

Overstappen op een ander merk levothyroxine

Linda Flinterman

Inleiding Een half miljoen Nederlanders heeft een schildklierandoening. In 2015 gebruikte ruim 70% van hen levothyroxine van het merk Thyrax® Duotab. Tussen februari 2016 en april 2017 was dit merk slecht verkrijgbaar en werden vrijwel alle patiënten gedwongen over te stappen op een ander merk levothyroxine. Omdat het vermoeden bestond dat zo'n overstap mogelijk niet zonder gevolgen zou blijven, onderzochten we de TSH-waarden en de kwaliteit van leven voor en na de overstap.

Methoden Uit de registraties van het NIVEL en het PHARMO-instituut selecteerden we patiënten bij wie de concentratie thyreotropine (TSH) was gemeten in de periode van januari 2014 tot september 2016. Daarnaast vulden 150 patiënten die overstapten driemaal een kwaliteit-van-levenvragenlijst in, eenmaal voor de overstap en vervolgens zes en twaalf weken na de overstap.

Resultaten De meeste patiënten stapten over van Thyrax® naar Euthyrox® [39%] of levothyroxine Teva® [56%]. Na een dosisneutrale overstap had ruim 30% van de patiënten een te laag TSH. Bij patiënten die meer dan 100 µg Thyrax® per dag gebruikten was dit zelfs meer dan 50%. Ruim een kwart van de ondervraagde patiënten voelde zich na de overstap slechter dan ervoor; het ziekteverzuim verdubbelde.

Conclusie Een dosisneutrale overstap van Thyrax® naar een ander merk levothyroxine brengt een reëel risico op overdosering met zich mee, met name voor patiënten die een hoge dosis gebruiken (> 100 µg).

ACHTERGROND

In het eerste kwartaal van 2016 ontstond er een tekort aan levothyroxinetabletten van het merk Thyrax® Duotab nadat de productielijn verplaatst was van Nederland naar Duitsland. De kwaliteitsverschillen tussen de oude en de nieuwe productie locatie bleken zo groot dat de productie een jaar lang moest worden stilgelegd. Het merk werd daardoor moeilijk verkrijgbaar en patiënten moesten overstappen. Alle merken levothyroxine bevatten weliswaar dezelfde werkzame stof, maar patiënten kunnen toch reageren op een overstap, bijvoorbeeld omdat het een nieuwe merk andere hulpstoffen bevat of omdat de verpakking verschilt.¹ Patiënten moeten daarom mogelijk opnieuw ingesteld worden.

Toen bekend werd dat Thyrax® een tijdlang niet leverbaar zou zijn, heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) aanbevelingen opgesteld om de overstap zo goed mogelijk te laten verlopen:

- start met een dosis levothyroxine die dicht bij de laatst gebruikte dosis Thyrax® ligt;
- controleer na zes weken de schildklierfunctie;
- zo nodig frequentere controle bij kinderen, zwangere vrouwen en patiënten die eerder moeilijk ingesteld konden worden.

Wij onderzochten welke gevolgen de gedwongen overstap naar een ander merk levothyroxine had voor patiënten.

METHODE

Dit onderzoek bestond uit drie deelonderzoeken, uitgevoerd in drie verschillende cohorten. In deelonderzoek 1 keken we, op basis van gegevens uit het PHARMO-Databasenetwerk (www.pharmo.nl), naar de variatie in de concentratie thyreotropine (TSH) over 2014, voordat de problemen met Thyrax® begonnen. In deelonderzoek 2 keken we naar de effecten van de overstap op de TSH-waarden op basis van de NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (www.nivel.nl). Deelonderzoek 3 was een vragenlijstonderzoek onder schildklierpatiënten die waren overgestapt van Thyrax® naar een ander merk levothyroxine, om inzicht te krijgen in de effecten van de overstap op de kwaliteit van leven.

Deelonderzoek 1

Via het PHARMO-Databasenetwerk selecteerden we gegevens uit de Openbare Apotheek Databank en Klinische Laboratoria Databank over 4462 patiënten bij wie een TSH-meting was gedaan in 2014 én zes tot veertien maanden later, voordat de problemen met Thyrax® ontstonden.² Al deze patiënten

gebruikten meer dan 25µg Thyrax per dag. Van deze patiënten hadden er 3056 bij de eerste meting een TSH-waarde binnen de referentiewaarden (0,4-4,0 mU/l).

Het is raadzaam patiënten die overstappen goed te monitoren

Deelonderzoek 2

In deelonderzoek 2 gebruikten we de gegevens van 257 huisartsenpraktijken die deelnemen aan NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.³ Binnen deze praktijken selecteerden we 1345 patiënten die voldeden aan de volgende inclusiecriteria:

- gebruikte > 25 µg Thyrax[®];
- stapte tussen februari en september 2016 over naar een ander merk levothyroxine;
- gebruikte Thyrax[®] langer dan een jaar voor de overstap gemaakt werd;
- er was minstens één TSH-waarde beschikbaar voorafgaand aan de overstap en één TSH-waarde na de overstap;
- de TSH-meting na de overstap was niet eerder dan vier weken na de overstap gedaan;
- de dosering levothyroxine voor en na de overstap was bekend;
- de TSH-waarde lag vóór de overstap binnen de referentiewaarden.

Deelonderzoek 3

Via posters in wachtkamers bij artsen, berichten op internet en via de patiëntenvereniging rekruteerden we in 2016 patiënten met een schildklierandoening die Thyrax[®] gebruikten voor het vragenlijstonderzoek. De patiënten die deelnamen vulden driemaal een vragenlijst in, eenmaal voordat zij over-

stapten naar een ander merk, eenmaal zes weken na de overstap en eenmaal twaalf weken na de overstap. In totaal 288 patiënten namen deel aan dit deelonderzoek; 150 van hen vulden alle drie de vragenlijsten in. In dit deelonderzoek gebruikten we de ThyPRO-vragenlijst, die ingaat op ervaren klachten en kwaliteit van leven.⁴ De deelnemers werd steeds ook gevraagd naar het ziekteverzuim in de afgelopen zes weken.

Analyse

Overeenkomstig de NHG-Standaard Schildklierandoeningen verdeelden we de TSH-waarden in drie categorieën: laag (TSH < 0,4 mU/l), normaal (TSH 0,4 tot en met 4,0 mU/l) en hoog (TSH > 4,0 mU/l).⁵ We vergeleken de TSH-waarden voor en na de overstap voor patiënten die overstapten naar dezelfde dosering. We maakten daarnaast een uitsplitsing tussen patiënten die een lage dosering levothyroxine gebruikten (≤ 100 µg per dag) en patiënten die een hoge dosering gebruiken (> 100 µg per dag), omdat de gevolgen van een overstap bij een hoge dosering mogelijk groter zijn.

De antwoorden op de drie ingevulde ThyPRO-vragenlijsten vergeleken we met behulp van een gepaarde t-toets.

RESULTATEN

Deelonderzoek 1: TSH-waarden zonder overstap

Van de patiënten die in 2014 meer dan 100 µg Thyrax[®] per dag gebruikten en die bij de eerste meting een normale TSH-waarde hadden, had 27% bij de tweede meting, zonder dosisaanpassing, een TSH-waarde buiten de referentiewaarden. Van degenen die minder dan 100 µg Thyrax[®] gebruikten, had 16% bij de tweede meting een TSH-waarde buiten de referentiewaarden ([figuur], deelonderzoek 1).

Deelonderzoek 2: TSH-waarden met overstap

De meeste patiënten stapten over van Thyrax[®] naar Euthyrox[®] (39%) of levothyroxine Teva (56%).

Van de patiënten die overstapten op dezelfde dosering en die vóór de overstap een normale TSH-waarde hadden, had ruim 60% na de overstap nog steeds een normale TSH-waarde. Dit suggereert dat het advies om de dosis bij een overstap gelijk te houden meestal terecht is. Echter, patiënten die meer dan 100 µg Thyrax[®] per dag gebruikten, hadden meer kans op een te laag TSH na de overstap. Van de patiënten die een normale TSH-waarde hadden bij een hoge dosering Thyrax[®] had meer dan de helft bij dezelfde dosering van een ander merk een te laag TSH en ontwikkelde 16% zelfs klinische hyperthyroïdie ([figuur], deelonderzoek 2).

Kortom, de overstap naar een ander merk levothyroxine zorgde bij patiënten die meer dan 100 µg Thyrax[®] gebruikten voor een verdubbeling van het aantal patiënten met een te laag TSH ($p < 0,001$).

Deelonderzoek 3: kwaliteit van leven

Van de 150 patiënten die de drie vragenlijsten invulden, had 28% na de overstap meer klachten dan tevoren, voornamelijk

WAT IS NIEUW?

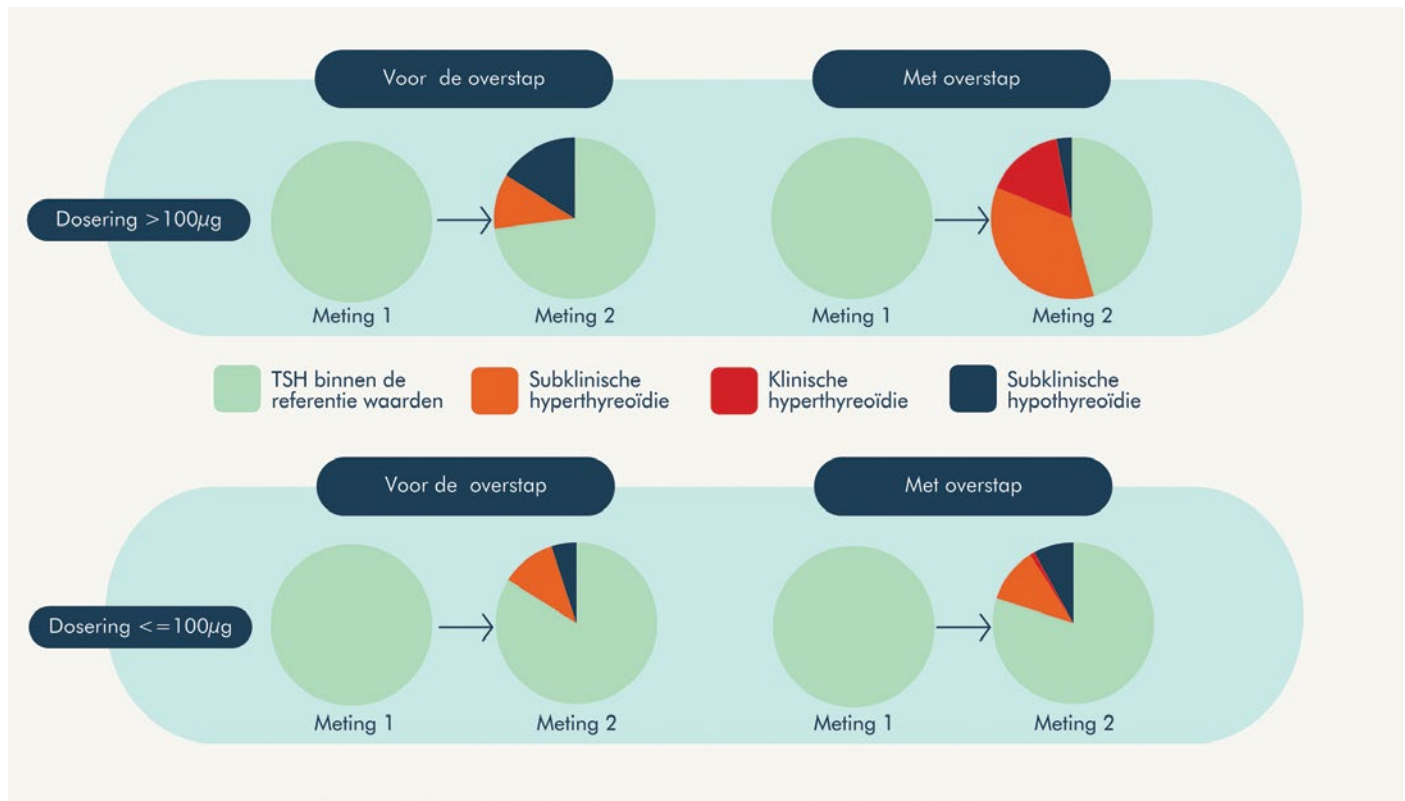
- De meeste goed ingestelde schildklierpatiënten die minder dan 100 µg Thyrax[®] per dag gebruiken, kunnen zonder problemen overstappen naar eenzelfde dosis van een ander merk levothyroxine.
- Patiënten die meer dan 100 µg Thyrax[®] per dag gebruiken, lopen een aanzienlijk risico op ontregeling bij overstappen op een ander merk: bij meer dan de helft werd de TSH-waarde te laag.
- Na een overstap stijgen het aantal klachten en het ziekteverzuim.

WAT IS BEKEND?

- Alle merken levothyroxine bevatten dezelfde werkzame stof, maar patiënten kunnen toch verschillend reageren op een overstap naar een ander merk.
- Als de schildklierpatiënt goed ingesteld is, is het het best de dosis levothyroxine gelijk te houden bij een switch.

Figuur

Ontwikkeling van de concentratie thyreotropine [TSH] bij twee cohorten Thyrax®-gebruikers die op het moment van de aanvangsmeting een normale TSH-waarde hadden



Deelonderzoek 1 (links, n = 3056): ontwikkeling TSH bij Thyrax®-gebruikers in 2014, die niet overstapten op een ander merk levothyroxine [bron: PHARMO].²
Deelonderzoek 2 (rechts, n = 1345): ontwikkeling TSH bij Thyrax®-gebruikers in 2016, die overstapten op een ander merk levothyroxine [bron: NIVEL].³

vermoeidheid, hartkloppingen en gewrichtspijn. De toename van de klachten ging vergezeld van een toename van het ziekteverzuim. Vóór de overstap had 5% van de respondenten verzuimd in de voorgaande zes weken, na de overstap was dit 11%. Voor de overstap gaf 38% van de respondenten aan dat ze minder sportten vanwege hun aandoening, na de overstap was dat 58%.

BESCHOUWING

De overstap van Thyrax® naar een ander merk levothyroxine leidt bij een substantieel deel van de patiënten tot afwijkingen in de TSH-waarden. Patiënten die meer dan 100 µg per dag gebruiken, ondervonden meer effecten van de overstap dan patiënten die een lagere dosering gebruikten. Voor het merendeel van de patiënten lijkt een dosisneutrale overstap de beste optie, maar voor patiënten die een hoge dosering Thyrax® gebruikten is de kans op een te laag TSH bij een dosisneutrale overstap aanzienlijk. Dit duidt op een verschil tussen Thyrax® en andere merken levothyroxine.

Het ziekteverzuim verdubbelde in de eerste twaalf weken na de overstap op een ander merk levothyroxine. Het is daarom raadzaam om patiënten die overstappen goed te monitoren, ook wanneer zij dezelfde dosis blijven gebruiken.

Beperkingen

Ons onderzoek had een aantal beperkingen. Ten eerste was het geen gerandomiseerd onderzoek. Ten tweede was de follow-up kort, tot twaalf weken na de overstap. Hierdoor kunnen wij niets zeggen over eventuele langetermijneffecten. Een derde beperking is dat we alleen gekeken hebben naar patiënten van wie zowel voor als na de overstap gegevens beschikbaar waren. Er kan dus selectiebias zijn opgetreden

Bij een hoge dosering zijn de gevolgen van een overstap groter

doordat huisartsen bij bepaalde patiënten wel een TSH-meting aanvragen en bij anderen niet. Een vierde beperking is dat in het vragenlijstonderzoek patiënten die klachten hadden na de overstap, wellicht eerder geneigd waren om de vervolgvragenlijsten in te vullen dan patiënten zonder klachten. Vergelijking van de TSH-metingen liet echter geen verschil zien tussen patiënten bij wie het TSH wel en patiënten bij wie het TSH niet gemeten was na de overstap. Dit maakt de aanwezigheid van selectiebias minder waarschijnlijk.

CONCLUSIE

Op basis van ons onderzoek is de volgende aanbeveling toegevoegd aan de bestaande aanbevelingen voor patiënten die een hoge dosering levothyroxine gebruiken en die gedwongen moeten overstappen op een ander merk. Patiënten die meer dan 100 µg Thyrax[®] per dag gebruiken, hebben vaker een dosisaanpassing nodig dan patiënten met een lagere dosering. Bij de overstap kunnen patiënt en arts in samenspraak kiezen voor een lagere dosering van het alternatieve merk. ■

LITERATUUR

1. Lareb: andere verpakking Thyrax gaf ontregeling. Pharmaceutisch Weekblad 2015;(30/31).
2. Van Herk-Sukel MP, Kuiper G, Houben E, Herings RM et al. Het effect van de omzetting van Thyrax Duotab op de schildklierhormoonconcentratie in het bloed. Rapport. Utrecht: PHARMO-instituut; 2016.
3. Flinterman L, Hek K, Van Dijk L, Korevaar J. Gevolgen van het tekort aan Thyrax Duotab voor patiënten: veel patiënten ervaren klachten na gedwongen overstap. Utrecht: NIVEL; 2017.
4. Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, Bjorner JB, Rasmussen AK, Bonnema SJ, et al. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. Eur J Endocrinol 2010;162:161-7.
5. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, et al. NHG-Standaard Schildklierandoening (Tweede herziening). Huisarts Wet 2013;56:320-30.

ABSTRACT

Flinterman L. Switching to another brand of levothyroxine. Huisarts Wet 2018;61:DOI: 10.1007/s12445-018-0055-x.

Background About 500,000 people have a thyroid disorder in the Netherlands. In 2015, more than 70% of these individuals used the levothyroxine in the form of the Thyrax[®] Duotab. This brand was difficult to acquire between February 2016 and April 2017, so that nearly all patients were forced to switch to another brand of levothyroxine. Because it was anticipated that this switch would not be problem-free, the author investigated whether TSH levels and quality of life changed after the switch.

Method On the basis of data from the NIVEL and PHARMO Institute, patients whose thyrotropin (TSH) levels had been measured in the period January 2014 to September 2016 were selected. In total, 150 patients who switched levothyroxine brand also completed a quality of life questionnaire before they switched brand and then 6 and 12 weeks afterwards.

Results Most patients switched from Thyrax[®] to Euthyrox[®] [39%] or levothyroxine Teva [56%]. After a dose neutral switch, more than 30% of patients had a too low TSH level and this proportion increased to more than 50% in patients who used more than 100 µg Thyrax[®]/day. More than a quarter of the patients felt worse after the switch and sickness leave doubled.

Conclusion A dose-neutral switch from Thyrax[®] to another brand of levothyroxine carries a real risk of overdosage, particularly in patients who use a high dose of Thyrax[®] (>100 µg/day).

Flinterman LE. Overstappen op een ander merk levothyroxine. Huisarts Wet 2018;61: DOI: 10.1007/s12445-018-0055-x. NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Utrecht: dr. L.E. Flinterman, onderzoeker, namens het onderzoeksteam van het NIVEL en het PHARMO instituut, l.flinterman@nivel.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven. Het onderzoek ontving een subsidie van ZonMw [dossiernummer 848050005].

Dit artikel is gebaseerd op de onderzoeksrapporten Gevolgen van het tekort aan Thyrax Duotab voor patiënten: veel patiënten ervaren klachten na gedwongen overstap [Utrecht: NIVEL; 2017] en Het effect van de omzetting van Thyrax Duotab op de schildklierhormoonconcentratie in het bloed. Utrecht: PHARMO-instituut; 2016].