

Thyroxin bei Schilddrüsenunterfunktion

Studie belegt Wechselwirkungen mit häufig gleichzeitig verschriebenen Substanzen

Der Anteil von Patienten, die aufgrund einer Schilddrüsenunterfunktion mit Levothyroxin behandelt werden, nimmt zu. Damit die Betroffenen von der Therapie anhaltend profitieren, ist allerdings sicherzustellen, dass das Hormon auch gleichbleibend effizient absorbiert wird. Dies ist von diversen Faktoren abhängig und kann durch eine Reihe anderer Medikamente negativ beeinflusst werden.

Clinical Endocrinology

Bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyroidismus) wird meist eine Langzeit-Hormonersatztherapie mit Levothyroxin eingeleitet. Da Symptome und Anzeichen des Hypothyroidismus weder sensitiv noch spezifisch sind, muss vor einer Hormongabe die Schilddrüsenunterfunktion labortechnisch anhand des thyroideastimulierenden Hormons (TSH) bestätigt werden. TSH ist ein äusserst sensibler Marker der Plasmakonzentration an freiem Schilddrüsenhormon und wird daher als Indikator für die Effektivität einer Hormonersatztherapie herangezogen.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Levothyroxin ist eine effiziente und gleichmässige Absorption des Hormons, was sich allerdings nur schwer direkt nachweisen lässt. Daher ist es wichtig, die TSH-Spiegel zu überwachen, um eine pharmakologische thyroideale Homöostase zu ermitteln. Die individuell erforderliche Thyroxindosis kann durch diverse Faktoren wie Patienten-Compliance, physiologische Störungen, Medikamenteninteraktionen und malabsorptive Erkrankungszustände erhöht sein. Die Thyroxinabsorption ist pH-abhängig, wobei durchschnittlich 60 bis 80 Prozent der verabreichten Dosis innert 3 Stunden in den systemischen Kreislauf gelangen.

Ziel der Studie

Bekannt ist, dass bestimmte Wirkstoffe wie Amiodaron, Lithium und Jod den Zustand der Schilddrüse beeinflussen. Wieder andere Substanzen wie etwa Eisen(II)-Sulfat, Östrogen oder Kalziumkarbonat stehen in Verdacht, mit dem Thyroxinersatz zu interagieren, was dazu führt, dass das Thyroxin weniger effektiv absorbiert werden kann. Aufgrund der pH-Abhängigkeit der Thyroxinabsorption könnten Antiazida ebenfalls einen Effekt auf Thyroxin haben. Protonenpumpenhemmer (PPI) unterdrücken die Magensäureproduktion und werden gewöhnlich bei Reflux, Magengeschwüren oder H.-pylori-Eradikation verschrieben. Die Resultate bisheriger Studien zur Wechselwirkung zwischen PPI und

Thyroxin waren allerdings nicht überzeugend.

Ziel der hier referierten Arbeit war es, zu untersuchen, welche Substanzen – sowohl verbreitet eingesetzte Medikamente als auch Hochrisikowirkstoffe – die Absorption oder den Metabolismus von Thyroxin beeinflussen, und herauszufinden, welche Patientengruppen davon betroffen sein könnten.

Studienpopulation und Datenanalyse

Als Grundlage für diese Studie dienten die am Health Informatics Center (HIC) der Universität Dundee (Schottland) verfügbaren Datenbanken zur Gesundheitsversorgung. Dabei wurden hauptsächlich drei verschiedene anonymisierte Datensätze herangezogen: Neben einem allgemeinen demografischen Register lieferte eine Biochemiedatenbank Ergebnisse von in der Region durchgeführten TSH-Tests, und aus einer Verschreibungsdatenbank konnten patientenbezogene Informationen zu sämtlichen von öffentlichen Apotheken ausgegebenen Medikamenten (Substanzname, Formulierung, Dosierung, Datum, Häufigkeit und Dauer der Verschreibung) gewonnen werden. Die Studienpopulation rekrutierte sich aus Einwohnern der Region Tayside im Osten Schottlands, welche mindestens 18 Jahre alt und im Zeitraum vom 1.1.1993 bis zum 31.12.2012 am Leben waren. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, denen vor Beginn der Medikation mit der zu untersuchenden Substanz in einem 6-monatigen Zeitraum mindestens dreimal Thyroxin verschrieben worden war. Eine Substudie untersuchte Patienten, welche während 18 Monaten eine konstante Thyroxindosis erhalten hatten. Ausschlusskriterien waren:

- ❖ Einnahme von Carbimazol, Propylthiouracil oder Amiodaron während 6 Monaten im Rahmen der letzten Thyroxinverschreibung
- ❖ Hypophysenstörung
- ❖ Einnahme einer der zu untersuchenden Substanzen vor Baseline
- ❖ im Spital erfolgte TSH-Messungen
- ❖ Einnahme von > 1 Studienmedikament im Untersuchungszeitraum.

Die TSH-Messungen wurden für den Zeitraum von einem Jahr vor Beginn der Studienmedikation zwecks Eta-

MERKSÄTZE

- ❖ Voraussetzung für eine effektive Therapie des Hypothyroidismus mit Levothyroxin ist eine effiziente und gleichmässige Absorption des Hormons.
- ❖ Die TSH-Serumkonzentration als Marker der Thyroxinabsorption kann durch gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente klinisch relevant verändert werden.
- ❖ Patienten, die Thyroxin als Hormonersatz erhalten, sollten bei gleichzeitiger Einnahme von Eisen, Kalzium, Östrogenen oder Protonenpumpenhemmern eventuell eingehender überwacht werden.

blierung einer Kontrollperiode nachuntersucht, um etwaige bereits im Baseline-Zeitraum aufgetretene Veränderungen der TSH-Konzentration zu erfassen. Anschliessend wurden die 6 Monate nach Gabe der zu untersuchenden Substanz erfolgten TSH-Messungen mit den vor Beginn der Studienmedikation durchgeführten Messungen verglichen.

Ergebnisse

In der untersuchten Region erfüllten insgesamt 10 999 Einwohner die Einschlusskriterien. Das durchschnittliche Alter der Population betrug 58,1 Jahre, 8977 (81,6%) der Personen waren weiblich, und 1311 (11,9%) litten zusätzlich unter Diabetes. Von diesen 10 999 Patienten erhielten 6482 zusätzlich eines der Studienmedikamente,

und 3809 Patienten hatten mindestens 2 Jahren eine konstante Thyroxindosis eingenommen.

Während eines Jahres vor der erstmaligen Einnahme des Studienmedikaments zeigte sich mit Ausnahme der Patienten, die Östrogen erhalten hatten (Rückgang der TSH-Konzentration um 1,47 mU/l; $p = 0,008$), in keiner der untersuchten Gruppen eine signifikante Veränderung der TSH-Werte.

Als Baseline-TSH-Wert wurde das Resultat der letzten vor Beginn der Studienmedikation durchgeführten Konzentrationsmessung herangezogen. Gegenüber diesem Baseline-Wert war die TSH-Konzentration unter den folgenden der untersuchten Studienmedikamente signifikant angestiegen:

❖ Eisen (+0,22 mU/l; $p < 0,001$)

❖ Kalzium (+0,27 mU/l; $p < 0,001$)

❖ PPI (+0,12 mU/l; $p < 0,01$)

❖ Östrogen (+0,08 mU/l; $p < 0,007$).

In der Subgruppe von Patienten, die mindestens 2 Jahre lang eine konstante Levothyroxindosis erhalten hatten, ergaben sich statistisch signifikante Zunahmen der TSH-Messwerte mit denselben 4 Studienmedikamenten. Mit diesen 4 Substanzen waren die TSH-Werte bei 7,5, 4,4, 5,6 respektive 4,3 Prozent der Patienten um mehr als 5 mU/l angestiegen. Bei Patienten, die zusätzlich zu Thyroxin Statine eingenommen hatten, war die TSH-Serumkonzentration signifikant (-0,17 mU/l; $p = 0,01$) zurückgegangen, unter ihnen bei 3,7 Prozent um 5 mU/l. Unter Glukokortikoiden, H₂-Rezeptor-Antagonisten oder DMARDS waren dagegen keine statistisch signifikanten Veränderungen der TSH-Messwerte zu beobachten.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen die Bedeutung und das Ausmass von Medikamentenwechselwirkungen mit oralem Thyroxin auf Populationsebene und decken sich zum einen mit ähnlichen, aus zuvor durchgeführten kleineren Fallstudien erhaltenen Resultaten. Zum anderen belegen sie Interaktionen mit in früheren Untersuchungen nicht entsprechend identifizierten Substanzen wie etwa PPI, für die bis anhin lediglich widersprüchliche Hinweise bezüglich eines Effekts auf die Thyroxinabsorption vorlagen. Wie die hier referierte Studie ergab, war die Interaktion mit PPI bei 5,6 Prozent der Patienten signifikant und führte zu einem Anstieg der TSH-Serumkonzentration

um mehr als 5 mU/l, was diese Patienten in einen biochemisch hypothyroiden Zustand zurückversetzt. In einer ähnlichen, klinisch relevanten Grössenordnung lag die Zunahme der TSH-Konzentrationen unter Einnahme von Eisen, Kalzium und Östrogen bei 7,5, 4,4 respektive 4,3 Prozent der Patienten, die zuvor während 2 Jahren Thyroxin in konstanter Dosis erhalten hatten. Während eines Jahres vor Studienbeginn schwankten die TSH-Werte in der Studienpopulation nur minimal, woraus sich schliessen lässt, dass die nach Einnahme des zusätzlichen Medikaments beobachteten Veränderungen der TSH-Konzentration tatsächlich auf dessen Wechselwirkung mit Thyroxin beruhen.

Ein suboptimale Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion kann sich direkt negativ auf die Lebensqualität auswirken. Daher sollten Patienten, die Thyroxin als Hormonersatz erhalten, bei gleichzeitiger Einnahme von Eisen, Kalzium, Östrogenen oder PPI eventuell eingehender überwacht werden. ❖

Ralf Behrens

Irving SA et al.: Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82(1): 136-141.

Interessenkonflikte: keine deklariert.