



**'We verwachten van deze studie het definitieve antwoord'**



Na enige vertraging door Covid-19 ging eind vorig jaar tot onze grote vreugde dan eindelijk de T3-4-Hypo trial van start. Dit lang verwachte onderzoek naar de T3/T4-combinatietherapie staat namelijk bovenaan het verlanglijstje van SON. Restklachten ondanks normale bloedwaarden bij behandeling met levothyroxine (T4) is namelijk een groot onopgelost probleem bij schildklierpatiënten. Tijd voor een gesprek met hoofdonderzoeker en internist-endocrinoloog dr. Marco Medici.

TEKST: SASKIA VAN DEN OEVER

### Wat is T3/T4-combinatietherapie?

'Een gezonde schildklier maakt de hormonen T4 en T3 aan. T4 is het voorloperhormoon. De organen nemen dat hormoon op en zetten dat zelf om in het actieve hormoon T3. Een traag werkende schildklier maakt geen of nauwelijks T4 en T3 aan. Patiënten met hypothyreoïdie (traag werkende schildklier, red.) starten met het schildkliermedicijn levothyroxine. Hierin zit enkel T4 en dus geen T3. Hiermee bereik je dus geen normale verhoudingen T4 en T3 in het lichaam. Zodoende kan een tekort aan T3 een reden zijn voor de blijvende klachten, de zogeheten restklachten. Bij de T3/T4-combinatietherapie slik je niet alleen T4 (levothyroxine, red.), maar ook T3.'

geen definitief antwoord op de vraag of de combinatietherapie goed werkt of niet. Zo betrokken sommige onderzoeken ook mensen in hun studie die zich goed voelden. Het is dan logisch dat je geen verbetering in restklachten meet; ze waren er immers niet. Ook waren er veel studies met weinig deelnemers. Verder kregen ze vaak te hoge doseringen T3, veel meer dus dan de schildklier zelf aanmaakt. Daarmee boots je geen natuurlijke situatie na. In veel gevallen werd het T3 ook maar 1 keer per dag gegeven. Maar T3 is kortwerkend; je moet dit dus meerdere keren per dag innemen. En tot slot gebruikten de onderzoekers vragenlijsten die voor dit doel niet geschikt waren. De uitkomsten daarvan geven dus ook geen goed beeld.

dagelijks leven. Wij hebben daarom onze studie dusdanig opgezet dat deze aan alle voorwaarden voldoet voor een betrouwbare studie, zonder bovenstaande beperkingen. We betrekken hier ook internationaal mensen bij en werken nauw samen met SON (zie kader). Daardoor hebben we nu een studie die breed gedragen wordt en met veel interesse vanuit het binnen- en buitenland wordt gevolgd.'

### Hoe ziet jullie studie er dan uit?

'Het onderzoek bestaat uit twee onderdelen: eerst wordt iedereen overgezet op hetzelfde T4-medicijn, dat speciaal voor deze studie is gemaakt (deel A). Dat is belangrijk voor een betrouwbare studie. Dit instellen duurt bij de meeste patiënten 4 maanden.'

'Deel B duurt 1 jaar. Hierin vergelijken we T3/T4-combinatietherapie met T4/placebo. Een placebo is een "nepmiddel" zonder werkzame stof. Door een loting hebben de deelnemers 50% kans op behandeling met T3/T4 en 50% kans op T4/placebo. Zij en de onderzoeker weten niet in welke groep ze zitten. Dit "gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd" onderzoek geldt als de beste manier om de werkzaamheid van een behandeling te onderzoeken.'

**'Een tekort aan T3 kan een reden zijn voor de blijvende klachten'**

### Wat is er bekend uit eerdere onderzoeken?

'Er zijn meerdere studies gedaan naar de combinatietherapie, maar die hebben wisselende uitkomsten. Samen geven ze – om verschillende redenen –

Internationala ziet men deze factoren dan ook als grote beperkingen.'

'Intussen loopt toch 10-15% van de schildklierpatiënten met restklachten rond, met grote invloed op hun

'Na deze randomisatie bezoeken de deelnemers 5 keer de polikliniek. Zij krijgen dan vragenlijsten over klachten en kwaliteit van leven. Verder krijgen ze gedurende de studie verschillende onderzoeken. Zo meten we de effecten

van de medicijnen in allebei de groepen. Er is veel ervaring met T3. Bij de lage doseringen in deze studie verwachten we daarom geen bijwerkingen. Toch houden we de veiligheid bij. De deelnemers krijgen daarom tijdens de hele studie onderzoeken: lichamelijk onderzoeken, bloedonderzoeken, een hartfilmpje en in sommige ziekenhuizen een botscan en neurocognitieve testen (voor o.a. concentratie en geheugen).'

### Wat verwacht je van deze studie?

'Dit is de eerste studie die zo zuiver mogelijk en zo grootschalig onderzoekt of T3/T4-combinatietherapie effectief is voor restklachten. We verwachten daarom dat deze studie het definitieve antwoord geeft op de vragen: werkt de combinatietherapie voor restklachten? En zo ja, voor wie werkt het dan?'

### Hoe meten jullie dit? En waar letten jullie op in het onderzoek?

'Restklachten doen zich in allerlei vormen voor, zoals vermoeidheid, concentratie- en geheugenproblemen, psychische klachten, gewrichts- en spierklachten en buikkklachten. Uit studies blijkt dat vermoeidheid voor patiënten de belangrijkste restklacht is. Daarom is een voorwaarde voor deelname aan de studie dat iemand in ieder geval last moet hebben van ernstige vermoeidheid met een grote negatieve invloed op het dagelijks leven. Daarnaast mag de patiënt uiteraard ook last hebben van andere restklachten.'

'Het effect op restklachten volgen we met vragenlijsten die hiervoor geschikt zijn. Zo kunnen we subtieler nagaan of er ook echt verbetering is of niet. Want de simpele vraag of iemand verbetering merkt, kan lastig zijn om te beantwoorden.'

### En wat als T3 blijkt te werken?

'Toont ons onderzoek inderdaad aan dat het slikken van T4 én T3 een positief effect heeft op restklachten? Dan kan T3/T4-combinatietherapie een vaste plaats krijgen in de behandeling van patiënten met een traag werkende

## De rol van SON

Voor Schildklier Organisatie Nederland (SON) is de T3-4-Hypo trial belangrijk. Dit onderzoek staat namelijk boven aan onze Kennisagenda. Dit is een lijst van gewenste onderzoeken samengesteld op basis van de wensen van schildklierpatiënten zelf én in samenwerking met onderzoekers. Zo kreeg dit onderzoek prioriteit. Bovendien werkten wij ook enthousiast mee aan de voorbereiding van deze studie. De komende jaren houden we je op de hoogte van de voortgang en – uiteindelijk – de uitkomsten van dit onderzoek naar de T3/T4-combinatietherapie.



schildklier en restklachten. Om te weten voor wie het werkt, kijken we naar verschillende factoren, waaronder de genetische achtergrond. Er zijn namelijk studies die een verandering in het DNA als oorzaak vonden dat T3 wel

mogelijk als in totaal 600 mensen deelnemen. Dat is heel veel. Het wordt dan ook een uitdaging om dat te halen, maar het is wel nodig om een definitief antwoord te vinden. Elke deelnemer telt dus echt.'

‘Deze studie wordt met veel interesse vanuit het binnen- en buitenland gevolgd’

werkte bij een bepaalde groep patiënten. Maar ook deze onderzoeken hadden beperkingen, waardoor de uitkomsten niet betrouwbaar zijn.'

'Verder kijken we naar simpele factoren zoals geslacht en leeftijd, maar ook naar ingewikkeldere zaken, waaronder de stofwisseling. Zo willen we weten of mensen ook op celniveau een T3-tekort hebben en of alleen die mensen daarom positief reageren op extra T3. Maar we kijken naar nog veel meer dingen. Dat is belangrijk en alleen

### Het onderzoek is in oktober van start gegaan. Hoe loopt het tot nu toe?

'Heel goed. We zitten nu op zo'n 40 patiënten. Zij worden nu omgezet op de speciaal voor deze studie geproduceerde levothyroxine (T4, red.). We zijn begonnen in het Erasmus MC in Rotterdam en breiden uit naar nog 14 andere ziekenhuizen door heel Nederland. Inmiddels zijn ook al het Rijnstate in Arnhem en het Franciscus Gasthuis en Vlietland ziekenhuis in Rotterdam en Schiedam opgestart. →

Gaandeweg gaat het onderzoek van start in de overige ziekenhuizen.'

### **SON raadt wisselen van merk schildkliermedicatie doorgaans af, maar voor jullie onderzoek moet dit wel. Waarom is dat zo belangrijk?**

'Om betrouwbare uitkomsten te krijgen. In Nederland zijn verschillende T4-medicijnen verkrijgbaar, met verschillende eigenschappen. Dit kan leiden tot onbetrouwbare studieresultaten. Daarom is het erg belangrijk dat alle patiënten eerst worden overgezet op hetzelfde T4-medicijn. Daarnaast is

en T3-studiemedicatie kunnen blijven slikken. Ze hoeven dus niet nóg een keer te wisselen en opnieuw in te stellen. Ze hebben dus blijvend toegang tot een veel verfijndere T4-T3-verhouding.'

### **Om welke redenen doen mensen mee met dit onderzoek?**

'Omdat patiënten eerst moeten overstappen op "onze" levothyroxine, vreesden we dat sommige mensen niet happig waren om aan dit onderzoek deel te nemen. Er is namelijk een kans dat je opnieuw ingesteld moet worden. Maar veel patiënten geven aan dat ze

combinatietherapie. En het is natuurlijk fijn dat ze toegang hebben en houden tot de medicatie uit ons onderzoek, waarmee we mensen nauwkeuriger kunnen instellen dan met de al beschikbare medicatie buiten deze studie. Maar sommige mensen doen het voor het grotere geheel. Zij willen hun bijdrage leveren aan het onderzoek, voor anderen.'

### **Waarom mogen alleen patiënten met de ziekte van Hashimoto meedoen?**

'We hebben nu één unieke kans om dit onderzoek goed te doen. We willen dus voorkomen dat we een fout in de studie krijgen waardoor we appels met peren vergelijken. Daarom moeten de deelnemers zoveel mogelijk dezelfde kenmerken hebben, waaronder dezelfde oorzaak van de trage schildklier. Omdat de ziekte van Hashimoto (auto-immuun hypothyreoïdie, red.) de meest voorkomende oorzaak is, hebben we voor deze groep patiënten gekozen. Overigens is het daarvoor niet belangrijk dat je antistoffen zijn bepaald, omdat huisartsen dat meestal ook niet doen.'

### **Wanneer verwachten jullie de resultaten van deze studie?**

'De studie duurt maximaal 20 maanden per deelnemer. We verwachten dat mensen nog ongeveer een jaar kunnen aansluiten. Zodra alle deelnemers de studie hebben afgerond, moeten wij alle data nog analyseren. Al met al gaat dit zeker zo'n vier jaar duren.'

**'Veel patiënten nemen deel vanwege de kans op verbetering van hun restklachten'**

onze levothyroxine beschikbaar in stappen van 12,5 microgram, zodat we de patiënten preciezer kunnen instellen. Er zitten ook geen bijzondere hulp- en vulstoffen in. We zien tot nu toe dat de deelnemers deze levothyroxine goed verdragen. Overigens steunt ook SON de opzet van deze studie.'

'In maart gaan de eerste patiënten het tweede deel van de studie in, waarin ze ook T3 krijgen. Ook dit medicijn wordt speciaal voor deze studie gemaakt, in lagere doseringen dan tot nu toe op de markt beschikbaar is. Het doel hiervan is dat we alle deelnemers heel precies kunnen instellen.'

### **Moeten mensen na de studie dan weer wisselen van medicatie?**

'Nee. De farmaceut heeft toegezegd dat de deelnemers na deze studie onze T4-

dit risico accepteren, omdat ze zich nu ook al niet goed voelen en ze voor die kans willen gaan voor verbetering van hun restklachten. We krijgen dan ook veel aanmeldingen. Overigens moet iedereen die overstapt op de T3/T4-combinatietherapie – ook buiten dit onderzoek – altijd opnieuw instellen, omdat je daarvoor een lagere dosering T4 gaat slikken, die je deels vervangt door T3. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek komen terecht in een team dat ervaring heeft met de

## **Wil je meedoen aan dit onderzoek?**

Kijk dan op [www.t3-4-hypotrial.nl](http://www.t3-4-hypotrial.nl) om te zien of je aan de voorwaarden voor deelname voldoet. Je vindt er ook een overzicht van de ziekenhuizen waar het onderzoek al loopt.