



Levothyroxine-substitutie: de kunst van het doseren in optima forma

J.R.B.J. Brouwers, klinisch farmacoloog¹, B.H.R. Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog²

¹Afdeling Farmacotherapie, Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie Rijksuniversiteit Groningen, tevens Expertise Centrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor)

²Afdeling Endocrinologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

Suppletie van levothyroxine bij schildklierandoeningen vereist de nodige kennis en ervaring van de voorschrijver. Sinds begin 2016 zijn er problemen met de levering van het spécialité Thyrax duotab®. Dit heeft tot gevolg dat veel patiënten op een ander preparaat moeten worden omgezet. Naar schatting gaat het om 350.000 patiënten in Nederland.

Ten aanzien van stoffen met een geringe therapeutische breedte – zoals levothyroxine – ontmoedigt de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) generieke substitutie.¹ Dit wordt bevestigd door spontane meldingen die het bijwerkingencentrum LAREB ontving na gebruik van levothyroxine bij de patiënten die tot begin 2014 werden omgezet op een ander levothyroxine-preparaat.²

In dit overzicht worden de factoren behandeld die bij orale suppletie therapie met levothyroxine van belang zijn. De nadruk ligt op de variatie in biologische beschikbaarheid van levothyroxine-preparaten.

NHG Standaard Schildklierandoeningen

De behandeling van primaire hypothyreoïdie bestaat uit suppletie met gemiddeld 1,6 µg/kg lichaamsgewicht levothyroxine. Bij patiënten jonger dan 60 jaar en zonder cardiale comorbiditeit kan worden gestart met de volledige substitutedosis. Omgerekend naar een volwassene van circa 70 kg komt dat neer op 100 tot 125 µg/dag. Bij onvoldoende of oversuppletie kan de dosering verder worden aangepast met stapjes van 12,5-25 µg/dag eens per 6 weken onder controle van TSH en vrij T₄ (fT₄). Bij patiënten ouder dan 60 jaar en patiënten jonger dan 60 jaar met cardiale comorbiditeit wordt de dosering stapsgewijs verhoogd. De startdosis is

12,5-25 µg/dag afhankelijk van leeftijd en/of cardiale klachten. Elke 2 weken wordt de dosering verhoogd met 12,5 µg/dag tot een dagdosering van 50 µg/dag. Na 6 weken worden TSH en fT₄ bepaald en wordt het aanpassen van het doseerinterval verlengd naar 6 weken met doseerstapjes van +/- 12,5 µg/dag. Dit advies uit de NHG Standaard³ houdt geen rekening met het feit dat na een dosisaanpassing pas na het verstrijken van 5-6 maal de halfwaardetijd van het medicament levothyroxine een nieuw evenwicht wordt bereikt.

In de NHG Standaard wordt gesteld dat afspraken moeten worden gemaakt met de apotheker die de levothyroxine aflevert om steeds hetzelfde merk levothyroxine af te leveren. In de praktijk heeft dat ertoe geleid dat vooral spécialités van levothyroxine worden afgeleverd om de traceerbaarheid van het merk/de fabrikant te borgen. Toch is dat ook niet sluitend omdat via parallelimport hetzelfde spécialité onder een andere naam kan worden afgeleverd.

In tabel 1 zijn de in Nederland beschikbare spécialités, generieken en parallelimportproducten met levothyroxine weergegeven.

Uitwisselbaarheid preparaten-bio-equivalent

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hanteert de norm dat een generiek farmaceutisch product

– met een smalle therapeutische breedte – bio-equivalent is als met een 90% betrouwbaarheidsinterval de ‘oppervlakte onder de absorptie curve-ratio’ (AUC-ratio) ligt binnen 90-111,11% van het referentieproduct.

Voor registratie van een levothyroxine-bevattend product wordt een generiek product meestal wel vergeleken met een spécialité, maar het exploreren van deze gegevens eist bestudering van de summary of product characteristics (SmPC) en/of het ingediende registratiedossier. Laatstgenoemd dossier is in Nederland alleen met toestemming van de registratiehouder te raadplegen. Concluderend is er dus nauwelijks of geen openbaar toegankelijke literatuur beschikbaar over verschillen in bio-equivalentie. Wel is enkele jaren geleden in België een onderzoek gedaan naar de biologische beschikbaarheid van het preparaat L-Thyroxine (Takeda) toen hiervan de samenstelling werd veranderd.⁴ Het vergelijkend bio-equivalentieonderzoek met dit preparaat bij 24 gezonde vrijwilligers wees uit dat de nieuwe formulering gemiddeld tot een 31% hogere blootstelling leidde. Een door de firma uitgevoerde switchstudie had als resultaat dat bij 63% van de 84 patiënten een dosisverlaging moest worden doorgevoerd op basis van de TSH-waarden na 8 weken. In de

Tabel 1.

Levothyroxine-producten met een handelsvergunning in Nederland

Naam product/sterkte (in microgram)	RVG-nummer*	Status**
Thyrax Duotab® tablet 25, 100, 150	09334, 08389, 13683	S
Eltroxin tablet® 50, 100	08451, 08452	S
Euthyrox® tablet 25,50,75,88,100, 112,125,137, 150,175,200	11718, 11344, 21494, 101391, 09009, 101393,15468, 101394, 11345, 26173, 26174	
Euthyrox® tablet 25, 100	118860 (+11718), 114601(+09009)	P
Euthyrox® tablet 50, 125	11982(+11344), 114981 (+15468)	P
Euthyrox® tablet 25, 100, 150	118863 (+11718), 114979 (+09009), 113544 (+11345)	P
Tirosint® softgelcapsule 13, [25,50,75,88,100]	106848, 106850 t/m 106854	S
Tirosint® softgelcapsule [112, 125,137, 150, 175, 200]	106855 t/m 106860	S
Levothyroxine Nycomed tablet 50,100	57234, 56059	G
Levothyroxine-natrium TEVA tablet 25-[50, 75, 100] 88, 112	108536,108554 t/m 10856; 112761, 112762	G
Levothyroxine-natrium TEVA tablet [125, 150, 175, 200] 137	108556 t/m 108560, 112763	G
Levothyroxine-natrium drank TEVA 5 ml = 25, 50, 100	108721,108724, 108725	G
Levothyroxine-natrium UniPharma tablet [25, 50,75,100]	111899 t/m 111902	G
Thyrofix tablet [25, 50, 75, 100]	114258 t/m 114261	G
Levotrox tablet [25, 50, 75, 88, 100, 112]	112408 t/m 112413	G
Levotrox tablet [125,137, 150, 175,200]	112414 t/m 112418	G
Levothyroxine CF 25 [50,75 100, 125, 150, 175] 200	114360, 114362 t/m 11467, 114380	G

*Bron: www.cbg-meb.nl-geneesmiddeldatabank; **S = spécialité; G = generiek; P = parallelimport

wetenschappelijke literatuur konden wij geen gegevens over andere switchstudies traceren.

Variabiliteit in absorptie

We onderscheiden variabiliteit ten gevolge van productkenmerken, interacties met andere geneesmiddelen en voedingsmiddelen, en variabiliteit in persoonsgebonden fysiologische/farmacologische factoren. Deze verschillende aspecten worden hieronder toegelicht.

Product kenmerken

Variatie in biologische beschikbaarheid hangt samen met de samenstelling van de tablet en het in-vitroafgifteprofiel. Bij de samenstelling kan het gaan om de farmaceutische hulpstoffen zoals zetmeel, gelatine en lactose als bindmiddel, talk, magnesiumstearaat en siliciumdioxide als vloeimiddel en andere hulpstoffen. Deze hulpstoffen bepalen mede de mate van homogeniteit na het mengproces tijdens productie van de tabletten. Bij laag gedoseerde stoffen, zoals bij levothyroxine (met doseringen in het microgramgebied) is dit een kritische factor voor homogeniteit van het mengsel en daarmee de variatie per tablet. De testen op bio-equivalentie van levothyroxine zijn door Amerikaanse deskundigen als onvoldoende beoordeeld.⁵ Dit was reden voor de Food and Drug Administration (FDA) om strengere eisen te stellen aan de zogenaamde 'content uniformity', de spreiding die voor het gehalte werkzame stof – in dit geval levothyroxine – per tablet aanwezig moet zijn.⁶ Voor de gehalten werkzame stof in tabletten wordt een maximale spreiding van 95 tot 105% nagestreefd. In de praktijk worden door de FDA in de relatieve bio-equivalentie verschillen tot 12,5% voor generieke producten geaccepteerd. Om de oplosnelheid van een tablet te voorspellen wordt een zogenaamde in-vitro-'dissolution test' uitgevoerd. Deze test geeft waarborgen voor het tijdig afgeven van het geneesmiddel in het maag-darmkanaal. Voor tabletten geldt dat 85% van de levothyroxine binnen 15 minuten uit de tablet moet vrijkomen.⁷ Daarentegen bevatten vloeibare vormen of softgelcapsules levothyroxine in

reeds opgeloste vorm. Met deze toedieningsvormen is minder variatie in biologische beschikbaarheid te verwachten.

Factoren die in vivo biologische beschikbaarheid bepalen

Onder gestandaardiseerde condities wordt in de literatuur voor een tabletvorm van levothyroxine een absolute biologische beschikbaarheid van 60-80% gerapporteerd voor gezonde vrijwilligers. In patiënten met hypothyreoïdie wordt echter een grotere spreiding in absorptieverschillen van levothyroxine gerapporteerd.⁸

De snelheid van afgifte van een geneesmiddel in het maag-darmkanaal wordt ook bepaald door de maagontledigingssnelheid. Omdat diabetes type 2 en hypothyreoïdie nogal eens samen voorkomen, dient men rekening te houden met een vertraagde ontledigingssnelheid van de maag. Dit kan de levothyroxine-absorptie negatief beïnvloeden.⁹ Nederlands onderzoek laat zien dat vertraagde maagontleding bij 28% van de diabetespatiënten aanwezig is.¹⁰ Ook verschillen in de actuele bloedglucosespiegel kunnen de snelheid van maagontleding beïnvloeden.¹¹ Toediening van de tablet een half uur voor het ontbijt is dan volstrekt ontoereikend om interactie met voedsel, en daarmee wisselende absorptie door de aard van het voedsel te voorkomen.

Een andere relevante factor is de pH in de maag. Een hoge pH in de maag geeft een verminderde absorptie van levothyroxine uit tabletten. Deze hogere pH kan optreden door comedatie met zuurremmende middelen zoals protonpompremmers of H₂-receptorantagonisten, maar is ook een normaal fysiologisch verschijnsel bij ouderen. Bij het stijgen van de leeftijd neemt de pH in de maag toe.¹² Ook een infectie met *Helicobacter pylori* geeft een verhoging van de pH van de maag en daarmee een verminderde absorptie van thyroxine uit tabletten.¹³

De aanwezigheid van autoantistoffen tegen pariëtale cellen gaat ook gepaard met een verminderde zuurgraad in de maag, en dus een verminderde levothyroxine-absorptie uit tabletten.¹⁴ Bij de keus van een thyroxine-preparaat kan men dan kiezen voor een toedieningsvorm die minder afhankelijk is van de hogere pH in de maag. De biologische beschikbaarheid van een oplossing levothyroxine of softgelcapsules met daarin opgelost levothyroxine-natrium is minder afhankelijk van pH-schommelingen in de maag. De softgelvorm is dan een alternatief voor de tabletvorm.¹⁵ Voedsel vertraagt de opname van levothyroxine en geeft een meer wisselende biologische beschikbaarheid en onder standaard studieomstandigheden een hogere biologische beschikbaarheid.¹⁶ Andere studies geven daarentegen een verminderde biologische beschikbaarheid bij gelijktijdige inname van voedsel aan.¹⁷ Om die reden wordt in alle richtlijnen geadviseerd de levothyroxine op een vast tijdstip in te nemen, bij voorkeur nuchter 30 minuten voor het ontbijt. Toediening van de dosis voor de nacht lijkt echter een betere waarborg voor een constante en reproduceerbare biologische beschikbaarheid en heeft bij een deel van de patiënten ook de voorkeur.^{16,17} Nederlands onderzoek naar de biologische



Jij moet harder gaan werken



Oké, dan maak ik meer thyroxine



effecten van toediening van levothyroxine voor de nacht versus ochtendname voor het ontbijt, gaf betere TSH- en FT₄-waarden bij de ‘voor de nacht’-toediening.¹⁸

Voor bepaalde voedingsmiddelen is vastgesteld dat ze de levothyroxine-opname verminderen: koffie, sojaproducten, dieetvezels, grapefruit en papaja. Koffie vermindert de levothyroxine-absorptie zelfs met een factor 1,6 (op basis van AUC).¹⁹ Dat maakt ochtendtoediening van levothyroxine bij drinkers van koffie bij het ontbijt een factor van betekenis. Dit kan een reden zijn om te adviseren thyroxine in de avond in te nemen, omdat de meeste mensen 's avonds laat geen koffie drinken.

Tegen het toedienen van levothyroxine als avonddosis pleit het gegeven dat TSH (nodig voor het monitoren van de therapie) een ‘circadiaan’ ritme over de dag vertoont; in verband met controles voor TSH-bepaling dient men hiermee rekening te houden bij de ochtendafname van bloed voor TSH.²⁰

Interacties van levothyroxine met aluminium, calcium, magnesium en bismuth-bevattende geneesmiddelen en fosfaatbinders (sevelamer), orlistat en ijzerpreparaten – in maag en darm – zijn zeer relevant. Ze verminderen de absorptie substantieel. Een tijdsverschil van ten minste twee uur en bij voorkeur vier uur tussen beide toedieningen wordt aanbevolen.

Leeftijd is een factor die maakt dat de levothyroxine-absorptie afneemt. Deels komt dat door het vaker optreden van gastritis en hogere pH-waarden bij het stijgen van de leeftijd. Voorts zijn lagere doses nodig vanwege veroudering van het endocriene systeem.²¹

Conclusie

Bij een verantwoorde substitutie dient men voor preparaten te kiezen die gemakkelijk traceerbaar zijn via de unieke naam. Dit zijn in de praktijk de in Nederland geregistreerde spécialités of parallelimportproducten van deze spécialités. Om interactie met voeding te voorkomen is inname met een ruim interval tot de maaltijden – steeds op hetzelfde tijdstip van de dag – aan te bevelen. De ‘voor de nacht’-dosering lijkt een goed alternatief voor de standaard geadviseerde ‘30 minuten voor het ontbijt’. Dit geldt voor alle momenteel op de markt zijnde klassieke tabletvormen. Softgelcapsules kunnen een voordeel hebben in een aantal omstandigheden zoals bij gebruikers die koffie nuttigen bij het ontbijt, omdat deze vorm geen interactie geeft met koffie.²² Voorts geeft de softgeltoedieningsvorm geen interactie met PPI's.¹⁵

Thyrax Duotab is een in Nederland veel gebruikt preparaat, omdat het van oorsprong een in ons land gefabriceerd merk is. Daarnaast was door de kleurstelling van de tabletten (25 µg: blauw; 100 µg: wit; 150 µg: roze) het onderscheid tussen de drie sterktes opvallend en consistent. Van de andere preparaten zijn vaak meerdere verschillende sterktes per doseereenheid leverbaar, hetgeen een voordeel kan zijn omdat men bij doseren vaak met één tablet uitkomt. In *tabel 1* is een overzicht van de in Nederland beschikbare preparaten aangegeven.

Ook bij onderling uitwisselen van levothyroxine spécialités moet men rekening houden met schommelingen van de instelling van de patiënt. Omdat er geen switchgegevens in de literatuur bekend zijn, moet men zich baseren op de biologische beschikbaarheidsgegevens uit

KERNPUNTEN

- Onderling uitwisselen van thyroxine-bevattende producten wordt door de KNMP niet aanbevolen. Door de leveringsproblemen met Thyrox komt de voorschrijver voor het dilemma te staan naar welk product moet worden overgegaan.
- Omdat bio-equivalentiestudies in gezonde vrijwilligers andere uitkomsten kunnen geven dan die in patiënten, worden handvatten gegeven welke aspecten bij wisselen van prepraat relevant zijn. Dat zijn: leeftijd (bij hoge leeftijd neemt de zuurgraad in de maag af), gebruik van PPI's, gelijktijdig nuttigen van koffie. In die gevallen kan men een prepraat kiezen dat geen interactie met maag-pH of koffiegebruik geeft.

registratieonderzoeken. Voor de spécialités is de biologische beschikbaarheid van Tirosint en Euthyrox gelijk en groter dan die van Thyrox (Tirosint = Euthyrox > Thyrox).²³ Voor de generieke preparaten is zoals eerder opgemerkt de traceerbaarheid op basis van RVG-nummers mogelijk, maar te complex voor substitutieregels in de praktijk.

Bio-equivalentiestudies van thyroxine-producten bij gezonde vrijwilligers zijn geen garantie voor bio-equivalentie bij verschillende patiëntengroepen. Immers, de verschillen in pH in de maag, koffiegebruik en maagontledingsnelheid kunnen van invloed zijn omdat ze preparaatafhankelijk zijn. Bij onderling uitwisselen zijn nog geen gevalideerde adviezen voor dosisaanpassingen te geven. Er is beperkte literatuur over iets grotere biologische beschikbaarheid van Euthyrox vs. Thyrox en uit indirecte vergelijking lijkt de biologische beschikbaarheid van Tirosint iets minder variabel. Daarnaast zijn er bij LAREB meldingen bekend van substitutie van Thyrox door een generiek prepraat, en in de meeste gevallen resulteerde dit in stijging van de fT₄-waarden (oversuppletie). PHARMO en NIVEL voeren, in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie en de Schildklier Organisatie Nederland, momenteel onderzoek uit om de ervaringen met switchtherapie in kaart te brengen. Omdat de resultaten van dit onderzoek nog enige tijd op zich laten wachten is het van belang dat de arts-voorschrijver de in deze bijdrage aangegeven feiten en fabels over thyroxine ter harte neemt. Voorts is het wenselijk dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen naar Amerikaans voorbeeld tabellen openbaar maakt met de bio-equivalenties van de verschillende presentaties die in Nederland beschikbaar zijn.²⁴

Literatuur

1. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie. KNMP; Den Haag juni 2013, <https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/handleiding-geneesmiddels-substitutie>.
2. Span J, Kooijman M, van Hunsel F, Postma D. Alertheid geboden bij omzetten levothyroxine. *Pharm Weekbl.* 2016;151:12-15.
3. Van Lieshout J, Felix-Scholaart B, Bolsius EJM, et al. NHG Standaard Schildklierandoeningen (Tweede herziening) Huisarts Wet. 2013;56:320-30.
4. BCFI. Wijziging van de formulering van L-Thyroxine, <http://www.bcfi.be/nl/gows/query?number=680&CATEGORY=GOW>.
5. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J.* 2005;7:E42-6.
6. Hennessey JV. Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards. *Nature Clin Practice- Endocrinology & Metabolism.* 2006;2:474-5.
7. Kocic I, Homsek I, Dacevic M, Parojcic J, Miljkovic B. An investigation into the influence of experimental conditions on in vitro drug release from immediate release tablets of levothyroxine-sodium and its relation to oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2011;12:938-48.
8. Ianiro G, Mangiola F, DiRienzo TA, Franceschi BF, Greco AV, Gasbarrini A. Levothyroxine absorption in health and disease: a new therapeutic perspective. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:451-6.
9. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of im levothyroxine injection and levothyroxine soft gel capsules. *AACE Clin Case Rep.* 2015; e73-8.
10. Samson M, Vermeijden JR, Smout AJ, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diab Care.* 2003;26:3116-22.
11. Oster-Jørgensen E, Pedersen SA, Larsen ML. The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990;50:831-6.
12. Jansen PAF, Brouwers JRB. Clinical Pharmacology in old persons. *Scientifica.* 2012 (online) article ID 723678 (17 pag) doi:10.6064/2012/723678.
13. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drug malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20:10331-7.
14. Gerenova JB, Malolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of auto antibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55:26-32.
15. Yue CS, Benvenga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme P. When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18:844-55.
16. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3905-12.
17. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of absorption of l-thyroxine in normal man. *Metabolism.* 1977;26:1-8.
18. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effect of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind cross over trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1966-2003.
19. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drug interfering with thyroxine absorption. *Best Pract & Res Clin Endocrinol & Metabolism.* 2009;23:781-92.
20. Geer M, Potter DM, Ulrich H. Alternative schedules of levothyroxine administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72:3737.
21. Jones CM, Boelaert K. The endocrinology of ageing: a mini review. *Gerontology.* 2015;61:291-300.
22. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. A novel formulation of l-thyroxine reduces the problem of LT₄ malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine.* 2013;43:154-60.
23. Al-Numani D, Scarsi C, Ducharme MP. Levothyroxine soft gel capsules demonstrate bioequivalence pharmacokinetic exposure with the European reference tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54:135-43.
24. Hennessey JV. Generic vs Name Brand l-thyroxine products: interchangeable or still not? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:511-14.