

# INTERAKTIONEN MIT SCHILDDRÜSEN-HORMONEN



Arzneimitteltherapiesicherheit

Schilddrüsenhormone gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. 12,5 Prozent der bayerischen GKV-Patienten wurden im Jahr 2015 mit Levothyroxin oder einer Kombination von Levothyroxin mit Jod oder Liothyronin behandelt. Das entspricht mehr als 1,3 Millionen Versicherten in Bayern. Aufgrund vieler möglicher Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen sollen die Schilddrüsenhormone aus Sicht der Arzneimitteltherapiesicherheit beleuchtet werden.

**A**ls körpereigenes Hormon wird Levothyroxin unter anderem bei jeglicher Genese einer Hypothyreose eingesetzt. Es erfolgt die Substitution des Hormons in der Menge, die bis zum Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellaage nötig ist.

Die Ursachen für eine klinische Hypothyreose sind vielfältig und reichen von latenten Unterfunktionen der (zu kleinen) Schilddrüse über die Hashimoto-Thyreoiditis mit Autoimmunantikörpern bis hin zu benignen und malignen Erkrankungen der Schilddrüse.

Levothyroxin weist eine geringe therapeutische Breite auf. Bei Überdosierung des Hormons kommt es zu den Symptomen einer Hyperthyreose, die sich unter anderem durch Herzrhythmusstörungen, Hitzeempfindungen und Bluthochdruck bemerkbar machen kann. Aufgrund der nicht unerheblichen Risiken für den Patienten, wenn keine euthyreote Stoffwechsellaage vorliegt, ist die genaue Einstellung des Patienten von großer Bedeutung. Da die Fertigarzneimittel in vivo unterschiedliche Bioverfügbarkeiten ge-

zeigt haben und das Festlegen der richtigen Dosis für den Patienten durch Präparatewechsel erschwert werden kann, wurden die Schilddrüsenhormone bereits am 10. Dezember 2014 der Substitutionsausschlussliste hinzugefügt. Der Patient erhält in jedem Fall das vom Arzt verordnete Medikament, auch Rabattverträge der Krankenkassen veranlassen keinen Austausch des Präparats. Die Überwachung der SchilddrüsenEinstellung erfolgt durch die Messung des TSH-Wertes (thyreotropes Schilddrüsenhormon) im Blut, gegebenenfalls werden die Hormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4) ebenfalls bestimmt.

## Korrekte Einnahme von zentraler Bedeutung

Für die Wirksamkeit des Arzneimittels und die Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen Blutplasmaspiegels ist die korrekte Einnahme von zentraler Bedeutung. Die Fachinformation empfiehlt die Einnahme morgens nüchtern mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück ausschließlich mit Leitungswasser.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass der TSH-Wert bei Patienten ansteigt, wenn sie die individuelle Levothyroxin-Dosis zum Frühstück einnehmen, die Wirksamkeit des Arzneimittels war also deutlich schlechter. Die Stärke des TSH-Anstiegs variierte interindividuell sehr stark, sodass von der Einnahme mit einer Mahlzeit abgeraten werden muss. Neben der korrekten Einnahme und Lagerung (bei einigen Präparaten ist die Aufbewahrung im Umkarton vorgegeben) des Levothyroxins gibt es Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die die Wirksamkeit beeinflussen können.

## Polyvalente Kationen

Allen voran sei die Interaktion mit polyvalenten Kationen genannt. Hier entstehen schwer absorbierbare Komplexe mit dem Wirkstoff, sodass die Aufnahme im Darm eingeschränkt ist [1]. Die Einnahme beispielsweise von Calcium- oder Eisenpräparaten sollte also nicht zeitgleich mit Levothyroxin erfolgen. Denkbar wäre die Einnahme von Calcium etwa zum Mittagessen und Eisen zur Nacht, um für



**Mehr als 1,3 Millionen Patienten bekommen alleine in Bayern Schilddrüsenhormone. Grund genug, mögliche Wechselwirkungen im Blick zu behalten.**

eine gute Resorption der einzelnen Wirkstoffe zu sorgen. Der Mindestabstand sollte zwei Stunden betragen [2].

### **Interaktion mit Digitalisglykosiden**

Ebenfalls klinisch relevant ist die Interaktion zwischen den Schilddrüsenhormonen und Digitalisglykosiden, da es sich hierbei um zwei Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite handelt. Herzglykoside sind bei Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellaage stärker wirksam. Es wird die Abhängigkeit der Expression des Effluxtransporters p-Glykoprotein vom Schilddrüsenstatus diskutiert [1]. Bei Hypothyreose sind weniger Effluxtransporter vorhanden, die das Substrat (in diesem Fall Herzglykoside) eliminieren. Daraus resultiert die stärkere Wirksamkeit im Vergleich zu euthyreoten Patienten. Einer Überwachung bedarf es jedoch nur bei Neueinstellung hypothyreoter Patienten mit Levothyroxin aufgrund der möglichen Unterdosierung der Herzglykoside.

### **Wechselwirkung mit Estrogenen**

Des Weiteren sei die Wechselwirkung von Schilddrüsenhormonen mit Sexualhormonen genannt. Einige Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Estrogenen kann bei Patientinnen mit Hypothyreose der Bedarf an Levothyroxin steigen. Estrogen steigert die hepatische Produktion von Globulinen und damit auch die von thyroxinbindendem Globulin (TBG). Testosteron senkt sie. Zusätzlich wird der Grad der Glykosylierung von TBG beeinflusst, wodurch das Ausmaß des hepatischen Abbaus beeinflusst wird [3]. Levothyroxin liegt im Blut zu über 99 Prozent an das Globulin gebunden vor. Ob und in welche Richtung sich daraufhin auch die Konzentration an freiem Levothyroxin verändert, wird unterschiedlich bewertet [4]. In einer kleineren Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmakonzentration an freiem Levothyroxin signifikant sank [5]. Die klinische Ausprägung einer Hypothyreose ist möglich. Es wird da-

her empfohlen, bei Patientinnen unter Schilddrüsenhormontherapie, bei denen eine Behandlung mit Estrogenen neu begonnen wird, monatliche Kontrollen der Schilddrüsenparameter durchzuführen, bis es zu einer Stabilisierung kommt. Dasselbe wird regelmäßig beim Feststellen einer Schwangerschaft und dadurch bedingtem massiven Hormonanstieg durch den behandelnden Gynäkologen durchgeführt. Keine besonderen Maßnahmen sind hingegen erforderlich, wenn die Gabe von Schilddrüsenhormonen erstmals bei Patientinnen unter Therapie mit Estrogenen notwendig wird. Hier erfolgt die Dosisfindung wie bei unbehandelten Patientinnen.

### **Levothyroxin und Amiodaron**

Die gleichzeitige Gabe von Levothyroxin und Amiodaron führt dazu, dass die Umwandlung von T4 in T3 gehemmt wird [6]. Bei euthyreoten Patienten kann es zu einer Verschiebung der T4- und T3-Parameter kommen. Die Schilddrüsenparameter sollten beobachtet

werden, ein Therapieabbruch des Amiodarons ist jedoch nicht erforderlich. Zusätzlich kann Amiodaron aufgrund des hohen Jodgehalts Schilddrüsenfunktionstests verfälschen.

### PPI und Levothyroxin

Die mögliche Wechselwirkung von Levothyroxin mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In Bayern wurde in 2015 bei 371.976 Patienten gleichzeitig ein PPI und Levothyroxin verordnet, sodass dieser Konstellation eine hohe Bedeutung zukommt.

In einer offenen Cross-Over-Studie wurde die Resorption oral zugeführten Levothyroxins in Abhängigkeit von der Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (hier 40mg Pantoprazol) untersucht [7]. Dazu nahm eine Gruppe von gesunden Probanden über sieben Tage Pantoprazol ein. Danach wurde den Probanden 4µg Levothyroxin je Kilogramm Körpergewicht zugeführt und die Resorptionskinetik via Messung des Wirkstoffspiegels (Plasma-T4) im Blut ermittelt. Die andere Gruppe der Probanden nahm die individuelle Menge an Levothyroxin ohne vorherige Behandlung mit Pantoprazol ein. Nach vierwöchiger Auswaschphase erfolgte der Cross-Over, das heißt, die Probanden, die zuvor kein Pantoprazol eingenommen hatten, bekamen dies jetzt zusätzlich zum Levothyroxin, und umgekehrt.

Im Ergebnis wurde bei dieser Versuchsanordnung gezeigt, dass die siebentägige Anwendung von 40mg Pantoprazol keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption und Plasmakonzentration der einmaligen Gabe von Levothyroxin bei magen- und schilddrüsengesunden Probanden hatte. Es sei noch einmal erwähnt, dass der für die

Güte der Einstellung der Schilddrüsenfunktion maßgebliche Parameter die TSH-Konzentration ist. So gibt es Daten, die zeigen, dass selbst bei nicht unterschiedlichen Plasma T4-Werten die TSH-Werte im Verlauf unterschiedlich ausfallen können [8]. Auch ist nicht ausgeschlossen, dass Protonenpumpenhemmer hepatisch eine Wechselwirkung auslösen, die erst bei Patienten mit pathologischer Schilddrüsenfunktion zum Tragen kommt [9].

In einer kleineren, aber sorgfältig durchgeführten klinischen Studie hatten 113 Struma-Patienten mit begleitender atropher Gastritis und/oder einer Infektion mit *Helicobacter pylori* einen signifikant höheren Levothyroxin-Bedarf, um einen festgelegten, niedrigen TSH-Zielkorridor von 0,05 bis 0,2mU/l zu erreichen als 135 Struma-Kontrollpatienten ohne gastrointestinale Begleiterkrankung (1,87 beziehungsweise 1,95µg/kg/Tag gegenüber 1,53µg/kg/Tag,  $p < 0,001$ ) [10]. Zehn weitere Struma-Patienten mit einer Refluxösophagitis und daraufhin einer täglichen 40mg Omeprazol-Einnahme wiesen im Schnitt einen um 37 Prozent höheren Verbrauch an Levothyroxin auf (2,16 gegenüber 1,58µg/kg/Tag,  $p < 0,001$ ). Die Autoren mutmaßen, dass für eine optimale Levothyroxin-Aufnahme des Körpers die Magensekretion nicht pathologisch beziehungsweise medikamentös verändert sein darf.

Erstaunlicherweise ergab demgegenüber eine retrospektive Populationsanalyse an 11.000 schottischen Schilddrüsen-Patienten unter Levothyroxin, dass eine Anhebung des Magen-pH-Wertes durch H2-Antagonisten nach sechs Monaten nicht zu einem signifikanten TSH-Wert-Anstieg führte, eine ebensolche durch Protonenpumpenhemmer aber schon [9].

Es bleiben zusammengefasst bezüglich der PPI-Levothyroxin-Interaktion noch Fragen offen. Da bereits eingestellte Schilddrüsenpatienten eine wieder neu auftretende Unterfunktion nicht immer symptomatisch bemerken oder auch entsprechende Symptome fehldeuten, sollte bei neu begonnener Dauermedikation mit PPI nach einer gewissen Zeit die Schilddrüsenfunktion erneut überprüft werden.

*Ines Hasselluhn (KVB)*

- [1] Fachinformation Euthyrox® Stand: August 2016.
- [2] Thien-Giang Bach-Huynh et al., J Clin Endocrinol Metab. 2009, 94 (10): 3905-3912.
- [3] Tahboub R, Arafah BM, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 (6):769-80.
- [4] Wiegatz I. et al., Contraception 2003, 67: 361-66; Redmond G. P., Thyroid 2004, 14, S1: S5-15.
- [5] Arafah B. M., New Engl J Med 2001; 344 (23): 1743-1749.
- [6] Fachinformation Cordarex (R), Stand: Februar 2016
- [7] Dietrich J. W. et al., Horm Metab Res. 2006; 38(1): 57-59.
- [8] Carswell J. M. et al., J Clin Endocrinol Metab 2013, 98 (2): 610-17.
- [9] Irving S. A./Vadiveloo T./Leese G. P., Clin Endocrinol 2015, 82: 136-141.
- [10] Centanni M. et al., New Engl J Med 2006, 354 (17): 1787-95.