

Behandlung der Hypothyreose

Welche Bedeutung hat die Formulierung des Levothyroxins?

Levothyroxin (LT4) gehört zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Aber nicht alle damit behandelten Patienten erreichen eine Euthyreose. Bei den Ursachen kann auch die galenische Form des LT4 eine Rolle spielen.

An der 44. Jahresversammlung der European Thyroid Association (ETA) in Brüssel wurden die Herausforderungen bei der Hypothyreose-Behandlung von drei internationalen Experten erörtert. Es sprachen Prof. Laszlo Hegedüs, Universitätsspital Odense (Dänemark), Prof. Enrico Papini, Ospedale Regina Apostolorum, Rom (Italien), und Prof. Dr. med. Pierpaolo Trimboli, Chefarzt Endokrinologie, Ente Ospedaliero Cantonale, Mendrisio und Lugano.

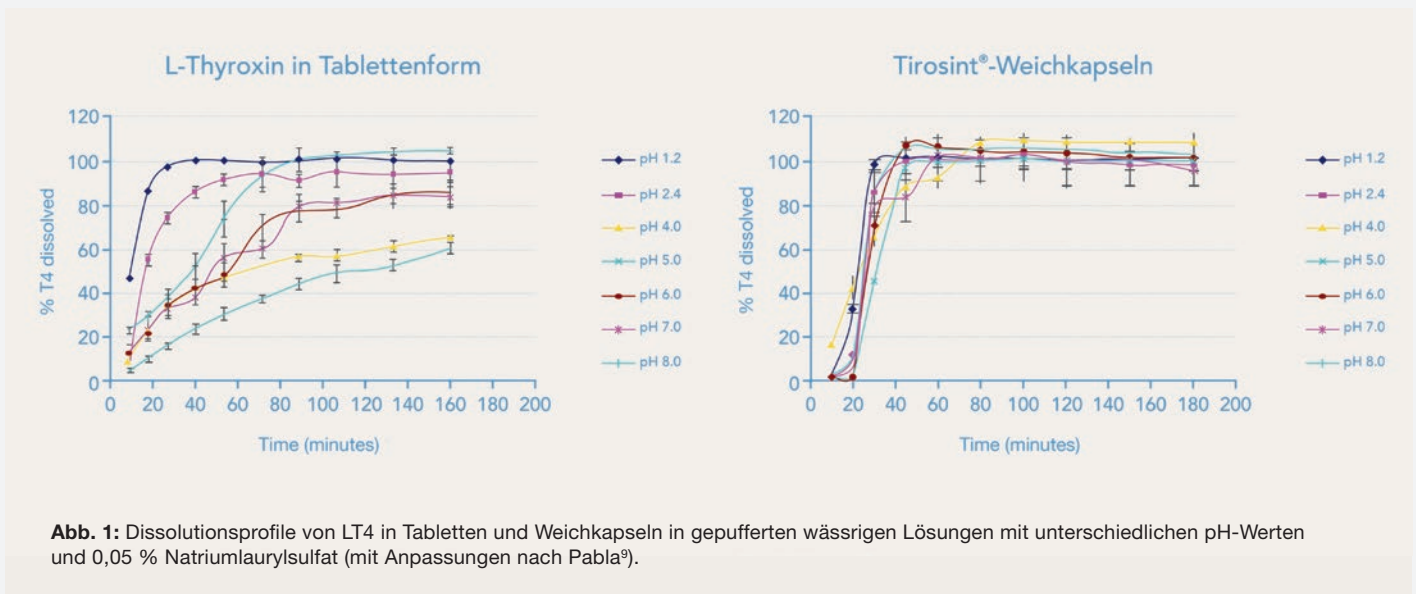
Bis zu 5% der Menschen in jodsuffizienten Ländern leiden unter Hypothyreose¹. Aus diesem Grund gehört Levothyroxin (LT4) zu den am häufigsten verschriebenen Substanzen weltweit. LT4 kann in drei verschiedenen galenischen Formen verabreicht werden: als Tablette (LT4tab), weiche Gelkapsel (LT4soft) oder wässrige Lösung (LT4liq).

Ungenügende Lebensqualität trotz Euthyreose

Bei den meisten Patienten kann mit der Gabe von LT4 eine Euthyreose erreicht werden. Allerdings klagen rund 5–10% der behandelten Personen über anhaltende Symptome und eine schlechte Lebensqualität². «Dafür gibt es verschiedene Gründe», erklärte Prof. Hegedüs. «Unter anderem können dies Auswirkungen von Komorbiditäten insbesondere gastrointestinaler Art sein, ein suboptimaler LT4-Therapieansatz – sowohl durch inkorrekte Verschreibung seitens des Arztes als auch durch mangelnde Therapietreue des Patienten, oder auch die Tatsache, dass die LT4-Formulierung nicht den Bedürfnissen des Patienten entspricht.»

In der Praxis sind rund um die LT4-Behandlung vier Problemkreise vorherrschend:

- Bei der Einnahme von LT4 müssen die Patienten nüchtern sein, und nach der Einnahme müssen sie 30 Minuten warten, bis sie essen dürfen.
- Die Patienten sind häufig unzufrieden mit der Medikation oder klagen über eine ungenügende Kontrolle der Hypothyreose-Symptome.
- Eine Euthyreose wird verhindert durch mangelnde Therapie-Adhärenz, Komorbiditäten resp. zusätzliche Medikation, gastrointestinale Erkrankungen oder Veränderungen der Ernährung.
- Bei der Verschreibung von LT4tab, LT4soft und LT4liq sowie bei der Dosierung gibt es in Europa starke regionale Unterschiede.



THESIS-Umfrage

In der THESIS-Umfrage (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey), deren Ergebnisse Prof. Papini vorstellte, wurden die Standpunkte von europäischen Endokrinologen zur Behandlung der Hypothyreose und zur Substitution mit Schilddrüsenhormonen bei euthyreoten Personen untersucht³. An der Umfrage, die zwischen März 2019 und April 2021 durchgeführt wurde, nahmen Endokrinologie-Fachgesellschaften in allen europäischen Ländern mit mindestens 4 Mio. Einwohnern (mit Ausnahme von Norwegen) teil (n = 28). Knapp 6000 ausgefüllte Fragebogen konnten ausgewertet werden. Mehr als die Hälfte der Länder-Organisationen haben ihre Daten inzwischen bereits publiziert, beispielsweise Dänemark und Deutschland^{4,5}.

Die meisten der antwortenden Endokrinologen verfügen über jahrzehntelange medizinische Erfahrung (78,8% mehr als 11 Jahre) und behandeln mehr als 100 (62%) resp. 50 (21,2%) hypothyreote Personen pro Jahr³. 98,3% der Antwortenden verschreiben bei Hypothyreose als erstes Medikament LT4; 1,2% verordnen eine Kombination von LT4 und LT3.

In Ländern, in denen LT4soft und LT4liq verfügbar sind, ist die Tendenz der Spezialisten gross, diese Formulierungen zu verschreiben, insbesondere wenn Schwierigkeiten bei der Hypothyreose-Therapie mit LT4tab bestehen. Bei persistierenden Symptomen würden 22,0 % der Verschreibenden LT4soft oder LT4liq wählen, bei Interaktionen mit anderen Medikamenten 46,3%, bei einer unerklärlich schlechten Kontrolle der Hypothyreose 46,9% und bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten 56,7%. 59,9% der antwortenden Ärzte würden LT4soft oder LT4liq verschreiben, wenn der Patient nach der LT4-Einnahme die 30 Minuten Wartezeit bis zur Nahrungsaufnahme nicht korrekt einhalten kann.

Bei LT4-Therapie die Malabsorption beachten

«Ab welchem TSH-Wert eine Hypothyreose behandelt werden soll, ist nicht in Stein gemeisselt», erklärte Prof. Trimboli. Bei einer latenten Hypothyreose sollten bei der Therapieentscheidung zusätzliche Faktoren wie Alter und Komorbiditäten beachtet werden (Tab. 1)⁶. Die Dosierung hängt unter anderem vom Alter und vom Body-Mass-Index (BMI) ab (Tab. 2)⁷.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden für die Gabe von LT4 neben Tabletten weitere Formulierungen entwickelt. Dies deshalb, weil immer mehr Studien zeigten, dass die Absorption von LT4 gestört sein kann. «Bei den betroffenen Personen kann eine Therapie mit Tabletten dazu führen, dass die

Tabelle 1:

Welche Faktoren sprechen eher für oder gegen eine LT4-Behandlung?⁵

Eher abwarten

- Keine Thyroid-Peroxidase-Antikörper
- Keine Symptome
- TSH-Wert < 7 mIU/l
- Alter > 65 Jahre
- Kein metabolisches Syndrom
- Keine Herzkrankheit
- Normale Lipidwerte
- Patientin nicht im gebärfähigen Alter
- Keine Progression der TSH-Erhöhung
- TSH-Erhöhung wegen Übergewicht

Eher behandeln

- Thyroid-Peroxidase-Antikörper vorhanden
- Symptome einer Hypothyreose
- TSH-Wert > 7–10 mIU/l
- Alter < 65 Jahre
- Metabolisches Syndrom
- Herzkrankheit
- Hyperlipidämie
- Schwangerschaft
- Patientin, die schwanger werden möchte oder wegen Infertilität behandelt wird

Hypothyreose nur suboptimal kontrolliert werden kann», sagte der Referent. In einem Review von Eligar et al. aus dem Jahr 2016 wurde gezeigt, dass bei bis zu 50% der Patienten, die mit LT4 behandelt werden, die TSH-Werte zu hoch oder zu tief sind und die Patienten daher den gesundheitlichen Risiken einer Schilddrüsenfehlfunktion ausgesetzt bleiben¹. So können beispielsweise Erkrankungen mit einer Beeinträchtigung der Magensäuresekretion wie Helicobacter-Pylori-Infektionen oder chronische Gastritis sowie die Einnahme von Säureblockern und Protonenpumpenhemmern (PPI) die Aufnah-

die mit LT4 in Wechselwirkung treten, kaum eine Rolle (Abb. 1)⁹.

Um vor Beginn einer LT4-Therapie eine Malabsorptionsstörung zu erkennen, empfahl Prof. Trimboli den validierten Fragebogen «Evaluation of Malabsorption in Patients with Hypothyroidism» (EMPATHY)¹⁰. Mit sieben Fragen werden verschiedene Unverträglichkeiten und Allergien erfasst. EMPATHY ist ein nützliches Instrument für die klinische Praxis, das eine bessere Individualisierung der LT4-Therapie, ein schnelleres Erreichen der TSH-Zielwerte und eine Reduktion von Dosisanpassungen ermöglicht.

Tabelle 2:

LT4-Dosierung (µg/kg/d) bei Hypothyreose, abhängig von Alter und BMI⁷

	BMI ≤ 23	BMI 23–28	BMI > 28
≤ 40 Jahre	1,8	1,7	1,6
> 40–55 Jahre	1,7	1,6	1,5
> 55 Jahre	1,6	1,5	1,4

me von LT4tab behindern; denn die Tabletten lösen sich bei einem hohen pH-Wert schlecht auf, und daher wird der Wirkstoff nur langsam freigesetzt und steht nicht für die Resorption zur Verfügung⁸. Bei LT4soft hingegen spielt der Magen-pH keine Rolle: Das LT4 geht unabhängig vom pH-Wert immer ungefähr gleich schnell in Lösung und wird rascher resorbiert. Daher spielen bei der Einnahme von LT4soft auch weitere Störfaktoren wie Medikamente oder Nahrungsmittel,

Weitere Problembereiche: Zusatzstoffe und Adhärenz

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bei der Absorption sind die Zusatzstoffe, die in LT4-Tabletten enthalten sind. Diese Substanzen können Unverträglichkeitsreaktionen auslösen, etwa bei einer Laktoseintoleranz¹¹. Auch hier sind die Gelkapseln von Vorteil, da sie ausser LT4 nur Glycerin, Gelatine und Wasser enthalten. Die wässrige LT4-Lösung enthält neben dem Wirkstoff sogar nur noch Glycerin.

Bei der Absorption spielt auch die Therapieadhärenz eine wichtige Rolle. In einer Real-World-Studie wurde untersucht, wie sich die unterschiedlichen LT4-Formulierungen auf die Euthyreose auswirken, wenn das Medikament mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück (wie vorgeschrieben) oder erst danach eingenommen wird¹². Bei LT4soft und LT4liq hatte die korrekte oder falsche Anwendung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie, gemessen am TSH-Wert. Hingegen konnten LT4tab keine Euthyreose garantieren, wenn sie nicht mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen wurden. Gemäss der Studienautoren legen diese Resultate nahe, dass LT4soft und LT4liq bei der Therapie einer neu diagnostizierten Hypothyreose bei Erwachsenen erste Wahl sein sollten¹².

Bessere Symptomkontrolle, weniger Dosisänderungen

«Der Wechsel von LT4-Tabletten zu LT4-Gelkapseln resp. LT4-Lösung kann die Symptome und die Laborresultate bei Hypothyreose verbessern», meinte der Referent¹³. «Und es gibt keine Studie, die eine Unterlegenheit von Gelkapseln und Lösung bezüglich ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu den Tabletten zeigt.» In der retrospektiven Studie von Ernst et al. aus dem Jahr 2017 beobachtete man bei 99 Hypothyreose-Patienten, die von LT4tab auf LT4soft umgestellt wurden, keine Veränderung des TSH-Status, aber eine geringere durchschnittliche Anzahl von Dosisanpassungen¹³. 61,6% der Studienteilnehmenden berichteten nach der Umstellung über eine verbesserte Kontrolle der Hypothyreose-Symptome als mit LT4-Tabletten.

Take-Home-Messages von Prof. Trimboli

- Die Patienten behandeln, nicht TSH-Werte!
- Es gibt unterschiedliche Formulierungen von LT4.
- Die Absorption von LT4tab wird durch viele verschiedene Faktoren beeinträchtigt.
- Die Dosierung von LT4 und die Formulierung müssen individuell an die Patienten angepasst werden.
- LT4soft und LT4liq sind nicht «neu» und sollten nicht nur als zweite Wahl bei Tabletten-Non-Respondern eingesetzt werden.

Quelle: IBSA-Satellitensymposium «Hypothyroidism treatment. Where we are and where are we going?», 44. Jahresversammlung der European Thyroid Association (ETA), Brüssel, 12. September 2022. Veranstalter: IBSA Institut Biochimique SA.

Dr. med. Eva Ebnöther

Literatur

1. Eligar V, et al.: Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(Pt 4): 421–433.
2. Hegedüs L, et al.: Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature Rev* 2022; 18(4): 230–242.
3. THESIS survey, 2021, unpublished.
4. Riis K, et al.: Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: A 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Danish Endocrine Society. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(11): 2435–2444.
5. Vardarli I, et al.: A Questionnaire Survey of German Thyroidologists on the Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: The THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey) Collaborative. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130(9): 577–586.
6. Jonklaas J, Razvi S: Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(6): 473–483.
7. Di Donna V, et al.: A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid* 2014; 24(12): 1759–1764.
8. Centanni M, et al.: Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1787–1795.
9. Pabla D, et al.: A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(1): 105–110.
10. Bellastella G, et al.: EMPATHY: A New Tool for Identifying the Most Suitable Thyroxine Formulation in Hypothyroid Patients. *Thyroid* 2019; 29(7): 928–933.
11. Virili C, et al.: Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev* 2019; 40(1): 118–136.
12. Trimboli P, et al.: Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 4524759.
13. Ernst FR, et al.: Retrospective Study of Patients Switched from Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. *Drugs R D* 2017; 17(1): 103–115.