox [tiab] OR L-thyrox* [tiab] OR levoxine [tiab] OR levoxyl [tiab] OR levothyrox* [tiab] OR levo-t [tiab] OR levothroid [tiab] OR novothyral [tiab] OR dexnon [tiab] OR Synthroid [tiab] OR levothyroid [tiab] OR "Thyroid Hormones"[Mesh] OR thyroid hormone* [tiab] OR calcitonin [tiab] OR Dextrothyroxine [tiab] OR Diiodotyrosine [tiab] OR Monoiodotyrosine [tiab] OR Thyronine* [tiab] OR Diiodothyronine* [tiab] OR Triiodothyronine* [tiab])) AND ( "2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND (dutch[la] OR english[la]) NOT ("case reports"[pt] OR letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR syntheses*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab])))) OR metasyntheses*[tiab] OR meta-syntheses*[tiab])</p> |
| Database      | Embase (159 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zoektermen    | <p>('subclinical hypothyroidism'/exp/mj OR (subclinical NEAR/6 (hypothyroidism* OR 'thyroid stimulating hormone deficienc*' OR 'TSH deficienc*')):ti,ab,kw) AND ('thyroxine'/exp/mj OR thyroxin*:ti,ab,kw OR levothyroxin*:ti,ab,kw OR thyrox:ti,ab,kw OR tiroxina:ti,ab,kw OR unithroid:ti,ab,kw OR eferox:ti,ab,kw OR eltroxin*:ti,ab,kw OR euthyrox:ti,ab,kw OR eutirox:ti,ab,kw OR 'L-thyrox*':ti,ab,kw OR levoxine:ti,ab,kw OR levoxyl:ti,ab,kw OR</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>levothyrox*:ti,ab,kw OR 'levo-t':ti,ab,kw OR levothroid:ti,ab,kw OR novothyral:ti,ab,kw OR dextron:ti,ab,kw OR synthroid:ti,ab,kw OR levothyroid:ti,ab,kw OR 'thyroid hormone'/exp/mj OR 'thyroid hormone':ti,ab,kw OR calcitonin:ti,ab,kw OR dextrothyroxine:ti,ab,kw OR diiodotyrosine:ti,ab,kw OR monoiodotyrosine:ti,ab,kw OR thyronine*:ti,ab,kw OR diiodothyronine*:ti,ab,kw OR triiodothyronine*:ti,ab,kw) AND [01-01-2012]/sd AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab)</p> |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 197                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <p><b>A] Is behandeling van subklinische hypothyreoïdie bij volwassen patiënten met klachten die zouden kunnen passen bij schildklierafwijkingen (onder andere vermoeidheid, toename van BMI, depressieve klachten) (vergeleken met niet behandelen) aan te bevelen?</b></p> <p><b>B] Is behandeling van kwetsbare ouderen met een verhoogd TSH (met normaal T4) met levothyroxine aan te bevelen (vergeleken met niet behandelen)? - RCT's</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zoekdatum            | 08-02-2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Database             | PubMed (147 resultaten, Excl. SR's 112 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zoektermen           | <p>((subclinical [tiab]) AND ("Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroidism*[tiab] OR thyroid stimulating hormone deficienc* [tiab] OR TSH deficienc* [tiab]) AND ("Thyroxine"[Mesh] OR thyroxin* [tiab] OR levothyroxin* [tiab] OR thyrox [tiab] OR tiroxina [tiab] OR unithroid [tiab] OR eferox [tiab] OR eltroxin* [tiab] OR euthyrox [tiab] OR eutirox [tiab] OR L-thyrox* [tiab] OR levoxine [tiab] OR levoxyl [tiab] OR levothyrox* [tiab] OR levo-t [tiab] OR levothroid [tiab] OR novothyral [tiab] OR dextron [tiab] OR Synthroid [tiab] OR levothyroid [tiab] OR "Thyroid Hormones"[Mesh] OR thyroid hormone* [tiab] OR calcitonin [tiab] OR Dextrothyroxine [tiab] OR Diiodotyrosine [tiab] OR Monoiodotyrosine [tiab] OR Thyronine* [tiab] OR Diiodothyronine* [tiab] OR Triiodothyronine* [tiab])) AND ( "2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND (dutch[la] OR english[la]) NOT ("case reports"[pt] OR letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh]) AND ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))))</p> |
| Database             | Embase (420 resultaten, Excl. SR's 341 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zoektermen           | <p>('subclinical hypothyroidism'/exp/mj OR (subclinical NEAR/6 (hypothyroidism* OR 'thyroid stimulating hormone deficienc*' OR 'TSH deficienc*')):ti,ab,kw) AND ('thyroxine'/exp/mj OR thyroxin*:ti,ab,kw OR levothyroxin*:ti,ab,kw OR thyrox:ti,ab,kw OR tiroxina:ti,ab,kw OR unithroid:ti,ab,kw OR eferox:ti,ab,kw OR eltroxin*:ti,ab,kw OR euthyrox:ti,ab,kw OR eutirox:ti,ab,kw OR 'L-thyrox':ti,ab,kw OR levoxine:ti,ab,kw OR levoxyl:ti,ab,kw OR</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>levothyrox*:ti,ab,kw OR 'levo-t':ti,ab,kw OR levotheroid:ti,ab,kw OR novothyral:ti,ab,kw OR dexnon:ti,ab,kw OR synthroid:ti,ab,kw OR levothyroid:ti,ab,kw OR 'thyroid hormone'/exp/mj OR 'thyroid hormone*':ti,ab,kw OR calcitonin:ti,ab,kw OR dextrothyroxine:ti,ab,kw OR diiodotyrosine:ti,ab,kw OR monoiodotyrosine:ti,ab,kw OR thyronine*:ti,ab,kw OR diiodothyronine*:ti,ab,kw OR triiodothyronine*:ti,ab,kw) AND [01-01-2012]/sd AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)</p> |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 360                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Eindsearch                            | <p>Update search dd 22-01-2024</p> <p>PubMed - AND ( "2023/02/08"[crdt] : "3000/12/31"[crdt] )</p> <p>19 resultaten</p> <p>Embase - AND [08-02-2023]/sd</p> <p>82 resultaten</p> <p>Ontdubbeld (ook enkele oude artikelen): 56 resultaten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <b>Is een behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine met een vertraagd opbouwschema (ten opzichte van het reguliere opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit? - SR's</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zoekdatum            | 15-03-2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Database             | PubMed (60 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zoektermen           | <p>((("Heart Diseases"[Mesh] OR heart [tiab] OR cardiac [tiab] OR Arrhythmia* [tiab] OR Atrial Fibrillation [tiab] OR Atrial Flutter* [tiab] OR Tachycardia [tiab] OR Myocardial Ischemia [tiab] OR Heart Failure [tiab] OR palpitations [tiab] OR extrasystole* [tiab] OR angina pectoris [tiab] OR hypertension [tiab] OR myocardial infarction [tiab]) AND ("Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroidism*[tiab] OR thyroid stimulating hormone deficienc* [tiab] OR TSH deficienc* [tiab]) AND ("Thyroxine"[Mesh] OR thyroxin* [tiab] OR levothyroxin* [tiab] OR thyrox [tiab] OR tiroxina [tiab] OR unithroid [tiab] OR eferox [tiab] OR eltroxin* [tiab] OR euthyrox [tiab] OR eutirox [tiab] OR L-thyrox* [tiab] OR levoxine [tiab] OR levoxyl [tiab] OR levothyrox* [tiab] OR levo-t [tiab] OR levotheroid [tiab] OR novothyral [tiab] OR dexnon [tiab] OR Synthroid [tiab] OR levothyroid [tiab] OR "Thyroid Hormones"[Mesh] OR thyroid hormone* [tiab] OR calcitonin [tiab] OR Dextrothyroxine [tiab] OR Diiodotyrosine [tiab] OR Monoiodotyrosine [tiab] OR Thyronine* [tiab] OR Diiodothyronine* [tiab] OR Triiodothyronine* [tiab])) AND ( "2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND (dutch[la] OR english[la]) NOT ("case reports"[pt] OR letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR</p> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR syntheses*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab])))) OR metasyntheses*[tiab] OR meta-syntheses*[tiab])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Database                              | Embase (114 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zoektermen                            | ('heart disease'/exp or heart:ti,ab,kw OR cardiac:ti,ab,kw OR Arrhythmia*:ti,ab,kw OR 'Atrial Fibrillation':ti,ab,kw OR 'Atrial Flutter':ti,ab,kw OR Tachycardia:ti,ab,kw OR 'Myocardial Ischemia':ti,ab,kw OR 'Heart Failure':ti,ab,kw OR palpitations:ti,ab,kw OR extrasystole*:ti,ab,kw OR 'angina pectoris':ti,ab,kw OR hypertension:ti,ab,kw OR 'myocardial infarction':ti,ab,kw) AND ('hypothyroidism'/exp or hypothyroidism*:ti,ab,kw OR 'thyroid stimulating hormone deficiency':ti,ab,kw OR 'TSH deficiency':ti,ab,kw) AND ('thyroxine'/exp/mj OR thyroxine*:ti,ab,kw OR levothyroxine*:ti,ab,kw OR thyrox*:ti,ab,kw OR tiroxina:ti,ab,kw OR unithroid:ti,ab,kw OR eferox:ti,ab,kw OR eltroxin*:ti,ab,kw OR euthyrox:ti,ab,kw OR eutirox:ti,ab,kw OR 'L-thyrox':ti,ab,kw OR levoxine:ti,ab,kw OR levoxyl:ti,ab,kw OR levothyrox*:ti,ab,kw OR 'levo-t':ti,ab,kw OR levothroid:ti,ab,kw OR novothyral:ti,ab,kw OR dexnon:ti,ab,kw OR synthroid:ti,ab,kw OR levothyroid:ti,ab,kw OR 'thyroid hormone'/exp/mj OR 'thyroid hormone':ti,ab,kw OR calcitonin:ti,ab,kw OR dextrothyroxine:ti,ab,kw OR diiodotyrosine:ti,ab,kw OR monoiodotyrosine:ti,ab,kw OR thyronine*:ti,ab,kw OR diiodothyronine*:ti,ab,kw OR triiodothyronine*:ti,ab,kw) AND [01-01-2012]/sd AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntheses*:ti,ab OR 'meta syntheses*:ti,ab) |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 123                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uitgangsvraag</b> | <b>Is een behandeling van hypothyreoïdie met levothyroxine met een vertraagd opbouwschema (ten opzichte van het reguliere opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit? - RCT's</b>                                                                                                                             |
| Zoekdatum            | 15-03-2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Database             | PubMed (45 resultaten, Excl. SR's 33 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zoektermen           | ((["Heart Diseases"[Mesh] OR heart [tiab] OR cardiac [tiab] OR Arrhythmia* [tiab] OR Atrial Fibrillation [tiab] OR Atrial Flutter* [tiab] OR Tachycardia [tiab] OR Myocardial Ischemia [tiab] OR Heart Failure [tiab] OR palpitations [tiab] OR extrasystole* [tiab] OR angina pectoris [tiab] OR hypertension [tiab] OR myocardial infarction [tiab]) AND |

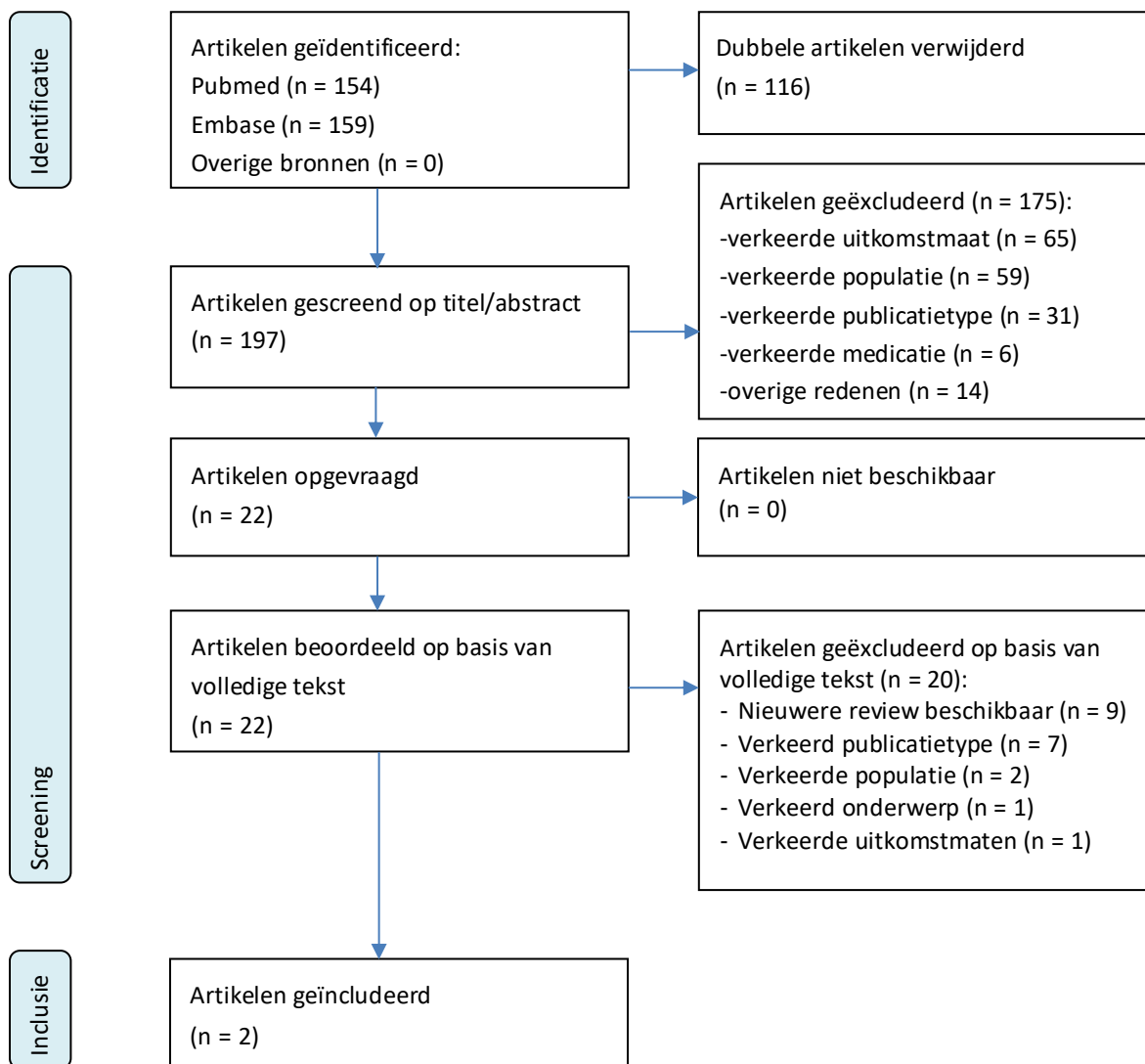


|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>("Hypothyroidism"[Mesh] OR hypothyroidism*[tiab] OR thyroid stimulating hormone deficienc* [tiab] OR TSH deficienc* [tiab]) AND ("Thyroxine"[Mesh] OR thyroxin* [tiab] OR levothyroxin* [tiab] OR thyrox [tiab] OR tiroxina [tiab] OR unithroid [tiab] OR eferox [tiab] OR eltroxin* [tiab] OR euthyrox [tiab] OR eutirox [tiab] OR L-thyrox* [tiab] OR levoxine [tiab] OR levoxyl [tiab] OR levothyrox* [tiab] OR levo-t [tiab] OR levothroid [tiab] OR novothyral [tiab] OR dexnon [tiab] OR Synthroid [tiab] OR levothyroid [tiab] OR "Thyroid Hormones"[Mesh] OR thyroid hormone* [tiab] OR calcitonin [tiab] OR Dextrothyroxine [tiab] OR Diiodotyrosine [tiab] OR Monoiodotyrosine [tiab] OR Thyronine* [tiab] OR Diiodothyronine* [tiab] OR Triiodothyronine* [tiab]))</p> <p>AND ( "2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ) AND (dutch[la] OR english[la])</p> <p>NOT ("case reports"[pt] OR letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]) NOT (("Animals"[mh] OR "models, animal"[mh]) NOT "Humans"[mh])</p> <p>AND ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Database                              | Embase (227 resultaten, Excl. SR's 180 resultaten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zoektermen                            | <p>('heart disease'/exp or heart:ti,ab,kw OR cardiac:ti,ab,kw OR Arrhythmia*:ti,ab,kw OR 'Atrial Fibrillation':ti,ab,kw OR 'Atrial Flutter*':ti,ab,kw OR Tachycardia:ti,ab,kw OR 'Myocardial Ischemia':ti,ab,kw OR 'Heart Failure':ti,ab,kw OR palpitations:ti,ab,kw OR extrasystole*:ti,ab,kw OR 'angina pectoris':ti,ab,kw OR hypertension:ti,ab,kw OR 'myocardial infarction':ti,ab,kw) AND ('hypothyroidism'/exp or hypothyroidism*:ti,ab,kw OR 'thyroid stimulating hormone deficienc*':ti,ab,kw OR 'TSH deficienc*':ti,ab,kw)</p> <p>AND ('thyroxine'/exp/mj OR thyroxin*:ti,ab,kw OR levothyroxin*:ti,ab,kw OR thyrox:ti,ab,kw OR tiroxina:ti,ab,kw OR unithroid:ti,ab,kw OR eferox:ti,ab,kw OR eltroxin*:ti,ab,kw OR euthyrox:ti,ab,kw OR eutirox:ti,ab,kw OR 'L-thyrox*':ti,ab,kw OR levoxine:ti,ab,kw OR levoxyl:ti,ab,kw OR levothyrox*:ti,ab,kw OR 'levo-t':ti,ab,kw OR levothroid:ti,ab,kw OR novothyral:ti,ab,kw OR dexnon:ti,ab,kw OR synthroid:ti,ab,kw OR levothyroid:ti,ab,kw OR 'thyroid hormone'/exp/mj OR 'thyroid hormone*':ti,ab,kw OR calcitonin:ti,ab,kw OR dextrothyroxine:ti,ab,kw OR diiodotyrosine:ti,ab,kw OR monoiodotyrosine:ti,ab,kw OR thyronine*:ti,ab,kw OR diiodothyronine*:ti,ab,kw OR triiodothyronine*:ti,ab,kw)</p> <p>AND [01-01-2012]/sd AND ([dutch]/lim OR [english]/lim)</p> <p>NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)</p> |
| Totaal aantal resultaten (ontdubbeld) | 175                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Eindsearch                            | <p>Update search dd 22-01-2024</p> <p>PubMed - AND ( "2023/03/15"[crdt] : "3000/12/31"[crdt] )</p> <p>8 resultaten</p> <p>Embase - AND [15-03-2023]/sd</p> <p>37 resultaten</p> <p>Ontdubbeld (ook enkele oude artikelen): 30 resultaten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag

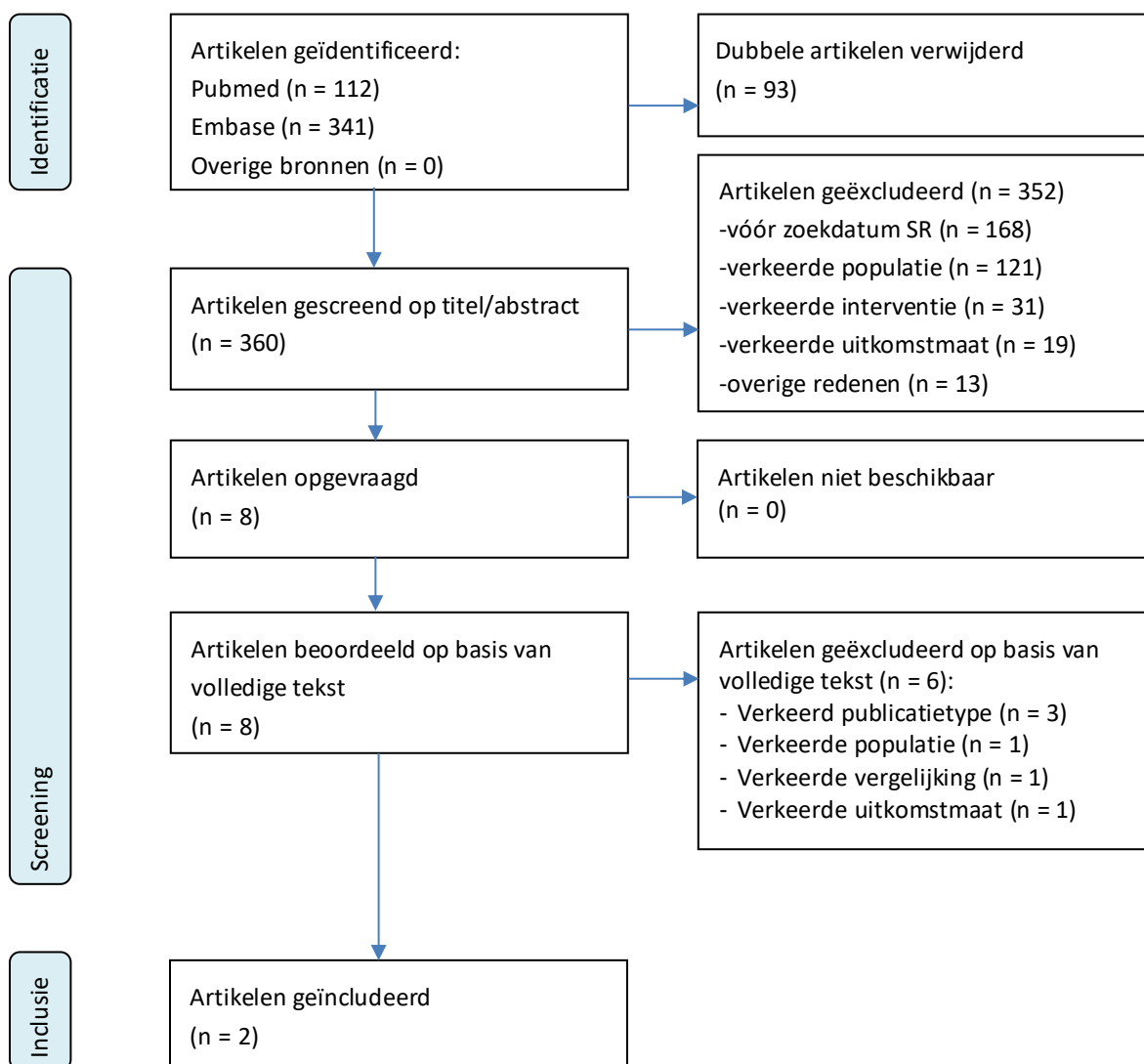
Uit: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

### Is levothyroxine (ten opzichte van placebo of geen behandeling) aan te bevelen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie? Search systematische reviews



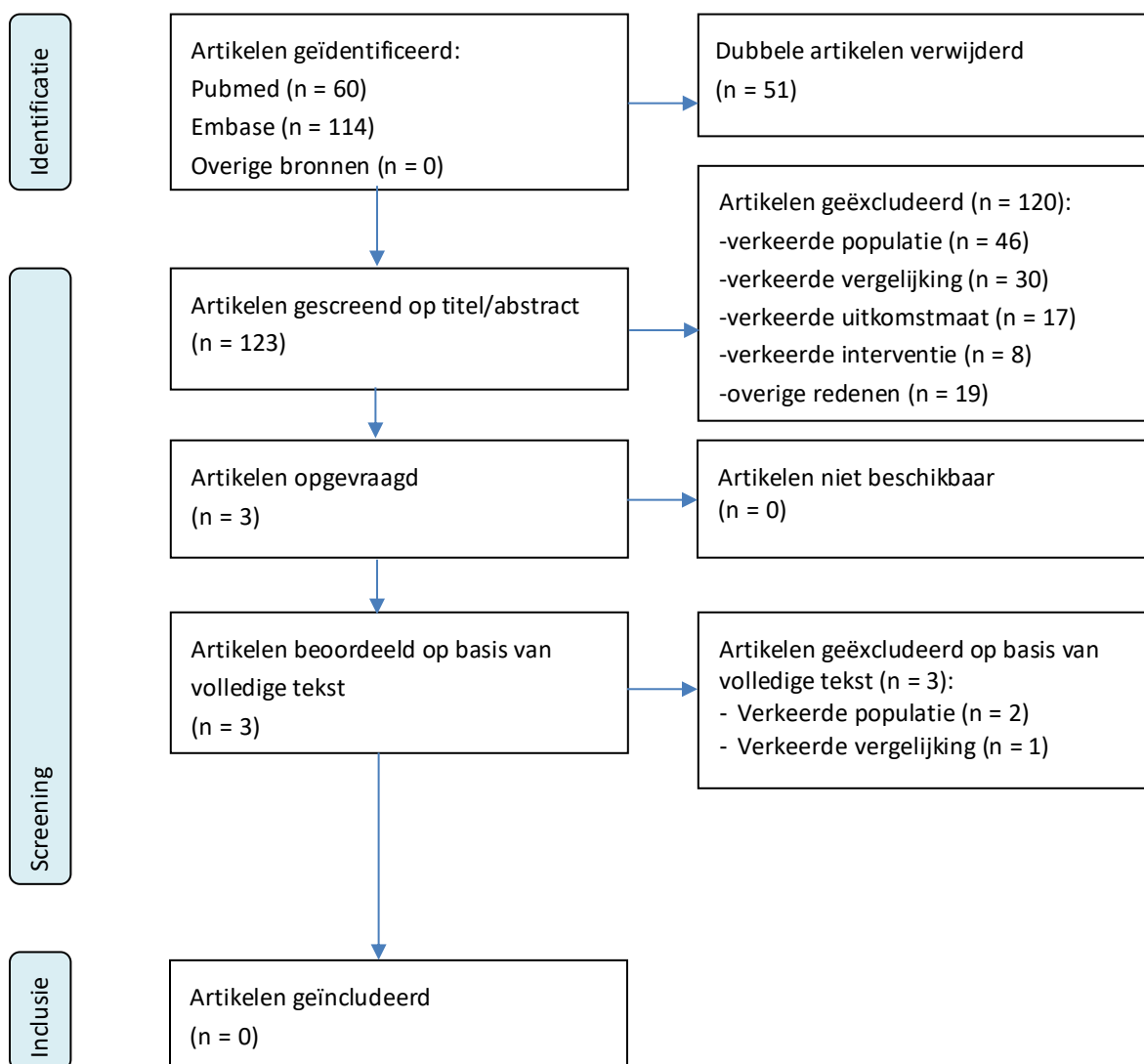
## Uitgangsvraag

Is levothyroxine (ten opzichte van placebo of geen behandeling) aan te bevelen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie? Search RCT's en overige artikelen



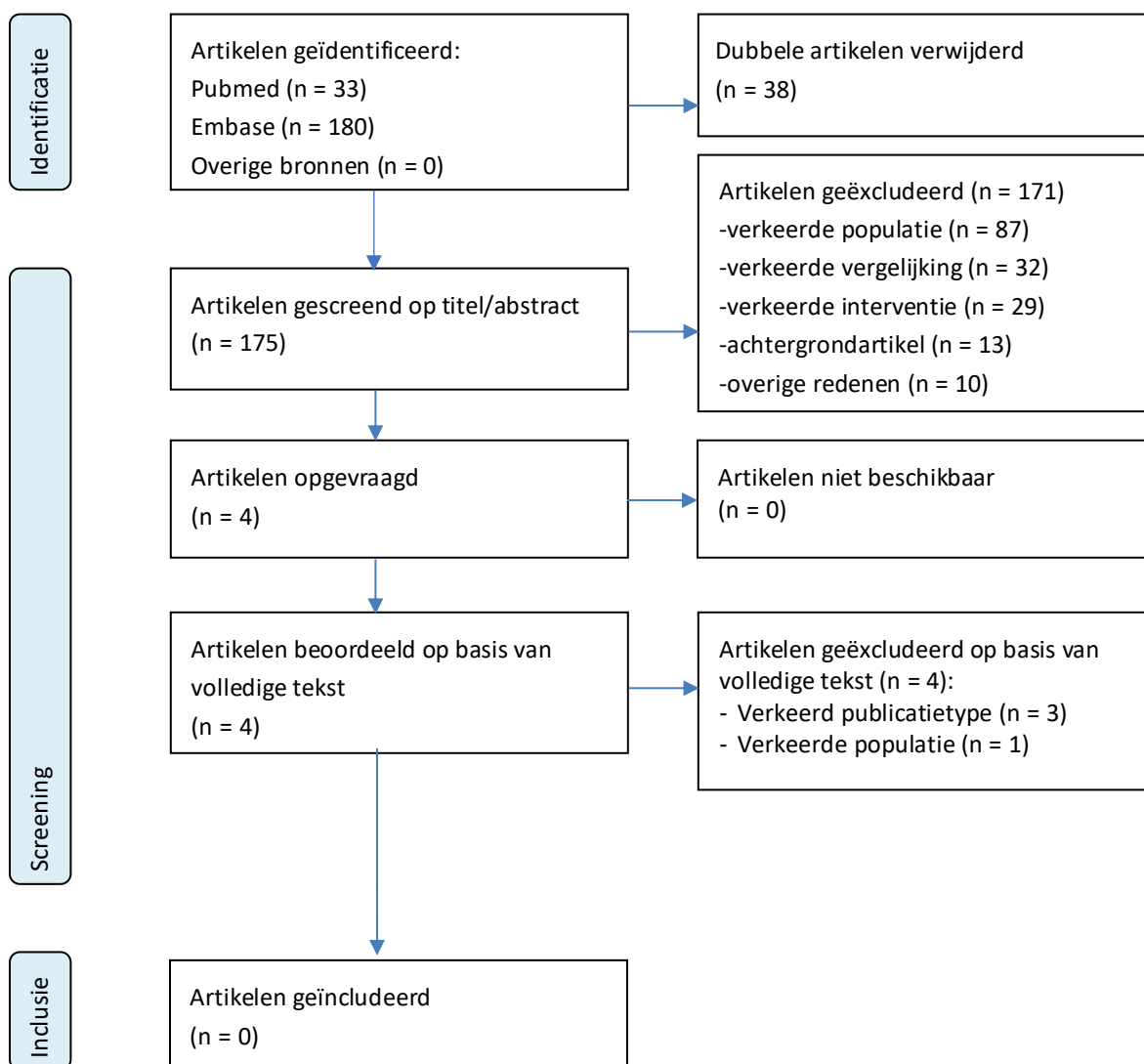
## Uitgangsvraag

Is een vertraagd opbouwschema met levothyroxine (ten opzichte van een regulier opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit? Search systematische reviews



## Uitgangsvraag

Is een vertraagd opbouwschema met levothyroxine (ten opzichte van een regulier opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit? Search RCT's en overige artikelen



## Bijlage 6 Uitgesloten artikelen na full-tekst beoordeling

### Uitgangsvraag

Is levothyroxine (ten opzichte van placebo of geen behandeling) aan te bevelen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie?

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar systematische reviews

| Auteur en jaar     | Redenen voor exclusie                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Triggiani 2022     | Verkeerde populatie (subklinische hypothyreoïdie PLUS hartfalen)                      |
| Lyko 2022          | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022) met zelfde RCT's                               |
| Bauer 2022         | Verkeerd publicatietype (umbrella review) en veel observationeel geïnccludeerd        |
| Peng 2021          | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022) en veel observationeel geïnccludeerd           |
| Burgos 2021        | Gaat over stoppen met levothyroxine, niet over starten                                |
| Sue 2020           | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022) en veel observationeel geïnccludeerd           |
| Chrysant 2020      | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022) en verkeerde uitkomstmaten                     |
| Chen 2020          | Verkeerde uitkomstmaten                                                               |
| Calissendorff 2020 | Verkeerd publicatietype (narratieve review)                                           |
| Biondi 2019        | Verkeerd publicatietype (narratieve review)                                           |
| Bekkering 2019     | Verkeerd publicatietype (guideline), methode niet te achterhalen (basis = Feller '18) |
| Zhao 2018          | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022)                                                |
| Floriani 2018      | Verkeerd publicatietype (guideline) (baseert zich op Gencer 2016)                     |
| Schubel 2017       | Verkeerd publicatietype (guideline, achtergrond artikel)                              |
| Akter 2017         | Verkeerd publicatietype (achtergrondartikel, geen review)                             |
| Hennessey 2015     | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022)                                                |
| Hennessey 2015     | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022)                                                |
| Nygaard 2014       | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022)                                                |
| Lankhaar 2014      | Verkeerde populatie (te breed, ook niet subklinische hypothyreoïdie)                  |
| Pasqualetti 2013   | Nieuwer review beschikbaar (Zhao 2022)                                                |

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar RCT's

| Auteur en jaar     | Redenen voor exclusie                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Ross 2022          | Verkeerd publicatietype (narratieve review)                                       |
| Zijlstra 2021      | Verkeerd publicatietype (review i.p.v. RCT) en nieuwer review beschikbaar         |
| Stuber 2020        | Verkeerde uitkomstmaat (fatigability)                                             |
| Manolis 2020       | Verkeerd publicatietype (achtergrondartikel)                                      |
| De Montmollin 2020 | Verkeerde vergelijking (high versus low symptom burden, niet levo versus placebo) |
| Costantine 2020    | Verkeerde populatie (zwangeren)                                                   |

Uitgesloten RCT's uit bestaande systematische review

| Auteur en jaar      | Redenen voor exclusie |
|---------------------|-----------------------|
| Niet van toepassing |                       |

### **Uitgangsvraag**

**Is een vertraagd opbouwschema met levothyroxine (ten opzichte van een regulier opbouwschema) aan te bevelen bij patiënten met hypothyreoïdie en cardiale comorbiditeit?**

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar systematische reviews

| <b>Auteur en jaar</b> | <b>Redenen voor exclusie</b>                                                   |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Triggiani 2022        | Verkeerde vergelijking (gaat niet over vertraagd versus regulier opbouwschema) |
| Dutta 2021            | Verkeerde populatie (niet cvd) en verkeerde uitkomstmaten                      |
| Chiu 2021             | Verkeerde populatie (niet cvd)                                                 |

Uitgesloten artikelen uit de zoekactie naar RCT's

| <b>Auteur en jaar</b> | <b>Redenen voor exclusie</b>                                             |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Effraimidis 2021      | Verkeerd publicatietype (narratieve review) – geen bruikbare referenties |
| Boelaert 2013         | Verkeerd publicatietype (narratieve review) – geen bruikbare referenties |
| Chakera 2012          | Verkeerd publicatietype (narratieve review) – geen bruikbare referenties |
| Bornschein 2012       | Verkeerde populatie (niet cvd)                                           |

Uitgesloten RCT's uit bestaande systematische review

| <b>Auteur en jaar</b> | <b>Redenen voor exclusie</b> |
|-----------------------|------------------------------|
| Niet van toepassing   |                              |

## Bijlage 7 Samenvatting onderzoekskarakteristieken

### Uitgangsvraag

Is levothyroxine (ten opzichte van placebo of geen behandeling) aan te bevelen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie?

Tabel onderzoekskarakteristieken geïnccludeerde onderzoeken SR Feller

| Auteur, publicatiejaar, land | n   | Gemiddelde leeftijd (sd) in jaren | Percentage vrouwen | Percentage comorbiditeit                               | Interventie – controle           | Follow-up duur in maanden | Uitkomstmaten                                                                            |
|------------------------------|-----|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stott*, 2017, Europa         | 737 | 74 (6,3)                          | 54                 | 14% IHZ<br>12% AF<br>50% hypert.<br>16% DM             | Levothyroxine – placebo          | 12                        | QoL, klachten, vermoeidheid, BMI, CVE, sterfte, bijwerkingen                             |
| Zhao*, 2016, China           | 369 | 55 (7,6)                          | 73                 | Onbekend: artikel niet full tekst                      | Levothyroxine – geen interventie | 15                        | o.a. BMI                                                                                 |
| Najafi*, 2015, Iran          | 60  | 34 (10,0)                         | 85                 | Onbekend: artikel niet full tekst                      | Levothyroxine – placebo          | 3                         | o.a. depressie (BDI)                                                                     |
| Ersoy**, 2012, Turkije       | 60  | 46 (13,1)                         | 97                 | Onbekend: artikel niet full tekst                      | Levothyroxine – geen interventie | 5                         | o.a. BMI                                                                                 |
| Aghili*, 2012, Iran          | 60  | 34 (10,8)                         | 85                 | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd        | Levothyroxine – placebo          | 3                         | Cognitieve functie (in combi met leeftijd in onderzoek: niet van toepassing voor detail) |
| Reuters**, 2012, Brazilië    | 71  | 50 (10,9)                         | 87                 | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd        | Levothyroxine – placebo          | 6                         | QoL, klachten, depressie (BDI)                                                           |
| Cabral**, 2011, Brazilië     | 32  | 46 (9,0)                          | 100                | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd        | Levothyroxine – geen interventie | 12                        | o.a. BMI                                                                                 |
| Parle*, 2010, UK             | 94  | 74 (5,8)                          | 61                 | 8% vasc.z.<br>43% hypert.<br>12% longz.<br>3,5% kanker | Thyroxine – placebo              | 12                        | o.a. depressie (HADS), cognitieve functie                                                |
| Nagasaki*, 2009, Japan       | 95  | 65 (19,3)                         | 100                | Onbekend: artikel niet full tekst                      | Levothyroxine – placebo          | 5                         | o.a. BMI                                                                                 |
| Teixeira***, 2008, Brazilië  | 60  | 48 (10,5)                         | 95                 | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd        | Levothyroxine – placebo          | 12                        | o.a. BMI                                                                                 |
| Razvi*, 2007, UK             | 100 | 54 (12,6)                         | 82                 | 18% hypert.                                            | Levothyroxine – placebo          | 3                         | o.a. klachten, BMI                                                                       |



|                             |    |           |     |                                                      |                         |    |                                          |
|-----------------------------|----|-----------|-----|------------------------------------------------------|-------------------------|----|------------------------------------------|
| Jorde*, 2006, Noorwegen     | 69 | 62 (11,9) | 46  | Patiënten met 'serious diseases' werden geëxcludeerd | Thyroxine – placebo     | 12 | QoL, depressie (BDI), cognitieve functie |
| Iqbal*, 2006, Noorwegen     | 64 | 64 (12,2) | 48  | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Thyroxine – placebo     | 12 | o.a. BMI                                 |
| Caraccio*, 2005, Italië     | 23 | 32 (9,6)  | 91  | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Levothyroxine – placebo | 6  | o.a. BMI                                 |
| Yazici**, 2004, Turkije     | 45 | 40 (7,9)  | 84  | Onbekend: artikel niet full tekst                    | Levothyroxine – placebo | 12 | o.a. BMI                                 |
| Monzani**, 2004, Italië     | 45 | 37 (11,0) | 82  | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Levothyroxine – placebo | 6  | o.a. BMI                                 |
| Kong**, 2002, UK            | 40 | 50 (15,2) | 100 | Geen info over comorbiditeit in artikel              | Thyroxine – placebo     | 6  | o.a. QoL, BMI                            |
| Caraccio*, 2002, Italië     | 49 | 35 (9,1)  | 86  | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Levothyroxine – placebo | 6  | o.a. BMI                                 |
| Monzani**, 2001, Italië     | 20 | 32 (12,1) | 90  | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Levothyroxine – placebo | 6  | o.a. BMI                                 |
| Meier***, 2001, Zwitserland | 66 | 57 (10,6) | 100 | Patiënten met comorbiditeit werden geëxcludeerd      | Levothyroxine – placebo | 12 | o.a. klachten                            |
| Cooper*, 1984, USA          | 33 | 54 (10,1) | 97  | Onbekend: artikel niet full tekst                    | Levothyroxine – placebo | 12 | o.a. BMI                                 |

\*sponsoring van buiten industrie, \*\*sponsoring onbekend, \*\*\*sponsoring door industrie

AF = Atriumfibrilleren, BDI = Beck Depression Inventory, BMI = Body Mass Index, CVE = CardioVasculaire Events, DM = Diabetes Mellitus, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, hypert. = hypertensie, IZH = Ischemische HartZiekte, longz. = longziekte, QoL = kwaliteit van leven, vasc.z. = vasculaire ziekte

Tabel onderzoekskarakteristieken geïncludeerde onderzoeken SR Zhao

| Auteur, publicatiejaar, land           | n    | Gemiddelde leeftijd (sd) in jaren | Percentage vrouwen | Percentage comorbiditeit                                | Interventie – controle                                          | Follow-up duur in maanden | Uitkomstmaten                                                |
|----------------------------------------|------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Wildisen*, 2021, Europa                | 427  | 75 (6,3)                          | 56                 | 12% AF<br>47% hypert.<br>14% DM                         | Levothyroxine – placebo                                         | 12                        | o.a. depressie                                               |
| Gencer*, 2020, Zwitserland             | 185  | 74 (5,6)                          | 47                 | 13% AF<br>29% CVD<br>11% DM<br>3% hartfalen             | Levothyroxine – placebo                                         | 12                        | Bloedwaarden (niet van toepassing <i>in detail</i> )         |
| Gonzalez Rodriguez*, 2020, Zwitserland | 196  | 74 (5,7)                          | 45                 | 13% DM                                                  | Levothyroxine – placebo                                         | 12                        | Botdichtheid (niet van toepassing <i>in detail</i> )         |
| Mooijaart* en ***, 2019, Europa        | 251  | 85 (3,6)                          | 47                 | 24% IHZ<br>19% AF<br>50% hypert.<br>12% DM              | Levothyroxine – placebo                                         | 12 en 24                  | QoL, klachten, vermoeidheid, BMI, CVE, sterfte, bijwerkingen |
| Grossman**, 2018, Israël               | 1977 | 84 (11)                           | 77                 | 43% IHZ<br>7% AF<br>85% hypert.<br>44% DM<br>13% COPD   | Levothyroxine – geen interventie                                | 12+                       | o.a. CVE                                                     |
| Stott* en ***, 2017, Europa            | 737  | 74 (6,3)                          | 54                 | 14% IHZ<br>12% AF<br>50% hypert.<br>16% DM              | Levothyroxine – placebo                                         | 12                        | QoL, klachten, vermoeidheid, BMI, CVE, sterfte, bijwerkingen |
| Lu**, 2016, China                      | 90   | 78 (9,5)                          | 32                 | 84% hypert.<br>50% CVD<br>54% DM                        | Levothyroxine – geen interventie                                | 36                        | Bloedwaarden (niet van toepassing <i>in detail</i> )         |
| Wang (Xin)**, 2014, China              | 100  | 69 (6,8)                          | 76                 | Onbekend: artikel niet full tekst                       | Levothyroxine – traditionele Chinese medicatie                  | 6                         | Bloedwaarden (niet van toepassing <i>in detail</i> )         |
| Liu (Peng)**, 2013, China              | 63   | 67 (4,0)                          | 67                 | Onbekend: artikel niet full tekst                       | Levothyroxine + conventionele therapie – conventionele therapie | 12                        | o.a. BMI                                                     |
| Razvi*, 2012, UK                       | 1642 | 80 (6,3)                          | 80                 | 27% DM                                                  | Levothyroxine – geen interventie                                | 60+                       | BMI, CVE, sterfte                                            |
| Parle*, 2010, UK                       | 94   | 74 (5,8)                          | 61                 | 8% vasc. z.<br>43% hypert.<br>12% longz.<br>3,5% kanker | Thyroxine – placebo                                             | 12                        | o.a. depressie (HADS), cognitieve functie                    |
| Shen (HaiYan)**, 2006, China           | 50   | 67 (4,0)                          | 58                 | Onbekend: artikel niet full tekst                       | Levothyroxine – placebo                                         | 6                         | o.a. cognitieve functie                                      |

|                                |    |          |    |                                         |                            |    |               |
|--------------------------------|----|----------|----|-----------------------------------------|----------------------------|----|---------------|
| Chen (FuQin)**,<br>2003, China | 78 | 65 (5,1) | 80 | Onbekend:<br>artikel niet<br>full tekst | Levothyroxine<br>- placebo | 12 | o.a. BMI, CVE |
|--------------------------------|----|----------|----|-----------------------------------------|----------------------------|----|---------------|

\*sponsoring van buiten industrie, \*\*sponsoring onbekend, \*\*\*sponsoring door industrie

AF = Atriumfibrilleren, BDI = Beck Depression Inventory, BMI = Body Mass Index, CVD = CardioVasculaire ziekte, CVE = CardioVasculaire Events, DM = Diabetes Mellitus, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, hypert. = hypertensie, IHZ = Ischemische HartZiekte, longz. = longziekte, QoL = kwaliteit van leven, vasc.z. = vasculaire ziekte

*NB. Er is gecheckt waarom sommige artikelen van voor 2018 niet in Feller (met zoekdatum 2018) zitten en wel in Zhao 2022: dit komt doordat Zhao ook zocht in Chinese databases en Feller niet. Dit verklaart Lu, Wang, Liu, Shen en Chen, maar niet Razvi 2012. Waarom Razvi niet in Feller zit is onbekend: Razvi heeft geen andere uitkomstmaten en staat ook niet in de exclusietabel van Feller.*

#### **Bijlage 8 Risk of bias-tabellen**

Niet van toepassing

#### **Bijlage 9 Forest plots**

Niet van toepassing

#### **Bijlage 10 Gevolgen van diagnostische testeigenschappen**

Niet van toepassing

# Totstandkoming en methoden

## NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (M31)

© Nederlands Huisartsen Genootschap,  
Cluster Richtlijnontwikkeling

### **Contactgegevens**

Postbus 3231  
3502 GE Utrecht

088-5065500  
*contactcentrum@nhg.org*