

Uitstellen van ontbijt bij inname van levothyroxine: ouderwets?

Gepubliceerd: 24-04-2023 Laatst bijgewerkt: 18-07-2024

Het doel van het onderzoek is om te bekijken of patiënten die schildklierhormoontabletten (levothyroxine) gebruiken, *s ochtends niet meer hoeven te wachten met hun ontbijt of koffie (of andere dranken anders dan water) en de tablet met ontbijt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schildklieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53296

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INFINITY

Aandoening

- Schildklieraandoeningen

Synoniemen aandoening

"Hypothyreoïdie" of "te traag werkende schildklier"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Zuyderland Medisch Centrum (perifeer ziekenhuis)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypothyreoïdie, Levothyroxine, Nuchter, Ontbijt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: het percentage deelnemers van de ontbijtgroep die twee opeenvolgende stabiele TSH-waarden bereikt wanneer levothyroxine met ontbijt wordt ingenomen na een dosisophoging van de levothyroxine versus het percentage deelnemers van de nuchtere groep die twee opeenvolgende stabiele TSH-waarden bereikt wanneer levothyroxine nuchter wordt ingenomen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Het percentage deelnemers dat het makkelijker vindt of zou vinden om de levothyroxine samen met ontbijt in te nemen.
- Het percentage deelnemers dat zich na het onderzoek beter voelt dan 12 weken ervoor.
- Een mogelijk verband (odds ratio) tussen het welbevinden van de deelnemer en de inname-methode van levothyroxine (met of zonder ontbijt).
- Een mogelijk verband (odds ratio) tussen de gemeten TSH-waarden en het welbevinden van de deelnemer.
- Het percentage deelnemers van de ontbijtgroep dat 6 en 12 maanden na het onderzoek de levothyroxine nog altijd met ontbijt kon blijven innemen.
- Voor toekomstige onderzoeksdoeleinden: veranderingen in gewicht en glucose- en cholesterolwaarden door inname van levothyroxine met of zonder ontbijt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die schildklierhormoon tabletten (levothyroxine; LT4) gebruiken, dienen deze tablet 's ochtends op nuchtere maag, met water in te nemen en dienen 30-60 minuten te wachten vooraleer zijn kunnen ontbijten of drinken (dranken anders dan water). Praktijkervaring, maar ook wetenschappelijk onderzoek toont dat schildklierpatiënten regelmatig moeilijkheden ervaren met het uitstellen van hun ontbijt en koffie. Het kan hun dagelijkse routine beïnvloeden. Dit leidt er toe dat sommige schildklierpatiënten hun schildkliertablet te kort op het ontbijt of koffie innemen of de tablet toch samen met hun ontbijt of koffie innemen. Uit onderzoek weten we dat wanneer de schildkliertablet samen met voeding of dranken (anders dan water) wordt ingenomen, de intestinale opname van levothyroxine verstoord wordt waardoor patiënten te weinig schildklierhormoon binnen krijgen en dus een risico hebben op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie. Een hypothyreoïdie leidt op de korte termijn tot vervelende klachten en op de lange termijn zorgt het voor een verhoogd risico op onder andere cardiovasculaire aandoeningen, oogaandoeningen en psychische aandoeningen. Het moeten wachten met ontbijt kan er ook toe leiden dat patiënten hun schildkliertablet niet innemen of dat patiënten 's ochtends hun ontbijt overslaan (terwijl niet ontbijten geassocieerd is met nadelige gezondheidseffecten). Een mogelijke oplossing voor dit probleem zou kunnen zijn dat patiënten hun schildkliertablet 's ochtends met ontbijt en/of koffie innemen en dat de dokter corrigeert voor de verwachte verminderde intestinale opname door een hogere dosering levothyroxine voor te schrijven. In de dagdagelijkse praktijk zien we regelmatig dat patiënten hun schildkliertabletten toch met of te kort op het ontbijt innemen. Deze methode wordt in de klinische praktijk al toegepast als een dokter vermoedt dat een patiënt zich niet aan de voorgeschreven instructies houdt op basis van persisterende, onbegrepen verhoogde waarden van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) ondanks adequate levothyroxinedosering. Voor zover wij weten, zijn er echter nog geen onderzoeken hiernaar verricht. Mochten wij in dit onderzoek aanwijzingen vinden dat de inname van levothyroxine met ontbijt na dosisverhoging leidt tot evenveel stabiel ingestelde hypothyreoïdie patiënten als wanneer de tablet nuchter wordt ingenomen, zou dit voor veel schildklierpatiënten een enorme verbetering zijn. Hypothyreoïdie is een chronische aandoening waarbij een schildklierpatiënt levenslang elke dag levothyroxine dient in te nemen. Mocht het wachten met ontbijt en/of koffie niet meer nodig zijn, dan zou dit voor veel schildklierpatiënten een enorme verbetering zijn. Het zou het leven met een chronische schildklieraandoening draaglijker maken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te bekijken of patiënten die schildklierhormoon tabletten (levothyroxine) gebruiken, *s ochtends niet meer hoeven te wachten met hun ontbijt of koffie (of andere dranken anders dan

water) en de tablet met ontbijt kunnen innemen. Uit eerder onderzoek weten we dat de tablet minder goed wordt opgenomen door het lichaam wanneer deze samen met voeding wordt ingenomen, daarom willen we de dosering van de tablet aanpassen. We willen onderzoeken of deze manier tot eenzelfde goede opname van de tablet leidt als wanneer de tablet op nuchtere maag zou worden ingenomen. Schildklierpatiënten zouden dan *s ochtends niet meer hoeven te wachten met hun ontbijt of koffie (of andere dranken anders dan water).

Primaire vraagstelling:

- Is er een verschil tussen het aantal stabiel* ingestelde patiënten die de schildklierhormoontablet met ontbijt innemen na een dosisophoging van hun levothyroxine ('de ontbijtgroep') en het aantal stabiel ingestelde patiënten die de levothyroxine nuchter innemen ('de nuchtere groep')?

*stabiel is gedefinieerd als een TSH-waarde op het einde van de studie die maximaal +1 mIU/L of -1 mIU/L mag afwijken ten opzichte van het baseline TSH.

Secundaire vraagstellingen:

- Is er een verband tussen de inname-methode van levothyroxine (met of zonder ontbijt) en zelf-gerapporteerd welbevinden van de deelnemer?
- Is er een verband tussen gemeten TSH-waarden en zelf-gerapporteerd welbevinden van de deelnemer?
- Hoeveel deelnemers van de ontbijtgroep konden hun levothyroxine met ontbijt blijven innemen 6 en 12 maanden na het onderzoek?
- Wat is het effect van inname van levothyroxine met of zonder ontbijt op metabole factoren (zoals gewicht, glucosetolerantie en cholesterolwaarden)? (toekomstig onderzoek)

Onderzoeksopzet

Hypothyreoïdie patiënten die levothyroxine gebruiken die de polikliniek interne geneeskunde bezoeken van het Zuyderland Medisch Centrum voor een reguliere poliklinische afspraak vanwege schildkliergerelateerde, maar ook niet-schildkliergerelateerde pathologie, worden door hun eigen, vaste polidokter kort geïnformeerd over dit onderzoek. Indien de patiënt overweegt mee te doen zal hij of zij na na het reguliere polibezoek verwezen worden naar de onderzoeker nadat de onderzoeker gecontroleerd heeft of de patiënt aan de in- en exclusiecriteria voldoet. Het kan ook zo zijn dat de patiënt meedeeld aan een eerder vragenlijstonderzoek over schildkliermedicatie en daarbij aangegeven heeft in de toekomst benaderd te willen worden over toekomstig schildklieronderzoek. De onderzoeker zal de patiënt voorzien van mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek. De patiënt krijgt de schriftelijke proefpersoneninformatie mee naar huis of thuis opgestuurd. De patiënt heeft nadien twee weken bedenktijd. De onderzoeker zal de patiënt na twee weken contacteren of hij of zij wel of niet wenst deel te nemen aan het onderzoek. De geïnformeerde toestemming zal dan schriftelijk gegeven worden ten tijde van het eerste ziekenhuisbezoek om de patiënt een extra bezoek aan het ziekenhuis te

besparen.

Als de patiënt geschikt is bevonden, kan deze deelnemen aan het onderzoek, mits hij of zij twee keer voor aanvang van de studie een waarde van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) had dat binnen de referentiewaarde viel (dit betreft de laatst bekende TSH-waarde bij deze patiënt en de TSH-waarde die geprikt wordt bij start van het onderzoek bij $t=0$ weken). De deelnemer zal dan gerandomiseerd worden in de interventiegroep ('de ontbijtgroep') of de controlegroep ('de nuchtere groep'). Deelnemers van de interventiegroep zullen 12 weken hun schildklierhormoontablet met ontbijt innemen waarbij er bij start van de studie een kleine dosisverhoging van de eigen schildklierhormoontablet gedaan wordt (15%, kleinst mogelijke ophoging afgerond naar de dichtstbijzijnde, beschikbare levothyroxine dosering). Deelnemers van de controlegroep zullen 12 weken hun schildklierhormoontablet nuchter innemen zoals ze het altijd al zouden moeten doen (ten minste 30 minuten voor het ontbijt). Bij beide groepen zal er bij start van het onderzoek, maar ook na 6 en na 12 weken van het onderzoek een bloedcontrole gedaan worden om te beoordelen of er een dosisaanpassing van de levothyroxine gedaan zal moeten worden. Als de deelnemer twee opeenvolgende stabiele TSH-waarden (gedefinieerd als $+1$ mIU/L of -1 mIU/L ten opzichte van de baseline TSH-waarde van deze deelnemer) eindigt voor hem of haar het onderzoek. Deelnemers van de ontbijtgroep kunnen, mits ze stabiel zijn ingesteld, doorgaan met de levothyroxine inname met ontbijt. Deelnemers van de controlegroep blijven doorgaan met de nuchtere inname van de levothyroxine. Als de deelnemer geen twee opeenvolgende stabiele TSH-waarden heeft bereikt na 12 weken, kan het onderzoek maximaal verlengd worden tot 24 weken. Als er na 24 weken nog geen stabiele TSH-waarden bereikt is, stopt het onderzoek en zullen zij in reguliere zorg stabiel ingesteld worden. Voor deelnemers van de ontbijtgroep geldt in dit geval dat zij terug moeten overstappen op de conventionele, nuchtere inname van levothyroxine.

Deelnemers die voorafgaand aan het onderzoek geen twee TSH-waarden hadden binnen de referentiewaarde, kunnen niet meteen toetreden tot het onderzoek. Er zal geprobeerd worden in een 'run-in' periode van maximaal 3 maanden om hen stabiel in te stellen. Als zij 2 keer een normaal TSH hebben bereikt, kunnen zij deelnemen aan de studie zoals boven beschreven. Als zij niet 2 keer een normaal TSH hebben bereikt in deze 3 maanden, kunnen zij niet deelnemen aan het onderzoek en worden zij geëxcludeerd. Zij zullen dan in de reguliere zorg stabiel ingesteld worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een wijziging van het tijdstip van inname van levothyroxine van nuchtere inname naar inname gelijktijdig met ontbijt voor deelnemers in de ontbijt groep ('de interventiegroep') nadat hun levothyroxinedosering minimaal wordt opgehoogd (15%, kleinst mogelijke dosisverhoging afgerond naar de dichtstbijzijnde, beschikbare levothyroxine dosering). Het zal dus een verandering van het gedrag zijn voor deelnemers van de ontbijt groep. Deelnemers van de controlegroep zullen hun levothyroxine zoals altijd nuchter

innemen (minimaal 30 minuten voor het ontbijt). Indien noodzakelijk zal de levothyroxine dosering in zowel de interventie- als de controlegroep aangepast worden op geleide van de gemeten serum schildklierhormoonwaarden.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers in de interventiegroep zullen 12 weken lang het innamemoment van hun levothyroxine moeten wijzigen van 30-60 minuten voor het ontbijt naar tijdens het ontbijt. Dit zal weinig belasting opleveren. Deelnemers van de controlegroep hoeven het innamemoment van hun levothyroxine niet te wijzigen. Er kan enige belasting optreden voor de deelnemers van beide groepen zijn omdat ze minimaal 3 keer het ziekenhuis moeten bezoeken waarbij er minimaal 3 keer een veneuze bloedafname gedaan wordt. Een zeer minimale, bijkomende belasting is dat de deelnemers in een klein voedingsdagboekje (dat al opgesteld is door de onderzoeker) 12 weken dagelijks dienen te noteren: hoelaat ze de levothyroxine hebben ingenomen, hoelaat ze hebben ontbeten en ze dienen te selecteren welke voedingsproducten er in hun ontbijt zaten.

Voor de deelnemers van de interventiegroep geldt dat de levothyroxine minder wordt opgenomen doordat ze het samen met ontbijt en/of dranken (anders dan water) gaan innemen. Hiervoor corrigeren we door de dosering van hun eigen schildkliertablet op het begin van het onderzoek minimaal te verhogen (met 15%, de kleinst mogelijke verhoging, afgerond op de dichtstbijzijnde, verkrijgbare levothyroxine dosering). Een risico op het ontwikkelen van een hypothyreoïdie (doordat iemand ondergesuppleerd raakt) is op deze manier ondervangen. Theoretisch bestaat er hierdoor een klein, niet verwacht, risico op een hyperthyreoïdie. In het slechte scenario kan het enige gevolg hiervan zijn dat patiënten hyperthyreote klachten (opgejaagd, nerveus hartkloppingen, zweten, toename van defecatie) kunnen krijgen. Deelnemers worden echter geïnstrueerd bij deze klachten direct contact op te nemen met de onderzoeker zodat de levothyroxine dosering aangepast kan worden. Er vindt dus sowieso in dit onderzoek 3 keer een bloedcontrole plaats met een zeer kort interval van 6 weken. Mocht er dus een hyperthyreoïdie optreden, wat wij niet verwachten, dan hebben de onderzoekers dit zeer snel in de gaten en kan er zeer snel een dosisaanpassing van de levothyroxine gedaan worden.

Toevoeging: voor de deelnemers die de studie hebben afgerond in de nuchtere groep en die ervoor kozen om over te stappen naar de ontbijtgroep zullen de 3 fysieke ziekenhuisbezoeken vervangen worden door telefonische contacten. Daarbij hoeven zij nog maar 2x één week gedurende de studieperiode het ontbijtdagboek bij te houden. Wel wordt hen gevraagd een digitale kwaliteit van leven vragenlijst in te vullen bestaande uit 39 vragen op het begin en het einde van de tweede studieperiode.

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

H. van der Hoffplein 1
Sittard-Geleen 6162BG
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

H. van der Hoffplein 1
Sittard-Geleen 6162BG
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen die aan de volgende condities voldoen, zijn geschikt voor deelname aan het onderzoek:

- leeftijd van 18 jaar of ouder.
- (subklinische) hypothyreoïdie van elke onderliggende oorzaak (met uitzondering van de diagnoses vermeld onder exclusiecriteria) inclusief postoperatieve hypothyreoïdie na een schildklieroperatie vanwege een laag risico schildkliercarcinoom.
- een actieve behandeling met levothyroxine (LT4) in een dosis van minimaal

1.0mcg/kg.

- ontbijt >5 dagen per week.
- is in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
- beheerst een taal waarin er voldoende communicatie met de leden van het onderzoeksteam kan plaatsvinden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan de volgende condities voldoen, zullen geëxcludeerd worden uit het onderzoek:

- immuun-therapie gemedieerde hypothyreoïdie.
- centrale hypothyreoïdie.
- hoog risico schildkliercarcinoom.
- zwanger zijn of een wens hebben om zwanger te worden tijdens het onderzoek.
- het hebben van ernstige en invaliderende chronische aandoeningen (zoals ernstig cardiale-, pulmonale-, gastro-intestinale en renale (dialyse) aandoeningen of een maligniteit) ingeschat door de onderzoeker.
- het hebben van een actieve malabsorptie aandoening (zoals coeliakie, inflammatoire darmziekten, chronische pancreatitis of het hebben ondergaan van een gastric bypass operatie) ingeschat door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-10-2023
Aantal proefpersonen:	86
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL83777.096.23