

Levothyroxine, hyper- en hypothyroïdie na geneesmiddelsubstitutie

Introductie

Generieke substitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Bij generieke substitutie is het belangrijkste uitgangspunt dat de effectiviteit en veiligheid van de te substitueren middelen gelijkwaardig zijn. Generieken worden als bio-equivalent beschouwd, als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de Cmax ligt binnen 80-125% van het referentieproduct. Voor middelen met een smalle therapeutische breedte geldt dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de Cmax (indien van belang) binnen 90-111,11% moeten liggen. Stoffen waarbij volgens de KNMP bij voorkeur geen risico wordt genomen uit oogpunt van veiligheid en effectiviteit, zijn stoffen met een smalle therapeutische breedte zoals thyreomimetica (levothyroxine, liothyronine) en stoffen met een niet-lineaire kinetiek [1]. Omdat er bij die middelen bij substitutie risico is op veranderde werking.

Onder invloed van TSH (thyroïd stimulerend hormoon), dat in de hypofyse wordt gemaakt, produceert de schildklier zelf twee hormonen: thyroxine (T4) en trijodothyronine (T3). De meeste laboratoria hanteren voor de TSH referentiewaarden van 0,4 - 4,0 mE/L [2]. Een lage TSH, dus een uitslag lager dan 0,4 mE/L, betekent meestal een overactieve schildklier (oftewel hyperthyroïdie) of een patiënt die te veel schildklierhormoon toegediend krijgt [2].

In het bloed is een heel klein percentage T4 aanwezig als vrij hormoon (ca. 0,03% is ongebonden). Het overgrote deel is gebonden aan eiwitten, vooral het thyroxine-bindend eiwit (TBG). Alleen het vrije T4 (FT4) is in staat om hormonale werking uit te oefenen, hiervoor moet het eerst in de weefsels worden omgezet in T3. In het laboratorium wordt meestal alleen het FT4 bepaald. De normaalwaarde voor FT4 is sterk afhankelijk van de leeftijd en het geslacht, maar bevindt zich bij volwassenen meestal tussen 10 en 25 pmol/L. Een hoge vrije T4 uitslag past bij een overactieve schildklier (hyperthyroïdie), terwijl een lage vrij T4 zou kunnen wijzen op een te weinig actieve schildklier (hypothyroïdie) [3].

Tabel 1: Interpretatie van afwijkende schildklierhormoonwaarden [2]

TSH	ft4	Interpretatie
Hoog	Normaal	Milde (subklinische) hypothyroïdie
Hoog	Laag	Hypothyroïdie
Laag	Normaal	Milde (subklinische) hyperthyroïdie
Laag	Hoog of normaal	Hyperthyroïdie
Licht verhoogd, normaal of laag	Laag	Zeldzaam, hypofysaire (secundaire) hypothyroïdie

Meldingen

In de periode van 07-01-2011 t/m 30-03-2014 ontving Lareb 10 meldingen van hyperthyroïdie of symptomen hiervan na substitutie van Thyrax® naar een ander levothyroxine preparaat. Eenmaal werd een gebrek aan effect gemeld na substitutie.

Tabel 2: Meldingen van hyper- en hypothyroïdie na substitutie van levothyroxine producten

Patient, Number,	Drug substitution,	Concomitant	Suspected adverse drug	Lab-values	Time to onset,
------------------	--------------------	-------------	------------------------	------------	----------------

Sex, Age, Source	daily dose Indication for use	Medication	reaction		Action with drug outcome
B 149087 F, 31-40 consumer	from Thyrax to Euthyrox tablet 125mcg		hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution	2008: diagnosis hypothyroidism → Thyrax prescribed Feb 2009: 0.125 mg/daily Thyrax, TSH=0.42 March 2009: start 0.125 mg/daily Euthyrox June 2009: TSH=0.04 August 2009: 0.1125 mg/daily Euthyrox, TSH=0.05 October 2009 0.100 mg/daily Euthyrox, TSH=0.08 Switch back to Thyrax 1 week 0.125 mg/daily Thyrax, TSH=0.17 1 week 0.100 mg/daily Thyrax, TSH = 0.24 December 2009 0.125 mg/daily Thyrax June 2011 0.1125 mg/daily Thyrax December 2012 TSH = 4.6	not reported, first dosage decrease Euthyrox, then discontinued Euthyrox, recovered after switch back to Thyrax
C 149543 F, 41-50 specialist doctor*	from Thyrax to Euthyrox 100mcg		hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution		not reported not changed recovered
D 149550 F, 41-50 specialist doctor*	from Thyrax to Euthyrox 100mcg		hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution		not reported dose reduced not recovered
E 149551 F, 41-50 specialist doctor*	from Thyrax to Euthyrox 100mcg		hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution		not reported dose reduced with 0.025 mg recovered
F 149552 M, 61-70 specialist doctor*	from Thyrax to Euthyrox 100mcg		hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution		not reported dose reduced with 0.0125 mg recovered
H 141179 F, 51-60 general practitioner	from Thyrax to generic levothyroxine Hypo-thyroidism	tra-zodon, panto-prazole, diclo-fenac	thyro-toxicosis, therapeutic response unexpected with drug substitution		6 week generic levo-thyroxine discontinued switched back to Thyrax, recovered
I 147197 F, 41-60 pharmacist	from Thyrax to levo-thyroxine Christiaens Hypo-	simva-statin, perindo-lapril	free thyroxine index increased, therapeutic	free thyroxine increased from 14 to 18 pmol/l	days discontinued levo-thyroxine Christiaens,

	thyroidism		response unexpected with drug substitution		switched back to Thyrax, recovered
J 169045 F, 51-60 pharmacist	from Thyrax 0.1 to levo-thyroxine Nycomed 0.1 mg, levothyroxine started after strumectomy	Thyrax 0.025 mg	Hyper-thyroidism, therapeutic response unexpected with drug substitution	with 0.1 and 0.025 mg Thyrax TSH =1 and T4 =19.5, with 0.1 mg thyroxine Nycomed and 0.025 mg Thyrax TSH was less than 0.1 and T4 more than 28.3 4 months later, 5 days later levothyroxine 0.1 was replaced by Thyrax® 0.1. Three months after this latter replacement, TSH was 2.2 and T4 19.3	4 months discontinued thyroxine Nycomed, switched back to Thyrax, recovered
K 170929 F, 41-50 consumer	from Thyrax to levo-thyroxine Teva		therapeutic response unexpected with drug substitution TSH decreased T4 increased	substitution in February 2014, March 2014: TSH =0.1, T4 =32	25 days discontinued levo-thyroxine Teva, switched back to Thyrax, not yet recovered at time of report
A 147579 F, 61-70 general practitioner	from Thyrax to Euthyrox hypo-thyroidism		palpitations, dyspnoea, therapeutic response unexpected with drug substitution		5 days unknown not yet recovered
G 115737 F, 31-40 pharmacist	From Thyrax to Euthyrox 125mcg Thyroid disorder		lack of drug effect, therapeutic response unexpected with drug substitution	After 4 months T4 very low (not specified)	4 months, discontinued Euthyrox, switched back to Thyrax, unknown

* all reported by the same specialist doctor, all the patients in these cases have Down's syndrome

Discussie

Ondanks dat substitutie tussen thyreomimetica wordt afgeraden, komt het in de praktijk wel voor dat patiënten worden overgezet van een levothyroxine spécialité naar een generiek preparaat. Bij een aantal van de meldingen bij Lareb zijn labwaarden met afwijkende schildklierhormoonspiegels. De meldingen bij Lareb onderschrijven dat substitutie bij goed ingestelde patiënten kan leiden tot hyper- of hypothyreoïdie.

References

1. KNMP. Handleiding substitutie. (version date: 2013, access date: 12-8-2014) <http://www.knmp.nl/producten-diensten/handleiding-substitutie>.
2. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). TSH. (version date: 17-10-2010, access date: 12-8-2014) <http://www.uwbloedserieus.nl/aanvraagformulier.php?id=309>.
3. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). T4 en FT4. (version date: 17-10-2010, access date: 12-8-2014) <http://www.uwbloedserieus.nl/aanvraagformulier.php?id=295>.

This signal has been raised on September 2014 at the Commissie Praktijk of the MEB. It is possible that in the meantime other information became available. For the latest information, including the official SmPC's, please refer to website of the MEB www.cbqmeb.nl