



Gevolgen van het tekort aan Thyrox Duotab voor patiënten

Veel patiënten ervaren klachten na gedwongen overstap

Linda Flinterman
Karin Hek
Liset van Dijk
Joke Korevaar

Dit rapport is een uitgave van het NIVEL. De gegevens mogen worden gebruikt met bronvermelding.

Het NIVEL onderzoekt de gezondheidszorg. Dat onderzoek kijkt mee met de mensen die zorg krijgen en de mensen die de gezondheidszorg vormgeven en leveren: patiënten, de overheid, zorgverleners en verzekeraars, zorgorganisaties en toezichthouders. Zij bepalen de kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid van de zorg.

NIVEL-onderzoek heeft maatschappelijke en wetenschappelijke impact. Dat is de dubbele missie van het NIVEL. Wetenschap en praktijk versterken elkaar. Het onderzoeksproces van het NIVEL is ISO 9001 gecertificeerd. Elk NIVEL-onderzoek leidt tot een openbare publicatie. Dat is vastgelegd in de statuten. Tegelijkertijd zoekt het NIVEL voortdurend naar interactie met de mensen die de resultaten van zijn onderzoek kunnen gebruiken. Bij het NIVEL werken ruim 150 mensen, van wie ruim honderd onderzoekers.

Klankbordgroep betrokken bij dit onderzoek (in alfabetische volgorde):

Peter Bisschop (Endocrinoloog / Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE))

Eric Fliers (Endocrinoloog / Schildklier Organisatie Nederland (SON))

Anton Franken (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG))

Johan de Graaf (Nederlandse Hypofysestichting)

Annemieke Horikx (KNMP)

Marijke Janssens

Thera Links (Endocrinoloog / SON)

Rietje Meijer (SON)

Eugene van Puijenbroek (Lareb)

Anneke Wijbenga (SON)

Bruce Wolffenbuttel (Endocrinoloog)

<http://www.nivel.nl>

nivel@nivel.nl

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2017 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Samenvatting

Bij de overstap van het schildklierhormoon Thyrox naar een ander merk levothyroxine bestaat voor patiënten die een hoge dosis Thyrox gebruiken (>100µg) het risico op overdosering. Als gevolg van de gedwongen overstap ervaren patiënten meer klachten en werken en sporten zij minder. Zo blijkt uit dit onderzoek uitgevoerd met behulp van gegevens van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn en vragenlijstonderzoek onder patiënten.

In Nederland zijn er 500.000 mensen met een schildklierandoening. Hiervan gebruikten ruim 350.000 patiënten in 2015 het schildklierhormoon levothyroxine van het merk Thyrox. Vanaf februari 2016 is Thyrox in steeds mindere mate verkrijgbaar door verplaatsing van de productie locatie van Nederland naar Duitsland. Hierdoor werden patiënten gedwongen om over te stappen naar een ander merk van het geneesmiddel levothyroxine. Overstappen naar een ander merk levothyroxine is niet zonder gevolgen voor patiënten. Bij het uitbrengen van dit rapport werd bekend dat Thyrox vanaf het 3^e kwartaal van 2017 weer beschikbaar wordt.

Bij overstap risico op overdosering

De meeste patiënten (90%) stapten over van Thyrox naar de merken Euthyrox of levothyroxine TEVA. Van de patiënten die voor de overstap goed waren ingesteld en daarom op een zelfde dosis overstappen naar het nieuwe middel heeft ruim 30% na de overstap een te laag TSH. Dit duidt, ondanks dat overgestapt is op eenzelfde dosering, op een overdosering van het nieuwe middel. Dit effect is het sterkst voor patiënten die voor de overstap meer dan 100µg Thyrox gebruikten. Bij deze patiënten heeft de helft van de patiënten na de overstap een te laag TSH bij gelijke dosering. Er waren geen verschillen tussen de merken waarnaar patiënten overstapten.

Patiënten ervaren meer klachten en werken en sporten minder

Ruim een kwart van de patiënten voelt zich na de overstap slechter dan voor de overstap. Voor de overstap verzuimde 5% van de patiënten in de voorafgaande 6 weken van (vrijwilligers)werk. Twaalf weken na de overstap geeft 11% van de patiënten in de afgelopen 6 weken te hebben verzuimd. Ook zegt 53% van de patiënten na de overstap minder te kunnen sporten door klachten van hun schildklierandoening, tegenover 38% voor de overstap.

Extra aanbeveling voor patiënten die nog moeten overstappen

Toen bekend werd dat Thyrox (tijdelijk) niet meer verkrijgbaar zou zijn, is een aantal aanbevelingen opgesteld om de overstap naar een ander merk levothyroxine zo goed mogelijk te laten verlopen:

- Start met een dosis levothyroxine die dicht bij de laatst gebruikte dosis Thyrox ligt
- Controleer na 6 weken de schildklierfunctie
- Frequentere controle is mogelijk nodig bij kinderen, zwangere vrouwen en patiënten die eerder moeilijk ingesteld konden worden.

Hier wordt naar aanleiding van dit onderzoek een aanbeveling aan toegevoegd:

Patiënten met een dosering Thyrox van meer dan 100µg per dag hebben vaker een dosisaanpassing nodig dan patiënten met een lagere dosering Thyrox. Op basis hiervan kunnen patiënt en arts in samenspraak bij de switch ook kiezen voor een lagere dosering van het alternatieve merk.

Bronnen

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van lab uitslagen van ruim 2000 patiënten met een schildklierandoening uit NIVEL Zorgregistraties eerste lijn in de periode januari tot september 2016. Daarnaast werd er met behulp van vragenlijsten onder 150 patiënten met een schildklierandoening de ervaren klachten en de effecten op werk en vrije tijd in kaart gebracht.

Inhoud

Samenvatting	3
1 Inleiding	6
1.1 Aanleiding	6
1.2 Werking levothyroxine	6
1.3 Mogelijke gevolgen van overstappen	6
1.4 Aanbevelingen voor overstap naar een ander merk levothyroxine	7
1.5 Doel van het onderzoek	7
1.6 Leeswijzer	8
2 Conclusies en aanbevelingen	10
2.1 Bevindingen	10
2.2 Beschouwing van de resultaten	11
2.3 Conclusies	12
3 Effecten overstap op TSH-waarden	13
3.1 Patiëntpopulatie	13
3.2 Effecten van de overstap op de TSH-waarde van patiënten	14
3.3 Hypofyse patiënten	26
4 Impact op het dagelijks leven	27
4.1 Patiëntpopulatie	27
4.2 Welke klachten ervaren patiënten na de overstap?	28
4.3 Welke klacht ervaren patiënten als ergste?	30
4.4 Effect van merk levothyroxine na de overstap	30
4.5 Vergelijking ervaring en score op ThyPRO	32
4.6 Effecten van de overstap op (vrijwilligers)werk en sporten	33
5 Relatie tussen klachten en TSH waarden	35
5.1 Ervaren klachten voor en na de overstap	35
5.2 Relatie ervaren klachten en gemeten TSH waarden	36
5.3 Karakteristieken van patiënten die zich twaalf weken na overstap slechter voelen	38
Literatuur	39
Bijlagen:	
Bijlage A Methoden	40
Bijlage B Extra figuren en tabellen	42
Bijlage C Extra figuren en tabellen bij hoofdstuk 4	50
Bijlage D: ThyPRO39	53

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In het eerste kwartaal van 2016 zijn tekorten ontstaan van het schildklierhormoon Thyrox Duotab (vanaf hier Thyrox genoemd). Dit is een geneesmiddel dat onder meer door patiënten met een verstoorde schildklierwerking wordt gebruikt. De tekorten zijn ontstaan omdat de fabrikant van het merk Thyrox de productielocatie heeft verplaatst. De kwaliteitsverschillen tussen de oude en de nieuwe productielocatie bleken te groot. Daarom mag het bedrijf Thyrox niet meer aanbieden totdat de nieuwe locatie aan alle eisen voldoet.¹ De voorraad Thyrox bij apotheken raakt hierdoor op en patiënten moeten noodgedwongen overstappen op een ander merk van het geneesmiddel.

1.2 Werking levothyroxine

De werkzame stof in Thyrox is levothyroxine dat het schildklierhormoon thyroxine (T4) in het lichaam aanvult. Thyroxine is een schildklierhormoon dat patiënten met een te lage schildklierfunctie (hypothyreoïdie) tekort komen. Patiënten met een te snelle schildklier (hyperthyreoïdie) gebruiken levothyroxine in combinatie met medicatie die het teveel aan thyroxine productie remt. Er zijn in Nederland naast Thyrox ook andere merken met deze werkzame stof geregistreerd zoals levothyroxine TEVA en Euthyrox.

1.3 Mogelijke gevolgen van overstappen

Door het tekort aan Thyrox moeten mensen overstappen op een ander merk levothyroxine. Deze geneesmiddelen bevatten dezelfde werkzame stof, maar patiënten kunnen hier toch anders op reageren dan op Thyrox. Patiënten reageren mogelijk anders op een levothyroxine van een andere fabrikant met mogelijk gevolgen voor de regulering van de schildklierhormonen en kwaliteit van leven. Dat betekent dat patiënten die overstappen op een ander merk opnieuw ingesteld moeten worden. De regulering van thyroxine wordt bij schildklierpatiënten gemeten door middel van de waarde van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) in het bloed. Deze waarde geeft daarmee inzicht in de vraag of de patiënt de juiste dosering levothyroxine gebruikt.

Effecten op TSH en vrij T4 waarden

Volgens de NHG-Standaard Schildklieraandoeningen ligt de referentiewaarde voor het TSH tussen de 0,4 en 4,0 mU/l. Wanneer een patiënt een TSH-waarde buiten de referentiewaarden heeft, betekent niet dat de patiënt hierdoor klachten ervaart. Dit wordt namelijk bepaald door de waarde van het hormoon vrij T4. Dit hormoon bepaalt namelijk of de klachten die de patiënt ervaart ook samenhangen met de afwijking in TSH [Van Lieshout 2013]. Een patiënt met een TSH-waarde buiten de referentiewaarde en een vrij T4 binnen de referentiewaarden voor vrij T4 (9-24pmol/l) heeft een zogeheten subklinische hypo- of hyperthyreoïdie.

¹ www.apotheek.nl, laatst geraadpleegd op 20-03-2017

Dit betekent dat wanneer de patiënt klachten ondervindt, deze waarschijnlijk niet veroorzaakt worden door de afwijking in TSH-waarden. Wanneer zowel het TSH als het vrij T4 afwijkend zijn, heeft de patiënt een klinische hypo- of hyperthyreoïdie en zijn de klachten wél gerelateerd aan de afwijkende TSH-waarde. Voor patiënten die een vrij T4-waarde hebben die binnen de referentiewaarden valt, kan daardoor een te hoog of te laag TSH acceptabel zijn.

Effecten op klachten van de schildklieraandoening

Naast effecten op de TSH en vrij T4 waarden heeft de wisseling van het merk levothyroxine mogelijk ook effect op de klachten die gerelateerd zijn aan de schildklieraandoening. Patiënten waarbij de schildklierfunctie niet goed is ingesteld, kunnen bijvoorbeeld last krijgen van vermoeidheidsklachten, gewichtstoename en/of hartkloppingen. Deze klachten kunnen zo ernstig zijn dat de kwaliteit van leven van patiënten verslechtert en zij niet meer in staat zijn om hun dagelijkse bezigheden of werk uit te voeren.

1.4 Aanbevelingen voor overstap naar een ander merk levothyroxine

Naar aanleiding van het bericht dat Thyrax vanaf februari 2016 niet meer leverbaar zou zijn en over de mogelijke gevolgen voor patiënten, heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) aanbevelingen opgesteld voor artsen en apothekers die hun patiënten moesten overzetten op een ander merk levothyroxine [CBG 2016]. Deze aanbevelingen zijn:

- **Start met een dosis levothyroxine die dicht bij de laatst gebruikte dosis Thyrax ligt;**
- **Controleer na 6 weken de schildklierfunctie;**
- **Frequentere controle is mogelijk nodig bij kinderen, zwangere vrouwen en patiënten die eerder moeilijk ingesteld konden worden.**

1.5 Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is inzicht te bieden in de gevolgen voor patiënten van een gedwongen overstap van Thyrax naar levothyroxine van een andere fabrikant. De volgende vraag en bijbehorende sub-vragen worden in dit rapport beantwoord:

- **Wat zijn de gevolgen van het omzetten van patiënten van Thyrax Duotab naar levothyroxine van andere fabrikanten voor schildklier gerelateerde klachten? (hoofdstuk 2)**
 - **Wat zijn de gevolgen voor de regulering van het schildklierhormoon thyroxine (gemeten middels de TSH-waarde) van patiënten na overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine? (hoofdstuk 3)**
 - **Ontstaan er nieuwe of andere klachten na de overstap? (hoofdstuk 4)**
 - **Kunnen groepen patiënten geïdentificeerd worden die minder of meer klachten hebben op bepaalde levothyroxine van andere fabrikanten? (hoofdstuk 4)**
 - **Welke klachten ervaren de patiënten als ergste? (hoofdstuk 4)**
 - **Wat is de impact op arbeidsparticipatie en/of sociaal functioneren? (hoofdstuk 4)**
 - **Hoe hangen ervaren klachten enerzijds en waarden van TSH anderzijds met elkaar samen? (hoofdstuk 5)**
 - **Hoelang nadat de lab-waarden normaal zijn geworden nemen de klachten af? (hoofdstuk 5)**

1.6 Methoden in het kort

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn en van een vragenlijstonderzoek onder schildklierpatiënten die overstapten van Thyrax naar een ander merk levothyroxine. Met behulp van deze gegevens zijn de TSH en vrij T4 waarden en de klachten van mensen voor en na de overstap met elkaar vergeleken.

Op basis van de NHG-standaard Schildklieraandoeningen werden de TSH- en vrij T4-waarden in de volgende categorieën ingedeeld:

TSH

- Te hoog >4.0mU/l
- Hoog-normaal >=2.0mU/l & <=4.0mU/l
- Laag-normaal >=0.4mU/l & <2.0mU/l
- Te laag <0.4mU/l

Vrij T4

- Te hoog >24 pmol/l
- Normaal 9-24 pmol/l
- Te laag <9 pmol/l

De TSH- en vrij T4-waarden werden vergeleken voor de totale groep van patiënten die overstapten alsmede voor een aantal subgroepen.

Klachten van de schildklierandoening

Klachten van de schildklierandoening zijn gemeten bij patiënten met een schildklierandoening die zich voor dat ze overstapten van Thyrax naar een ander merk levothyroxine online of via de huisarts hadden aangemeld om deel te nemen aan het onderzoek. De klachten zijn gemeten met behulp van de ThyPRO39: een gevalideerde vragenlijst om klachten gerelateerd aan schildklierandoeningen in kaart te brengen.

Voor een gedetailleerdere beschrijving van de methoden zie bijlage A.

1.7 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 bevat de hoofdbevindingen van dit onderzoek en in dit hoofdstuk wordt de onderzoeksvraag beantwoord. Hoofdstuk 3 beschrijft de effecten van de overstap op TSH-waarden voor verschillende subgroepen van patiënten. Hoofdstuk 4 laat de effecten van de overstap op de klachten van patiënten zien. Hoofdstuk 5 beschrijft de relatie tussen de ervaren klachten en de gemeten TSH waarde. De gebruikte methoden staan beschreven in bijlage A. Extra tabellen zijn te vinden in bijlagen B en C.

2 Conclusies en aanbevelingen

2.1 Bevindingen

In het eerste kwartaal van 2016 zijn tekorten ontstaan van het schildklierhormoon Thyrax. Patiënten moeten daarom noodgedwongen overstappen op een ander merk van het geneesmiddel levothyroxine. In dit onderzoek is gekeken naar de gevolgen van deze overstap voor patiënten.

De onderzoeksvraag die dit rapport beantwoordt, is:

- **Wat zijn de gevolgen van het omzetten van patiënten van Thyrax Duotab naar levothyroxine van andere fabrikanten voor schildklier gerelateerde klachten?**

2.1.1 Gevolgen voor TSH waarden

De helft van de patiënten heeft na de overstap een TSH waarde in een andere categorie

Wanneer gekeken wordt naar de hele groep van patiënten, dan laat de TSH-waarde na de overstap van Thyrax op een ander merk een grote variatie zien. Bij 44% van de patiënten blijft de TSH-waarde hetzelfde na de overstap binnen de categorie waar zij voor de overstap ook in zaten. Dit betekent dat meer dan de helft van de patiënten (56%) na de overstap een TSH-waarde heeft die in een andere categorie valt dan voor de overstap. Van de patiënten die voor de overstap een normale TSH waarde hadden heeft na de overstap nog maar 64% een normaal TSH.

Overstappen op gelijke dosis voor meeste patiënten beste optie, 35% hierdoor te hoge dosis

Van de patiënten die dosisneutraal, op gelijke dosis, overstappen en voor de overstap een TSH-waarde hadden die binnen de referentiewaarden lag, heeft 58% met een laag-normale TSH-waarde nog steeds die waarde. Uit de groep mensen met een hoog-normale waarde houdt 77% deze TSH-waarde na de overstap. Voor het merendeel van deze patiënten is dosisneutraal overstappen daarom inderdaad de beste keuze.

Van de patiënten die dosisneutraal overstappen heeft echter 30-40% na de overstap een te lage TSH-waarde. Dit betekent dat ondanks dat de patiënten een zelfde dosis gebruiken zij een hogere dosis binnen krijgen dan op Thyrax. Dit duidt op een hogere dosis levothyroxine bij Euthyrox en TEVA dan in vergelijkbare tabletten van Thyrax.

Patiënten die >100µg per dag gebruiken meer dan 50% kans op overdosering

Bij patiënten die een hoge dosering Thyrax gebruiken met een normaal TSH die dosisneutraal overstappen heeft meer dan 50% van de patiënten na de overstap een te laag TSH. Bij deze groep van patiënten lijkt de kans op overdosering bij de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine daarmee het grootst.

Patiënten die voor de overstap een hoge dosering Thyrax gebruikten en een te hoog TSH hadden, reageren willekeurig op de overstap. Deze patiënten hebben na de overstap bijna evenveel kans op een te hoge TSH-waarde te behouden als een normale of te lage TSH-waarde.

Wanneer patiënten die een hoge dosering Thyrox gebruiken voor de overstap een te lage TSH-waarde hadden, dan houden zij over het algemeen een te lage TSH-waarde ongeacht of zij op een zelfde of andere dosering overstappen.

Effecten van overstap gelijk voor Euthyrox en levothyroxine TEVA

De patiënten stappen voornamelijk over op de merken levothyroxine TEVA (56%) en Euthyrox (39%). Er werden geen verschillen gevonden tussen patiënten die overstappen op TEVA en patiënten die overstappen op Euthyrox in TSH-waarden voor en na de overstap.

Gevolgen voor patiënten die Thyrox gebruiken vanwege een hypofyse-aandoening

Binnen de gebruikte bronnen voor dit onderzoek zijn de aantallen patiënten met een hypofyse-aandoening te laag om uitspraken te kunnen doen over de effecten op vrij T4 na de overstap.

2.1.2 Gevolgen voor ervaren klachten

Dertig procent van de patiënten ervaart na de overstap meer klachten dan ervoor. Dit zijn voornamelijk klachten van vermoeidheid, hartkloppingen en gewrichtspijn. Deze klachten waren onafhankelijk van het merk levothyroxine waarnaar patiënten overstapten. Het feit dat een deel van de patiënten meer klachten ervoeren na de overstap zorgde ook voor een hoger ziekteverzuim gerelateerd aan de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine. Voor de overstap verzuimde 5% van de patiënten in de voorafgaande 6 weken. Na de overstap stijgt dit naar 16% van de patiënten, twaalf weken na de overstap heeft nog steeds 11% van de patiënten in de afgelopen 6 weken verzuimd.

2.1.3 Relatie tussen klachten en TSH waarden

Wanneer we kijken naar de relatie tussen de concentratie TSH in het bloed en de ervaring van klachten van patiënten zien we geen duidelijk patroon. Gemiddeld genomen scoren alle patiënten na de overstap slechter in de ervaring van klachten dan voor de overstap ongeacht hun TSH waarde. Wel hebben patiënten met een hoger TSH over het algemeen meer klachten dan patiënten met een lager TSH.

2.2 Beschouwing van de resultaten

De bevindingen moet gezien worden in het licht van een aantal beperkingen. De eerste beperking is de korte follow-up van het onderzoek, waarbij alleen gekeken is naar de eerste meting na de overstap (hoofdstuk 3) en de eerste 12 weken na de overstap (hoofdstuk 4 en 5). Hierdoor kan niets over langetermijneffecten gezegd worden. Daarbij is ook alleen gekeken naar patiënten waarvan zowel voor als na de overstap gegevens beschikbaar zijn. Hierdoor kan selectiebias zijn opgetreden in het geval huisartsen bij bepaalde patiënten wel een TSH-meting aanvragen en bij andere patiënten niet (hoofdstuk 3) en patiënten met meer klachten al voor de overstap meedoen en na de overstap mee blijven doen (hoofdstuk 4 en 5). Een vergelijking van de TSH-waarden voor de overstap liet echter geen verschil zien tussen de patiënten die wel en patiënten die geen TSH-meting hadden na de overstap.² Dit maakt de aanwezigheid selectiebias minder waarschijnlijk.

² Zie tabel B2 in de bijlage.

In dit onderzoek gebruikten we gegevens uit de informatiesystemen van huisartsen. Parallel aan dit onderzoek werd door PHARMO een vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd gebaseerd op aflevercijfers uit openbare apotheken en laboratoriumuitslagen geregistreerd in laboratoria. De deelnemende huisartsen aan NIVEL Zorgregistraties en de apotheken van PHARM overlaptten maximaal 7% op postcode3 niveau. Dit betekent dat er nagenoeg geen overlap was in de onderzoekspopulatie van de twee onderzoeken. De resultaten uit beide onderzoeken – die dus gebaseerd zijn op gegevens uit verschillende bronnen – zijn vergelijkbaar.

2.3 Conclusies

De overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine leidt tot een andere TSH-waarde bij een substantieel deel van de patiënten. Deze verandering kan zowel positief als negatief zijn. Met name mensen die een hoge dosering Thyrax gebruikten (meer dan 100 µg per dag) ondervinden meer effecten van de overstap dan mensen die een lagere dosering Thyrax gebruikten. Voor het merendeel van de patiënten lijkt een dosis neutrale overstap de beste optie. Echter een aanzienlijk deel van met name patiënten die een hoge dosering Thyrax gebruikten verschuift naar een te laag TSH bij een dosis-neutrale overstap. Dit duidt op een verschil in sterkte tussen Thyrax enerzijds en Euthyrox en levothyroxine TEVA anderzijds. Tot slot lijkt het erop dat meer patiënten zich in de eerste twaalf weken na de overstap op een ander middel zich minder goed voelen, minder sporten en vaker verzuimen van het werk.

Er zijn in dit onderzoek geen verschillen naar voren gekomen tussen de merken Euthyrox en levothyroxine TEVA in gevolgen van de overstap. Andere merken levothyroxine waren onvoldoende vertegenwoordigd om hier uitspraken over te kunnen doen.

Op basis van deze resultaten alsmede die van het eerder genoemde PHARMO-onderzoek heeft de klankbordgroep die het onderzoek begeleidde, geconcludeerd dat het advies dat het CBG in januari 2016 gaf gehandhaafd kan blijven [Kuiper, 2016]. Echter, een aanbeveling is toegevoegd gericht op patiënten met een hoge dosering Thyrax:

- **Patiënten met een dosering Thyrax van meer dan 100 µg per dag hebben vaker een dosisaanpassing nodig dan patiënten met een lagere dosering Thyrax. Op basis hiervan kunnen patiënt en arts in samenspraak bij de switch ook kiezen voor een lagere dosering van het alternatieve merk.**

3 Effecten overstap op TSH-waarden

Het meten van de TSH-waarde geeft inzicht of de patiënt de juiste dosering levothyroxine gebruikt. Om dit in kaart te brengen worden in dit hoofdstuk de volgende vraag beantwoord:

- **Wat zijn de gevolgen voor de regulering van het schildklierhormoon thyroxine (gemeten middels de TSH-waarde) van patiënten na overstap van Thyrox naar een levothyroxine van een ander merk?**

Deze vraag wordt beantwoord voor de totale groep patiënten die overstapt. Daarnaast worden analyses gedaan voor de volgende subgroepen:

- Van patiënten met een te hoge of te lage TSH-waarde na de overstap wordt in kaart gebracht wat hun vrij T4 waarde is;
- Patiënten op een lage dosering Thyrox ($\leq 100\mu\text{g}$) versus een hoge dosering Thyrox ($>100\mu\text{g}$);
- Per merk levothyroxine waar patiënten naar overstappen, met name Euthyrox en Levothyroxinenatrium TEVA.

Tot slot wordt gekeken naar Thyrox-gebruikers die geen probleem hebben met hun schildklier, maar met de hypofyse. Deze patiënten maken geen TSH aan waardoor de schildklier niet geactiveerd wordt. Bij deze patiënten wordt daarom niet naar de waarden van TSH gekeken, maar uitsluitend naar de waarden van vrij T4 (thyroxine).

3.1 Patiëntpopulatie

Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag zijn huisartsgegevens van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (www.nivel.nl/zorgregistraties) gebruikt. Hieruit zijn patiënten geselecteerd die minimaal één jaar Thyrox hebben gebruikt met een dosis hoger dan $25\mu\text{g}$ per dag. Binnen deze groep zijn de patiënten geselecteerd die overstapten naar een levothyroxine van een andere fabrikant. Patiënten die $25\mu\text{g}$ of minder gebruiken, zijn in dit hoofdstuk geëxcludeerd omdat deze patiënten zo weinig medicatie gebruiken dat de effecten van de overstap naar verwachting minimaal zullen zijn. Meer informatie over de groep patiënten die $25\mu\text{g}$ per dag of minder gebruikt is te vinden in de tabellen B3 t/m B5 in bijlage B. Naast dit selectiecriterium zijn de volgende patiënten geëxcludeerd:

- Patiënten waarvan geen TSH-waarde bekend was voor en/of na de overstap;
- Patiënten met meer dan één TSH meting in het jaar voor de overstap (deze patiënten zijn mogelijk instabiel);
- Patiënten met een TSH-waarde voor de overstap en alleen een TSH-waarde na de overstap binnen vier weken na overstappen;
- Patiënten waarvan de dosering van levothyroxine voor en/of na de overstap mist.

In totaal voldeden 2.021 patiënten binnen NIVEL Zorgregistraties in de periode van 1 januari 2016 tot en met 2 september 2016 aan deze selectiecriteria. De flowchart van de patiëntinclusie is te vinden in bijlage B (figuur B.1). In tabel 3.1 staan de kenmerken van de geïncludeerde patiënten. De meeste gebruikers van Thyrax zijn vrouw. De patiënten stapten vooral over naar levothyroxine TEVA en Euthyrox. Twee derde van de patiënten heeft bij de laatste meting voor de overstap een TSH-waarde die binnen de referentiewaarden van 0.4-4.0mU/l valt; 21% heeft een te hoge en 13% een te lage TSH-waarde. Patiënten hebben na de overstap vaker een TSH en/of vrij T4 waarde buiten de referentiewaarden dan voor de overstap.

Tabel 3.1 Kenmerken van patiënten die zijn overgestapt van Thyrax naar een ander merk Levothyroxine (N=2.021)

Patiënten	Voor overstap	Na overstap
Vrouwen	1.729 (86%)	1.729 (86%)
Leeftijd (gemiddeld, sd)	64 (15)	64 (15)
Merk levothyroxine		
Thyrax	2.021 (100%)	
Euthyrox		783 (39%)
Levothyroxinenatrium TEVA		1.135 (56%)
Thyrofix		5 (0%)
Eltroxin		1 (0%)
Levothyroxine Nycomed		22 (1%)
Onbekend [#]		75 (4%)
Dosering levothyroxine		
Hoog (>100 µg)	811 (40%)	890 (44%)
Laag (<=100 µg)	1.210 (60%)	1.131 (56%)
TSH-waarde[*]		
Te hoog (>4.0 mU/l)	419 (21%)	225 (11%)
Hoog-normaal (>=2.0 & <=4.0 mU/l)	616 (30%)	437 (22%)
Laag-normaal (>=0.4 & <2.0 mU/l)	729 (36%)	701 (35%)
Te laag (<0.4 mU/l)	257 (13%)	658 (33%)
Vrij T4 waarde[*]		
	(n=1.597)	(n=1.743)
Te hoog (>24 pmol/l)	46 (3%)	265 (15%)
Normaal (9-24 pmol/l)	1.543 (97%)	1.472 (84%)
Te laag (<9 pmol/l)	8 (0%)	6 (0%)

^{*}Referentiewaarden zijn gebaseerd op de NHG standaard schildklierandoeningen (Van Lieshout 2013)

[#]Omdat de gegevens over het merk in de data van NIVEL Zorgregistraties niet altijd volledig zijn, kunnen we bij 4% van de recepten niet zien op welk merk de patiënt is overgestapt.

3.2 Effecten van de overstap op de TSH-waarde van patiënten

Hieronder beschrijven we de resultaten van het effect van de overstap op de TSH-waarden. Daarbij is onderscheid gemaakt naar de TSH-waarde die patiënten voor de overstap hadden. Ook is onderscheid gemaakt tussen mensen die overstappen op dezelfde dosering of op een andere dosering. Op deze manier krijgen we inzicht in wat het effect is op de TSH-waarde wanneer patiënten wel en niet op dezelfde dosering worden overgezet voor patiënten met een verschillende

uitgangswaarde van het TSH. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft namelijk, naar aanleiding van het Thyrax tekort, geadviseerd om patiënten te laten overstappen naar dezelfde dosering als die ze voor Thyrax gebruikten [CBG, 2016].

De doseringen zijn hiervoor als volgt ingedeeld: overgezet op een zelfde dosering, overgezet naar een hogere dosering, of overgezet naar een lagere dosering. De resultaten van de analyses staan in tabel 3.2.

Leesvoorbeeld: patiënten met een hoog-normale TSH-waarde die overstappen op dezelfde dosering

In tabel 3.2 is te zien dat van de 616 patiënten die voor de overstap een hoog normale TSH-waarde hadden met een mediane waarde van 2.8 er 516 patiënten overstappen naar een zelfde dosis als dat ze voor Thyrax gebruikten. Vierendertig patiënten stappen over naar een lagere dosis en 66 naar een hogere. Van de 516 patiënten met een hoog-normaal TSH voor de overstap die op een gelijke dosis overstapte heeft 40% (n=205) na de overstap nog steeds een hoog-normaal TSH. In totaal heeft 77% van deze 516 patiënten na de overstap nog steeds een TSH-waarde binnen de referentiewaarden (40% hoog-normaal + 37% laag-normaal).

Te hoge TSH-waarde voor overstap

Van de mensen die voor de overstap een te hoge TSH-waarde hadden, heeft bijna de helft een waarde binnen de referentiewaarden na de overstap. Ongeveer een derde houdt een te hoge waarde.

Normale TSH-waarde voor overstap

Van de patiënten die voor de overstap een TSH-waarde hadden die binnen de referentiewaarden lag en die overstapten op een zelfde dosering had 58%-76% bij de eerste meting na de overstap een TSH-waarde binnen de referentiewaarden. Dit aandeel was hoger bij de mensen die voor de overstap een hoog-normale TSH-waarde hadden dan voor mensen die een laag-normale TSH-waarde hadden.

Te lage TSH-waarde voor overstap

Van de patiënten die voor de overstap een te lage TSH-waarde hadden, heeft ruim 60% na de overstap nog steeds een te lage TSH-waarde ongeacht of de dosering is aangepast of niet.

Dosering

Overstappen naar een gelijke dosis van het andere merk levothyroxine of overstappen op een lagere dosis geeft de grootste kans op het bereiken of behouden van een TSH binnen de referentiewaarden na de overstap. Dit is ongeacht welke TSH-waarde men voor de overstap had. Overstappen op een hogere dosis geeft de minst goede resultaten.

Tabel 3.2 Gevolgen voor TSH-waarden voor patiënten die op een gelijke of afwijkende dosering worden overgezet ongeacht merk waarop is overgestapt (n=2.021)

TSH-waarde voor overstap			Dosis na overstap	TSH-waarde na overstap								
				Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag		
	N	Mediaan TSH [*]		N	N(%)	Mediaan TSH [*]	N(%)	Mediaan TSH [*]	N(%)	Mediaan TSH [*]	N(%)	Mediaan TSH [*]
Te hoog	419	5,6 (4,7-7,7)	Zelfde dosis	274	104 (38%)	5,5 (4,7-7,9)	88 (32%)	3,1 (2,5-3,4)	54 (20%)	1,0 (0,6-1,7)	28 (10%)	0,20 (0,12-0,28)
			Lagere dosis	47	14 (30%)	5,2 (4,3-10)	10 (21%)	2,6 (2,2-3,4)	16 (34%)	1,2 (0,9-1,5)	7 (15%)	0,17 (0,04-0,26)
			Hogere dosis	98	23 (23%)	6,9 (5,0-12)	18 (18%)	2,9 (2,3-3,4)	24 (24%)	1,2 (0,7-1,3)	33 (34%)	0,15 (0,08-0,30)
Hoog Normaal	616	2,8 (2,3-3,3)	Zelfde dosis	516	56 (11%)	5,0 (4,5-6,9)	205 (40%)	2,8 (2,4-3,3)	190 (37%)	1,3 (0,9-1,6)	65 (13%)	0,20 (0,09-0,30)
			Lagere dosis	34	3 (9%)	6,9 (4,6-12)	12 (35%)	2,5 (2,1-3,2)	13 (38%)	1,3 (1,2-1,5)	6 (18%)	0,15 (0,09-0,25)
			Hogere dosis	66	4 (6%)	6,4 (5,8-17)	16 (24%)	2,9 (2,5-3,2)	29 (44%)	1,0 (0,7-1,2)	17 (26%)	0,14 (0,09-0,25)
Laag Normaal	729	1,1 (0,7-1,5)	Zelfde dosis	573	12 (2%)	5,3 (4,9-6,0)	67 (12%)	2,8 (2,2-3,3)	265 (46%)	0,9 (0,6-1,4)	229 (40%)	0,14 (0,06-0,25)
			Lagere dosis	49	2 (4%)		4 (8%)	3,8 (3,0-3,9)	21 (43%)	0,9 (0,8-1,4)	22 (45%)	0,14 (0,08-0,20)
			Hogere dosis	107	2 (2%)		5 (5%)	2,7 (2,4-3,3)	40 (37%)	0,8 (0,6-1,2)	60 (56%)	0,10 (0,03-0,17)
Te laag	257	0,16 (0,07-0,30)	Zelfde dosis	146	2 (1%)		7 (5%)	2,5 (2,1-2,8)	25 (17%)	0,9 (0,7-1,4)	112 (77%)	0,06 (0,03-0,10)
			Lagere dosis	74	3 (4%)	6,0 (5,0-13,1)	4 (5%)	2,3 (2,2-3,0)	20 (27%)	0,9 (0,6-1,3)	47 (64%)	0,07 (0,03-0,14)
			Hogere dosis	37	0		1 (3%)		4 (11%)	1,0 (0,7-1,2)	32 (86%)	0,04 (0,02-0,12)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

3.2.1 Hoeveel patiënten hebben voor en na overstap een (sub)klinische hyper- of hypothyreoïdie?

Patiënten met een te hoge of te lage TSH-waarde hebben respectievelijk een hypo- of hyperthyreoïdie. Deze hypo- of hyperthyreoïdie kan subklinisch of klinisch zijn. Dit is afhankelijk van de gemeten waarde van het vrij T4 in het bloed. In tabel 3.3 staat een overzicht van de combinaties van TSH en vrij T4 en welk type thyreoïdie ze geven. Bij een subklinische hypo- of hyperthyreoïdie zijn de klachten die de patiënt ondervindt waarschijnlijk niet veroorzaakt door de afwijking in TSH-waarden. Wanneer een patiënt een klinische hypo- of hyperthyreoïdie heeft zijn de klachten wel gerelateerd aan de afwijkende TSH-waarde (NHG-Standaard Schildklieraandoeningen). Daarom kijken we in tabel 3.4 naar het aandeel patiënten met een klinische hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie.

Tabel 3.3 Definities van (subklinische) hypo- en hyperthyreoïdie

TSH	Vrij T4		
	Te hoog*	Normaal*	Te laag*
Te hoog*	-	Subklinische hypothyreoïdie	Klinische hypothyreoïdie
Te laag*	Klinische Hyperthyreoïdie	Subklinische hyperthyreoïdie	-

*TSH te hoog >4.0mU/, TSH te laag <0.04 mU/l, Vrij T4 te hoog >24pmol/l, Vrij T4 te laag < 9pmol/l

Tabel 3.4 geeft weer welk deel van de patiënten bij de eerste TSH meting na de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine een klinische hyper- of hypothyreoïdie had. Van de patiënten die een te hoge TSH-waarde hadden voor de overstap en die overstappen op een zelfde dosis, verschuift bij 11% (26/238) de TSH-waarde van te hoog naar te laag. Van de 26 patiënten in deze groep patiënten ontwikkelt 42% een klinische hyperthyreoïdie. Van deze patiënten zijn eventuele klachten die zij ondervinden zeer waarschijnlijk te wijten aan de afwijkende waarden in TSH. Een vergelijkbaar beeld zien we bij patiënten met een te hoge TSH-waarde vooraf die overstappen op een andere dosering, al lijken bij degenen die overstappen op een hogere dosering minder mensen een klinische hyperthyreoïdie te ontwikkelen. Ook bij patiënten die een normale TSH-waarde hadden voor de overstap, krijgt een deel een te lage TSH-waarde na de overstap. Ook bij deze patiënten ontwikkelt een groot deel, tussen de 30% en 50% van de groep die van een normale naar een te lage TSH-waarde gaat, een klinische hyperthyreoïdie. Dat gebeurt vaker bij een verandering van dosis. Dit beeld zien we ook bij mensen die voor de overstap een te lage TSH-waarde hadden.

Uit de tabel wordt duidelijk dat het risico op het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie minder groot is dan die op het ontwikkelen van een klinische hyperthyreoïdie (ongeacht op welke dosering is overgestapt). Deze verschillen duiden erop dat patiënten een te hoge dosis levothyroxine binnen krijgen ook wanneer zij op een vergelijkbare dosis zijn overgezet.

Tabel 3.4 Welk deel van de patiënten heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie?
(n=1.743)

				TSH-waarde na*			
TSH-waarde voor	N	Dosis na de overstap	N	TSH-waarde na te hoog		TSH-waarde na te laag	
				Aantal mensen met te hoog TSH	Waarvan mensen met een klinische hypothyreoïdie** (N; %)	Aantal mensen met te laag TSH	Waarvan mensen met een klinische hyperthyreoïdie** (N; %)
Te hoog	366 (21%)	Zelfde dosis	238	102	2 (2%)	26	11 (42%)
		Lagere dosis	39	14	0 (0%)	7	3 (43%)
		Hogere dosis	89	23	2 (9%)	32	11 (33%)
Normaal	504 (29%)	Zelfde dosis	423	56	1 (2%)	62	20 (32%)
Hoog		Lagere dosis	26	3	0 (0%)	5	2 (40%)
		Hogere dosis	55	4	0 (0%)	16	6 (38%)
Normaal	629 (36%)	Zelfde dosis	484	12	0 (0%)	224	68 (30%)
Laag		Lagere dosis	43	2	1 (50%)	22	11 (50%)
		Hogere dosis	102	2	0 (0%)	58	28 (48%)
Te laag	244 (14%)	Zelfde dosis	135	2	0 (0%)	111	27 (24%)
		Lagere dosis	72	3	0 (0%)	47	17 (36%)
		Hogere dosis	37	0	0 (0%)	32	11 (34%)

- Mensen met een normale TSH-waarde na de overstap zijn niet in deze tabel opgenomen.

** Wanneer een patiënt een TSH-waarde buiten de referentiewaarden heeft, bepaalt de waarde van vrij T4 of er sprake is van een (sub)klinische hypo of hyperthyreoïdie heeft. Een patiënt met een TSH buiten en een vrij T4 binnen de referentiewaarden heeft een subklinische hypo- of hyperthyreoïdie. Wanneer zowel het TSH als het vrij T4 afwijkend zijn heeft de patiënt een klinische hypo- of hyperthyreoïdie en zijn de klachten gerelateerd aan de afwijkende TSH-waarde.

3.2.2 Verschillen voor patiënten die een hoge of lage dosering levothyroxine gebruiken

Patiënten die een hogere dosering levothyroxine gebruiken (>100 µg/dag; vanaf hier hoge dosering genoemd) raken gemakkelijker ontregeld dan patiënten die een lagere dosering levothyroxine gebruiken, is de ervaring van behandelaren³. Voor patiënten die een hoge dosering levothyroxine gebruiken, heeft de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine daarom mogelijk grotere gevolgen voor hun TSH-waarden dan voor patiënten die een lage dosering gebruiken. De resultaten zijn te zien in tabel 3.5.

³ Mondelinge communicatie deelnemende endocrinologen aan de klankbordgroep van dit project

Tabel 3.5 Verschillen in overstap dosering voor patiënten die een hoge dosis (>100µg) levothyroxine gebruiken en patiënten die een lage dosis (>25µg & ≤100µg) per dag gebruiken

Groep	Dosering Thyrox	Dosis na overstap		
		Gelijke dosis	Lagere dosis	Hogere dosis
Alle overstappers (n=2.021)	Hoog	586 (72%)	129 (16%)	96 (12%)
	Laag	923 (76%)	75 (6%)	212 (18%)
Euthyrox (n=783)	Hoog	187 (66%)	55 (19%)	43 (15%)
	Laag	356 (71%)	26 (5%)	116 (23%)
Levothyroxinenatrium TEVA (n=1.135)	Hoog	383 (78%)	60 (12%)	46 (9%)
	Laag	544 (84%)	46 (7%)	56 (9%)

Te zien is dat patiënten die een hoge dosering Thyrox gebruikten voor de overstap vaker worden overgezet naar een lagere dosering van het nieuwe merk levothyroxine dan patiënten die een lage dosis Thyrox gebruikten. Wanneer we naar de verschillende merken kijken waarnaar overgestapt wordt, dan valt op dat bij TEVA vaker voor een gelijke dosering gekozen wordt dan bij Euthyrox. Dit geldt zowel voor de patiënten met een lage als een hoge dosering Thyrox. Patiënten die overstappen naar Euthyrox op een andere dosering, krijgen vaker een hogere dosering dan de dosering die ze voor Thyrox hadden. De aantallen patiënten die overstappen op een ander merk dan TEVA of Euthyrox zijn te klein om uitspraken over te doen.

In tabel 3.6 en 3.7 zijn de effecten weergegeven van de overstap van Thyrox op de TSH-waarden van patiënten die respectievelijk een hoge of lage dosering Thyrox gebruikten. We beschrijven de resultaten hieronder voor verschillende groepen patiënten.

Hoge dosering en te hoge TSH-waarde voor de overstap

In tabel 3.6 is te zien dat met name patiënten die een hoge dosering Thyrox gebruikten en die voor de overstap een hoog TSH hadden vrij willekeurig op de behandeling reageren. Wanneer deze patiënten worden overgezet op dezelfde dosering is er geen duidelijk patroon te zien in de TSH-waarden na de overstap. Patiënten hebben ongeveer evenveel kans om in elk van de vier TSH-categorieën terecht te komen. Wat opvalt is dat van de (kleine) groep patiënten die overstapt op een (nog) hogere dosering bijna de helft naar een te lage TSH-waarde gaat (8 van de 17 patiënten).

Hoge dosering en te lage TSH-waarde voor de overstap

Patiënten die voor de overstap een hoge dosering Thyrox gebruikten en een te lage TSH-waarde hadden, stappen grotendeels over op dezelfde dosering. Het merendeel van de patiënten behoudt, ongeacht of de dosering veranderd is of niet, een te lage TSH-waarde.

Hoge dosering en normale TSH-waarde voor de overstap

Van patiënten die voor de overstap een hoge dosering Thyrox en een normale TSH-waarde (zowel hoog normaal als laag normaal) hadden ontwikkelt iets meer dan 50% een te laag TSH na de overstap. Dit duidt op een overdosering bij een groot deel van deze patiënten.

Lage dosering voor overstap

Patiënten die voor de overstap een lage dosis Thyrox gebruiken, laten minder sterke schommelingen zien in TSH-waarden dan de patiënten die voor de overstap een hoge dosering Thyrox gebruiken (tabel 3.7). Patiënten die een lage dosis Thyrox gebruiken lijken het beste over te stappen wanneer ze dit doen op een gelijke of lagere dosis.

Klinische hypo- of hyperthyreoïdie

Patiënten die voor de overstap een hoge dosering Thyrox gebruiken hebben na de overstap een iets grotere kans om een klinische hyperthyreoïdie te ontwikkelen dan patiënten die voor de overstap een lage dosering Thyrox gebruiken (tabel B.7 en B.8). Dit is bepaald op basis van de combinatie van TSH-waarde en vrij FT4 (zie tabel 3.3 voor definities).

Tabel 3.6 Gevolgen voor TSH-waarde voor patiënten die Thyrox gebruiken in een dosering hoger dan 100µg per dag(n=811)

TSH-waarde voor			Hoe overgezet?#	TSH-waarde na								
	N	Mediaan TSH*		Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag		
	N	Mediaan TSH*		N	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	104	6,7 (4,8-9,6)	Zelfde dosis	66	13 (20%)	8,8 (6,1-18)	13 (20%)	2,5 (2,3-3,2)	20 (30%)	0,8 (0,6-1,1)	20 (30%)	0,19 (0,07-0,29)
			Lagere dosis	21	6 (29%)	5,0 (4,2-11)	3 (14%)	2,7 (2,1-3,4)	8 (38%)	1,0 (0,7-1,3)	4 (19%)	0,10 (0,04-0,24)
			Hogere dosis	17	4 (24%)	5,0 (4,3-14)	2 (12%)		3 (18%)	0,7 (0,5-1,7)	8 (47%)	0,07 (0,03-0,18)
Normaal Hoog	181	2,7 (2,3-3,2)	Zelfde dosis	143	10 (7%)	7,1 (5,0-9,5)	21 (15%)	2,6 (2,3-3,2)	66 (46%)	1,1 (0,7-1,4)	46 (32%)	0,20 (0,08-0,29)
			Lagere dosis	18	1 (6%)		4 (22%)	2,3 (2,0-2,8)	9 (50%)	1,2 (0,9-1,6)	4 (22%)	0,23 (0,13-0,26)
			Hogere dosis	20	1 (5%)		3 (15%)	3,0 (2,1-3,5)	11 (55%)	0,7 (0,5-1,0)	5 (25%)	0,21 (0,09-0,25)
Normaal Laag	360	1,0 (0,7-1,4)	Zelfde dosis	276	2 (1%)	5,3 (5,2-5,3)	13 (5%)	2,8 (2,7-3,3)	91 (33%)	0,8 (0,6-1,2)	170 (62%)	0,12 (0,05-0,24)
			Lagere dosis	38	2 (5%)		2 (5%)		14 (37%)	0,8 (0,8-1,4)	20 (53%)	0,12 (0,07-0,20)
			Hogere dosis	46	1 (2%)		1 (2%)		15 (33%)	0,6 (0,6-1,0)	29 (63%)	0,10 (0,04-0,17)
Te laag	166	0,14 (0,05-0,27)	Zelfde dosis	101	0		4 (4%)	2,4 (2,1-2,7)	8 (8%)	0,9 (0,6-1,3)	89 (88%)	0,05 (0,03-0,09)
			Lagere dosis	52	1 (2%)		3 (6%)	2,3 (2,2-3,6)	11 (21%)	0,8 (0,4-1,4)	37 (71%)	0,06 (0,02-0,12)
			Hogere dosis	13	0		0		1 (8%)		12 (92%)	0,02 (0,01-0,05)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

Gemiddelde dosering Thyrox voor de vier TSH groepen voor overstap: te hoog 150µg, hoog normaal 140µg, laag normaal 145µg, te laag 153µg/dag

Tabel 3.7 Gevolgen voor TSH-waarde voor patiënten die Thyrax gebruikten in een dosering van 100µg of lager per dag (n=1.210)

TSH-waarde voor			Hoe overgezet?	TSH-waarde na								
				Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag		
N	Mediaan TSH*			N	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	315	5,4 (4,6-7,4)	Zelfde dosis	208	91 (44%)	5,3 (4,5-7,4)	75 (36%)	3,2 (2,7-3,5)	34 (16%)	1,5 (0,6-1,7)	8 (4%)	0,22 (0,17-0,27)
			Lagere dosis	26	8 (31%)	5,2 (4,6-9,2)	7 (27%)	2,5 (2,2-3,5)	8 (31%)	1,4 (1,1-1,7)	3 (12%)	
			Hogere dosis	81	19 (23%)	7,2 (5,9-12)	16 (20%)	2,9 (2,3-3,4)	21 (26%)	1,2 (0,8-1,3)	25 (31%)	0,21 (0,12-0,32)
Normaal Hoog	435	2,8 (2,4-3,4)	Zelfde dosis	373	46 (12%)	4,9 (4,4-6,6)	184 (49%)	2,8 (2,4-3,4)	124 (33%)	1,4 (1,0-1,7)	19 (6%)	0,20 (0,11-0,31)
			Lagere dosis	16	2 (13%)		8 (50%)	2,8 (2,3-3,4)	4 (25%)	1,4 (1,3-1,5)	2 (13%)	
			Hogere dosis	46	3 (7%)	6,2 (5,4-6,5)	13 (28%)	2,9 (2,6-3,2)	18 (39%)	1,1 (0,8-1,3)	12 (26%)	0,13 (0,06-0,26)
Normaal Laag	369	1,2 (0,8-1,6)	Zelfde dosis	297	10 (3%)	5,3 (4,7-6,5)	54 (18%)	2,7 (2,1-3,3)	174 (59%)	1,1 (0,7-1,5)	59 (20%)	0,20 (0,10-0,30)
			Lagere dosis	11	0		2 (18%)		7 (64%)	1,3 (0,6-1,6)	2 (18%)	0,22 (0,14-0,29)
			Hogere dosis	61	1 (2%)		4 (7%)	2,5 (2,3-3,0)	25 (41%)	0,9 (0,6-1,3)	31 (51%)	0,06 (0,02-0,17)
Te laag	91	0,18 (0,10-0,30)	Zelfde dosis	45	2 (4%)		3 (7%)	2,5 (2,0-4,0)	17 (37%)	0,9 (0,7-1,4)	23 (51%)	0,10 (0,06-0,19)
			Lagere dosis	22	2 (9%)		1 (5%)		9 (41%)	0,9 (0,7-1,2)	10 (45%)	0,11 (0,06-0,21)
			Hogere dosis	24	0		1 (4%)		3 (13%)	1,0 (0,5-1,4)	20 (83%)	0,06 (0,03-0,13)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

Gemiddelde dosering Thyrax voor de vier TSH groepen voor overstap: te hoog 73µg, hoog normaal 72µg, laag normaal 78µg, te laag 82µg

3.2.3 Wat zijn effecten op TSH-waarden in relatie tot het merk levothyroxine waarop is overgestapt?

De meeste patiënten stappen over op TEVA, gevolgd door Euthyrox. In totaal stapt ruim 90% van de mensen over op één van deze twee merken. De resultaten van patiënten die overstappen op Euthyrox zijn te vinden in tabel 3.8 en voor TEVA in tabel 3.9. Er lijkt geen verschil te zijn in de gevolgen van het overstappen tussen TEVA en Euthyrox als het gaat om de TSH-waarde. Het patroon is voor beide merken hetzelfde als voor de groep in totaal. Wanneer we voor deze twee groepen kijken naar de waarden voor vrij T4 (tabel B.9 en B.10) zien we ook geen verschil in het aantal patiënten dat een klinische hypo- of hyperthyreoïdie ontwikkelt.

Tabel 3.3 *Gevolgen voor TSH-waarden voor patiënten die op een gelijke of afwijkende dosering worden overgezet op Euthyrox (n=783)*

TSH-waarde voor			Hoe overgezet?	TSH-waarde na								
				Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag		
	N	Mediaan TSH*		N	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	171	5,7 (4,7-7,9)	Zelfde dosis	104	39 (38%)	5,3 (4,6-7,4)	34 (33%)	3,2 (2,3-3,6)	23 (22%)	0,8 (0,5-1,5)	8 (8%)	0,19 (0,13-0,28)
			Lagere dosis	15	7 (47%)	8,3 (5,1-11)	3 (20%)	2,2 (2,1-3,9)	2 (13%)		3 (20%)	0,16 (0,04-0,17)
			Hogere dosis	52	7 (13%)	7,2 (4,4-11)	8 (15%)	3,2 (2,6-3,5)	15 (29%)	1,3 (0,8-1,5)	22 (42%)	0,15 (0,11-0,33)
Normaal Hoog	219	2,7 (2,3-3,3)	Zelfde dosis	174	17 (10%)	5,5 (4,7-5,8)	69 (40%)	2,8 (2,4-3,2)	63 (36%)	1,4 (0,9-1,7)	25 (14%)	0,16 (0,06-0,29)
			Lagere dosis	11	0		2 (19%)		6 (55%)	1,3 (1,2-1,6)	3 (27%)	0,21 (0,04-0,25)
			Hogere dosis	34	2 (6%)		7 (21%)	2,9 (2,7-3,2)	16 (47%)	1,0 (0,7-1,3)	9 (26%)	0,25 (0,11-0,29)
Normaal Laag	285	1,2 (0,7-1,6)	Zelfde dosis	208	5 (2%)	5,3 (4,7-5,3)	25 (12%)	2,6 (2,2-2,9)	97 (47%)	0,9 (0,6-1,3)	81 (39%)	0,14 (0,08-0,24)
			Lagere dosis	22	0		1 (5%)		10 (45%)	0,9 (0,8-1,5)	11 (50%)	0,10 (0,06-0,20)
			Hogere dosis	55	1 (2%)		1 (2%)		18 (33%)	0,9 (0,6-1,2)	35 (64%)	0,08 (0,03-0,18)
Te laag	108	0,15 (0,06-0,28)	Zelfde dosis	57	1 (2%)		0		11 (19%)	0,9 (0,8-1,4)	45 (79%)	0,05 (0,03-0,10)
			Lagere dosis	33	1 (3%)		0		7 (21%)	1,0 (0,7-1,5)	25 (76%)	0,07 (0,03-0,12)
			Hogere dosis	18	0		1 (6%)		2 (11%)		15 (83%)	0,03 (0,01-0,06)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

Tabel 3.4 Gevolgen voor TSH-waarde voor patiënten die op een gelijke of afwijkende dosering worden overgezet op TEVA (n=1.135)

TSH-waarde voor			Hoe overgezet?	TSH-waarde na								
		Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag				
N	Mediaan TSH*		N	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	
Te hoog	217	5,4 (4,6-7,4)	Zelfde dosis	159	64 (40%)	5,6 (4,8-8,6)	48 (30%)	3,1 (2,7-3,4)	29 (18%)	1,4 (0,6-1,7)	18 (11%)	0,20 (0,06-0,26)
			Lagere dosis	28	6 (21%)	4,6 (4,2-5,5)	7 (25%)	2,7 (2,2-3,4)	11 (39%)	1,1 (0,8-1,5)	4 (14%)	0,24 (0,13-0,29)
			Hogere dosis	30	8 (27%)	7,2 (4,5-13)	9 (30%)	2,4 (2,3-3,1)	6 (20%)	0,8 (0,5-1,3)	7 (23%)	0,14 (0,07-0,23)
Normaal Hoog	372	2,8 (2,4-3,3)	Zelfde dosis	330	38 (12%)	4,9 (4,4-7,3)	132 (40%)	2,8 (2,4-3,3)	121 (37%)	1,2 (1,0-1,6)	39 (12%)	0,21 (0,10-0,31)
			Lagere dosis	20	3 (15%)	6,9 (4,6-12)	8 (40%)	2,7 (2,1-3,4)	6 (30%)	1,3 (0,9-1,5)	3 (15%)	0,10 (0,09-0,26)
			Hogere dosis	22	1 (5%)		6 (27%)	2,9 (2,6-3,2)	9 (41%)	0,8 (0,7-1,1)	6 (27%)	0,10 (0,09-0,14)
Normaal Laag	419	1,0 (0,7-1,5)	Zelfde dosis	354	7 (2%)	5,3 (5,1-6,8)	41 (12%)	2,9 (2,3-3,4)	163 (46%)	1,0 (0,6-1,5)	143 (40%)	0,15 (0,06-0,27)
			Lagere dosis	27	2 (7%)		3 (11%)	3,8 (2,2-4,0)	11 (41%)	0,9 (0,6-1,4)	11 (41%)	0,14 (0,08-0,27)
			Hogere dosis	38	0		3 (8%)	2,4 (2,1-3,6)	13 (34%)	0,6 (0,5-0,7)	22 (58%)	0,10 (0,02-0,15)
Te laag	127	0,17 (0,08-0,30)	Zelfde dosis	84	1 (1%)		6 (7%)	2,6 (2,2-2,8)	14 (17%)	1,1 (0,5-1,5)	63 (75%)	0,06 (0,03-0,10)
			Lagere dosis	31	2 (6%)		3 (10%)	2,2 (2,2-3,6)	8 (25%)	0,8 (0,5-1,3)	18 (58%)	0,06 (0,04-0,16)
			Hogere dosis	12	0		0		2 (8%)		11 (92%)	0,05 (0,02-0,13)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

3.3 Hypofyse patiënten

Levothyroxine wordt niet alleen gebruikt door schildklierpatiënten maar ook door een deel van de hypofysepatiënten die door hun aandoening geen TSH aanmaken. Voor deze patiënten is de gemeten waarde van TSH niet relevant omdat zij dit niet aanmaken en de medicatie geen TSH toevoegt. Van deze patiënten wordt daarom de hoogte van het vrij T4 gemeten om te zien of zij goed op de medicatie reageren.

Van Thyrox-gebruikers die geselecteerd zijn voor dit onderzoek, hebben er 28 mogelijk een hypofyse-aandoening. Hypofyse-aandoeningen worden in het dossier van de huisarts niet met een eigen ICPC-code geregistreerd, maar vallen onder de noemer “aandoening aan een andere endocriene klier” (zoals de hypofyse). De combinatie van “aandoening aan een andere endocriene klier” samen met het chronisch gebruik van Thyrox maakt het aannemelijk dat het hier om patiënten met een hypofyse-aandoening gaat. In tabel 3.10 bevat de karakteristieken van deze patiënten en hun waarden voor vrij FT4 zowel voor als na de overstap naar een ander merk levothyroxine.

Tabel 3.10 Karakteristieken van patiënten die waarschijnlijk een hypofyse-aandoening hebben (n=28)

Patiënten		N=28
Vrouwen		21 (75%)
Leeftijd (gemiddeld, sd)		60 (18)
Merk waarop patiënten overstappen		
Euthyrox		11 (39%)
Levothyroxinenatrium TEVA		13 (46%)
Thyrofix		1 (4%)
Onbekend [#]		3 (11%)
Vrij T4 waarde voor de overstap [*]	Voor overstap	Na overstap
Te hoog (>24.0 pmol/l)	1 (4%)	4 (14%)
Normaal (9-24 pmol/l)	27 (96%)	24 (86%)
Te laag (<9 pmol/l)	0 (0%)	0 (0%)

^{*}Referentiewaarden zijn gebaseerd op de NHG standaard schildklieraandoeningen: 9-24 pmol/l (Van Lieshout 2013)

[#]Doordat de gegevens omtrent het merk in de data van NIVEL Zorgregistraties niet altijd volledig zijn kunnen we bij 11% van de recepten niet zien op welk merk patiënten zijn overgestapt.

In tabel 3.10 is te zien dat ook patiënten met een hypofyse-aandoening voornamelijk overstappen naar Euthyrox en levothyroxine TEVA. De meeste patiënten hebben normale waarden voor vrij T4, zowel voor als na de overstap. Wel hebben na de overstap iets meer patiënten een te hoog vrij T4 dan voor de overstap. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het om kleine aantallen patiënten gaat.

4 Effecten op het dagelijks leven

Het overstappen van Thyrox naar een ander merk levothyroxine kan mogelijk leiden tot klachten welke, op hun beurt, kunnen leiden tot een verminderde deelname aan het sociale leven en het arbeidsproces. Dit hoofdstuk beschrijft de klachten die patiënten hebben voor en na de overstap en het beschrijft de effecten op het sociale leven en werk van deze patiënten. De volgende onderzoeksvragen worden in dit hoofdstuk beantwoord:

- Welke klachten hebben patiënten voor en na de overstap?
- Welke klachten ervaren patiënten als ergste na de overstap?
- Kunnen we groepen patiënten identificeren die minder of meer klachten hebben na de overstap?
- Wat zijn de effecten op arbeidsparticipatie en/of sociaal functioneren na de overstap?

4.1 Patiëntpopulatie

Door middel sociale media, via artsen, apothekers en de schildklierpatiënten vereniging (Schildklier Organisatie Nederland (SON)) is er in de periode april 2016 tot en met november 2016 een oproep gedaan aan patiënten die het middel Thyrox gebruikten om online een vragenlijst in te vullen (T0). Na het invullen van deze vragenlijst kregen zij nog twee vragenlijsten respectievelijk 6 (T1) en 12 (T2) weken nadat zij waren overgestapt van Thyrox naar een ander merk levothyroxine. Aan deze oproep gaven 403 patiënten gehoor voordat zij overstapten van Thyrox naar een ander merk levothyroxine.

Naast de oproepen in sociale media zijn ook via de huisarts patiënten die Thyrox gebruikten geïnccludeerd. Zij vulden dezelfde vragenlijst in, één maal voor de overstap en zes en twaalf weken na de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine, in totaal 82 patiënten. In totaal namen dus 485 schildklierpatiënten die overstapten van Thyrox naar een ander merk deel aan dit deelonderzoek.

Het merendeel van de deelnemers is vrouw (91%) en gemiddeld zijn de deelnemers 50 jaar oud , 15 jaar schildklierpatiënt en ze al 14 jaar gebruikers van Thyrox (tabel 4.1).

Overstap

Van de 485 patiënten die de eerste vragenlijst (voor de overstap) invulden (T0), waren 190 (39%) deelnemers op de einddatum van de dataverzameling (10-03-2017) nog niet overgestapt en waren 13 (3%) deelnemers minder dan 6 weken geleden overgestapt. Tweehonderdveertig van de 288 deelnemers die meer dan 6 weken voor de einddatum zijn overgestapt, hebben op de T1 vragenlijst ingevuld [zie figuur C.1]. De deelnemers stapten voornamelijk over op Euthyrox en Levothyroxinenatrium TEVA (tabel 4.2). Op de einddatum van het project hadden 175 van de 248 patiënten die langer dan 12 weken voor de einddatum waren overgestapt de derde vragenlijst 12 weken na de overstap ingevuld (T2).

Tabel 4.1 Kenmerken van patiënten die een vragenlijst invulden voor de overstap van Thyrax naar een ander merk (n=485)

Patiënten	
Algemene kenmerken	
Geslacht (vrouwen)	443 (91%)
Leeftijd (gemiddelde, sd)	50 (13)
Reden gebruik Thyrax N (%)	
Te langzame schildklier	378 (78%)
Te snelle schildklier	7 (1%)
Schildklierkanker	30 (6%)
Hypofyse aandoening	11 (2%)
Graves	11 (2%)
Hashimoto	12 (2%)
Geen schildklier (functie) meer	29 (6%)
Radioactieve slok	7 (1%)
Duur aandoening en gebruik Thyrax (gemiddelde, sd)	
Duur schildklieraandoening, jaren	15 (11)
Duur gebruik Thyrax	14 (9)

Tabel 4.2 Merk levothyroxine waarnaar men is overgestapt

Patiënten (N=241)		
Overstap middel (N (%))		
Euthyrox	94	40%
Levothyroxinenatrium TEVA	122	50%
Thyrofix	0	0%
Eltroxin	0	0%
Levothyroxine Nycomed	3	1%
Tirosint	20	9%
Anders	2	1%

4.2 Welke klachten ervaren patiënten na de overstap?

Ervaring patiënt

Op de vraag naar hun ervaringen met het nieuwe merk levothyroxine gaf 30% van de patiënten zes weken na de overstap aan dat er geen verschil was tussen het nieuwe en het oude middel tegenover 38% na twaalf weken. Eenentwintig procent vond na zes weken het nieuwe middel beter. Dit percentage was gelijk na 12 weken. Uiteindelijk vond 31% van de patiënten na twaalf weken het nieuwe middel slechter dan Thyrax. Daarnaast had 11% na 12 weken geen duidelijke mening tegenover 15% na zes weken (tabel 4.3a).

Tabel 4.3a Ervaring patiënten met nieuw merk levothyroxine ten opzichte van Thyrax

Ervaring (n (%))	6 weken na overstap (n=239)	12 weken na overstap (n=170)
Beter dan Thyrax	50 (21%)	36 (21%)
Gelijk aan Thyrax	71 (30%)	64 (38%)
Slechter dan Thyrax	83 (35%)	52 (31%)
Geen mening	35 (15%)	18 (11%)

Wanneer we de ervaring van patiënten bekijken binnen patiënten die alle drie de vragenlijsten hebben ingevuld (n=150) gelden de ervaringen zoals vermeld in tabel 4.3b. De ervaringen van deze groep patiënten komen overeen met de hele groep.

Tabel 4.3b Ervaring patiënten met nieuw merk levothyroxine ten opzichte van Thyrax die alle drie de vragenlijsten hebben ingevuld

Ervaring (n (%))	6 weken na overstap (n=150)	12 weken na overstap (n=150)
Beter dan Thyrax	31 (21%)	32 (21%)
Gelijk aan Thyrax	44 (29%)	59 (40%)
Slechter dan Thyrax	52 (35%)	42 (28%)
Geen mening	23 (15%)	16 (11%)

ThyPRO

Met behulp van de ThyPRO39 [Watt 2014], een gevalideerde vragenlijst voor het rapporteren van klachten bij patiënten met een schildklierandoening, is zes en twaalf weken na de overstap gevraagd naar klachten. Tabel 4.4 laat de resultaten zien van de patiënten die de vragenlijst op alle drie de meetmomenten hebben ingevuld (n=150). Hogere scores op de verschillende schalen van de ThyPRO betekenen dat de patiënten gemiddeld meer klachten hebben, lagere scores duiden op minder klachten. De volledige ThyPRO vragenlijst is te vinden in bijlage D.

In tabel 4.4 is te zien dat de patiënten zes weken na de overstap iets meer klachten hebben (hogere scores hebben) dan voor de overstap. Echter, 12 weken na de overstap is een groot deel van de klachten gemiddeld weer vergelijkbaar met voor de overstap. De variatie rondom de medianen laten echter zien dat er forse verschillen zijn in hoe patiënten hun klachten ervaren. Door de overstap zijn er patiënten met klachten van hyperthyreoïdie en wordt het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven als minder goed ervaren.

Wanneer we binnen patiënten de waarden op twaalf weken na de overstap vergelijken met voor de overstap gaan patiënten zich op de sub-schalen dagelijks functioneren en kwaliteit van leven significant slechter voelen. Ook op de sub-schalen emotionele gevoeligheid en sociaal functioneren is er binnen patiënten een duidelijke verandering.

Tabel 4.4 Scores op de ThyPRO39 voor en na de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine (n=150)

Patiënten die alle drie de vragenlijsten hebben ingevuld (n=150)				
(mediaan 25e-75e percentiel)	T0*	T1	T2	P-waarde verschil [#]
Krop symptomen	2 (2-15)	2 (2-20)	2 (2-15)	0,39
Symptomen hyperthyreoïdie	18 (8-33)	28 (13-38)	23 (8-38)	0,08
Symptomen hypothyreoïdie	28 (13-44)	25 (13-44)	25 (13-44)	0,92
Oog symptomen	14 (8-32)	14 (8-32)	14 (1-32)	0,98
Vermoeidheid	50 (33-75)	58 (33-83)	50 (25-83)	0,25
Cognitieve problemen	21 (7-52)	21 (7-52)	21 (7-44)	0,38
Angst	18 (1-41)	26 (1-49)	18 (1-41)	0,87
Depressie	29 (14-45)	29 (14-45)	29 (14-45)	0,90
Emotionele gevoeligheid	28 (13-52)	36 (13-60)	36 (13-52)	0,06
Sociaal functioneren	0 (0-17)	8 (0-25)	8 (0-25)	0,06
Dagelijks functioneren	7 (0-30)	22 (0-38)	15 (0-38)	0,02
Uiterlijk	12 (1-28)	12 (1-21)	12 (1-28)	0,38
Kwaliteit van leven	25 (0-50)	25 (0-75)	25 (0-75)	0,03

*Op T0 gebruikten patiënten nog Thyrax, op T1 en T2 gebruikten zij respectievelijk 6 en 12 weken levothyroxine van een ander merk

P-waarde van gepaarde t-toets T0 versus T2. Bij een significant verschil is de waarde op T2 binnen personen significant hoger op T2 in vergelijking met T0.

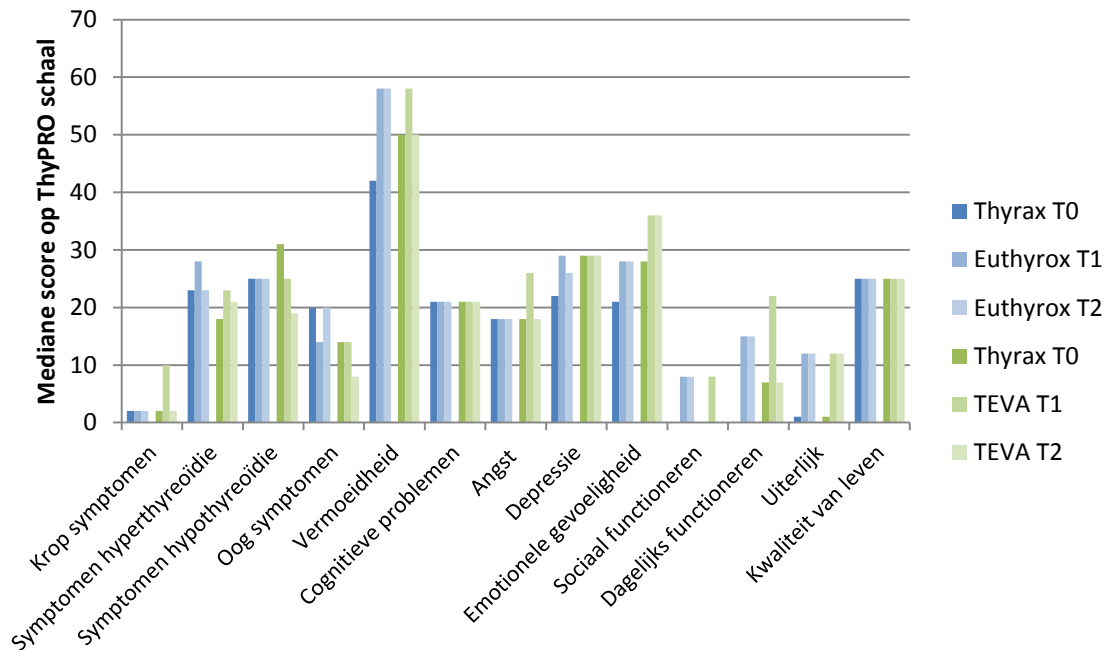
4.3 Welke klacht ervaren patiënten als ergste?

Patiënten ervaren vermoeidheid als ergste en meest hinderlijk klacht, gevolgd door slapeloosheid, hartkloppingen, gewrichtspijn en gewichtstoename. Zes weken na de overstap gaf 6% van de patiënten aan geen klachten te hebben van hun schildklierandoening, twaalf weken na de overstap was dit 13%.

4.4 Effect van merk levothyroxine na de overstap

Wanneer we keken naar de scores op de verschillende schalen van de ThyPRO voor patiënten die overstappen naar Euthyrox (n=61) of TEVA (n=77) zijn er geen verschillen tussen de twee middelen (figuur 4.1). Andere merken konden niet onderzocht worden omdat te weinig patiënten hierop overstapten.

Figuur 4.1 Scores op de ThyPRO voor de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine en 6 en 12 weken na de overstap apart voor patiënten die overstappen van Thyrax naar Euthyrox (n=61) of TEVA (n=75)



*Op T0 gebruikten patiënten nog Thyrax, op T1 en T2 gebruikten zij respectievelijk 6 en 12 weken levothyroxine van een ander merk.

De ervaringen van patiënten met het nieuwe middel in vergelijking met Thyrax uitgesplitst naar merk levothyroxine waarop patiënten overstappen staan vermeld tabel 4.5. Patiënten die overstappen naar Euthyrox lijken zich na twaalf weken iets vaker slechter te voelen dan voor de overstap, in vergelijking met patiënten die overstappen naar TEVA. Van de patiënten die overstappen naar een ander middel dan Euthyrox of TEVA (dit is in de meeste gevallen Tirosint) voelt 50% zich 12 weken na de overstap beter.

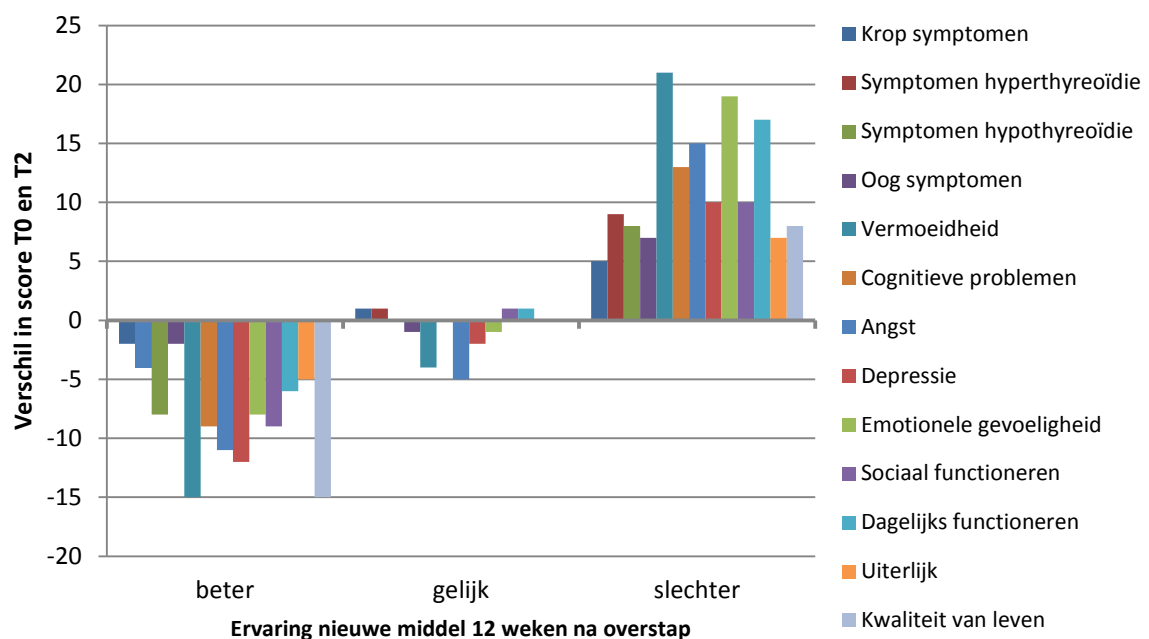
Tabel 4.5 Ervaring patiënten met nieuw merk levothyroxine ten opzichte van Thyrox 12 weken na de overstap apart voor patiënten die overstapten naar Euthyrox (n=61), TEVA (n=75) of overige middelen (n=14), die alle drie de vragenlijsten hebben ingevuld

12 Weken na overstap			
Ervaring (n (%))	Euthyrox	TEVA	Anders
Beter dan Thyrox	12 (20%)	13 (17%)	7 (50%)
Gelijk aan Thyrox	21 (34%)	38 (50%)	2 (14%)
Slechter dan Thyrox	21 (34%)	18 (24%)	3 (21%)
Geen mening	7 (11%)	7 (9%)	2 (14%)

4.5 Vergelijking ervaring en score op ThyPRO

Naast de afname van de ThyPRO is aan patiënten na de overstap ook gevraagd hoe zij het nieuwe middel ervaren. Figuur 4.2 laat de relatie tussen de ThyPRO en deze vraag zien.

Figuur 4.2 Verschil in ThyPRO T0 en T2 voor patiënten die het nieuwe middel als beter (n=36), gelijk(n=72) of slechter(n=52) voelen ervaren



Duidelijk te zien is dat patiënten die twaalf weken na de overstap het nieuwe middel als beter ervaren dan Thyrox op alle sub-schalen van de ThyPRO beter scoren dan andere patiënten. Het omgekeerde beeld zien we bij patiënten die aangeven het nieuwe middel als slechter te ervaren: zij scoren op alle schalen van de ThyPRO slechter.

4.6 Effecten van de overstap op (vrijwilligers)werk en sporten

(Vrijwilligers)werk

In de vragenlijst is patiënten gevraagd naar het aantal uren per week dat zij (vrijwilligers)werk doen en of zij hiervan verzuimd hebben in de afgelopen zes weken. Van de patiënten die alle drie de vragenlijsten invulden was ruim 20% werkzaam, met een gemiddelde werkweek van 25 uur. Voor de overstap gaf 5% van deze patiënten aan in de afgelopen zes weken verzuimd te hebben toen zij nog Thyrax gebruikten. Na de overstap nam het percentage patiënten dat verzuimde toe tot 16% na 6 weken en dit liep terug tot 11% na twaalf weken. Voor en na de overstap verzuimden de patiënten ongeveer een kwart van de dagen die zij werken in de voorafgaande zes weken (tabel 4.6).

Tabel 4.6 Patiënten met (vrijwilligers)werk voor en na de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine (n=152)

	T0*	T1	T2
Percentage werkzaam	25%	25%	24%
Aantal uren werkzaam indien werkzaam (gemiddelde)	25	25	24
Percentage mensen dat verzuimd	5%	16%	11%
Duur verzuim (dagen)	7	7	7
% van werkdagen verzuimd	26%	25%	28%

*Op T0 gebruikten patiënten nog Thyrax, op T1 en T2 gebruikten zij respectievelijk 6 en 12 weken levothyroxine van een ander merk een ander merk.

Sporten

Naast effecten van de overstap op (vrijwilligers)werk is er in de vragenlijst ook gevraagd naar de effecten van de overstap op sporten. Bijna driekwart van de patiënten die alle drie de vragenlijsten invulden, gaf aan minimaal op één dag in de week te sporten (tabel 4.7). Op de vraag of men in de vier weken voor het invullen van de vragenlijst meer of minder gesport had dan gebruikelijk antwoorden patiënten na de overstap vaker dat ze minder hadden gesport. Het niet sporten werd volgens de patiënten ook vaker veroorzaakt door klachten van de schildklierandoening dan voor de overstap.

Tabel 4.7 Sporten voor en na de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine (n=152)

N=138	T0*	T1	T2
Gesport in afgelopen 4 weken?			
Niet	32%	28%	27%
1-2 dagen per week	33%	38%	32%
3-4 dagen per week	29%	28%	30%
5-7 dagen per week	6%	7%	11%
Anders gesport in afgelopen 4 weken?			
Veel meer	1%	1%	1%
Meer	4%	6%	9%
Gelijk	70%	56%	63%
Minder	13%	24%	16%
Veel minder	12%	14%	12%
Wordt dit veroorzaakt door schildklier aandoening?			
Anders door aandoening? (% ja)	38%	70%	53%

*Op T0 gebruikten patiënten nog Thyrax, op T1 en T2 gebruikten zij respectievelijk 6 en 12 weken levothyroxine van een ander merk.

5 Relatie tussen klachten en TSH waarden

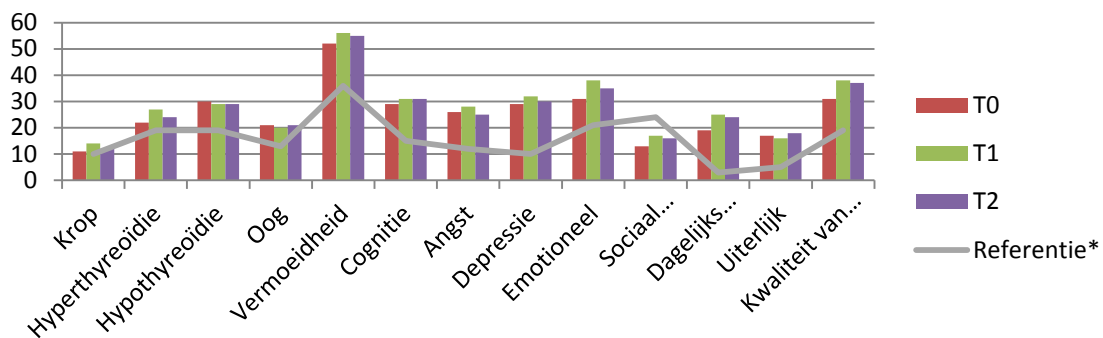
Na de beschrijving van de effecten van de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine op de TSH waarden in hoofdstuk 3 en de klachten in hoofdstuk 4 wordt er in dit hoofdstuk gekeken naar de relatie tussen de ervaren klachten en gemeten TSH waarden. Daarbij worden de volgende vragen beantwoord:

- Hoe hangen ervaren klachten enerzijds en waarden van TSH anderzijds met elkaar samen?
- Hoelang nadat de lab-waarden normaal zijn geworden nemen de klachten af?

5.1 Ervaren klachten voor en na de overstap

Zoals beschreven in hoofdstuk 4 zijn er geen grote verschillen in hoe de totale populatie patiënten zich gemiddeld voelt voor en na de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine. In figuur 5.1 wordt dit nogmaals inzichtelijk gemaakt. In deze figuur is naast dat de scores van de ThyPRO op de drie gemeten punten gemiddeld genomen vergelijkbaar zijn, ook is te zien dat er wel degelijk ruimte is voor verbetering voor de onderzocht groep patiënten in vergelijking tot schildklierpatiënten die niet tot nauwelijks klachten hebben van hun schildklierandoening.

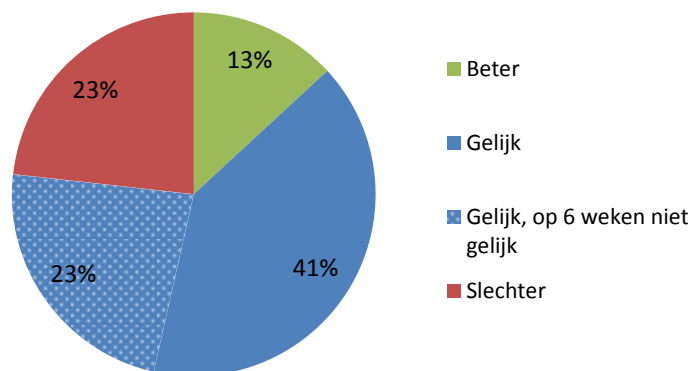
Figuur 5.1 Gemiddelde scores op de ThyPRO voor (T0) en 6 (T1) en 12 (T2) weken na de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine (n=150). Hoe hoger de score hoe meer klachten een patiënt ervaart



* De referentie groep bestaat uit patiënten die niet tot nauwelijks klachten ervaren van hun schildklier aandoening [Watt 2010]

Wanneer we naar individuele patiënten kijken, zijn er echter grote verschillen (figuur C.2). Er zijn patiënten die zich beter gaan voelen en die zich slechter gaan voelen en patiënten voor wie er niks verandert. Figuur 5.2 laat de verdeling van vier groepen op basis van de ThyPRO zien. Voor patiënten die zich beter voelen geldt zij op de ThyPRO twaalf weken na de overstap minimaal 9 punten (een halve standaard deviatie) lager scoren in vergelijking met voor de overstap. Ditzelfde geldt voor patiënten die slechter scoren zij scoren minimaal negen punten slechter (hoger) dan voor de overstap.

Figuur 5.2 Gemiddelde score op de ThyPRO 12 weken na de overstap in vergelijking met voor de overstap



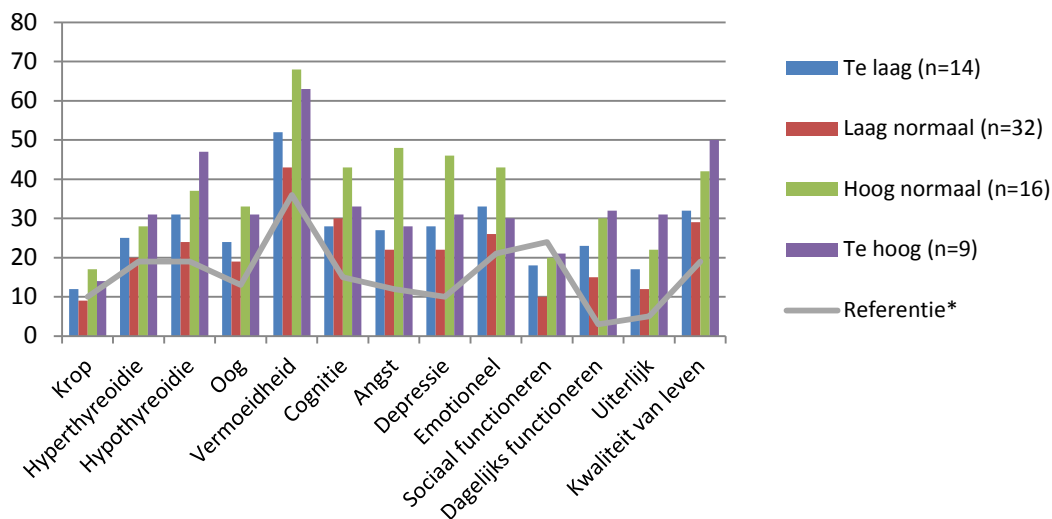
Te zien is dat na twaalf weken 64% van de patiënten een vergelijkbare score heeft op de ThyPRO in vergelijking met daarvoor. Hiervan heeft echter wel 23% zes weken na de overstap een betere (10%) of een slechtere (13%) score dan voor de overstap. Dertien procent van de patiënten heeft 12 weken na de overstap een betere score op de ThyPRO en voelt zich dan ook beter dan voor de overstap tegenover 23% van de patiënten die zich echt slechter voelt dan voor de overstap.

5.2 Relatie ervaren klachten en gemeten TSH waarden

In figuur 5.3a wordt de relatie tussen de TSH-waarden en de scores op de ThyPRO van de patiënten weergegeven voor de overstap van Thyrox naar een ander merk levothyroxine. In deze figuur is te zien dat patiënten met een laag normaal TSH (0.4-2.0mU/l) het beste scoren op de ThyPRO en daarmee waarschijnlijk het best zijn ingesteld op Thyrox. Opvallend in deze figuur is wel dat patiënten die een TSH-waarde hebben die hoog-normaal is, en dus ook binnen de referentiewaarden voor TSH valt, het slechtst scoren op de ThyPRO.

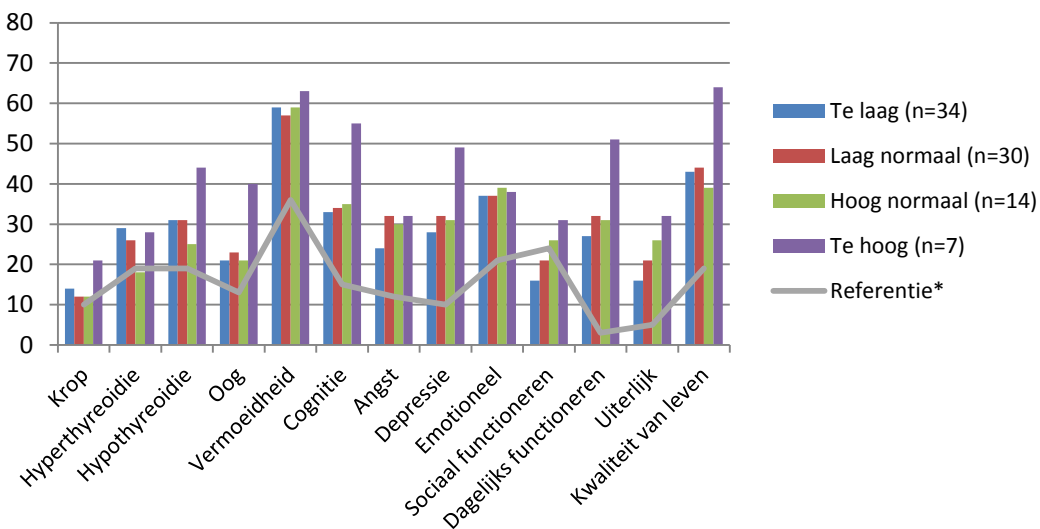
In figuur 5.3b zijn dezelfde gegevens te zien als in figuur 5.3a alleen voor twaalf weken na de overstap van Thyrox naar een levothyroxine van een ander merk. In deze figuur is te zien dat na de overstap patiënten met een te hoog TSH het slechtst scoren op de ThyPRO. Daarnaast is ook te zien dat de afwijking in de ThyPRO ten opzichte van de referentiegroep voor de patiënten met een te laag, laag normaal of te hoog TSH groter is geworden dan voor de overstap.

Figuur 5.3a Gemiddelde waarden op de ThyPRO voor de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine, apart voor patiënten die voor de overstap een te laag, laag normaal, hoog normaal of te hoog level van TSH hadden



* De referentie groep is gebaseerd op patiënten die niet tot nauwelijks klachten ervaren van hun schildklier aandoening [Watt 2010]

Figuur 5.3b Gemiddelde waarde op de ThyPRO 12 weken na de overstap van Thyrax naar een ander merk levothyroxine, apart voor patiënten die na de overstap een te laag, laag normaal, hoog normaal of te hoog level van TSH hadden



* De referentie groep is gebaseerd op patiënten die niet tot nauwelijks klachten ervaren van hun schildklier aandoening [Watt 2010]

5.3 Karakteristieken van patiënten die zich twaalf weken na overstap slechter voelen

Wanneer we inzoomen op de patiënten die twaalf weken na de overstap aangeven het nieuwe middel als slechter te ervaren dan Thyrax, zien we een wisselend patroon. Van deze patiënten heeft 55% 12 weken na de overstap inderdaad een slechtere score op de ThyPRO dan voor de overstap en slechts 7% heeft een betere score dan voor de overstap. De waarde van TSH gemeten na de overstap geeft een wisselend beeld. Achtenvijftig procent van de patiënten die zich na de overstap slechter voelen heeft een TSH-waarde die binnen de laag-normaal waarden valt; 21% heeft een te laag TSH, 17% een hoog-normaal en 4% een te hoog TSH.

Dit laat zien dat er ook binnen de groep die het nieuwe middel als slechter ervaart er een grote variatie is in de waarden van TSH en hoe men zich voelt volgens de ThyPRO.

Literatuur

- CBG. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 2016 webbericht: <http://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2016/01/13/tekort-aan-thyrax-duotab-0-025-mg-levothyroxine-vanaf-februari-2016>. Laatst bezocht op 15-09-2016.
- Kuiper JG, Houben E, Herk Sukel MPP van, Herings RMC. Het effect van de omzetting van Thyrax Duotab op de schildklierconcentratie in het bloed. Utrecht PHARMO Instituut 2016.
- Lieshout J van, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (Tweede Herziening). Huisarts Wet. 2013;56(7):320-330.
- Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, Bjorner JB, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Feldt-Rasmussen U. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. European Journal of Endocrinology. 2010;162:161-167.
- Watt T, Cramon P, Hegedüs L, Bjorner JB, Bonnema SJ, Krogh Rasmussen Aa, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M. 2014. The Thyroid-Related Quality of Life Measure ThyPRO has good responsiveness and ability to detect relevant treatment effects. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3708-3717.

Bijlage A Methoden

Effecten op TSH-waarden (hoofdstuk 3)

Patiëntselectie

Voor de berekeningen naar de effecten van de overstap op TSH-waarden zijn huisartsgegevens gebruikt van praktijken die wekelijks gegevens leveren aan NIVEL Zorgregistraties eerste lijn. Deze gegevens zijn afkomstig van 273 huisartspraktijken verspreid over Nederland.

Uit de gegevens van deze 273 praktijken zijn patiënten geselecteerd die Thyrox gebruiken. Van deze patiënten werden voor de analyses patiënten geselecteerd die voldeden aan de volgende criteria:

- Gebruik van een dosering $>25\mu\text{g}$ Thyrox;
- Overgestapt in 2016 (tot 2 september) van Thyrox naar een ander merk Levothyroxine;
- Heeft in het hele jaar voor de overstap Thyrox gebruikt;
- Heeft meetwaarden van het TSH minimaal één keer voor en één keer na de overstap;
- De meetwaarde van het TSH na de overstap is langer dan vier weken na de overstap;
- Heeft in het jaar voor de overstap maximaal één TSH meting;
- De dosering die gebruikt werd voor en na overstap is bekend

Op basis van deze criteria werden 2.021 patiënten geïnccludeerd uit de 273 praktijken (figuur B.1)

Indeling TSH-waarden

De waarden zoals gemeten tijdens de laatste TSH-meting voor de overstap en de eerste TSH-meting na de overstap werden in vier categorieën ingedeeld: te hoog TSH, hoog-normaal TSH, laag-normaal TSH en te laag TSH. De volgende grenzen werden voor deze categorieën gebruikt:

- Te hoog $\text{TSH} > 4.0 \text{ mU/l}$
- Hoog-normaal $\text{TSH} \geq 2.0 \text{ mU/l}$ & $\text{TSH} \leq 4.0 \text{ mU/l}$
- Laag-normaal $\text{TSH} \geq 0.4 \text{ mU/l}$ & $\text{TSH} < 2.0 \text{ mU/l}$
- Te laag $\text{TSH} < 0.4 \text{ mU/l}$

Indeling vrij T4-waarden

Het vrij T4 voor de overstap (laatste meting voor de overstap en de eerste meting voor vrij T4 na de overstap die gelijk viel met de meting van het TSH) werd in drie categorieën ingedeeld: normaal, te hoog en te laag. De volgende grenzen werden gebruikt:

- Te hoog Vrij T4 $> 24 \text{ pmol/l}$
- Normaal Vrij T4 $9\text{--}24 \text{ pmol/l}$
- Te laag Vrij T4 $< 9 \text{ pmol/l}$

Indeling dosering

Om te bepalen of iemand op eenzelfde dosering is overgestapt of naar een andere dosering is de dosering van de laatste prescriptie voor de overstap vergeleken met de dosering op de prescriptie bij de overstap. Hierbij is gekeken of de dagdosering op de prescriptie van de overstap hoger, exact gelijk of lager was dan bij laatste prescriptie voor de overstap.

Hypofyse patiënten

Er is geen ICPC-code om aan te geven dat een patiënt een aandoening van de hypofyse heeft. Voor dit onderzoek zijn de volgende ICPC-codes gebruikt om mensen te selecteren die – in combinatie met het gebruik van Thyrox - waarschijnlijk een hypofyseaandoening hebben:

- T70 Infectie endocriene klier
- T73 Ander/niet gespecificeerd neoplasma endocriene klieren
- T99 Andere ziekte endocriene klieren/metabolisme/voeding

Patiëntervaringen (hoofdstuk 4 & 5)

Patiëntinclusie

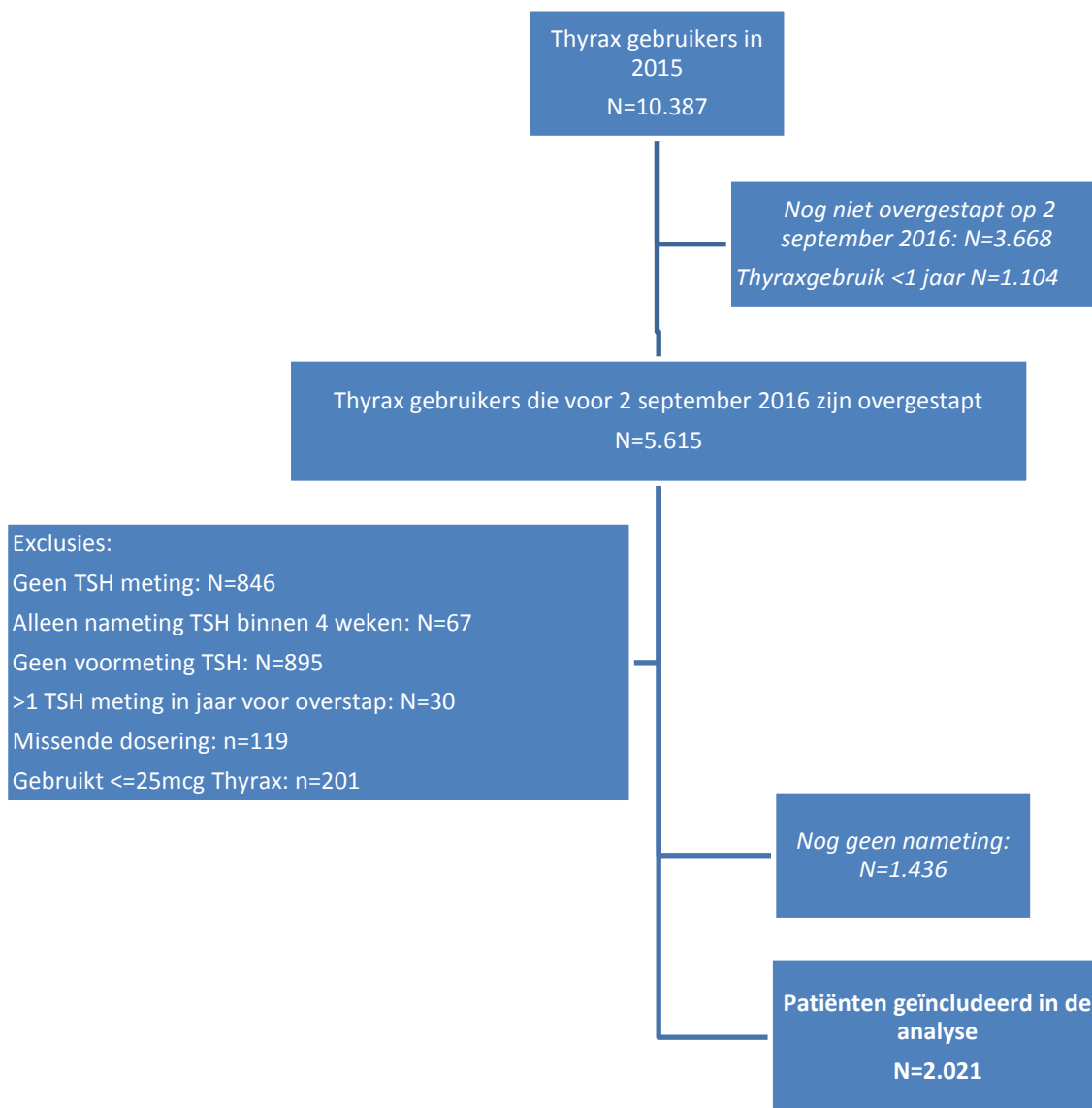
Voor de hoofdstukken over patiënten ervaringen hebben patiënten met een schildklier-aandoening drie vragenlijsten ingevuld. Eén voordat zij overstapten van Thyrox naar een ander merk levothyroxine, één 6 weken na de overstap en één 12 weken na de overstap. Patiënten zijn via twee wegen geïncludeerd. Een deel van de patiënten is geworven via de huisarts. Het andere deel van de patiënten is benaderd via posters bij apotheken, endocrinologen en via oproepen online en Schildklier Organisatie Nederland (SON)

ThyPRO

De uitkomsten van de verschillende sub-schalen van de ThyPRO zijn berekend volgens de handleiding van de ThyPRO.

Bijlage B Extra figuren en tabellen

Figuur B.1 Flowchart patiëntselectie voor analyses TSH-waarden (NIVEL Zorgregistraties Huisartsen)



Mogelijke selectiebias

Tabel B.2 Voormeting TSH voor patiënten met en zonder nameting

TSH voor overstap	Alle overstappers	Overstappers met nameting	Overstappers zonder nameting
Te laag TSH	14%	13%	16%
Normaal TSH	64%	64%	63%
Te hoog TSH	23%	23%	21%

Niet alle patiënten die overstappen hebben (al) een meting van de TSH-waarde na deze overstap. Het is mogelijk dat hierbij sprake is van een selectie-effect. In dat geval vragen huisartsen bij bepaalde patiënten wel een TSH-meting aan en bij andere patiënten niet. Bijvoorbeeld: de huisarts vraagt wel een meting aan voor patiënten die aangeven slecht te reageren op de overstap en niet bij patiënten die geen problemen hebben. Mocht sprake zijn van een dergelijk selectie-effect, dan geven de TSH-waarden na de overstap mogelijk een vertekend beeld. Om te bepalen of er sprake is van een selectie-effect hebben we een extra analyses uitgevoerd. We hebben gekeken of de TSH-waarde voor de overstap verschilde tussen de patiënten die na de overstap wel of geen TSH metingen hebben gekregen. We vonden hierin geen verschil (zie tabel B.2). Dit suggereert dat de patiënten zonder nameting niet sterk verschillen van de patiënten met een nameting.

Verskil in TSH-waarden voor en na overstap zonder dosering

In tabel B.3 (op de volgende pagina) worden de veranderingen in TSH waarden voor en na de overstap weergegeven zonder de uitsplitsing naar dosering waarnaar is overgestapt.

Tabel B.3 a, b, c: TSH-waarde voor en na overstap voor alle patiënten (a) en voor patiënten die overstappen naar Euthyrox (b) en Teva (c)

a)

TSH-waarde voor	TSH-waarde na									
	Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag			
	N	Mediaan TSH*	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	419	5,6 (4,7-7,6)	141 (34%)	5,6 (4,6-8,3)	116 (28%)	3,1 (2,4-3,4)	94 (22%)	1,1 (0,6-1,6)	68 (16%)	0,19 (0,09-0,28)
Hoog-normaal	616	2,8 (2,4-3,4)	63 (10%)	5,2 (4,5-7,0)	233 (38%)	2,8 (2,4-3,3)	232 (38%)	1,2 (0,9-1,6)	88 (14%)	0,20 (0,09-0,29)
Laag- normaal	729	1,1 (0,7-1,5)	16 (2%)	5,3 (5,0-6,7)	76 (10%)	2,8 (2,3-3,4)	326 (45%)	0,9 (0,6-1,4)	311 (43%)	0,13 (0,05-0,23)
Te laag	257	0,16 (0,07-0,30)	5 (2%)	6,0 (5,0-12)	12 (5%)	2,3 (2,2-2,7)	49 (19%)	0,9 (0,6-1,4)	191 (74%)	0,06 (0,03-0,11)

b)

TSH-waarde voor	TSH-waarde na									
	Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag			
	N	Mediaan TSH*	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	171	5,7 (4,7-7,9)	53 (31%)	5,5 (4,6-8,0)	45 (26%)	3,2 (2,3-3,5)	40 (24%)	0,9 (0,7-1,5)	33 (19%)	0,16 (0,11-0,32)
Hoog-normaal	219	2,7 (2,3-3,3)	19 (9%)	5,7 (4,7-6,5)	78 (36%)	2,9 (2,4-3,2)	85 (39%)	1,2 (0,9-1,6)	37 (17%)	0,20 (0,08-0,29)
Laag- normaal	285	1,2 (0,7-1,6)	6 (2%)	5,3 (4,7-5,4)	27 (9%)	2,6 (2,2-3,2)	125 (44%)	0,9 (0,6-1,3)	127 (45%)	0,11 (0,05-0,22)
Te laag	108	0,15 (0,06-0,28)	2 (2%)		1 (1%)		20 (18%)	0,9 (0,7-1,3)	85 (79%)	0,05 (0,02-0,10)

c)

TSH-waarde voor	TSH-waarde na									
	Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag			
	N	Mediaan TSH*	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH
Te hoog	217	5,4 (4,6-7,4)	78 (36%)	5,6 (4,6-8,8)	64 (29%)	3,0 (2,5-3,4)	46 (21%)	1,1 (0,6-1,7)	29 (13%)	0,20 (0,07-0,26)
Hoog-normaal	372	2,8 (2,4-3,3)	42 (11%)	4,9 (4,4-7,3)	146 (39%)	2,8 (2,4-3,3)	136 (37%)	1,2 (0,9-1,5)	48 (13%)	0,20 (1,0-0,29)
Laag- normaal	419	1,0 (0,7-1,5)	9 (2%)	5,3 (5,1-6,8)	47 (11%)	2,9 (2,2-3,5)	187 (45%)	0,9 (0,6-1,5)	176 (42%)	0,14 (0,06-0,25)
Te laag	127	0,17 (0,08-0,30)	3 (2%)	6,0 (4,2-13)	9 (7%)	2,5 (2,2-2,8)	23 (18%)	1,0 (0,5-1,4)	92 (72%)	0,06 (0,03-0,13)

* Mediaan TSH (25^e – 75^e percentiel)

Patiënten die 25µg of minder per dag van Thyrox gebruiken

Tabel B.4 tot en met B.6 laten de kenmerken en de gevolgen van de overstap zien voor patiënten die een dosering van 25µg of minder per dag van Thyrox gebruikten.

*Tabel B.4 Kenmerken van patiënten die zijn overgestapt van Thyrox naar een ander merk
Levothyroxine en die een dosering van 25µg of minder per dag van Thyrox gebruikten*

Patiënten	N=201
Vrouwen	175 (87%)
Leeftijd (gemiddeld, sd)	64 (17)
Merk waarop is overgestapt	
Euthyrox	69 (34%)
Levothyroxinenatrium TEVA	98 (49%)
Thyrofix	5 (2%)
Eltroxin	0 (0%)
Levothyroxine Nycomed	2 (1%)
Onbekend [#]	27 (13%)
TSH-waarde voor de overstap[*]	
Te hoog (>4.0 mU/l)	61 (30%)
Hoog-normaal (>=2.0 & <=4.0 mU/l)	75 (37%)
Laag-normaal (>=0.4 & <2.0 mU/l)	48 (24%)
Te laag (<0.4 mU/l)	17 (8%)

^{*}Referentiewaarden zijn gebaseerd op de NHG standaard schildklierandoeningen: 0.4-4.0 mU/l (Van Lieshout 2013)

[#]Doordat de gegevens omtrent het merk in de data van NIVEL Zorgregistraties niet altijd volledig zijn kunnen we bij 13% van de recepten niet zien op welk merk de patiënt is overgestapt.

Tabel B.5 TSH-waarde voor en na overstap voor patiënten Thyrox in een dosering van 25µg of minder per dag gebruiken

TSH-waarde voor			TSH-waarde na								
			Te hoog		Hoog-normaal		Laag-normaal		Te laag		
	N	Mediaan TSH*	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	N(%)	Mediaan TSH	
Te hoog	61	5,9 (4,7-6,9)	32 (52%)	5,9 (4,7-7,1)	18 (30%)	2,8 (2,5-2,9)	10 (16%)	1,4 (1,2-1,8)	1 (2%)		
Hoog-normaal	75	3,1 (2,5-3,6)	15 (20%)	4,9 (4,6-6,8)	45 (60%)	2,9 (2,5-3,5)	11 (15%)	1,4 (0,5-1,8)	4 (5%)	0,15 (0,07-0,30)	
Laag- normaal	48	1,4 (0,7-1,7)	1 (2%)		5 (10%)	2,5 (2,2-2,9)	24 (50%)	1,3 (0,6-1,6)	18 (38%)	0,24 (0,04-0,31)	
Te laag	17	0,14 (0,08-0,26)	0 (0%)		0 (0%)		3 (18%)	0,5 (0,4-1,2)	14 (82%)	0,10 (0,04-0,19)	

Ruim 70% van de patiënten die voor de overstap een TSH-waarde binnen de referentiewaarden hadden hebben na overstap ook weer een TSH-waarde binnen de referentiewaarden.

Tabel B.6 Welk deel van de patiënten die voor de overstap $\leq 25\mu\text{g}$ per dag gebruiken heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie? (n=176)

		Hoe overgezet?		TSH-waarde na	
	N		N	Te hoog N(%) klinisch hypothyreoïdie	Te laag N(%) klinische hyperthyreoïdie
Te hoog	52	Zelfde dosis	29	22	0
		Lagere dosis	0	0	0
		Hogere dosis	23	9	1
Normaal Hoog	64	Zelfde dosis	53	13	0
		Lagere dosis	1	0	0
		Hogere dosis	10	2	3 1 (33%)
Normaal Laag	45	Zelfde dosis	15	0	1
		Lagere dosis	0	0	0
		Hogere dosis	30	1	17 3 (18%)
Te laag	15	Zelfde dosis	1	0	1
		Lagere dosis	0	0	0
		Hogere dosis	14	0	12 2 (17%)

Bij patiënten die een lage dosering Thyrox gebruiken komt een klinische hypo- of hyperthyreoïdie nauwelijks voor.

Subklinische of klinische hypo- of hyperthyreoïdie

De tabellen B.7 tot en met B.10 laten voor patiënten met een hoge en lage dosering Thyrox en voor patiënten die overstappen op Euthyrox of TEVA zien hoeveel er een klinische hypo- of hyperthyreoïdie ontwikkelen. Duiding bij deze tabellen staat vermeld in hoofdstuk 3.

Tabel B.7 Welk deel van de patiënten die een **dosering van meer dan 100µg per dag Thyrox** gebruikten heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie? (n=713)

Dosis na de overstap				TSH-waarde na			
				Te hoog N(%) klinisch hypothyreoïdie		Te laag N(%) klinische hyperthyreoïdie	
	N		N	N		N	
Te hoog	86 (12%)	Zelfde dosis	55	13	2 (15%)	18	9 (50%)
		Lagere dosis	15	6	0%	4	3 (75%)
		Hogere dosis	16	4	(0%)	8	3 (38%)
Normaal Hoog	144 (20%)	Zelfde dosis	113	10	1 (10%)	43	16 (37%)
		Lagere dosis	15	1	(0%)	3	1 (33%)
		Hogere dosis	16	1	(0%)	5	3 (60%)
Normaal Laag	321 (45%)	Zelfde dosis	242	2	(0%)	167	55 (33%)
		Lagere dosis	33	2	1 (50%)	20	11 (55%)
		Hogere dosis	46	1	(0%)	29	13 (45%)
Te laag	162 (23%)	Zelfde dosis	97	0	(0%)	88	26 (30%)
		Lagere dosis	52	1	(0%)	37	16 (43%)
		Hogere dosis	13	0	(0%)	12	2 (17%)

Tabel B.8 Welk deel van de patiënten die een **dosering van Thyrox van 100µg of minder per dag** gebruikten heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie? (n=1.030)

Dosis na de overstap				TSH-waarde na			
				Te hoog N(%) klinisch hypothyreoïdie		Te laag N(%) klinische hyperthyreoïdie	
	N		N	N		N	
Te hoog	280 (27%)	Zelfde dosis	183	89	(0%)	8	2 (25%)
		Lagere dosis	23	8	(0%)	3	(0%)
		Hogere dosis	74	19	2 (11%)	24	8 (33%)
Normaal Hoog	360 (35%)	Zelfde dosis	310	46	(0%)	19	4 (21%)
		Lagere dosis	11	2	(0%)	2	1 (50%)
		Hogere dosis	39	3	(0%)	11	3 (27%)
Normaal Laag	308 (30%)	Zelfde dosis	252	10	(0%)	57	13 (23%)
		Lagere dosis	10	0	(0%)	2	(0%)
		Hogere dosis	56	1	(0%)	29	15 (52%)
Te laag	82 (8%)	Zelfde dosis	38	2	(0%)	23	1 (4%)
		Lagere dosis	20	2	(0%)	10	1 (10%)
		Hogere dosis	24	0	(0%)	20	9 (45%)

Tabel B.9 Welk deel van de patiënten die overstappen naar **Euthyrox** heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie? (n=690)

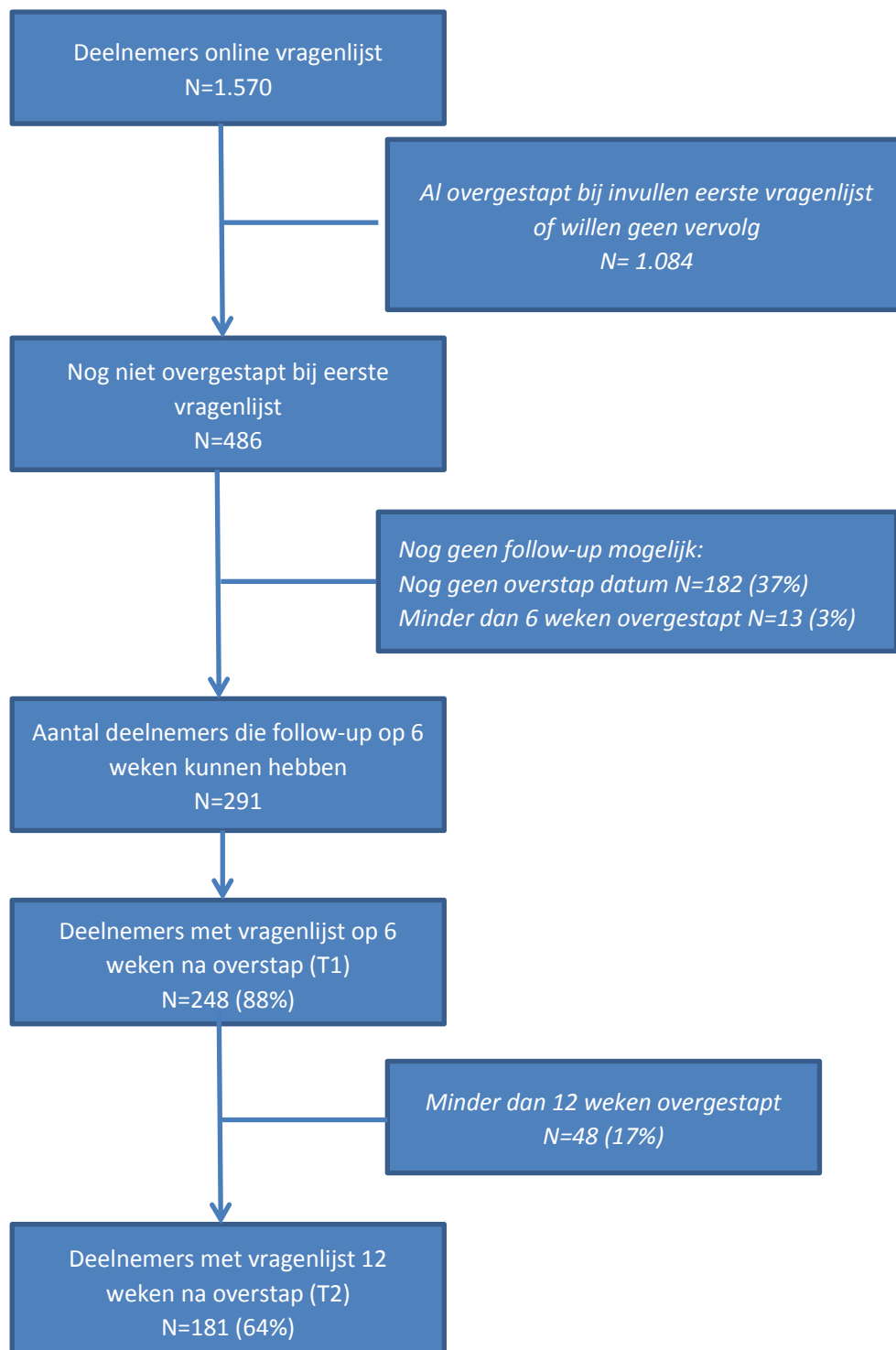
		Dosis na de overstap		TSH-waarde na			
		N	N	N	Te hoog N(%) klinisch hypothyreoïdie	N	Te laag N(%) klinische hyperthyreoïdie
Te hoog	153 (22%)	Zelfde dosis	93	39	1 (3%)	7	2 (29%)
		Lagere dosis	14	7	(0%)	3	1 (33%)
		Hogere dosis	46	7	1 (14%)	21	7 (33%)
Normaal	185 (27%)	Zelfde dosis	145	17	(0%)	24	8 (33%)
Hoog		Lagere dosis	10	0	(0%)	3	1 (33%)
		Hogere dosis	30	2	(0%)	9	4 (44%)
Normaal	251 (36%)	Zelfde dosis	179	5	(0%)	81	20 (25%)
Laag		Lagere dosis	19	0	(0%)	11	5 (45%)
		Hogere dosis	53	1	(0%)	34	16 (47%)
Te laag	101 (15%)	Zelfde dosis	52	1	(0%)	44	7 (16%)
		Lagere dosis	31	1	(0%)	25	9 (36%)
		Hogere dosis	18	0	(0%)	15	5 (33%)

Tabel B.10 Welk deel van de patiënten die overstappen naar **TEVA** heeft na de overstap een klinische hyper- of hypothyreoïdie? (n=1.743)

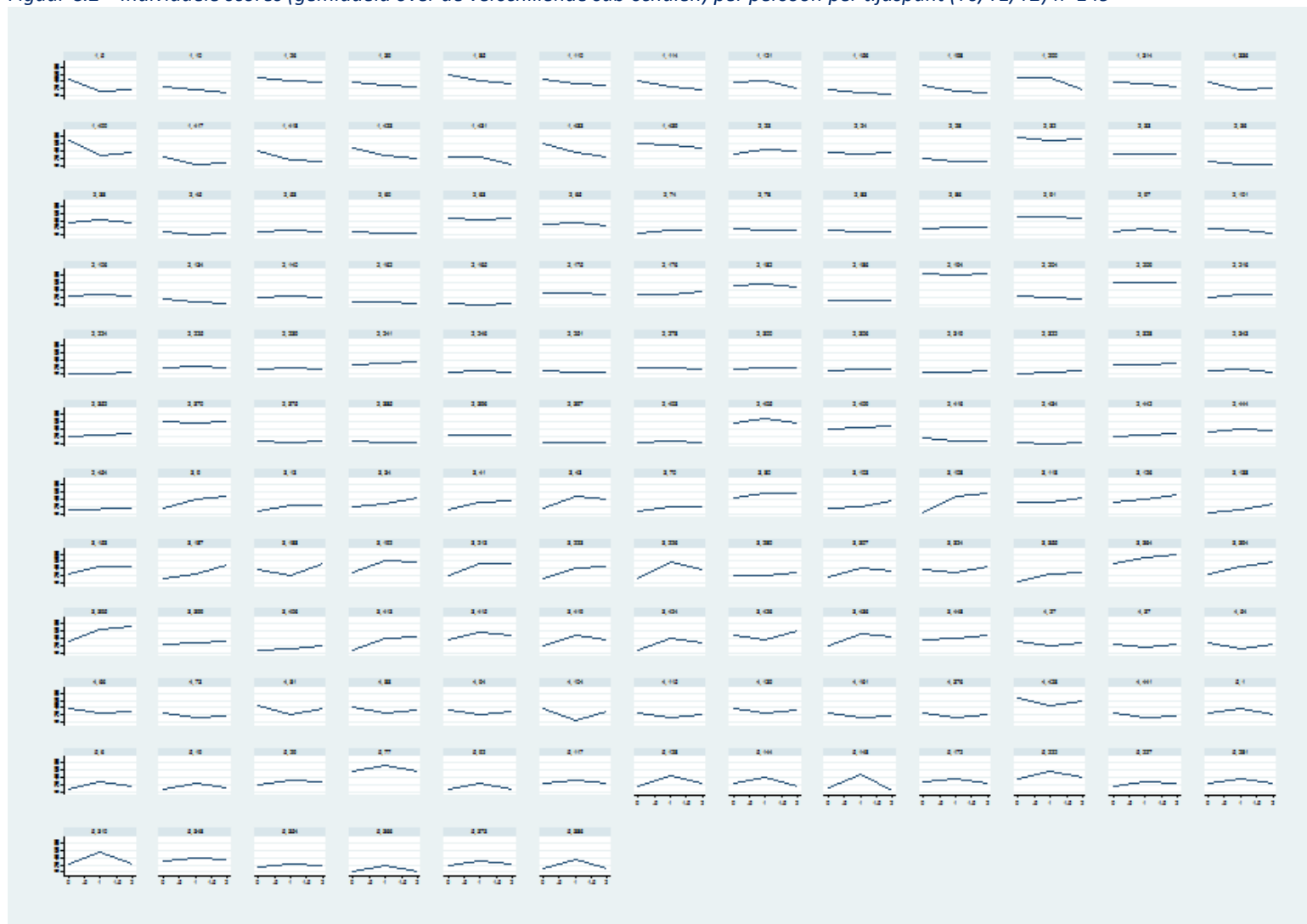
		Dosis na de overstap		TSH-waarde na			
		N	N	N	Te hoog N(%) klinisch hypothyreoïdie	N	Te laag N(%) klinische hyperthyreoïdie
Te hoog	183 (19%)	Zelfde dosis	135	62	1 (2%)	17	8 (47%)
		Lagere dosis	21	6	(0%)	4	2 (50%)
		Hogere dosis	27	8	(0%)	7	1 (14%)
Normaal	297 (31%)	Zelfde dosis	268	38	1 (3%)	37	11 (30%)
Hoog		Lagere dosis	13	3	(0%)	2	(0%)
		Hogere dosis	16	1	(0%)	6	2 (33%)
Normaal	355 (37%)	Zelfde dosis	296	7	(0%)	138	48 (35%)
Laag		Lagere dosis	24	2	(0%)	11	6 (55%)
		Hogere dosis	35	0	(0%)	21	11 (52%)
Te laag	122 (13%)	Zelfde dosis	79	1	(0%)	63	19 (30%)
		Lagere dosis	31	2	(0%)	18	6 (33%)
		Hogere dosis	12	0	(0%)	11	4 (36%)

Bijlage C Extra figuren en tabellen bij hoofdstuk 4

Figuur C.1 Flowchart online vragenlijst



Figuur C.2 Individuele scores (gemiddeld over de verschillende sub-schalen) per persoon per tijdstip (T0/T1/T2) n=149



Bijlage D: ThyPRO39

De volgende vragen gaan over hoe uw schildklieraandoening uw leven beïnvloedt. Als u twijfelt over hoe u wilt antwoorden geef dan het best mogelijke antwoord dat u kunt geven. De eerste vragen gaan over klachten, vermoeidheid, geheugen, stemming en gezondheid. Baseer uw antwoorden alstublieft op hoe u zich in het algemeen heeft gevoeld in de afgelopen 4 weken.

1. De eerste vragen gaan over klachten. In de afgelopen 4 weken....

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u een gevoel van volheid in uw hals gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u druk in uw keel gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u een vervelend gevoel bij het slikken gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u trillende handen gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u veel moeten zweten?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u hartkloppingen (een zeer snelle hartslag) gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
bent u gevoelig geweest voor kou?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u last van uw maag gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u droge ogen of het gevoel van 'zand in de ogen' gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u slechter kunnen zien?	☐	☐	☐	☐	☐
bent u erg gevoelig geweest voor licht?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u gezwollen handen of voeten gehad?	☐	☐	☐	☐	☐

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u een droge huid gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u een jeukerige huid gehad?	☐	☐	☐	☐	☐

2. De volgende vragen gaan over vermoeidheid.

In de afgelopen 4 weken....

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
bent u moe geweest?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u moeite gehad om uzelf te kunnen motiveren om wat dan ook te doen?	☐	☐	☐	☐	☐

3. De volgende vraag gaat over uw vitaliteit

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u zich vol energie gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐

4. De volgende vragen gaan over uw geheugen en concentratie

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u moeite met onthouden gehad?	☐	☐	☐	☐	☐
zijn uw gedachten traag of vaag geweest?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u moeite gehad om zich te concentreren?	☐	☐	☐	☐	☐

5. De volgende vragen gaan over zenuwachtigheid en spanning.

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u zich bang of angstig gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u zich gespannen gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u zich niet op uw gemak gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐

6. De volgende vragen gaan over psychisch welzijn.

Bent u in de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Zeer veel
heeft u zich verdrietig gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u zich ongelukkig gevoeld?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u zelfvertrouwen gehad?	☐	☐	☐	☐	☐

7. De volgende vragen gaan over moeite hebben het aan te kunnen of stemmingswisselingen te hebben.

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Ze veel
heeft u opgemerkt dat u zich snel gestrest voelde?	☐	☐	☐	☐	☐
heeft u stemmingswisselingen gehad?	☐	☐	☐	☐	☐

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Volledig
heeft u het gevoel gehad controle te hebben over uw leven?	☐	☐	☐	☐	☐

De volgende vragen gaan over hoe uw schildklierandoening allerlei aspecten van uw leven beïnvloed kan hebben

8. De volgende vragen gaan over uw relatie met andere mensen. Is uw schildklierandoening er in de afgelopen 4 weken de oorzaak van geweest dat...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Ze veel
u moeite had samen te zijn met anderen (bijvoorbeeld partner, kinderen, vriend/vriendin of anderen)?	☐	☐	☐	☐	☐
u het gevoel gehad anderen tot last te zijn?	☐	☐	☐	☐	☐
u conflicten had met andere mensen?	☐	☐	☐	☐	☐

9. De volgende vragen gaan over uw dagelijkse bezigheden. Is uw schildklieraandoening er in de afgelopen 4 weken de oorzaak van geweest dat u...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Ze er veel
moeite had om uw dagelijks leven in goede banen te leiden?	☐	☐	☐	☐	☐
niet kon deelnemen aan wat er om u heen gebeurde?	☐	☐	☐	☐	☐
het gevoel had alsof alles meer tijd in beslag nam?	☐	☐	☐	☐	☐

10. Schildklieraandoeningen (of de behandeling daarvan) kunnen invloed hebben op uw uiterlijk (bijvoorbeeld door zwellingen van de hals, opgezwollen gezicht, handen of voeten te veroorzaken, of door veranderingen in gewicht of aan de ogen).

In de afgelopen 4 weken...

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Ze er veel
Heeft uw schildklieraandoening invloed gehad op uw uiterlijk? (bijvoorbeeld zwelling van de hals, verandering aan de ogen, in gewicht)	☐	☐	☐	☐	☐
Heeft u er last van gehad dat andere mensen naar u keken?	☐	☐	☐	☐	☐
Heeft uw schildklieraandoening beïnvloed wat voor kleding u draagt?	☐	☐	☐	☐	☐

11. Deze vraag gaat over de mate waarin uw schildklieraandoening u in totaal heeft beïnvloed in de afgelopen 4 weken.

	Helemaal niet	Een beetje	Enigszins	Redelijk veel	Ze er veel
Had uw schildklieraandoening een negatief effect op uw kwaliteit van leven?	☐	☐	☐	☐	☐