

SEMAGLUTIDE VOOR GEWICHTSVERLIES BIJ OBESITAS

16 september 2021

Rutger A. Middelburg

Samenvatting

Semaglutide heeft, door de publicatie van een aantal gerandomiseerde onderzoeken, recent veel aandacht gekregen als mogelijke behandeling voor obesitas. In Nederland is semaglutide geregistreerd als monotherapie van diabetes mellitus type 2, als metformine ongeschikt is, of als toevoeging aan bestaande glucoseverlagende medicatie. De recent gepubliceerde gerandomiseerde STEP 1, 3 en 4-onderzoeken laten zien dat semaglutide in staat is om een gewichtsverlies van 10 tot 15% ten opzichte van placebo te induceren bij personen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus type 2. In de betreffende onderzoeken werd echter niet onderzocht of de gewichtsafname gepaard ging met een positief effect op relevante cardiovasculaire eindpunten. Mede om die reden is de klinische relevantie van de gevonden gewichtsafname onduidelijk. Wel lijkt het erop dat het, voor het behoud van het bereikte gewichtsverlies, nodig zal zijn semaglutide levenslang te gebruiken. Een ander nadeel is de hoge prijs van semaglutide. Bijwerkingen zijn vooral gastro-intestinaal van aard en mild tot matig in ernst. Voortijdig stoppen van behandeling als gevolg van bijwerkingen kwam in onderzoek zelden voor.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **0,5 tot 1 mg semaglutide per week subcutaan kan bij personen met overgewicht of (morbide) obesitas met diabetes mellitus type 2 leiden tot een verbetering van de glycemische controle, gewichtsverlies en mogelijk minder cardiovasculaire complicaties.**
- **2,4 mg semaglutide per week subcutaan kan bij personen met overgewicht of (morbide) obesitas zonder diabetes mellitus type 2 leiden tot een gemiddeld gewichtsverlies van 10 tot 15%.**
- **Hoewel het bereiken van een normaal gewicht bij overgewicht en (morbide) obesitas belangrijk is voor het reduceren van het aantal aan overgewicht gerelateerde aandoeningen, is nog onduidelijk of het gewichtsverlies geïnduceerd door semaglutide gepaard gaat met gezondheidswinst op lange termijn.**
- **Het lijkt op basis van het beschikbare bewijs waarschijnlijk dat het voor het behoud van het gewichts-**

verlies nodig zal zijn om semaglutide levenslang te blijven gebruiken.

- **Vanwege de grote onzekerheid over mogelijke gezondheidswinst, de waarschijnlijk zeer langdurige behandeling en de hoge prijs is het vooralsnog niet aan te raden om semaglutide in te zetten als behandeling voor overgewicht of (morbide) obesitas.**

De rol van semaglutide bij obesitas

Obesitas is een chronische ziekte die wordt gekenmerkt door een fors overgewicht, een resulterende ontregeling van de energiehuishouding en een verhoogd risico op een heel scala aan comorbiditeit.¹ De behandeling van obesitas kan, naast leefstijlinterventies, ook bariatrische chirurgie en farmacotherapie omvatten.^{1,2} Hierbij is farmacotherapie nog niet echt ingeburgerd en kleven aan alle op dit moment beschikbare middelen ook forse nadelen.

Semaglutide (Ozempic[®], Rybelsus[®]) is een glucagonachtig peptide (GLP)-1-agonist, ontwikkeld voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Volgens recente meta-analyses is semaglutide effectief in het verbeteren van de glycemische controle (nuchter glucose, zelfgemeten glucose, gemiddeld HbA_{1c}-percentage) en het verlagen van het gewicht en de bloeddruk bij patiënten met (morbide) obesitas of overgewicht in combinatie met diabetes mellitus type 2.^{3,4} In Nederland is semaglutide geregistreerd voor monotherapie van diabetes mellitus type 2 als metformine ongeschikt is of als toevoeging aan bestaande glucoseverlagende medicatie.⁵ De richtlijnen van de NHG en NIV raden echter aan semaglutide pas in te zetten als de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen onvoldoende werkzaam is.^{6,7} Hier zijn ook de vergoedingen

I · N · H · O · U · D

Semaglutide voor gewichtsverlies bij obesitas

89

Invloed van geneesmiddelen op schildklierwaarden

95

op gebaseerd.⁸ Ten opzichte van de langer beschikbare GLP-1-agonist liraglutide, heeft semaglutide het voordeel dat het bij subcutane toediening slechts één keer per week gegeven hoeft te worden, in plaats van dagelijks. Daarnaast is er ook een formulering voor (dagelijkse) orale toepassing beschikbaar (Rybelsus[®]).⁵

Gezien het gunstige effect van semaglutide op het gewicht van patiënten met diabetes mellitus type 2, is het mogelijk ook toepasbaar als behandeling van (morbide) obesitas en overgewicht bij patiënten zonder diabetes mellitus.⁹ De klinisch relevante vraag die hieraan is gerelateerd, is of de met overgewicht en (morbide) obesitas geassocieerde comorbiditeit ook afneemt bij een door semaglutide geïnduceerde gewichtsafname.

In dit artikel worden drie gerandomiseerde onderzoeken uit het zogenoemde STEP-programma besproken.

Effectiviteit van semaglutide

Gewichtsverlies

De vijf gerandomiseerde onderzoeken van het 'Semaglutide Treatment Effect in People with obesity'-programma (STEP 1 tot 5-onderzoeken) zijn opgezet om de effectiviteit van semaglutide te bepalen voor het induceren van gewichtsverlies bij personen met overgewicht of obesitas, met of zonder diabetes mellitus type 2.¹⁰ Alle vijf STEP-onderzoeken vergelijken een wekelijkse subcutane injectie van 2,4 mg semaglutide met placebo als toevoeging aan leefstijlinterventies en hebben als primair eindpunt gewichtsverlies. De resultaten van de STEP 1 tot 4-onderzoeken zijn in 2021 gepubliceerd.^{11,12,13,14} Van deze studies includeerden de STEP 1, 3 en 4-onderzoeken proefpersonen zonder diabetes mellitus type 2. Deze onderzoeken zullen hieronder kort worden besproken. Semaglutide is in Europa nog niet geregistreerd voor de behandeling van obesitas. De FDA heeft deze nieuwe indicatie al wel goedgekeurd. Verder is het op grond van de gepubliceerde onderzoeken vooralsnog niet mogelijk om een uitspraak te doen over de mogelijke werkzaamheid van de orale formulering van semaglutide voor de behandeling van obesitas.

STEP 1: semaglutide versus placebo

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werden 1.961 personen zonder diabetes geïnccludeerd met minimaal één onsuccesvolle afvalpoging en een BMI (Body Mass Index) groter dan 30 of groter dan 27 en een gewichtsgerelateerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen).¹¹ De deelnemers werden gerandomiseerd naar een groep die 2,4 mg semaglutide subcutaan per week kreeg of naar placebo. In de groep met semaglutide werden 1.306 patiënten geïnccludeerd en 655 patiënten kregen placebo (ratio 2:1). De maximale dosering van semaglutide werd bereikt na een opbouwschema van 16 weken. Beide groepen kregen bovendien 4-wekelijkse counseling voor dieet- en bewegingsinterventies. Na 68 weken was het gewichtsverlies in de semaglutidegroep 14,9% en 2,4% in de placebogroep. Het verschil was 12,4% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 11,5 tot 13,4). Het absolute gewichtsverlies was respectievelijk 15,3 en 2,6 kg. Het

verschil was 12,7 kg (11,7 tot 13,7). Ook de percentages deelnemers met een gewichtsafname van meer dan 5%, meer dan 10% en meer dan 15%, en de absolute gewichtsafname waren statistisch significant groter in de semaglutidegroep.

STEP 3: semaglutide versus placebo en gedragstherapie

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werden 611 personen zonder diabetes geïnccludeerd met minimaal één onsuccesvolle afvalpoging en een BMI van meer dan 30, of een BMI van meer dan 27 en een gewichtsgerelateerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen).¹³ De deelnemers werden gerandomiseerd naar een groep die 2,4 mg semaglutide subcutaan per week kreeg of naar placebo. In de groep met semaglutide werden 407 patiënten geïnccludeerd en 204 patiënten kregen placebo (ratio 2:1). De maximale dosering van semaglutide werd bereikt na een opbouwschema van 16 weken. Beide groepen kregen ook 30 individuele intensieve sessies gedragstherapie bij semaglutide na een opbouw van dieet- en bewegingsinterventies tijdens de opbouwfase. Na 68 weken was het gewichtsverlies in de semaglutidegroep 16,0% en 5,7% in de placebogroep. Het verschil was 10,3% (95%BI 8,6 tot 12,0). Het absolute gewichtsverlies was 16,8 en 6,2 kg met een verschil van 10,6 kg (8,8 tot 12,5). Ook de percentages deelnemers met een gewichtsafname van meer dan 5%, meer dan 10% en meer dan 15%, en de absolute afname van de buikomtrek waren statistisch significant groter in de semaglutidegroep. De kwaliteit van leven, gemeten met de SF-36, werd echter niet statistisch significant beter.

STEP 4: continueren semaglutide versus placebo

In dit gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek werden 902 personen zonder diabetes geïnccludeerd met minimaal één onsuccesvolle afvalpoging en een BMI meer dan 30, of een BMI meer dan 27 en een gewichtsgerelateerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen).¹⁴ Deze kregen allemaal semaglutide in een opbouwschema van 16 weken en vervolgens 4 weken behandeling met 2,4 mg semaglutide subcutaan per week. In deze eerste 20 weken was er in de gehele groep sprake van een gewichtsverlies van ongeveer 11 kg. In week 20 werden 803 personen gerandomiseerd. Na de randomisatie in een ratio van 2:1 kreeg kregen 535 patiënten nog 48 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan en 268 patiënten kregen vanaf dat moment placebo. Beide groepen kregen ook dieet- en bewegingsinterventies en maandelijks counseling. Na 68 weken was het gewichtsverlies in de semaglutidegroep 7,9% ten opzichte van week 20, terwijl in de placebogroep een gewichtstoename werd gezien van 6,9%. Het verschil was 14,8% (95%BI 13,5 tot 16,0). De absolute verandering in gewicht was een verdere afname van respectievelijk 7,1 kg en een toename van 6,1 kg. Het verschil was 13,2 kg (12,0 tot 14,3). Ook het percentage deelnemers met een gewichtsafname van meer dan 5% en de absolute afname van de buikomtrek waren

statistisch significant groter in de semaglutidegroep. Verder waren de systolische bloeddruk en de kwaliteit van leven, uitgedrukt als het fysieke functioneren, gemeten op de SF-36, significant minder verslechterd in de semaglutidegroep.

Cardiovasculaire complicaties

Twee eerdere gerandomiseerde onderzoeken (SUSTAIN 6 en PIONEER 6) hebben laten zien dat het risico op grote cardiovasculaire complicaties met ongeveer 2% afneemt bij gebruik van semaglutide door patiënten met diabetes mellitus type 2 (NNT ongeveer 50).^{15,16,17,18} Deze studies waren echter niet opgezet om dit verschil aan te tonen. Hierdoor zou sprake kunnen zijn van selectieve rapportage, waarbij dit eindpunt alleen gerapporteerd wordt bij studies waar een significant voordeel wordt gezien. Daarom moeten het nu lopende SELECT-onderzoek (subcutane toediening bij patiënten zonder diabetes mellitus) en het SOUL-onderzoek (orale inname bij patiënten met diabetes mellitus type 2) uitsluitend geven over dit mogelijke gunstige effect.^{19,20}

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard en mild tot matig in ernst (misselijkheid, diarree, overgeven en constipatie). Deze kwamen in de semaglutidegroep ongeveer 15 tot 25% meer voor dan in de placebogroep. Ernstigere bijwerkingen waren zeldzaam en meestal ook gastro-intestinaal, met enkele bijwerkingen gerelateerd aan de galblaas (cholelithiasis), pancreas (pancreatitis) en lever (cholestase). Het risico op hypoglykemie was minimaal. Voortijdig stoppen van de behandeling als gevolg van bijwerkingen kwam in de semaglutidegroep tussen de 0,2 en 4% vaker voor dan in de placebogroep.

Beschouwing

Klinische relevantie van gewichtsverlies Gewichtsverlies of gezondheidswinst?

Het primaire eindpunt van alle STEP-onderzoeken was gewichtsverlies. Het lijkt voor de hand liggend dat gewichtsverlies bij personen met overgewicht of (morbide) obesitas leidt tot gezondheidswinst. Om een goede afweging te kunnen maken tussen de voor- en nadelen van behandeling, is het echter van belang om de werkelijke gezondheidswinst en niet de verwachte mogelijke gezondheidswinst te beschouwen. De klinische relevantie van gewichtsverlies op zich is echter beperkt. Verbeteringen in cardiovasculaire risicofactoren worden niet consistent waargenomen na een gewichtsverlies van 5% of meer en blijken onder meer afhankelijk van de methode van induceren van het gewichtsverlies. Studies zouden daarom eigenlijk geen gewichtsverlies maar een relevante gezondheidswinst, zoals een vermindering van cardiovasculaire complicatie, moeten meten.^{21,22}

Resultaten niet zonder meer te extrapoleren

Relevante verbeteringen van het cardiovasculaire risico als gevolg van gewichtsverlies lijken vooral op te treden bij

personen die eerst een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico hadden.²³ Het mogelijke effect op cardiovasculaire complicaties, zoals gezien in de SUSTAIN 6 en PIONEER 6-onderzoeken, is dan ook niet zonder meer te extrapoleren naar personen zonder diabetes mellitus type 2.^{15,16} Ten eerste hebben deze personen een duidelijk lager cardiovasculair risico dan personen met een vergelijkbaar overgewicht en daarnaast ook diabetes mellitus type 2. Ten tweede kan de afname van het aantal cardiovasculaire complicaties mede worden veroorzaakt door een normalisering van het plasmagluucose. Een dergelijke normalisering is bij personen zonder diabetes uiteraard niet mogelijk. Er werd in de STEP-onderzoeken wel een milde verlaging van de systolische bloeddruk (ongeveer 4 mmHg) en een verbetering van het lipidenprofiel (onder andere 6% verlaging van het totaalcholesterol) gerapporteerd, maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Het is aan de hand van de beschikbare gegevens dan ook niet duidelijk of het geobserveerde gewichtsverlies bij gebruik van semaglutide ook gepaard gaat met een relevante gezondheidswinst, dit zal onder andere uit het SELECT-onderzoek moeten blijken.¹⁹

Gewichtsverlies relatief gering

Tot slot, moet nog opgemerkt worden dat het geobserveerde gewichtsverlies in deze onderzoeksgroep geen aanleiding geeft tot een normalisering van het gewicht. In alle drie de besproken STEP-onderzoeken werden gewichtsafnames van 10 tot 15% gezien, ten opzichte van placebo. Bij de onderzochte personen komt dit overeen met een afname van het gewicht van een gemiddelde van ongeveer 105 kg naar tussen de 90 en 95 kg. De overeenkomstige verandering in BMI was van gemiddeld 38 naar gemiddeld 32. Mogelijk is dit ook de reden dat er geen verbetering in de kwaliteit van leven werd gezien in de STEP 3.¹³

Dus, hoewel ieder gewichtsverlies in deze groep in principe positief is, is er vooralsnog geen direct bewijs van gezondheidswinst. Extrapolatie van gezondheidswinst die in andere studies werd gezien is niet zonder meer mogelijk. Hoewel het aannemelijk lijkt dat er enige gezondheidswinst zal zijn, is de mate van deze winst onmogelijk te schatten en daarmee dus ook niet goed tegen de nadelen van deze therapie af te wegen.

Behandelduur

In de in dit artikel besproken STEP-onderzoeken werd het geobserveerde gewichtsverlies gerealiseerd in 68 weken. Het STEP 4-onderzoek liet enerzijds zien dat er al gewichtsverlies optrad in de eerste 20 weken (ongeveer 10%). Anderzijds liet dit onderzoek ook zien dat bij het staken van semaglutide de patiënt na deze 20 weken het verloren gewicht grotendeels weer aankwam, ondanks de voortzetting van de dieet- en bewegingsinterventies. Over het effect van stoppen met semaglutide na langduriger gebruik is nog niets bekend. Wat wel opvalt is dat in de publicaties van zowel de STEP 1 als de STEP 3 het gewicht na 75 weken (7 weken na het stoppen van de behandeling) niet gerapporteerd wordt. Dit zou volgens het protocol wel gemeten moeten zijn. Dat dit vervolgens

niet gerapporteerd wordt roept dan ook de vraag op of er na 75 weken misschien een gewichtstoename was, ten opzichte van week 68, zoals ook de resultaten van de STEP 4 doen vermoeden. Dit en de resultaten van de STEP 4 suggereren dat het een reële mogelijkheid is dat semaglutide niet gestopt kan worden zonder direct nadelig effect op het gewicht. In dit geval zou semaglutide levenslang gegeven moeten worden. Een volgende belangrijke overweging is dan of het gewichtsverlies bij dergelijke langdurige behandeling verder door kan zetten. Dit lijkt echter niet het geval te zijn. Alle drie de besproken STEP-onderzoeken laten een duidelijke afvlakking van de curve van gewichtsverlies zien na een behandelingsduur tussen de anderhalf en twee jaar.^{11,13,14} De in deze onderzoeken gevonden gewichtsverliezen lijken dan ook het maximum dat op lange termijn haalbaar is met semaglutide in deze dosering.

Achtergrondinformatie

Kosten

De behandeling van diabetes mellitus type 2 met semaglutide kost ongeveer €1.500 per jaar en is daarmee 20 tot 40 keer duurder dan behandeling met metformine, gliclazide, of NPH-insuline. Hiermee is semaglutide momenteel het duurste medicijn dat voor deze indicatie beschikbaar is.²⁴ Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 wordt 1 mg semaglutide per week subcutaan gegeven (of 14 mg oraal). Het lijkt aannemelijk dat de toepassing van 2,4 mg per week subcutaan aanzienlijk duurder zal zijn en in de buurt van de €3.600 uit zal komen. Dit is echter nog niet zeker, omdat er nog geen subcutane toedieningsvorm is waarmee deze dosering exact kan worden bereikt. De orale formulering is, ondanks de hogere dosering van 14 mg, niet duurder dan 1 mg subcutaan.

Voor een volledige analyse van de kosteneffectiviteit zouden de werkelijke kosten van behandeling met semaglutide onder andere afgewogen moeten worden tegen de kosten die op lange termijn bespaard worden, door het induceren van gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht en (morbide) obesitas. Aangezien er nog onvoldoende bekend is over de gezondheidswinst op de lange termijn, kan hier op dit moment echter nog niets over gezegd worden. Wat wel duidelijk is, is dat voor dezelfde of lagere kosten ook verschillende andere interventies beschikbaar zijn die gewichtsverlies kunnen induceren.

Subcutaan versus oraal en dosering

Semaglutide wordt gebruikt bij diabetes mellitus type 2 zowel subcutaan (0,5 tot 1 mg per week) als oraal (14 mg per dag).²⁴ Voor het induceren van gewichtsverlies bij personen met overgewicht of obesitas zonder diabetes is alleen subcutane toepassing (2,4 mg per week) onderzocht. Wel wordt er tijdens de titratiefase van de STEP-onderzoeken ook al een deel van het gewichtsverlies gezien, terwijl de dosering van 2,4 mg per week nog niet bereikt is. Dit lijkt te suggereren dat lagere doseringen mogelijk ook effectief zijn. Of dergelijke lagere doseringen ook op de langere termijn effectief zijn voor het induceren en behouden van gewichtsverlies in deze

groep is echter nog niet bekend. De orale toepassing van semaglutide is in deze groep nog helemaal niet onderzocht.

Details beschreven onderzoek

STEP 1¹¹

Opzet: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in 129 centra in 16 landen en Azië, Europa en Noord en Zuid-Amerika

Insluitingscriteria: 18 jaar of ouder, minimaal 1 onsuccesvolle poging om zelf af te vallen en een BMI > 30 of een BMI > 27 in combinatie met minimaal 1 gewichtsgeassocieerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen)

Belangrijke uitsluitingscriteria: diabetes, meer dan 6,5% HbA_{1c}, geschiedenis van chronische pancreatitis, acute pancreatitis in de laatste 90 dagen, eerdere chirurgische behandeling van overgewicht, of behandeling van overgewicht in de laatste 90 dagen

Interventie: er werden 2 interventies vergeleken:

1. 52 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan (na een opbouwschema van 16 weken) + 4-wekelijkse counseling voor dieet- en bewegingsinterventies
2. 68 weken placebo + 4-wekelijkse counseling voor dieet- en bewegingsinterventies

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: percentage verandering in gewicht en percentage deelnemers met 5% of meer gewichtsafname na een behandelingsduur van 68 weken

Beoogd patiëntenaantal en power: 1.950 patiënten waren nodig om met 99% effectieve power een verschil aan te kunnen tonen op 1 van de co-primaire eindpunten of de secundaire eindpunten, waarbij getest werd in een vooraf vastgestelde volgorde

Randomisatie: 2:1 ratio, via een internet-gebaseerd interactief computersysteem

Blinding: behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten: 1.961 (1.306 semaglutidegroep + 655 placebogroep)

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT03548935

Financiering: Novo Nordisk

Belangenverstrengeling: 14 van de 14 auteurs, van wie allen directe financiële relaties met Novo Nordisk, 3 in dienst van Novo Nordisk, waarvan 2 ook in het bezit van aandelen Novo Nordisk

STEP 3¹³

Opzet: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in 41 centra in de Verenigde Staten van Amerika

Insluitingscriteria: 18 jaar of ouder, minimaal 1 onsuccesvolle poging om zelf af te vallen en een BMI > 30 of een BMI > 27 in combinatie met

minimaal 1 gewichtsgesassocieerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen)

Belangrijke uitsluitingscriteria: diabetes, meer dan 6,5% HbA_{1c}, meer dan 5 kg verandering van gewicht in de laatste 90 dagen, of geplande behandeling van obesitas door chirurgische ingreep of een apparaat voor gewichtsverlies

Interventie: er werden 2 interventies vergeleken:

1. 52 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan (na een opbouwschema van 16 weken) + 30 individuele intensieve gedragstherapeutische sessies (na een opbouw van dieet- en bewegingsinterventies tijdens de opbouwfase van de semaglutide)
2. 68 weken placebo + dezelfde dieet- en bewegingsinterventies als de semaglutidegroep

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: percentage verandering in gewicht en percentage deelnemers met 5% of meer gewichtsafname na een behandelingsduur van 68 weken

Beoogd patiëntenaantal en power: 600 patiënten waren nodig om met 86% effectieve power een verschil aan te kunnen tonen op 7 hiërarchisch geteste eindpunten en 99% power voor de co-primaire eindpunten

Randomisatie: 2:1 ratio in blokken van 9, via een internet-gebaseerd, interactief computersysteem

Blinding: behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten: 611 (407 semaglutidegroep + 204 placebogroep)

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT03611582

Financiering: Novo Nordisk

Belangenverstrengeling: 12 van de 12 auteurs, van wie allen directe financiële relaties met Novo Nordisk, 1 in dienst van Novo Nordisk, 1 getrouwd met iemand in dienst van Novo Nordisk en 1 in het bezit van aandelen Novo Nordisk

STEP 4¹⁴

Opzet: gerandomiseerd, dubbelblind, placebocontroleerd onttrekkingsonderzoek in 73 centra in 10 landen

Insluitingscriteria: 18 jaar of ouder, minimaal 1 onsuccesvolle poging om zelf af te vallen en een BMI > 30 of een BMI > 27 in combinatie met minimaal 1 gewichtsgesassocieerde comorbiditeit (hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, of cardiovasculaire aandoeningen)

Belangrijke uitsluitingscriteria: diabetes, meer dan 6,5% HbA_{1c}, meer dan 5 kg verandering van gewicht in de laatste 90 dagen

Interventie: er werden 2 interventies vergeleken:

1. 4 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan (na een opbouwschema van 16 weken), gevolgd door nog 48 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan + 30 individuele intensieve gedragstherapeutische sessies (na een opbouw

van dieet- en bewegingsinterventies tijdens de opbouwfase van de semaglutide)

2. zelfde opbouwschema en 4 weken 2,4 mg semaglutide per week subcutaan, gevolgd door 48 weken placebo + dezelfde dieet- en bewegingsinterventies als de semaglutidegroep

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: percentage verandering in gewicht na een behandelingsduur van 68 weken

Beoogd patiëntenaantal en power: 750 patiënten waren nodig om met 95% power een verschil aan te kunnen tonen op de hiërarchisch geteste primaire en secundaire eindpunten

Randomisatie: na 4 weken behandeling met 2,4 mg semaglutide per week subcutaan (week 20), 2:1 ratio in blokken van 6, via een internet-gebaseerd, interactief computersysteem

Blinding: behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten: 803 (535 semaglutidegroep + 268 placebogroep)

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT03548987

Financiering: Novo Nordisk

Belangenverstrengeling: 13 van de 14 auteurs, van wie 12 directe financiële relaties met Novo Nordisk, 2 in het bezit van aandelen van Novo Nordisk, waarvan 1 in dienst van Novo Nordisk

Literatuurreferenties

1. Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am.* 2021 Jan;105(1):149-174. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.018.
2. Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health.* 2021 Apr;39(2):208-221. doi: 10.5534/wjmh.200010.
3. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2255-2263. doi: 10.1111/dom.13361.
4. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 May 28. doi: 10.1111/dom.14451.
5. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2021. Via: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S5342.html. Geraadpleegd op 24-06-2021.
6. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Versie 5.4 september 2018. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2018. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>. Geraadpleegd op 30-07-2021.

7. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. Farmacotherapie bij DM2 in de tweede lijn. Beoordeeld 03-04-2018. Utrecht: Federatie Medisch Specialisten (FMS), 2018. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_in_de_tweede_lijn/farmacotherapie_bij_dm2_in_de_tweede_lijn.html. Geraadpleegd op 30-07-2021.
8. Regeling zorgverzekering, Bijlage 2. Lixisenatide, dulaglutide en semaglutide. Diemen: Farmacotherapeutisch Kompas, 2021. Via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/regeling-zorgverzekering?anchor=B_85. Geraadpleegd op 30-07-2021
9. Updike WH, Pane O, Franks R, Saber F, Abdeen F, Balazy DD, et al. Is it Time to Expand Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Use for Weight Loss in Patients Without Diabetes? *Drugs*. 2021 Jun;81(8):881-893. doi: 10.1007/s40265-021-01525-x.
10. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1050-1061. doi: 10.1002/oby.22794.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
12. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
13. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
14. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
16. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdanovski P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):499-508. doi: 10.1111/dom.13553.
17. Thethi TK, Bilal A, Pratley RE. Cardiovascular Outcome Trials with Glucose-Lowering Drugs. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Jun 3;23(7):75. doi: 10.1007/s11886-021-01505-3.
18. Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 29;12:645566. doi: 10.3389/fendo.2021.645566.
19. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020 Nov;229:61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.
20. ClinicalTrials.gov. NIH: US National Library of Medicine, 2019. Via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>. Geraadpleegd op 24-06-2021.
21. Ross R. Is setting a criterion for 'clinically significant weight loss' necessary? *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Apr;24(4):791. doi: 10.1002/oby.21437.
22. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Dec;23(12):2319-20. doi: 10.1002/oby.21358.
23. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Oct;29(10):1153-67. doi: 10.1038/sj.ijo.0802982.
24. Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). GLP-agonisten. Utrecht: IVM, 2021. Via: <https://www.medicijngebruik.nl/nieuwe-geneesmiddelen//diabetes-mellitus-type-2/medicijngroep/2434/glp1-agonisten>. Geraadpleegd op 24-06-2021.

INVLOED VAN GENEESMIDDELEN OP SCHILDKLIERWAARDEN

Schildklier en geneesmiddelen deel 1

20 september 2021 Suzanne de Klerk, Gideon Lansbergen,
Thiemo F. Veneman, Sander D. Borgsteede

De auteurs zijn dank verschuldigd voor de waardevolle ondersteuning van dr. A.F. (Alex) Muller bij het samenstellen van dit artikel.

Samenvatting

In dit eerste artikel van een drieluik over de invloed van geneesmiddelen op de schildklier wordt de invloed besproken die geneesmiddelen kunnen hebben op de resultaten van laboratoriumbepalingen van schildklierwaarden. Er wordt met name ingegaan op de vraag of dit kan leiden tot een verkeerde diagnose en onterechte behandeling. Is het mogelijk dat een laboratoriumuitslag het beeld kan geven van een schildklierstoornis zonder dat er daadwerkelijk sprake is van een stoornis? Van veel geneesmiddelen is bekend dat zij invloed hebben op de waarden van de schildklierhormonen (T_4 en T_3), maar zelden is er ook een effect op de waarde van thyroïdstimulerend hormoon (TSH). Omdat de bepaling van TSH de hoeksteen is in de diagnostiek bij verdenking van een schildklierstoornis, kan bij een TSH-waarde die binnen de normale grenzen valt, een stoornis vrijwel worden uitgesloten. Alleen van amiodaron en biotine is bekend dat zij effect kunnen hebben op de TSH-waarde. Dit kan tot verwarring leiden bij de interpretatie van een laboratoriumuitslag.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Van verschillende geneesmiddelen is bekend dat zij invloed hebben op de waarden van T_3 en T_4 . Geneesmiddelen veroorzaken zelden een afwijkende uitslag van TSH.**
- **Gebruik van amiodaron of biotine (vitamine B_9) kan resulteren in afwijkingen in de TSH-waarden zonder dat er sprake is van een stoornis in de schildklierfunctie.**
- **Vanwege de mogelijke afwijkingen in de TSH-waarden is het belangrijk dat de arts op de hoogte is van het gebruik van geneesmiddelen, en ook van eventuele vrij verkrijgbare middelen die mogelijk invloed kunnen hebben op de diagnostiek.**
- **Biotine is een voedingssupplement dat vrij verkrijgbaar is en daardoor meestal niet vermeld wordt op het medicatie-overzicht van een patiënt.**

Hoe beïnvloeden geneesmiddelen de schildklier?

Wanneer het vermoeden bestaat dat een patiënt een schildklierstoornis heeft, wordt begonnen met het stellen van de diagnose, ondersteund door laboratoriumbepalingen en eventueel gevolgd door aanvullende beeldvorming (schildklierscintigram). Ook kan bij onbegrepen klachten,

zoals gewichtstoename of vermagering en enkele andere aandoeningen zoals hartfalen, atriumfibrilleren en dementie, een bepaling van de waarden van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) geïndiceerd zijn.¹ Bij een bevestigde diagnose volgt een gerichte behandeling van de schildklierstoornis. Van steeds meer geneesmiddelen is bekend dat zij de diagnose of behandeling van schildklier-aandoeningen kunnen verstoren. In een recent overzichtsartikel worden de geneesmiddelen besproken die invloed hebben op de schildklierfunctie en op de diagnostiek van schildklier-aandoeningen.² Deze publicatie onderscheidt drie manieren hoe geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de schildklier-aandoeningen: (1) beïnvloeden van schildkliergerelateerde laboratoriumuitslagen, (2) veroorzaken of verergeren van schildklierstoornissen en (3) beïnvloeden van de behandeling van een schildklierstoornis. Deze drie manieren worden in drie afzonderlijke artikelen besproken.

Deel 1 van een drieluik

In dit eerste artikel komen (genees)middelen aan bod die een onverwachte uitslag bij schildklierdiagnostiek kunnen veroorzaken. Deze middelen kunnen bijvoorbeeld veranderingen in schildklierwaarden veroorzaken, zonder de werkelijke schildklierfunctie te beïnvloeden. Zo lijkt er op basis van de laboratoriumuitslag sprake te zijn van een schildklier-aandoening, terwijl daarvan in werkelijkheid geen sprake is.

Er is een aantal bekende oorzaken van afwijkende schildklierwaarden waaronder fysiologische veranderingen bij de patiënt zelf, zoals zwangerschap. Ook kan door niet-schildklier gerelateerde ziekten (non-thyroidal illnesses) de hypofyse-schildklieras verstoord raken (zie Achtergrondinformatie).³ Ook kunnen bepaalde bij de patiënt aanwezige antistoffen interfereren met laboratoriumbepalingen. Al deze (mogelijke) oorzaken vallen buiten de scope van dit artikel.

Werkwijze en totstandkoming adviezen

In dit artikel wordt uitgelegd door welke werkingsmechanismen geneesmiddelen invloed kunnen uitoefenen op de laboratoriumbepalingen, de resultaten en de bijbehorende diagnose. Ook wordt advies gegeven op welke manier zorgverleners hier rekening mee kunnen houden.

De informatie over de te bespreken geneesmiddelen komt uit het recente overzichtsartikel.² Deze lijst wordt aangevuld met de geneesmiddelen die laboratoriumuitslagen op klinisch relevante wijze kunnen beïnvloeden en die daarom in Nederland worden meegenomen in de medicatiebewaking rondom schildklierstoornissen.^{2,4,5,6}

(Genees)middelen met mogelijke invloed op de diagnostiek

Afwijkende waarden zonder schildklierstoornis

Van enkele (genees)middelen is bekend dat zij bij euthyreote patiënten een laboratoriumbeeld kunnen geven dat mogelijk kan worden aangezien voor een schildklierstoornis. Hierbij gaat het vrijwel altijd om verhoogde of verlaagde waarden van de schildklierhormonen zelf (vrij of totaal T_4 of T_3).⁷ Wanneer verstoringen in het laboratoriumbeeld worden veroorzaakt door geneesmiddelen, zal de patiënt, die geen verstoorde schildklierfunctie heeft, in het algemeen ook geen symptomen ervaren die horen bij schildklierproblemen.

Een voorbeeld hiervan is licht verhoogde TSH-waarden in combinatie met een verhoogd vrij T_4 (thyroxine). Dit zou kunnen duiden op een zeldzaam TSH-producerend hypofyseadenoom of schildklierhormoonresistentie, maar het komt vaker voor dat er sprake is van een geneesmiddeffect bij patiënten die bijvoorbeeld heparines of amiodaron gebruiken.^{2,8}

De geneesmiddelen met de meest relevante invloed worden hieronder besproken. Een samenvatting van de invloed van deze middelen op de laboratoriumwaarden, het achterliggende mechanisme en de schildklieraandoening die door afwijkende laboratoriumwaarden ten onrechte kan worden gesuggereerd, is weergegeven in tabel 1.

Amiodaron

Amiodaron wordt gebruikt bij diverse hartritmestoornissen en is verantwoordelijk voor uiteenlopende effecten op de schildklierfunctie van een patiënt. Dit maakt het interpreteren van schildklierwaarden bij een patiënt die amiodaron gebruikt complex.

De meeste euthyreote patiënten die beginnen met een behandeling met amiodaron, blijven gedurende de behandeling ook euthyreoot.⁹ Uit een prospectieve studie is gebleken dat 89% van de met amiodaron behandelde patiënten euthyreoot bleef na een gemiddelde follow-up van 16 maanden.¹⁰ Amiodaron kan echter ook daadwerkelijk hypo- of hyperthyreoïdie veroorzaken, vaak bij patiënten die al een onderliggende aandoening hebben. Hier wordt verder op in gegaan in deel 2 van dit drieluik.

Amiodaron en diens actieve metabooliet desethylamiodaron remmen de perifere omzetting van T_4 naar T_3 (tri-jodothyronine/liothyronine). Hierdoor neemt de T_3 -concentratie af en wordt via de hypofyse-schildklieras de afgifte van thyrotropine-releasing-hormoon (TRH) en TSH gestimuleerd (zie Achtergrondinformatie). TSH zorgt voor meer aanmaak en afgifte van T_4 , dat verder accumuleert omdat de omzetting naar T_3 nog steeds geremd wordt.² Daarnaast remt amiodaron ook de opname van T_4 in sommige organen waardoor ook een stijging van T_4 en vrij T_4 optreedt.⁸

Het netto-effect van deze veranderingen is een TSH-waarde die hoognormaal of soms verhoogd is, hoge waarden van totaal en vrij T_4 en een T_3 -waarde die laagnormaal is. De verhoogde vrije T_4 -waarde zou (onterecht) aangezien kunnen worden voor een primaire thyreotoxicose, en de combinatie van verhoogde waarden voor TSH

en vrij T_4 voor een TSH-producerend hypofyse-adenoom of voor schildklierhormoonresistentie.² Een normaal TSH, ook in aanwezigheid van een verhoogd vrij T_4 , wijst bij gebruik van amiodaron op een normale productie van schildklierhormonen. Om deze redenen wordt voor patiënten die amiodaron gebruiken, een bovengrens van het bereik voor vrij T_4 gehanteerd die 25% hoger ligt dan bij patiënten die geen amiodaron gebruiken.⁸

Biotine

Biotine, ofwel vitamine B_8 , is een wateroplosbaar vitamine die voorkomt in voeding zoals zuivel, orgaanvlees en peulvruchten en het speelt een rol bij de vorming van vetzuren. Een adequate inname voor volwassenen is 40 μg per dag.¹¹ Biotine is ook vrij verkrijgbaar als voedingssupplement in doseringen van 300 μg tot 10.000 μg . In verkoopclaims wordt gewezen op de positieve invloed van biotine op een gezonde huid, haar en nagels. Hoewel er enkele publicaties zijn verschenen, is het bewijs voor deze gezondheidsclaims vooralsnog onvoldoende.^{12,13} Een epidemiologisch onderzoek over de periode 1999 tot 2016 in de Verenigde Staten liet zien dat er sprake was van een toename van de prevalentie van het gebruik in de tijd, waarbij in de loop van de tijd ook hogere doses werden gebruikt. In 2015 en 2016 bedroeg de totale prevalentie van het gebruik van meer dan 1 mg per dag 2,8%.¹⁴ Hoewel cijfers ontbreken, is het aannemelijk dat er sprake is van een vergelijkbare trend in Nederland.

Als voedingssupplement is biotine doorgaans niet opgenomen in het medicatie-overzicht van een patiënt. Sinds enige tijd wordt biotine in suprafysiologische doseringen (100 tot 300 mg per dag) onderzocht bij patiënten met multiple sclerose, vanwege een mogelijk positief effect op myelineherstel en bescherming tegen degeneratie van axonen.¹⁵

Biotine kan de uitslag verstoren van laboratoriumbepalingen, waaronder ook de bepaling van TSH, die gebruikmaken van een methode op basis van de hulpstoffen streptavidine en biotine. Indien biotine in grote hoeveelheden aanwezig is in het bloed van de patiënt, bijvoorbeeld door gebruik van supplementen, kan deze overmaat biotine de aanwezige bindingsplaatsen van streptavidine bezet houden, waardoor een onterecht verlaagde uitslag gevonden wordt. In Nederland wordt in 70% van de laboratoria gebruik gemaakt van dergelijke bepalingen en ook bij de bepaling van TSH, vrij T_3 en vrij T_4 worden deze gebruikt. Door gebruik van biotine kunnen foutieve waarden gevonden worden waarbij TSH verlaagd is en vrij T_3 en vrij T_4 verhoogd zijn.^{6,15}

De mate van interferentie door biotine wordt voornamelijk bepaald door de plasmaspiegel, waarbij een plasmaspiegel van 20 $\mu\text{g/L}$ al interferentie laat zien op de veel gebruikte assays in Nederland.^{16,17} Vanaf een dosering van 2 mg/kg per dag voor kinderen en 10 mg per dag voor volwassenen is interferentie met laboratoriumuitslagen aangetoond.^{16,18} Een minimumdosering die veilig gebruikt kan worden zonder kans op interferentie is vooralsnog niet vastgesteld. Ook is het bij vrij verkrijgbare handelspreparaten soms lastig om de werkelijke dagdosering te bepalen. Dit onderstreept het belang om ook te denken aan het eventuele gebruik van vrij verkrijgbare biotine als

voedingssupplementen wat mogelijk niet bekend is bij de zorgverlener. Zo mogelijk wordt biotinegebruik voorafgaand aan een laboratoriumbepaling gestaakt. Hierbij kunnen de volgende termijnen worden aangehouden: bij multivitaminenpreparaten met minder dan 300 µg biotine: ten minste 1 dag vóór de bloedafname staken en bij supplementen met meer dan 300 µg biotine: ten minste 4 dagen vóór de bloedafname staken.¹⁹

Heparine

Zowel gefractioneerd als ongefractioneerd heparine kan zorgen voor beïnvloeding van de resultaten van laboratoriumbepalingen van schildklierhormonen. Heparine verhoogt namelijk de lipoproteïnelyseactiviteit door het enzym vrij te maken vanuit het vasculaire endotheel. Lipoproteïnelyse zorgt voor de omzetting van triglyceriden in vrije vetzuren. Deze vetzuren verdringen de schildklierhormonen T_3 en T_4 van hun bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten. Hierdoor kunnen hoge waarden gevonden worden van vrij T_3 en vrij T_4 . Deze competitie voor de bindingsplaatsen vindt al plaats in de patiënt, maar werkt ook door na bloedafname in de afnamebuis. TSH-waarden worden nauwelijks beïnvloed.² Wanneer alleen TSH bepaald wordt, is de kans om een afwijkende waarde te vinden door heparinegebruik zeer klein. Het advies is daarom om TSH en eventueel totaal T_4 te bepalen en eventueel kan de bepaling van schildklierwaarden 24 uur na staken herhaald worden.^{2,6}

Overige interacties

Doordat schildklierhormonen T_3 en T_4 vooral gebonden zijn aan plasma-eiwitten zoals thyroxinebindend globuline (TBG), kunnen veranderingen in de concentratie van TBG ook zorgen voor afwijkende waarden van schildklierhormonen. TBG is een transporteiwit voor schildklierhormonen. Zo is bekend dat fluorouracil, perfenazine, heroïne en methadon kunnen zorgen voor verhoogde TBG-concentraties. Door deze verhoogde TBG-concentraties wordt meer schildklierhormoon gebonden en dit veroorzaakt hogere concentraties van totaal T_3 en T_4 . Daartegenover staan andere geneesmiddelen die kunnen zorgen voor lagere TBG-concentraties, zoals hoge doseringen androgenen, corticosteroiden, asparaginase, danazol en niacine (vitamine B_3).

Daarnaast is bekend dat fenytoïne en carbamazepine zorgen voor verdringing van schildklierhormonen van hun

bindingseiwitten. Ook salicylaten, (hoge doseringen van) furosemide en sommige NSAID's kunnen T_4 verdringen van de binding aan TBG. Deze effecten zijn echter over het algemeen niet klinisch relevant.²

Bepaling TSH-waarden

In het verleden was het soms een diagnostische uitdaging om afwijkende schildklieruitslagen (vrij/totaal T_4 en T_3) goed te interpreteren en er zijn veel patiënten onterecht behandeld voor een schildklierstoornis. Tegenwoordig wordt een schildklierstoornis vastgesteld op basis van een TSH-bepaling, waardoor onterechte diagnoses en daarmee samenhangende behandeling op basis van alleen afwijkende T_4/T_3 -waarden nog nauwelijks voorkomen.

De kans dat een patiënt die wel daadwerkelijk een schildklierstoornis heeft (hypothyroïdie of hyperthyroïdie) bij schildklierdiagnostiek een normaal beeld van schildklierwaarden heeft, is uiterst klein. Met de huidige, derdegeneratieassays voor bepaling van TSH wordt een sensitiviteit en specificiteit van 92% en 100% behaald voor euthyroidie, van 100% en 93% voor hypothyroïdie en 100% en 99% voor hyperthyroïdie, waardoor valsnegatieve testuitslagen bij zieke personen vrijwel niet voorkomen. Op basis hiervan kan gesteld worden dat een normale TSH-waarde praktisch bewijzend is voor een normaal functionerende schildklier.¹

Er zijn geen geneesmiddelen bekend die bij een patiënt met een afwijkende schildklierfunctie kunnen zorgen voor een 'normaal' laboratoriumbeeld.

Achtergrondinformatie

Werking van de schildklier

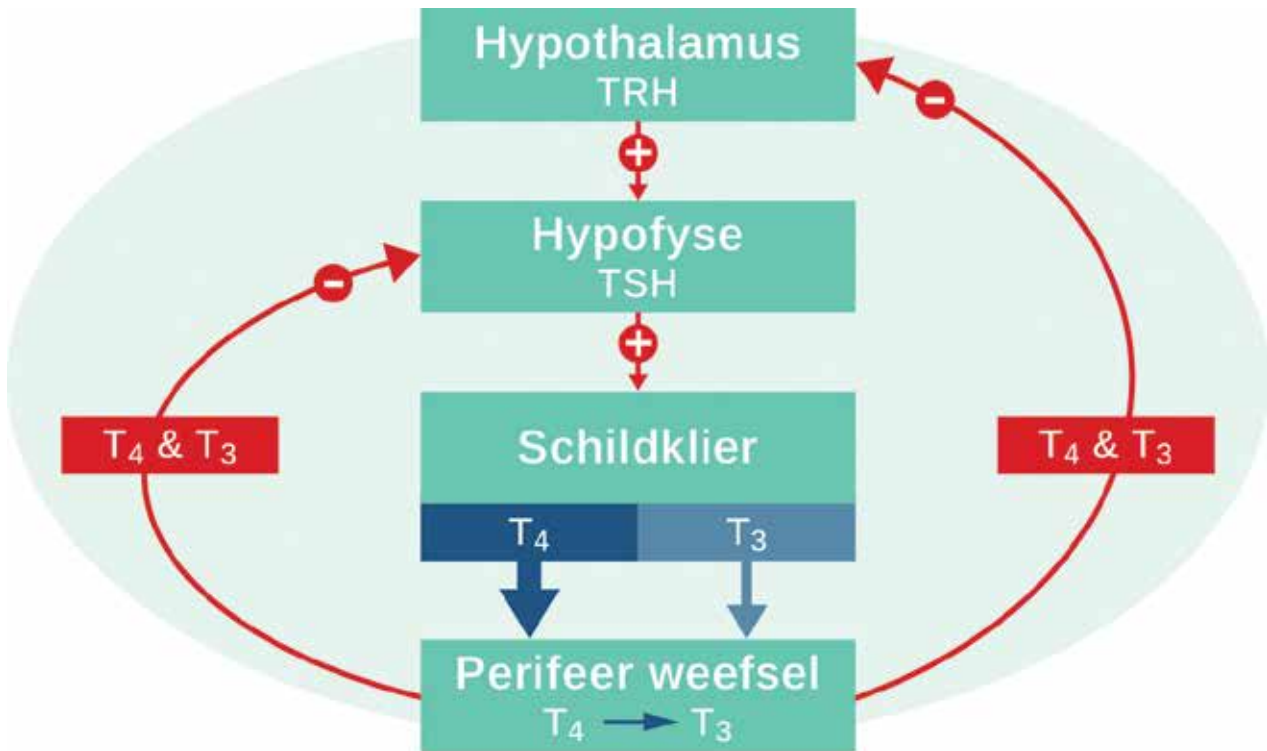
De schildklierhormonen T_4 (thyroxine) en T_3 (tri-jodothyronine/liothyronine) worden in de schildklier aangemaakt. Zowel de aanmaak als de afgifte van deze hormonen staat onder invloed van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras (figuur 1). De hypothalamus geeft het hormoon 'thyrotropin releasing hormone' (TRH) af onder invloed van onder andere lage schildklierhormoonspiegels. TRH reguleert de vorming en afgifte van 'thyroid stimulating hormone' (TSH ofwel thyrotropine) door de hypofyse. Vervolgens stimuleert TSH de synthese en afgifte van de schildklierhormonen in de schildklier.² De schildklier produceert voornamelijk T_4 en in mindere mate T_3 en heeft daar onder meer jodium voor nodig. Ongeveer 80% van

Tabel 1. Geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op uitslag bepalingen van TSH, vrij T_3 of vrij T_4

Geneesmiddel	Effect op laboratoriumuitslag			Mechanisme	Ten onrechte gesuggereerd beeld
	TSH	vrij T_4	vrij T_3		
Amiodaron	↑	↑	↓	amiodaron remt de omzetting van T_4 naar T_3 , waardoor TSH- en TRH-afgifte wordt gestimuleerd en T_4 ophoopt	verhoogd T_4 ; primaire thyrotoxicose ² verhoogd TSH + vrij T_4 ; TSH-producerend hypofyse-adenoom of schildklierhormoon-resistentie ²
Biotine	↓	↑	↑	exogeen biotine interfereert met sommige bepalingsmethoden (streptavidine-biotine-immunoassays) van TSH en vrij T_4/T_3	primaire hyperthyroïdie ² thyrotoxicose ¹⁵
Heparines (waaronder LMWH's*)	=	↑	↑	verhoogd lipoproteïnelyse-activiteit, vrije vetzuren verdringen T_4 van bindingsplaats aan albumine. Dit effect werkt na bloedafname door in de reageerbuis	TSH-producerend hypofyse-adenoom of schildklierhormoon-resistentie ²

* laagmoleculairgewicht heparines, (=): normaal, ↑: verhoogd, ↓: verlaagd

Figuur 1. Hypothalamus-hypofyse-schildklieras



TRH: 'thyrotropin releasing hormone', TSH: thyroid stimulerend hormoon, T3: schildklierhormoon tri-jodothyronine/liothyronine, T4: schildklierhormoon thyroxine

de totale hoeveelheid T_3 wordt geproduceerd door perifere omzetting vanuit T_4 . Beide schildklierhormonen zijn voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten in het bloed, waarvan thyroxinebindend globuline (TBG) de belangrijkste is.^{2,6}

Hoge bloedspiegels van schildklierhormonen zorgen via een negatief feedbackmechanisme voor een verminderde secretie van TRH in de hypothalamus, waardoor de aanmaak weer wordt geremd.

Afwijkende TSH-waarde

De eerste stap in de diagnostiek bij een vermoeden van een schildklierstoornis is de bepaling van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in het bloed. Wanneer de TSH-waarde, zonder interacterende geneesmiddelen of suppletie met levothyroxine, binnen de referentiewaarden van 0,4 tot 4,0 mE/l valt, kan een (primaire) schildklierfunctiestoornis vrijwel zeker uitgesloten worden. Wanneer het TSH afwijkend is, kan door middel van een bepaling van het vrije (ongebonden) schildklierhormoon T_4 nader worden bepaald of er een schildklierstoornis aanwezig is. Het bepalen van antistoffen gericht tegen thyreoperoxidase (anti-TPO) valt buiten de scope van dit artikel.^{1,8}

Een schildklierstoornis kan zich grofweg uiten in hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie.

Hypothyreoïdie ontstaat door een tekort aan schildklierhormonen en heeft een incidentie in de huisartspraktijk variërend tussen 120 en 170 per 100.000 patiënten per jaar. Belangrijkste oorzaak van primaire hypothyreoïdie is de ziekte van Hashimoto, een auto-immuunziekte. Specifieke klachten die passen bij een patiënt met hypothyreoïdie zijn gewichtstoe-

name, kouwelijkheid, obstipatie, bradycardie, myxoedeem in het gezicht en traagheid. Behandeling bestaat over het algemeen uit substitutie met levothyroxine.¹

Daarnaast komt ook subklinische hypothyreoïdie vaak voor. Hierbij is de TSH-waarde verhoogd, maar wordt een vrije T_4 -waarde gevonden die binnen de normale range valt. Afhankelijk van hoe sterk de TSH-waarde verhoogd is, kan een afwachtend beleid ingezet worden. Behandeling met levothyroxine wordt over het algemeen niet aanbevolen.¹

Hyperthyreoïdie komt minder vaak voor met een incidentie van 30 tot 50 per 100.000 patiënten per jaar en ontstaat door een overmaat aan schildklierhormonen. Bij de meeste patiënten met hyperthyreoïdie ligt de oorzaak bij de auto-immuunziekte de ziekte van Graves. Zoals verwacht kan worden treden hierbij klachten op die tegenovergesteld zijn aan die bij hypothyreoïdie, zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, diarree, nervositeit en hartkloppingen. Zowel hypo- als hyperthyreoïdie kunnen gepaard gaan met moeheid en menstratiestoornissen.¹

Ook subklinische hyperthyreoïdie komt met enige regelmaat voor. Meestal herstellen de waarden voor TSH en vrij T_4 weer spontaan waardoor er geen indicatie is voor behandeling.¹

Literatuurreferenties

1. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (M31). Nederlands Huisartsen Genootschap. Versie 2.0, juni 2013. Via: <https://richtlijnen.nl>.

- nlg.org/files/pdf/20_Schildklierandoeningen_juni-2013.pdf. Geraadpleegd op 23-05-2021
- Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):749-761. doi: 10.1056/NEJMra1901214. PMID: 31433922.
 - Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1980-1981. doi: 10.1056/NEJMc1912672. PMID: 31722169.
 - Geneesmiddel Informatie Centrum. Contra-indicatie hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie / Interacties thyreomimetica en thyreostatica. In: KNMP G-standaard, via [KNMP Kennisbank](https://www.knmp.nl/kennisbank). Geraadpleegd op 04-06-2021
 - Stichting Health Base. Contra-indicatie hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie/Interacties thyreomimetica en thyreostatica. In: Borgsteede SD, Pham TKL, Eimermann VM, De Klerk S, Tsoi KY. Commentaren Medicatiebewaking. Stichting Health Base. Via: www.commentarenmedicatiebewaking.nl. Geraadpleegd 4-6-2021.
 - Lansbergen GW, Frasa MA, Lentjes EG. Schildklierdiagnostiek en valkuilen; oplettendheid is geboden. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2017;42(3): 89-99.
 - Ross, D.S. (2020). Euthyroid hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. In D.S. Cooper & J.E. Mulder (Eds.), *UptoDate*. Via: <https://www.uptodate.com/contents/euthyroid-hyperthyroxinemia-and-hypothyroxinemia>
 - Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen. Revisie 2012. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schildklierfunctiestoornissen/schildklierfunctiestoornissen_-_korte_beschrijving.html.
 - Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links T, P, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66. doi: 10.1159/000486957
 - Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1986 Nov 1;58(10):981-6. doi: 10.1016/s0002-9149(86)80023-6.
 - Voedingscentrum. Biotine. Via: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/biotine.aspx>. Geraadpleegd op 04-06-2021.
 - Thompson KG, Kim N. Dietary supplements in dermatology: A review of the evidence for zinc, biotin, vitamin D, nicotinamide, and Polygodium. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):1042-1050. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.123.
 - Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disord*. 2017 Aug;3(3):166-169. doi: 10.1159/000462981.
 - Li D, Rooney MR, Burmeister LA, Basta NE, Lutsey PL. Trends in Daily Use of Biotin Supplements Among US Adults, 1999-2016. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):605-607. doi: 10.1001/jama.2020.8144.
 - van den Berg R, Slim CL, Lutgers HL, de Heide LJM, Wolthuis A. Schijnbare thyreotoxose door gebruik van biotine in hoge dosis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018 Feb 14;162:D2358.
 - Paketçi A, Köse E, Gürsoy Çalan Ö, Acar S, Teke P, Demirci F, et al. Serum Level of Biotin Rather than the Daily Dosage Is the Main Determinant of Interference on Thyroid Function Assays. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):92-98. doi: 10.1159/000502740.
 - Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med*. 2017 May 1;55(6):780-788. doi: 10.1515/cclm-2016-0606.
 - Biscolla RPM, Chiamolera MI, Kanashiro I, Maciel RMB, Vieira JGH. A Single 10 mg Oral Dose of Biotin Interferes with Thyroid Function Tests. *Thyroid*. 2017 Aug;27(8):1099-1100. doi: 10.1089/thy.2016.0623.
 - Erasmus MC. 1 februari 2018. Biotine interferentie. Via: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek/articles/2018-02-01-biotine-interferentie>. Geraadpleegd op 28-07-2021

CME

CME-toets

Colchicine bij coronaire hartziekten



SGLT-2-remmers bij diabetes mellitus type 2 Slikken voor zoete koek?



Voorkomt HPV-vaccinatie cervixcarcinoom?



Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen



Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen



Antidepressiva als slaapmedicatie?



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629