

Gesicherte Indikationen für die Behandlung mit Levothyroxin

Zusammenfassung: Im Sinne der Evidenz-basierten Medizin ist der Nutzen einer Behandlung mit Levothyroxin (LT4) bei manifester Hypothyreose gesichert. Hingegen ist der Wert einer Kombinationstherapie mit LT4 plus Trijodthyronin (T3) in diesem Sinne noch nicht klar. Klinische Erfahrungen sprechen jedoch dafür, daß einzelne Patienten mit Hypothyreose von dieser Kombinationstherapie profitieren. Werden Patientinnen, die wegen Hypothyreose auf dem Boden einer Autoimmun-Thyreoiditis mit LT4 substituiert sind, schwanger, muß in der Regel die LT4-Dosis erhöht werden bzw. - wenn vor der Schwangerschaft noch Euthyreose bestand - mit einer LT4-Therapie begonnen werden. Bei latenter (subklinischer) Hypothyreose empfehlen die Leitlinien der Amerikanischen Schilddrüsen-Gesellschaft eine Behandlung bei solchen Patienten, die hohe Antikörper-Titer gegen Schilddrüsen-Peroxydase haben, und bei Patienten mit charakteristischen klinischen Symptomen. In Zweifelsfällen ist ein Therapieversuch indiziert. Wird LT4 mit T3 kombiniert, sind die möglichen kardialen Nebenwirkungen von T3 (Anstieg der Herzfrequenz) bei der Auswahl der Patienten zu bedenken. Sonderfälle einer Behandlung mit Schilddrüsen-Hormonen sind die latente Hypothyreose als mögliche Ursache einer Infertilität, deren Behandlung durch einen Endokrinologen erfolgen sollte, und die Zusatztherapie mit Schilddrüsen-Hormonen bei Depressionen, die in die Hand des erfahrenen Psychiaters gehört. Die Langzeittherapie einer euthyreoten Struma mit LT4 ist nicht indiziert.

LT4 wird zur Behandlung der verschiedenen Formen der Hypothyreose, zur Kompensation der unzureichenden Sekretion des Schilddrüsenhormons und zur Suppression von Thyreotropin (TSH) bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt. Bei den meisten Patienten handelt es sich um eine primäre Hypothyreose, die durch eine chronische Autoimmun-Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) oder - iatrogen - durch einen Mangel an funktionsfähigem Schilddrüsengewebe nach Schilddrüsenresektion oder Radiojod-Therapie verursacht

ist. Daneben kommen sekundäre und tertiäre Hypothyreosen in Betracht, die durch hypophysäre oder hypothalamische Erkrankungen bzw. angeborene genetische Defekte bedingt sind.

In Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer einer Hypothyreose sind die klinischen Symptome (Müdigkeit, Obstipation, Gewichtszunahme, trockene Haut, Kälteintoleranz, Bradykardie, Heiserkeit, Menstruationsstörungen, Depression und andere neuropsychologische Störungen) unterschiedlich ausgeprägt. Besonders bei alten Patienten wird eine Hypothyreose leicht übersehen, da monosymptomatische Formen vorherrschen, die mit psychiatrischen Krankheitsbildern verwechselt werden können (1).

Die Diagnose primäre Hypothyreose wird gesichert durch einen erhöhten TSH-Spiegel und ein erniedrigtes freies Thyroxin (T₄). Der Verdacht auf eine Autoimmun-Thyreoiditis wird gesichert durch Messen von Antikörpern gegen die Schilddrüsen-Peroxydase (Anti-TPO-Antikörper). Ist der TSH-Spiegel erniedrigt oder im Normbereich und gleichzeitig auch das freie T₄ erniedrigt, sollte eine zentrale (sekundäre oder tertiäre) Hypothyreose aufgrund einer hypophysären oder hypothalamischen Erkrankung ausgeschlossen werden, bevor mit einer LT₄-Therapie begonnen wird. Bei schwerstkranken Patienten ist differentialdiagnostisch ein Niedrig-Trijodthyronin-(T₃)/T₄-Syndrom auszuschließen.

Behandlung der euthyreoten Struma: Keine Indikation für LT₄: Die diffuse Struma ist in der Regel keine Indikation für eine Behandlung mit LT₄. Zwar verkleinert die Gabe von LT₄ das Volumen der Schilddrüse. Nach Absetzen der Therapie nimmt jedoch das Volumen schnell wieder zu (2). Als kausale Therapie der diffusen Struma ist die Gabe von Jodid indiziert (s.a. AMB 1997, **31**, 25). Vertretbar ist eine initiale Therapie mit LT₄ bei großen Strumen für einige Monate und die Weiterbehandlung mit Jodid. Eine Kombinationsbehandlung mit LT₄ plus Jodid ist nicht sinnvoll.

Auch bei der Knotenstruma ist die Therapie mit LT₄ nicht sehr erfolgreich (Übersicht bei 3; s.a. AMB 1998, **32**, 52), denn nur bei maximal 30% aller Knoten nimmt das Volumen um mehr als 50% ab. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ist auch

bei der Knotenstruma die Gabe von Jodid sinnvoll, denn es soll verhindert werden, daß neue Knoten entstehen. Ob eine Kombinationstherapie aus Jodid plus LT4 bei Knotenstruma effektiver ist als die alleinige Jodid-Gabe, läßt sich zur Zeit nicht beurteilen, da entsprechende kontrollierte Studien fehlen. Bei einer Autonomie ist die Behandlung der Knotenstruma mit Jodid kontraindiziert (s.a. AMB 1997, **31**, 25).

Behandlung der Hypothyreose: Standardtherapie der Hypothyreose ist die Gabe von LT4. Die volle Substitutionsdosis beträgt bei Erwachsenen etwa 1,7 µg/kg Körpergewicht/d; ältere Patienten benötigen häufig < 1 µg/kg Körpergewicht/d (4). Aufgrund der erhaltenen Restsekretion der Schilddrüse sind meist LT4-Dosen zwischen 75 und 100 µg/d ausreichend. Im allgemeinen wird mit 50 µg LT4/d begonnen und die Dosis schrittweise alle 2-4 Wochen gesteigert. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte mit niedrigeren Dosen (25 µg LT4/d) begonnen werden. Bei jüngeren Patienten (unter 40 Jahren) und bei Patienten, bei denen sich die Hypothyreose in kurzer Zeit entwickelt hat (z.B. nach Thyreoidektomie), kann auch mit Dosen von 75-100 µg LT4/d begonnen werden. Die Kontrolle der LT4-Therapie erfolgt durch Messung von T3 jeweils vor dem Anpassen der Dosis und durch Messung von TSH nach 6-8 Wochen. Ein Messen des TSH vor Ablauf von 6 Wochen ist nicht sinnvoll, da - selbst bei ausreichender LT4-Dosis - erst nach dieser Zeit mit einer Normalisierung des TSH zu rechnen ist. Ist eine stabile Stoffwechsellage erreicht, reicht zur Kontrolle der Einstellung die weitere Messung von TSH nach 8-12 Wochen und danach eine jährliche Kontrolle des TSH-Spiegels aus.

Einige Medikamente (z.B. Colestyramin, Eisensulfat, Sucralfat und Aluminiumhydroxid enthaltende Antazida) können die Resorption von LT4 beeinträchtigen. Daher sollte nach Einnahme dieser Medikamente ein Intervall von 4 Stunden eingehalten werden. Das Tuberkulostatikum Rifampicin sowie die Antiepileptika Phenytoin und Carbamazepin können den Metabolismus von LT4 beschleunigen, so daß LT4 oft höher dosiert werden muß. Die höchste Bioverfügbarkeit hat LT4, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird (26; s.a. AMB 1997, **31**, 89)

Hypothyreose und Schwangerschaft: Werden Frauen mit Hashimoto-Thyreoiditis schwanger, steigt infolge des Östrogen-bedingten Anstiegs des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) oft der LT4-Bedarf (5). Dies kann dazu führen, daß Frauen mit noch euthyreoter Stoffwechsellage vor der Schwangerschaft eine LT4-Substitution benötigen bzw. die LT4-Dosis bei bereits laufender Behandlung erhöht werden muß. Daher sollte bei diesen Patientinnen zu Beginn der Schwangerschaft und in den folgenden Trimestern das TSH und ggf. unter einer Substitution von LT4 das T3 bestimmt werden. Bei Frauen mit einer Hypothyreose während der Schwangerschaft steigt der LT4-Bedarf im Durchschnitt um 45% (5).

Hypothyreose und Östrogen-Therapie: Auch unter einer Therapie mit Östrogenen steigt bei Frauen mit einer Hypothyreose der LT4-Bedarf (6). Im Gegensatz zu Frauen ohne Schilddrüsen-Erkrankungen, die sich schnell an den Östrogen-induzierten Anstieg der Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins adaptieren, kommt es bei Frauen mit einer Hypothyreose unter Östrogen-Therapie zu einem Abfall des freien T4, was dazu führt, daß der TSH-Spiegel ansteigt. Daher sollte bei postmenopausalen Frauen unter Östrogen-Therapie, die wegen einer Hypothyreose behandelt werden, etwa 12 Wochen nach Beginn der Östrogen-Therapie der TSH-Spiegel kontrolliert werden; dies gilt insbesondere für diejenigen Frauen, die wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (s.u.) mit einer TSH-supprimierenden LT4-Dosis behandelt werden.

Infertilität und Hypothyreose: Bei einigen Patientinnen mit Oligomenorrhö und Infertilität liegt dieser eine latente oder manifeste Hypothyreose zugrunde (7). Ursache ist meist eine unerkannte Hashimoto-Thyreoiditis. Bei diesen Patientinnen kann die Normalisierung des TSH-Spiegels unter einer LT4-Substitution zu einer Normalisierung des Zyklus und zur Fertilität führen.

Schilddrüsenkarzinom und Hypothyreose: Die Gabe von Schilddrüsen-Hormonen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach totaler Thyreoidektomie und Radiojod-Resektion des verbliebenen Schilddrüsengewebes dient zum einen der Behandlung der dadurch entstehenden Hypothyreose und zum anderen der TSH-Suppression. Obwohl TSH nicht der wesentliche Wachstumsfaktor für Schilddrüsenkarzinome ist, verbessert eine TSH-Suppression die Prognose und senkt

die Rezidivrate (8, 9). Die Suppressionstherapie erfordert höhere LT4-Dosen als die Behandlung der Hypothyreose; im allgemeinen wird eine LT4-Dosis von 2,2-2,8 µg/kg Körpergewicht empfohlen; Kinder benötigen höhere Dosen (10). Ziel der Therapie ist die Senkung des TSH-Spiegels auf mindestens 0,1 µU/ml und ein Spiegel des freien T3 innerhalb des Normbereichs (11).

Werden diese Richtlinien befolgt, ist im allgemeinen nicht mit kardialen Nebenwirkungen und zumindest bei Männern und prämenopausalen Frauen nicht mit einem vermehrten Knochenabbau zu rechnen (10, 12). Bei postmenopausalen Frauen und bei vorbestehender Osteoporose ist eine Osteoporosetherapie bzw. ggf. die Intensivierung der Osteoporosetherapie zu empfehlen.

Subklinische Hypothyreose: Die subklinische Hypothyreose wird rein biochemisch als ein Zustand mit erhöhtem Serum-TSH bei gleichzeitig normalem freien T4 definiert. Verschiedene epidemiologische Studien haben gezeigt, daß die subklinische Hypothyreose weit verbreitet ist (13-15). Bei Erwachsenen beträgt die Prävalenz nahezu 6%; Frauen sind etwa 3-5 mal häufiger betroffen als Männer. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz der latenten Hypothyreose an, so daß in der Altersgruppe ab 65 Jahren bis zu 15% eine latente Hypothyreose haben (4). Der Übergang einer latenten in eine manifeste Hypothyreose hängt im wesentlichen vom Vorhandensein von Autoantikörpern gegen die Schilddrüsen-Peroxydase (TPO-AK = Mikrosomale Antikörper) und von der Höhe der Antikörper-Titer ab: Je höher die Antikörper-Titer, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Hypothyreose manifest wird (12).

Es gibt nur wenige Studien zum Verlauf der latenten Hyperthyreose (14, 16, 17). In Verlaufsstudien über wenige Jahre fanden sich eine spontane Normalisierung erhöhter TSH-Spiegel bei 6%, unveränderte TSH-Spiegel bei 77% und die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose bei 17% der Patienten. In der Whickam-Studie in Großbritannien (14) mit einer Studiendauer bis zu 20 Jahren wurde bei 5% der Patienten/Jahr ein Übergang von einer latenten in eine manifeste Hypothyreose beobachtet. Eine Untergruppen-Analyse ergab auch in dieser Studie, daß Frauen mit erhöhten Schilddrüsen-Autoantikörpern das höchste Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose haben.

Wesentlich für die Frage, ob eine latente Hypothyreose behandelt werden sollte, sind die klinischen Auswirkungen. Die häufig von den Patienten angegebenen Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit und Störungen des Gedächtnisses sind unspezifisch und z.B. auch bei Depressionen vorhanden (18). Besonders bei älteren Patienten werden derartige neuropsychologische Veränderungen dem natürlichen Alterungsprozeß zugeschrieben und daher die manchmal zugrundeliegende Störung der Schilddrüsenfunktion übersehen. Es gibt nur wenige kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit einer Behandlung mit LT4 bei Patienten mit latenter Hypothyreose geprüft wurde. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie von Cooper und Mitarbeitern besserten sich in der Plazebo-Gruppe bei 19% und in der LT4-Gruppe bei 47% die neuropsychologischen und die körperlichen Beschwerden (19). Zusammenfassend sprechen die verfügbaren Studien dafür, daß etwa ein Drittel der Patienten mit latenter Hypothyreose von einer Behandlung mit LT4 profitiert. Insbesondere bessern sich die emotionalen und die neuropsychologischen Funktionen. Basierend auf diesen Studien wird in den Leitlinien der amerikanischen Schilddrüsen-Gesellschaft (ATA) eine Therapie der latenten Hypothyreose empfohlen bei Patienten, die Symptome haben und sich unter einer Therapie mit LT4 (Therapieversuch) besser fühlen (20). Außerdem wird von der ATA empfohlen, bei Patienten mit hohen Titern von TPO-AK eine Therapie mit LT4 zu beginnen, da bei diesen sehr häufig die Hypothyreose manifest wird.

In der Praxis ist bei Patienten mit latenter Hypothyreose und nicht erhöhten oder nur leicht erhöhten TPO-AK eine abwartende Haltung und eine Kontrolle in jährlichen Abständen gerechtfertigt. Ist ein Zusammenhang zwischen latenter Hypothyreose und klinischen Symptomen eher vage, liegt es im Ermessen des Arztes, einen Therapieversuch über 3-6 Monate mit LT4 durchzuführen.

Hypothyreotes Koma: Das hypothyreote Koma ist eine seltene, lebensbedrohende Erkrankung. Bei gewöhnlich schon lange bestehender Hypothyreose kommt es aufgrund einer längeren Unterbrechung der Substitution und/oder bei schweren interkurrenten Infekten bei den meist älteren Patienten zu einer schwersten Stoffwechselkrise (21). Klinisch unterscheidet man verschiedene Stadien, die

charakterisiert sind durch Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma, Hypothermie, Bradykardie, respiratorische Insuffizienz und schwere Herzinsuffizienz. Die Behandlung auf der Intensivstation mit einem entsprechenden Monitoring besteht neben den allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen aus der i.v. Gabe von LT4 (200-300 µg/d) und hohen Dosen von Glukokortikoiden. Später erfolgt eine orale Therapie mit physiologischen Substitutionsdosen von LT4.

Behandlung der Hypothyreose mit LT4 plus Trijodthyronin (T3): Obwohl die Behandlung der Hypothyreose mit LT4 als Standardtherapie galt und gilt, wurde seit Beginn der 80er Jahre immer wieder die Frage einer kombinierten Behandlung mit LT4 plus T3 diskutiert (22). Physiologischerseits synthetisiert die Schilddrüse täglich etwa 100 µg T4. Außerdem werden täglich 30 µg T3 produziert, davon 20% in der Schilddrüse und 80% durch Dejodination von T4 in extrathyreoidalen Geweben.

Tierexperimentelle Ergebnisse über eine unterschiedliche Konversion von T4 zu T3 in verschiedenen Geweben und die klinische Erfahrung, daß bei einzelnen Patienten trotz Substitution der Hypothyreose mit LT4 leichte Beschwerden persistieren, waren der Anlaß für eine Studie zur Wirkung einer kombinierten Gabe von LT4 plus T3 bei Patienten mit Hypothyreose (23; s.a. AMB 1999, **33**, 20). In dieser allerdings sehr kleinen, randomisierten Studie mit 33 hypothyreoten Patienten wurden verschiedene psychologische Tests durchgeführt, mit denen unter Substitution mit LT4 allein oder mit der Kombination LT4 plus T3 die Stimmungslage und verschiedene neurophysiologische Parameter erfaßt wurden. Dabei zeigte sich, daß Patienten mit einer Kombinationstherapie bei den meisten Funktionstests bessere Werte erreichten. Obwohl die verwendeten Tests allgemein als valide akzeptiert sind, wurde die Studie insbesondere wegen der zu geringen Fallzahl, zu hoher und individuell stark variierender Hormondosen und fehlender Erfassung klinischer Nebenwirkungen kritisiert. Unter den Kriterien einer auf Evidenz basierten Medizin kann daher zur Zeit die Kombinationstherapie nicht empfohlen werden. Dagegen steht die klinische Erfahrung, daß einzelne Patienten von dieser Kombinationstherapie profitieren können. Wird ein Therapieversuch mit einem T3-haltigen Kombinationspräparat unternommen (Verhältnis der Dosis von LT4:T3 = 5:1 oder 10:1), sind die kardialen Nebenwirkungen des im Vergleich mit einer ausschließlichen LT4-Therapie höheren T3-Spiegels zu beachten.

Zusätzliche Behandlung von Depressionen mit T3 oder LT4: Schilddrüsen-Hormone werden therapeutisch auch bei psychiatrischen Erkrankungen, besonders bei therapierefraktären Depressionen eingesetzt (Übersicht: 24, 25). Dabei wird T3 (5-50 µg/d) als Verstärker der antidepressiven Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva (Augmentationstherapie) und LT4 als Hochdosis-Therapie (250-500 µg/d) bei bipolaren Erkrankungen mit schnellem Wechsel der einzelnen Phasen gegeben. Viele der Studien mit T3 wurden allerdings nur wenige Wochen lang durchgeführt. Ein anderer Kritikpunkt bezieht sich auf das Fehlen von Studien mit anderen Klassen von Antidepressiva (24). In jedem Fall gehört die Behandlung von Depressionen mit Schilddrüsen-Hormonen in die Hand des erfahrenen Psychiaters bzw. psychiatrischer Kliniken.

Bioverfügbarkeit bzw. Wirkstoffgehalt von LT4-Präparaten: LT4 ist ein chemisch nicht sehr stabiles Hormon. Seine Stabilität ist abhängig von Temperatur, Luft, Licht und Feuchtigkeit. Auch kann die intestinale Resorption durch additive Stoffe in den Präparaten beeinflusst werden. In den USA beschloß die FDA 1997 nach Problemen mit der Bioverfügbarkeit bzw. dem Wirkstoffgehalt verschiedener LT4-Zubereitungen, daß alle LT4-Präparate wie neue Arzneimittel einzustufen seien und daß sie sich daher einer Neuzulassung stellen müssen. Die Beantragung dieser Neuzulassungen ist jetzt im August 2001 abgeschlossen worden (27). Auch die in Deutschland auf dem Markt befindlichen LT4-Präparate (Rote Liste 2001: Berlthyrox, Eferox, Euthyrox, L-Thyroxin Henning, Thevier) können sich in ihrer Bioverfügbarkeit durchaus unterscheiden, wie ältere Arbeiten zu diesem Problem gezeigt haben (z.B. 28). Neuere vergleichende Untersuchungen sind uns nicht bekannt. Es sollte jedoch an eine mögliche unterschiedliche Bioverfügbarkeit gedacht werden, wenn von einem auf ein anderes LT4-Präparat umgestellt wird. Die üblichen TSH-Kontrollen zum Nachweis der Wirksamkeit einer LT4-Therapie müssen in diesem Fall zunächst engmaschiger erfolgen.

Literatur

1. Chiovato, L., et al.: Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. 1997, **11**, 251.
2. Hintze, G., et al.: Eur. J. Clin. Invest. 1989, **19**, 527.
3. Derwahl, M., und Studer, H.: Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, **14**, 577.
4. Mandel, S.J., et al.: Ann. Intern. Med. 1993, **119**, 492.
5. Mandel, S.J., et al.: N. Engl. J. Med. 1990, **323**, 91.

6. Arafah, B.M.: N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1743.
7. Longcope, C.: In: L.E. Braverman und R.D. Utiger (Hrsgb.): Werner and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and clinical text. 6th Edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1991, S. 1052.
8. Derwahl, M., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, **84**, 829.
9. Mazzaferri, E.L., und Jhiang, S.M.: Am. J. Med. 1994, **97**, 418.
10. Bartalena, L., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, **64**, 849.
11. Schlumberger, M.J.: N. Engl. J. Med. 1998, **338**, 297.
12. Marcocci, C., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, **78**, 818.
13. Nystrom, E., et al.: Acta Med. Scand. 1981, **210**, 39.
14. Vanderpump, M.P., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf) 1995, **43**, 55.
15. Weetman, A.P.: Brit. Med. J. 1997, **314**, 1175.
16. Gordin, A., und Lamberg, B.A.: Clin. Endocrinol. (Oxf) 1981, **15**, 537.
17. Parle, J.V., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf) 1991, **34**, 77.
18. Woeber, K.A.: Arch. Intern. Med. 1997, **157**, 1065.
19. Cooper, D.S., et al.: Ann. Intern. Med. 1984, **101**, 18.
20. Singer, P.A., et al.: JAMA 1995, **273**, 808.
21. Gavin, L.A.: Med. Clin. North Am. 1991, **75**, 179.
22. Taylor, S., et al.: Brit. Med. J. 1970, **1**, 270.
23. Bunevicius, R., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 424.
24. Joffe, R.T., und Sokolov, S.T.: Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000, **3**, 143.
25. Nelson, J.C.: J. Clin. Psychiatry 2000, **61** Suppl. 2, 13.
26. Wenzel, K.W., und Kirschsieper, H.E.: Metabolism 1977, **26**, 1.
27. The Medical Letter 2001, **43**, 57.
28. Wenzel, K.W., und Mehrländer, U.: Dtsch. Med. Wschr. 1988, **113**, 53.