



Arzneimittelinteraktionen bei der Therapie mit Levothyroxin – Neu entdeckte Wechselwirkung mit Ciprofloxacin

Abstract: Thyroid malfunction and euthyroid goiter are among the most common diseases of endocrine origin. Symptoms such as dysphagia and disturbed breathing are accompanied by a small but significantly increased risk of thyroid cancer. The majority of cases is treated with either levothyroxine or levothyroxine/iodine. In 2003, 1.02 billion daily defined doses of these drugs corresponding to 145.3 million Euro business volume have been prescribed in Germany. Known important drug interactions occur with iron and calcium preparations, glucocorticoids, antidiabetics, estrogen and β -blockers. Recently, ciprofloxacin has been added to this list. In view of the frequency of levothyroxine use, these drug interactions are of particular importance for outpatient drug therapy (Apothekenmagazin 2005;23(7/8):164-165).

Abstrakt: Etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung leidet an euthyreoten Strumen. Neben Symptomen wie Schluck- und Atemstörungen können bestimmte Teile des Strumagewebes (kalte Knoten) maligne entarten. Für die Behandlung stehen Jodid, Levothyroxin und die Kombination zur Verfügung. In Deutschland wurden 2003 insgesamt 1,02 Milliarden definierte Tagesdosen Levothyroxin bzw. Levothyroxin/Jodid zu einem Gesamtpreis von ca. 145,3 Millionen Euro verordnet. Wichtige Arzneimittelinteraktionen sind u.a. für Eisen- und Kalziumpräparate, Estrogen, Glukokortikoide, β -Blocker und Antidiabetika bekannt. Kürzlich wurde erstmals auf eine Senkung der Plasmakonzentration von Levothyroxin bei Therapie mit Ciprofloxacin hingewiesen. Aufgrund der Häufigkeit der Levothyroxinverordnungen spielen solche Interaktionen eine große Rolle für die Praxis der Pharmakotherapie (Apothekenmagazin 2005;23(7/8):164–165).

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Etwa 30 % der Bevölkerung in Deutschland leiden unter Erkrankungen der Schilddrüse (1). Während die **Hypothyreose** mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 0,02 % eher selten ist, stellen **euthyreote Strumen** nicht nur die häufigste Schilddrüsenerkrankung, sondern die häufigste endokrine Erkrankung überhaupt dar (2). Nahezu jeder dritte Bundesbürger ist davon betroffen! Die wichtigste Ursache dieser Erkrankung ist ein **Jodmangel** (tägliche Aufnahme <50 μg Jod), welcher zur verminderten Bildung von Schilddrüsenhormonen wie Levothyroxin (L-Thyroxin, T₄) und Trijodthyronin (T₃) führt. Als Folge steigt der Plasmaspiegel des übergeordneten Hypophysenhormons Thyreotropin (Thyreoidales Stimulierendes Hormon, TSH) an. Damit kompensiert die Hypophyse im Sinne einer Rückkopplung die erniedrigte Bildung der Schilddrüsenhormone. Thyreotropin und Jodmangel bewirken direkt und indirekt über die Aktivierung von Wachstumsfaktoren eine Anregung von Wachstum und Proliferation der Thyreozyten.

Die sich entwickelnde Struma kann wegen der zunehmenden Raumforderung Schluck- und Atemstörungen (Stridor), Heiserkeit und Schmerzen verursachen. Viel gefährlicher ist die Möglichkeit einer **malignen Entartung** (so genannter **kalter Knoten**), die sich bei längerem Jodmangelzustand im Rahmen der Progression von diffusen (**Struma diffusa**) zu knotigen Struma (**Struma nodosa**) entwickeln können. Der Begriff „**kalter Knoten**“ bezeichnet Areale innerhalb des Schilddrüsengewebes, die die bei einer Szintigrafie verwendeten Radionuklide nicht speichern, jedoch im Ultraschallbild erkennbar sind. Das Risiko der malignen Entartung beträgt immerhin ca. 4 %. Darüber hinaus kommt es bei Strumen häufig zu einer Abkopplung der Schilddrüsenfunktion von der Steuerung durch TSH (**Schilddrüsenautomatie**). Diese Folge länger dauernden Jodmangels kann dazu führen, dass sich bei therapeutischer Jodzufuhr eine **Hyperthyreose** entwickelt.

Prophylaxe und Pharmakotherapie euthyreoter Struma

Die wirksamste **Strumaprophylaxe** beginnt bereits vor der Geburt (maternale Bedarfsdeckung) und erfolgt durch Substitution mit Jodid. Vorliegende Daten zeigen, dass eine konsequent durchge-

führte ausreichende Jodaufnahme (150–250 μg Jodid/Tag), z.B. durch diätetische Maßnahmen, jodiertes Speisesalz oder Jodsubstitution, die Inzidenz von euthyreoten Strumen drastisch reduzieren kann (1). Daher kommt einer ausreichenden Versorgung der Bevölkerung mit Jod eine große Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere bei **erhöhtem Jodbedarf** wie in der Schwangerschaft, der Pubertät oder dem Klimakterium (3).

Die **Pharmakotherapie** euthyreoter Struma erfolgt durch Levothyroxin, Jodid oder eine Kombination. Kinder und Jugendliche erhalten eine alleinige Jodsubstitution. Bei bestimmten Patientengruppen wie älteren Patienten mit lange bestehender Struma birgt diese Therapie zwar das Risiko einer Hyperthyreose (siehe oben), kann aber bei adäquater Dosierung (100–500 $\mu\text{g}/\text{die}$) den intrathyreodalen Jodmangel nahezu beheben und die Größe der Schilddrüse um ca. 30 % senken (3). Eine ähnliche Reduktion der Strumagröße wird auch mit Levothyroxin erreicht, jedoch kommt es hierbei eher zu einer Verschlimmerung des intrathyreodalen Jodmangels. Aus diesem Grund redizivieren Struma nach Absetzen der Therapie innerhalb weniger Wochen, wenn nicht gleichzeitig für eine ausreichende Jodsubstitution gesorgt wird. Die Levothyroxintherapie wird für 6–12 Monate durchgeführt, sollte von diätetischen Ratschlägen begleitet sein und danach durch eine Jodsubstitution (100–150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) ersetzt werden. Eine komplette Rückbildung der Struma ist kaum möglich. Levothyroxin gehört in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Arzneistoffen überhaupt. So wurden im Jahr 2003 insgesamt **1,02 Milliarden definierte Tagesdosen** (daily defined dose, DDD) Levothyroxin bzw. Levothyroxin/Jodid zu einem Gesamtpreis von etwa 145,3 Millionen Euro verordnet (4).

Pharmakokinetische Eigenschaften von Levothyroxin

Levothyroxin wird nach oraler Gabe gut resorbiert (Bioverfügbarkeit ca. 70%) und zu 99,5 % nicht kovalent an Plasmaeiweiße, vor allem an thyroxinbindendes Globulin und Transthyretin (thyroxinbindendes Präalbumin) gebunden (5). Levothyroxin wird durch verschiedene Dejodinasen jeweils zu 40 % zum biologisch aktiven **Trijodthyronin** (T₃) und zum inaktiven „**reversen Trijodthyronin**“ dejodiert. Der hepatische Metabolismus erfolgt durch Konjugation, z.B. mit Glucuronsäure. Die Glukoronide unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeit beträgt 6–7 Tage. In der Schwan-

gerschaft steigt der Levothyroxinbedarf durch estrogenbedingten vermehrten metabolischen Abbau und erhöhte Bildung thyroxinbindender Proteine.

Arzneistoffe mit Hemmwirkung auf die Schilddrüsenfunktion

Eine Reihe von Arzneimitteln kann die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen und auf diese Weise eine Hypothyreose induzieren bzw. den Levothyroxinbedarf erhöhen (**Abbildung**). Während jodhaltige Arzneistoffe wie Amiodaron oder das Chemotherapeutikum Aminoglutethimid die thyreodale Thyroxinbildung hemmen, vermindert Lithiumkarbonat die Freisetzung von synthetisiertem Levothyroxin. Zytokine wie Interferon α können Autoimmunreaktionen begünstigen, die sowohl hyper- als auch hypothyreotische Effekte auslösen (3).

Arzneimittelleffekte auf Plasmaspiegel und Wirkung von therapeutischem Levothyroxin

Verschiedene Arzneimittel können die Plasmaspiegel und Wirkung von therapeutischem Levothyroxin verändern (6). Hierfür sind 4 wesentliche Mechanismen verantwortlich:

- die Hemmung der Resorption
- die Veränderung der Plasmaeiweißbindung
- die Hemmung der biologischen Wirkung
- die Beschleunigung des hepatischen Metabolismus

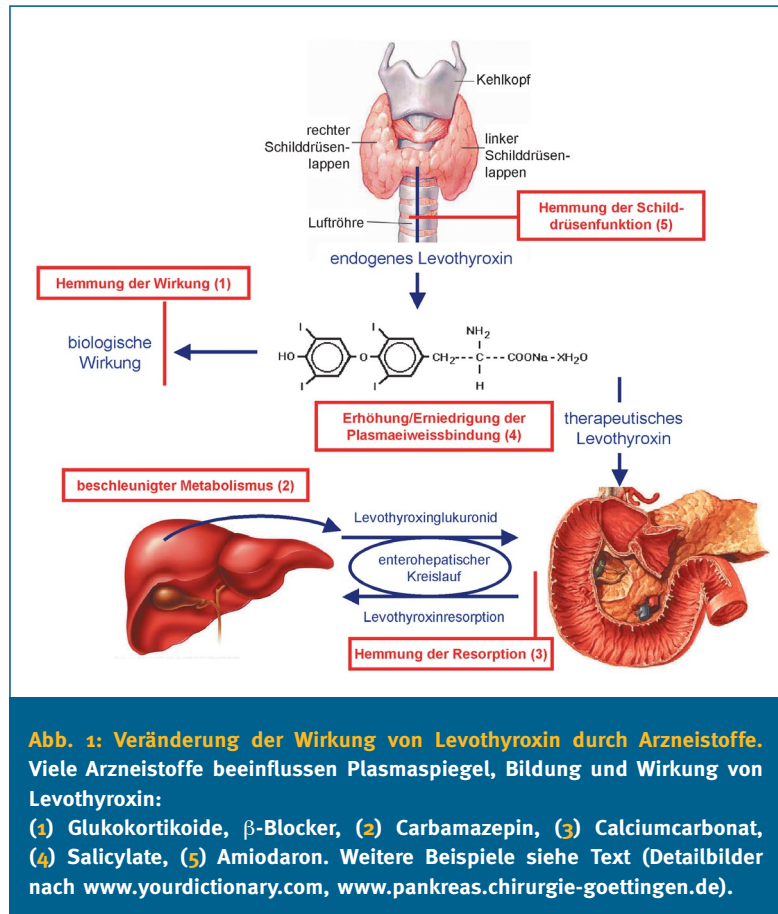
Zu den Arzneistoffen, die die **Resorption** von Levothyroxin hemmen, zählen Eisenpräparate, Calciumcarbonat (siehe Fallbeispiel in dieser Ausgabe), Ionentauscherharze (z.B. Cholestipol, Cholestyramin), aluminiumhaltige Antazida und Sucralfat. Daher muss darauf hingewiesen werden, dass solche Arzneimittel **frühestens 2 Stunden** nach der **morgentlichen Einnahme** von Levothyroxin eingenommen werden sollten. Auch Sojaprodukte sind in der Lage, die Resorption von Levothyroxin zu vermindern. Manche Arzneistoffe können Levothyroxin aus seiner **Plasmaeiweißbindung** verdrängen und damit die Konzentration von biologisch aktivem freiem Levothyroxin erhöhen. Hierzu zählen u.a. Salicylate, Clofibrat, Phenytoin und hohe Dosen von Furosemid. Im Gegensatz dazu können estrogenhaltige Arzneimittel (z.B. Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie) u.a. durch vermehrten metabolischen Abbau und erhöhte Menge zirkulierender thyroxinbindender Proteine die Konzentration von freiem Levothyroxin vermindern.

Eine Anpassung der Levothyroxindosis kann erforderlich werden, wenn eine Therapie mit Arzneistoffen initiiert wird, die die **biologische Wirkung** von Levothyroxin beeinträchtigen. Zu diesen Arzneistoffen zählen neben Sertralin, Chloroquin/Proguanil und Propylthiouracil auch häufig verwendete Arzneistoffe wie Glukokortikoide und β -Blocker.

Schließlich können alle Arzneistoffe mit enzyminduzierenden Eigenschaften den **hepatischen Metabolismus** von Levothyroxin und damit auch dessen Elimination beschleunigen. Hierzu zählen u.a. Barbiturate, Antiepileptika wie Carbamazepin oder das Antituberkulotikum Rifampicin.

Einfluss von Levothyroxin auf die Wirkung anderer Arzneistoffe

Schließlich kann eine Therapie mit Levothyroxin auch die Effektivität begleitend eingenommener Arzneistoffe durch verschiedene Mechanismen beeinträchtigen. Ein Beispiel hierfür ist die Verdrängung von blutgerinnungshemmenden Cumarinderivaten aus ihrer Plasmaeiweißbindung. Dies ist vor allem bei Aufnahme oder Beendigung einer Levothyroxintherapie zu beachten. Ähnliches gilt bei begleitender Pharmakotherapie mit Antidiabetika, denn Levothyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika vermindern.



Eine neue Interaktion zwischen Levothyroxin und Ciprofloxacin

Kürzlich wurde berichtet, dass Ciprofloxacin zu einer Verminderung der Effektivität einer Therapie mit Levothyroxin führt (7). Diesem Bericht liegen Beobachtungen an 2 hospitalisierten Frauen (79 und 80 Jahre) zugrunde, bei welchen es während einer mehrwöchigen Therapie mit Ciprofloxacin zur drastischen Senkung der Plasmakonzentration von freiem Levothyroxin kam (2–5-fach erniedrigt), die von einem ebenso drastischen TSH-Anstieg begleitet war (5–10-fach über Normwert von 4,4 mIU/l). Die Autoren vermuten, dass Ciprofloxacin die Resorption von Levothyroxin behindert. Dies erscheint auch angesichts der bakteriziden Wirkung auf Darmbakterien wie *E. coli* (8) und die dadurch induzierte Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Levothyroxin plausibel.

Herzlichen

Ihr

Literatur

1. L-Thyroxin oder Jodid zur Strumatherapie? Arzneimittelbrief 1997;31:25-27.
2. Schumm-Draeger PM Diagnostik und Therapie der benignen Struma. MMW Fortschr Med 2004;146:21-23.
3. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793-803.
4. Ziegler R, Schwabe U. Schilddrüsen therapeutika, In: Schwabe U, Paffrath D, editors: Arzneiverordnungsreport 2004. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004:826-834.
5. Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs, In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors: The pharmacological basis of therapeutics. New York, Frankfurt, Tokyo: Pergamon Press, 2001:1563-1596.
6. Henning Berlin Arzneimittel GmbH L-Thyroxin Henning. Fachinformation 2004.
7. Cooper JG, Harboe K, Frost SK, Skadberg O. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. BMJ 2005;330:1002.
8. Kojda G, D Hafner, M Behne, M Wilhelm: Pharmakologie Toxikologie Systematisch. Bremen, London, Boston, UNI-MED AG, 2002, pp 1-987.