

Levothyroxin – Applikationswege jenseits der peroralen Tablette

Jennifer Berner, Constanze Rémi, München

In Deutschland werden knapp 4 Millionen Patienten aufgrund einer Hypothyreose mit Levothyroxin, einem der Schilddrüsenhormone, substituiert. Die bei Weitem gebräuchlichste Arzneiform ist die Tablette, die 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden muss. Führt diese Nüchternahme bei den Patienten zur Non-Adhärenz oder kommt die orale Einnahme aufgrund von Schluckstörungen oder Malabsorptionsstörungen nicht infrage, stehen einige andere Möglichkeiten der Applikation zur Verfügung. Dieser Artikel soll eine Übersicht über die in Deutschland verfügbaren Applikationsformen und -wege von Levothyroxin geben und hierbei auch erläutern, was innerhalb und außerhalb der Zulassung (im sog. Off-Label-Use) möglich ist. Er soll als Hilfestellung dienen und auch eher ungewöhnliche Applikationswege aufzeigen, die im Einzelfall eine Alternative darstellen können. Damit soll ein Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit und der adäquaten Patientenversorgung geleistet werden.

Schlüsselwörter: L-Thyroxin, peroral, intravenös, subkutan, intramuskulär, rektal, parenteral

Krankenhauspharmazie 2021;42:445–51.

Levothyroxin ist ein Schilddrüsenhormon, das bei einer Unterfunktion der Schilddrüse substituiert werden muss. 2019 wurden in Deutschland 1,4 Milliarden DDD (defined daily doses) von Levothyroxin-Monopräparaten verordnet, was ungefähr 3,8 Millionen Patienten entspricht [28, 32].

Für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion werden in der Regel mehrere Laborparameter herangezogen: TSH (thyreoidea stimulating hormone) wird in der Hypophyse produziert und soll die Schilddrüse dazu anregen, die beiden Schilddrüsenhormone T3 und T4 zu produzieren. Liegt eine Schilddrüsenunterfunktion vor und produziert die Schilddrüse die Hormone nicht in ausreichender Menge, wird über die negative Rückkopplung mehr TSH zur stärkeren Stimulation ausgeschüttet – ein erhöhter TSH-Spiegel ist die Folge. Normalerweise haben Erwachsene einen Wert < 4 mU/l [7]. Liegt der Wert deutlich darüber, muss nach der Ursache geforscht werden.

Befinden sich die Werte bei einem Patienten im Gleichgewicht, spricht man von einem euthyreoten Zustand. Ein hypothyreoter Zustand (Zustand der Schilddrüsenunterfunktion) wird biochemisch durch erhöhte TSH-Spiegel festgestellt. Die klinischen Symptome für eine Hypothyreose sind vielfältig und recht unspezifisch, unter anderem können Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, erhöhtes

Kälteempfinden, Verstopfung und erniedrigter Blutdruck auftreten. Bei einer ärztlich diagnostizierten Hypothyreose ist meist eine lebenslange Substitution mit Levothyroxin erforderlich, das dem natürlichen Schilddrüsenhormon T4 entspricht.

Die im Handel erhältlichen Levothyroxin-Tabletten enthalten Levothyroxin-Natrium, ein stabiles Salz, welches nach peroraler Einnahme zunächst im Gastrointestinaltrakt gelöst werden muss. Für diesen Schritt ist ein physiologischer Magen-pH-Wert erforderlich, da die Substanz bei neutralem pH-Wert nur schwer löslich ist [6]. Bei 25 °C nimmt die Löslichkeit in wässriger Lösung mit steigendem pH-Wert von 1 bis 3 ab und zeigt die niedrigsten Werte zwischen pH 3 und 7. Oberhalb von pH 7 steigt sie wieder leicht [34]. Die Resorption von Levothyroxin ins Blut erfolgt überwiegend im Dünndarm, davon etwa 15 % im Duodenum, etwa 30 % im oberen und etwa 25 % im unteren Jejunum [13]. Diesen Umstand gilt es, bei entsprechenden Darmresektionen oder bei Sondengabe, PEG-Ablaufsonden oder Passagestörungen zu berücksichtigen.

Jennifer Berner, Dr. Constanze Rémi, Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, Marchioninistr. 15, 81377 München, E-Mail: jennifer.berner@med.uni-muenchen.de

Besondere Transporter spielen bei der Resorption von Levothyroxin eine Rolle: Zwei Transporter aus der Gruppe der Monocarboxylat-Transporter (MCT, nämlich MCT8 und MCT10) werden unter anderem in der Dünndarmschleimhaut exprimiert und sind verantwortlich für die Aufnahme und den Efflux von Levothyroxin in Zellen [9]. Eine zweite Gruppe der Levothyroxin-Transportproteine stellen die OATP (organic anion transporting peptides) dar, die beispielsweise im Dünndarm lokalisiert sind [31]. Seltene Mutationen der Transporter-Genexpression können für Malabsorptionsstörungen sorgen [2].

Bei peroraler Applikation liegt die durchschnittliche Halbwertszeit von Levothyroxin bei etwa sieben Tagen [21]. Die orale Bioverfügbarkeit ist von verschiedenen Faktoren abhängig und wird in der Literatur unter Nüchterneinnahme mit 60 bis 80 % in euthyreoten freiwilligen Testpersonen beschrieben [24, 32]. Bereits in den 70er-Jahren konnte deutlich gezeigt werden, dass die Resorption von Levothyroxin nach Nüchterneinnahme besser ist als nach Einnahme mit der Nahrung [32].

Es ist bekannt, dass die erfolgreiche Therapie einer Hypothyreose unter oraler Einnahme von Levothyroxin sehr störanfällig ist. Die Löslichkeit erfordert einen physiologischen (sauren) pH-Wert, was konsequenterweise zu einer verminderten Löslichkeit unter Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren und Antazida führt. Eine gleichzeitige Einnahme mit mehrwertigen Kationen (wie Calcium, Magnesium oder Eisen – in Nahrungsergänzungsmitteln und in Lebensmitteln) sowie mit Gerbstoffen aus Kaffee oder schwarzem Tee, mit Sojaprodukten oder mit besonders ballaststoffreichen Lebensmitteln stört die Absorption von Levothyroxin ebenso wie eine Therapie mit bestimmten Antibiotika oder Sucralfat. Daher hat sich die morgendliche Nüchterneinnahme 30 Minuten vor dem Frühstück etabliert. Auf diese Weise ist die Tablette durch die „Housekeeper Waves“ des Magens vor dem Frühstück bereits im Duodenum angelangt, bevor Wechselwirkungen mit der Nahrung möglich sind.

Für viele Patienten stellt jedoch genau diese erforderliche Nüchterneinnahme ein großes Adhärenz-Problem dar und kann nicht immer konsequent eingehalten werden. Schlecht eingestellte TSH-Spiegel und möglicherweise klinische Symptome eines Hypothyreoidismus können die Folge sein. Zudem gibt es Patienten, für die die orale Einnahme nicht infrage kommt – sei es wegen Schluckstörungen, Malabsorptionsstörungen oder aufgrund von mangelnder Adhärenz. Bei bis zu 15 % aller Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, zeigen sich unnormale Spiegel und damit ein therapierefraktärer Hypothyreoidismus [3]. Die Suche nach alternativen, praktikablen Applikationsmöglichkeiten kann die behandelnden Mediziner vor Herausforderungen stellen.

In Deutschland verfügbare Fertigarzneimittel

Zur Behandlung einer Hypothyreose sind in Deutschland Tabletten zahlreicher Hersteller zur oralen Einnahme generisch verfügbar. Hierbei gilt für die ambulante Verordnung, dass die Präparate aufgrund von Unterschieden in der Bioverfügbarkeit auf der Substitutionsausschlussliste geführt sind und die Herstellerfirmen in der Apotheke nicht gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Die Tabletten enthalten alle Levothyroxin-Natrium, meist verpresst mit Maisstärke, Cellulose oder Lactose und anderen Hilfsstoffen.

Zudem gibt es Levothyroxin in Tropfenform: L-Thyroxin Henning® Tropfen 100 µg/ml, zugelassen zur Substitutionstherapie bei Hypothyreose insbesondere für Patienten mit Schluckstörungen, für Neugeborene/Säuglinge oder wenn aufgrund von Begleiterkrankungen eine Feineinstellung der Dosis indiziert ist [27].

Seit März 2021 ist Levothyroxin im deutschen Markt auch in Form von Weichgelatine-Kapseln (Handelsname: Tiro-sint®) in verschiedenen Stärken (von 13 bis 200 µg) erhältlich. Diese Form war vorher bereits in anderen Ländern wie Italien verfügbar und wurde dort gut von Patienten und verordnenden Medizinern angenommen [20].

Ein Handelspräparat mit Levothyroxin steht zur intravenösen Applikation zur Verfügung: L-Thyroxin Henning® inject. Allerdings ist dieses nur für die Behandlung des hypothyreoten Komats zugelassen [26], der Einsatz bei Hypothyreose erfolgt daher off Label. In den letzten Jahren kam es immer wieder zu Lieferengpässen bei dieser Darreichungsform, was die Notwendigkeit alternativer Applikationsformen und -wege nochmals unterstrichen hat [1].

Orale Applikationsformen- und wege

Bei den seit März 2021 in Deutschland verfügbaren *Weichgelatine-Kapseln* liegt Levothyroxin in Glycerin in bereits gelöster Form vor, ebenso bei den verfügbaren *Levothyroxin-Tropfen*. Hierdurch entfällt der bei den Levothyroxin-Tabletten kritische, pH-abhängige Löslichkeitsschritt im Magen, sodass auch eine gleichzeitige Einnahme mit dem Frühstück oder ein dauerhaft erhöhter pH-Wert im Magen zum Therapieerfolg führt [20]. Pirola und Kollegen konnten 2018 an über 700 Patienten zeigen, dass Levothyroxin in Tropfenform direkt mit dem Frühstück eingenommen werden kann, ohne dass sich der durch vorige Nüchtereinnahme euthyreote Zustand der Patienten veränderte [23]. Auch die gleichzeitige Einnahme mit interagierenden Arzneimitteln oder Lebensmitteln (untersucht wurden u. a. Protonenpumpeninhibitoren, Sucralfat, Calcium- oder Eisen-Präparate) zeigte an über 200 Patienten keine signifikanten Unterschiede in den erreichten Plasmaspiegeln [23]. Zudem stellen sowohl die Gelkapseln als auch die Tropfen eine Alternative für Patienten mit Lactose-Unverträglich-

keit, Zöliakie oder einer Helicobacter-Besiedelung dar [23, 20]. Die Anwendung von Gelkapseln zeigte sich außerdem erfolgreich bei Patienten mit biochemisch euthyreotem Zustand, jedoch anhaltenden klinischen Symptomen eines Hypothyreoidismus, die durch orale Tabletten nicht zu lindern waren [25].

Bei Patienten mit *Schluckstörungen* ist erfahrungsgemäß häufig noch ein Abschlucken geringer Volumina bzw. von viskosen Flüssigkeiten oder Gelen möglich. Einen praktischen Hinweis stellt hier das Zerbröckeln/Mörsern der Tablette und die Gabe des Pulvers auf einem Löffel Apfelsauce dar. Joghurt ist wegen der möglichen Resorptionshemmung ungeeignet. Alternativ könnte eine frisch hergestellte Suspension der Tablette in einer kleinen Menge Wasser angedickt werden (z. B. mit Flohsamenschalen oder Chiasamen, welche in kurzer Zeit ein hohes Quellvermögen besitzen). Auch im Handel erhältliche Verdickungsmittel stellen eine Option dar. Es ist zu beachten, dass Levothyroxin rasch verarbeitet werden muss und die Gabe des so hergestellten Gels zügig erfolgen sollte.

Ein häufiges Problem für schlecht eingestellte TSH-Spiegel ist die Adhärenz, wobei die bei Tabletten erforderliche Nüchterneinnahme sicherlich für viele Patienten ein Problem darstellt und durch Umstellung auf die Weichgelatine-Kapsel oder die Tropfenform gelöst werden kann. Bestehen jedoch generelle Bedenken bezüglich der Adhärenz, könnte *eine einmal wöchentliche statt einer täglichen peroralen Einnahme* eine Alternative darstellen.

2019 wurde in einer Studie die Effektivität einer wöchentlichen Levothyroxin-Gabe anhand von TSH-Spiegeln mit der täglichen Einnahme an 53 Patienten verglichen. eingeschlossen waren Teilnehmer mit einer Tagesdosis von $>3 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht, bei denen entweder der TSH-Spiegel gut eingestellt war oder die trotz der hohen Levothyroxin-Dosis keinen euthyreoten Zustand erreichten („Thyroxin-resistenter Hypothyreoidismus“). Ziel war ein TSH-Spiegel $<10 \text{ mU/l}$. 34 Teilnehmer erhielten unter Beobachtung die wöchentliche Dosis (7-fache tägliche Dosis) über sechs Wochen am selben Wochentag zur selben Uhrzeit peroral in Form von gemörserten Tabletten, während 18 Teilnehmer wie gewohnt ihre Tablette selbstständig einmal täglich einnehmen sollten. Nach sechs Wochen wiesen 76 % der Patienten mit der wöchentlichen Einnahme TSH-Spiegel $<10 \text{ mU/l}$ auf, wohingegen in der Gruppe mit der täglichen Einnahme nur 39 % in diesem Bereich lagen. Weitere sechs Wochen nahmen die Patienten die Dosis selbstständig einmal wöchentlich ein, wobei immerhin noch 60 % einen gewünschten TSH-Spiegel hatten, ein Follow-Up nach 25 Monaten an 23 Patienten zeigte entsprechende Werte bei 83 %. Die Studie zeigt im kleinen Rahmen, dass die einmal wöchentliche Gabe bei der deutlichen Mehrheit der Patienten einen zufriedenstellenden

euthyreoten Zustand erzielte. Leider lassen sich die Ergebnisse der Studie nur begrenzt auf die große Patientenzahl in Deutschland übertragen, da sowohl chronisch Kranke (u. a. mit Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzerkrankungen) als auch Schwangere/Stillende sowie Patienten mit relevanter Komedikation (wie Antiepileptika, Calcium-/Eisen-Präparate, Protonenpumpeninhibitoren, Antacida) von der Studie ausgeschlossen wurden [15].

In einer randomisierten Studie mit 14 euthyreoten Probandinnen nahmen diese ihre Levothyroxin-Dosis jeweils für sechs Wochen lang einmal täglich und für sechs Wochen einmal wöchentlich ein (7-fache tägliche Dosis), um die wöchentliche und tägliche Einnahme am identischen Patienten vergleichen zu können. Die Probandinnen wurden mit Bluttests und Echokardiogrammen überwacht. Nach der wöchentlichen Einnahme der hohen Dosis stieg der fT_4 -Spiegel innerhalb von zwei Stunden deutlich, sank aber bereits vier Stunden nach der Einnahme wieder. Insgesamt stieg der TSH-Spiegel unter der wöchentlichen Einnahme leicht, blieb jedoch deutlich unter der Grenze von 4 mU/l . Kurz vor der erneuten wöchentlichen Einnahme zeigte sich ein erniedrigter fT_4 -Spiegel, was jedoch nicht mit Symptomen eines Hypothyreoidismus einherging. Das Echokardiogramm der Probandinnen zeigte weder unter täglicher noch unter wöchentlicher Einnahme Auffälligkeiten [5]. Ähnliche Ergebnisse über den Verlauf des fT_4 -Spiegels sind in einem weiteren Fallbericht beschrieben [19].

Eine einmal wöchentliche orale Einnahme der siebenfachen täglichen Dosis könnte also durchaus eine Alternative für Patienten darstellen, bei denen generelle Bedenken bezüglich der Adhärenz als mögliche Ursache für das Nicht-Einstellen des euthyreoten Zustandes in Betracht kommen. Sowohl die Weichkapseln als auch die Tropfen sind teurer als die Tabletten. Daher sollte aus ökonomischer Sicht eine Verordnung dieser Präparate immer auf die Notwendigkeit geprüft werden und ist nur dann therapeutisch sinnvoll, wenn mit der Tablette keine euthyreoten Zustände erzielt werden können (100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ für ca. 90 Tage: Tabletten 16 €, Tropfen 39 €, Weichkapseln 45 €; Stand Oktober 2021).

Sondengabe

Eine Applikation über Sonden (gastral, duodenal, jejunale) ist grundsätzlich möglich, stellt jedoch bei den meisten Fertigpräparaten einen Off-Label-Use dar. Hierzu wird die Tablette in 10 ml Wasser suspendiert. Die Sonde wird mit 10 ml Wasser vorgespült, die 10 ml Levothyroxin-Suspension vollständig appliziert und anschließend mit 10 ml Wasser nachgespült. Da Levothyroxin in wässriger Lösung instabil ist, darf die Tablette erst direkt vor der Applikation suspendiert werden. Zu beachten ist hier jedoch, dass bereits etwa 15 % des applizierten Levothyroxins im Duo-

denum resorbiert werden [13]. Bei jejunalen Sonden muss also ggf. der TSH-Spiegel kontrolliert und die Dosis unter Umständen etwas nach oben korrigiert werden, um dies auszugleichen.

Perkutane Applikation

Für die parenterale Applikation steht in Deutschland zwar mit L-Thyroxin Henning® inject ein Fertigarzneimittel zur Verfügung, zugelassen ist dies jedoch nur für die Behandlung des hypothyreoten Kommas [26]. Aufgrund von immer wieder auftretenden Lieferengpässen sollte es der Notfallbehandlung vorbehalten bleiben und nur in wirklichen Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Eine Anwendung der parenteralen Lösung für eine routinemäßige Gabe bei Hypothyreose stellt einen Off-Label-Use dar. Die Lösung ist nach Anbruch nur 24 Stunden physikalisch-chemisch und vor allem auch mikrobiologisch stabil [26]. Deshalb müssen bei Applikation eventuell anfallende Reste verworfen werden, was den Einsatz der Lösung meist unwirtschaftlich und teuer macht.

Dennoch mögen Einzelfälle auftreten, bei denen der Einsatz der parenteralen Lösung sinnvoll und sogar notwendig, wenn auch meist nicht ganz alternativlos erscheinen mag. Im Folgenden werden Literaturstellen vorgestellt, die sich mit allen drei Varianten der perkutanen Applikation von Levothyroxin befassen.

Die einmal wöchentliche *intravenöse* Gabe von Levothyroxin scheint bei Patienten mit Malabsorptionsstörungen eine Möglichkeit zu sein, den euthyreoten Zustand zu erreichen. In einem Fallbericht von 2019 wurde bei einer 41-jährigen Patientin mit starken Symptomen eines Hypothyreoidismus die wöchentliche und die zweiwöchentliche intravenöse Gabe untersucht. Ungefähr sieben Tage nach der Bolusgabe blieben die fT4- und auch fT3-Level meist im normalen Bereich, nach 14 Tagen jedoch fielen sie ab, mit gleichzeitig steigendem TSH-Spiegel. Da diese schwankenden Spiegel mit starken Symptomen einhergingen, entschieden sich die Autoren für eine einmal wöchentliche Gabe und gegen den zweiwöchigen Spritzabstand. So konnten gute Spiegel über mehrere Monate hinweg ohne unerwünschte Wirkungen erreicht werden. Am Ende stellt sich jedoch heraus, dass die Patientin nicht unter einer Absorptionsstörung litt, sondern ein ausgeprägter Fall von bisher gut überspielter schlechter Adhärenz vorlag. Die Lösung hierfür war eine einmal wöchentliche orale Gabe unter Aufsicht [19]. Auch 2020 wurde in einem Review berichtet, dass die intravenöse Applikation praktikabel und ökonomisch möglich sein kann (sofern keine anderen Applikationswege zur Verfügung stehen), wenn man nur einmal pro Woche die entsprechend höhere siebenfache Dosis appliziert. Dies ist möglich, da die Halbwertszeit von Levothyroxin mit etwa sieben Tagen angegeben wird. Hierdurch

werden zu verwerfende Reste der Injektionslösung und somit auch die Kosten gemindert [25]. Die American Thyroid Association empfiehlt bei Umstellung von oraler auf intravenöse Therapie eine intravenöse Gabe von 75 % der oralen Dosierung [16], wobei durch regelmäßige Kontrolle der TSH-Spiegel die individuell geeignete Dosis gefunden werden muss.

Bereits 1980 wurde an fünf gesunden Probanden untersucht, wie sich die Verteilung von Levothyroxin nach intravenöser und subkutaner Applikation voneinander unterscheidet. Während bei der intravenösen Gabe wie zu erwarten rasch steigende Plasma-Konzentrationen auftraten, wurde eine langsamere Verteilung des Levothyroxins aus dem Unterhautfettgewebe beobachtet. Die mittlere Resorptionshalbwertszeit bei der subkutanen Applikation lag bei 20 Stunden, was einem Depot-Effekt ähnelt. Dieses Phänomen könnte man sich im klinischen Alltag zunutze machen, um eine länger anhaltende Wirkung zu erzielen [14].

2013 konnte in Deutschland eine 48-jährige Patientin nach zuvor drastisch gesteigerten oralen Levothyroxin-Dosen (bis zu 2200 µg plus 80 µg Thyronin) erfolgreich durch eine *subkutane* Applikation in einen euthyreoten Zustand gebracht werden. 500 µg Levothyroxin wurden mit der in Deutschland verfügbaren Injektionslösung einmal wöchentlich injiziert. Da für diese Dosis ein Volumen von 5 ml gespritzt werden muss, wurde die Dosis auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt. So konnten Reizungen an der Einstichstelle vermieden werden. Nach 14 Tagen zeigten sich deutlich verbesserte fT4- und TSH-Spiegel, was während eines 12-monatigen Follow-Ups stabil blieb. Auch andere klinische Symptome wie Fatigue und depressive Stimmung normalisierten sich. Da diese jedoch über das wöchentliche Intervall zu schwanken schienen, wurde der Injektionsabstand auf vier Tage verkürzt (bei gleicher wöchentlicher Dosis), was zu einer konstant guten Klinik führte [11]. In Anlehnung daran konnte in Österreich bei einer 28-jährigen Patientin ebenfalls ein euthyreoter Zustand mit der einmal wöchentlichen subkutanen Applikation von 500 µg erzielt werden, aufgeteilt auf zwei Injektionsstellen, was während eines siebenmonatigen Follow-Ups bestehen blieb [30]. Bei der Applikation von 500 µg fielen keine zu verwerfenden Reste der Injektionslösung an: Eine Ampulle enthält genau 500 µg Levothyroxin in 5 ml [26].

Die ein- bis zweimal wöchentliche subkutane Gabe von Levothyroxin ist also bei therapierefraktärem Hypothyreoidismus möglich und beispielsweise im ambulanten Setting der intravenösen Gabe vorzuziehen, sollten gar keine anderen Applikationsformen infrage kommen. Vorteil gegenüber einer intravenösen Applikation wäre die Durchführbarkeit durch den geschulten Patienten selbst sowie eine Anwendungsmöglichkeit bei Patienten unter Antikoagu-

lation. Eine regelmäßige Kontrolle und Wechsel der Einstichstelle verstehen sich von selbst und sind Teil einer „Good Clinical Practice“. Eventuell auftretenden Rötungen und Reizungen an der Injektionsstelle kann durch ein Aufteilen des Injektionsvolumens auf zwei oder mehrere Einstichstellen vorgebeugt werden. Sollten sie dennoch auftreten, kann eine niedrig dosierte Hydrocortison-Creme um die Einstichstelle aufgetragen werden.

In einem Fallbericht wurde 2019 die *intramuskuläre* Applikation von Levothyroxin bei einem 55-jährigen Patienten nach totaler Thyreoidektomie und voriger partieller Gastrektomie und Enterektomie beschrieben, bei dem trotz hoher peroraler Dosen (3 µg/kg Körpergewicht pro Tag) immer noch TSH-Werte von >100 mU/l gemessen wurden. Die intramuskuläre Applikationsform wurde gewählt, weil keine anderen Möglichkeiten zur Verfügung standen. Begonnen wurde mit 200 µg zweimal wöchentlich, was dann im Verlauf auf maximal 1200 µg/Woche gesteigert wurde. Die Injektionsstelle wurde wöchentlich gewechselt, um Irritationen zu vermeiden. Die Gabe wurde gut vertragen und es wurden keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Nach nur einem Monat konnte der TSH-Spiegel auf 2 mU/l gesenkt werden. Da als einziges Fertigarzneimittel eine Lösung mit 200 µg/ml zur Verfügung stand und eine Ampulle 1 ml enthielt, wurde immer in 200 µg-Schritten („ganzen Vials“) dosiert. Nach zwei Monaten konnte ein Steady State erreicht werden und der Patient erhielt nun 600 µg/Woche (400 µg am Montag und 200 µg am Donnerstag), was bis zur Veröffentlichung des Fallberichts einen guten klinisch wie biochemisch euthyreoten Zustand mit einer deutlich gesteigerten Lebensqualität des Patienten zur Folge hatte [10].

Bei einer 47-jährigen Patientin, die trotz drastisch gesteigerter oraler Levothyroxin-Dosen (bis 1000 µg/Tag) im hypothyreoten Zustand verblieb, wurde zunächst die Gabe von Levothyroxin-Sirup und später eine Kombination aus Levothyroxin und Liothyronin versucht – beides ohne Erfolg. Zusätzlich zur Levothyroxin-Malabsorption lagen ein ausgeprägter Vitamin-B₁₂-Mangel und trotz oraler Substitution eine Eisenmangel- und Folsäureanämie vor, als Begleiterkrankungen hatte die Patientin Epilepsie und Bluthochdruck. Die Substitution wurde auf 500 µg/Woche Levothyroxin intramuskulär umgestellt, was eine deutliche Verbesserung der physischen und mentalen Gesundheit sowie eine Einstellung des biochemisch euthyreoten Zustands bewirkte. Dieser Umstand hielt bis zur Veröffentlichung des Fallberichts ein Jahr nach der Applikationsumstellung an. Der Fall wurde als kurzer Abstract veröffentlicht und enthält keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen an der Einstichstelle [17]. Auch in Wales konnte 2015 bei einer 82-jährigen Patientin mit Myxödemkoma, einer sehr schweren Verlaufsform des Hypothyreoidismus,

durch eine einmal wöchentliche intramuskuläre Applikation von zunächst 200 µg/Woche bis später 500 µg/Woche eine deutliche Verbesserung erzielt werden. Die Patientin hatte die orale Therapie sowohl in Tropfen- als auch in Tablettenform verweigert und immer wieder ausgespuckt. An der Einstichstelle wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Als Plan für die Entlassung wurde die einmal wöchentliche orale Gabe von Levothyroxin unter Aufsicht genannt und, bei erneuter Nicht-Adhärenz, die ein- bis zweimal wöchentliche intramuskuläre Applikation [29].

Die intramuskuläre Applikation wurde in allen den Autorinnen bekannten beschriebenen Fällen überwiegend gut vertragen und konnte einen euthyreoten Zustand bewirken. Daher kann diese Applikationsform durchaus eine Alternative für Patienten mit Malabsorptionsstörungen darstellen, ebenso wie die subkutane Applikation.

Für alle Arten der parenteralen Applikation (intravenös, subkutan oder intramuskulär) steht in Deutschland nur die Injektionslösung als Fertigarzneimittel zur Verfügung. Diese sollte für Notfallsituationen (hypothyreotes Koma) vorbehalten sein, weshalb eine perkutane Applikation generell nur bei Patienten mit tatsächlichen Malabsorptionsstörungen zum Einsatz kommen sollte, bei denen die orale Therapie mit Tropfen oder Weichgelatine-Kapseln oder mit einmal wöchentlichem Einnahmeregime nicht zum Erfolg geführt hat, oder bei Patienten, für die beispielsweise aufgrund von Dysphagie oder Darmresektionen eine orale/enterale Applikation nicht infrage kommt. Werden Patienten enteral ernährt, kann eine enterale Applikation von Levothyroxin aufgrund von Wechselwirkungen mit der enteralen Ernährung zu einem Hypothyreoidismus führen, was in einer Studie bei 62 % der Patienten der Fall war [8]. Eine rektale Applikation könnte erwogen werden. Ein Einsatz der Injektionslösung für die Behandlung von therapierefraktärem Hypothyreoidismus stellt sowohl für die intravenöse als auch bei der subkutanen und intramuskulären Applikation einen Off-Label-Use dar.

Rektale Applikation

Nachdem im Tierversuch gezeigt wurde, dass die rektale Applikation von Levothyroxin grundsätzlich möglich ist – wenn auch mit um 64 % erniedrigter AUC [18] – wurde in Japan für die Evaluation eines klinischen Effekts sechs Patienten mit Hypothyreose Levothyroxin in Zäpfchenform verabreicht. Auch hier zeigte sich eine erniedrigte Bioverfügbarkeit nach rektaler Gabe, woraus die Autoren zwar den rektalen Applikationsweg als denkbare Option einstufen, jedoch auch festhalten, dass die Dosis für die rektale Applikation verglichen mit der oralen Gabe um den Faktor 1,8 erhöht werden muss [18].

Weil in Japan nur orale Tabletten für die Behandlung von Hypothyreose zugelassen waren, entwickelte ein Team eine

Rezeptur für Levothyroxin-Zäpfchen [12]. Die Wirkstoffmenge betrug 300 µg/Zäpfchen in Witepsol® H 15 und Witepsol® E 75* (1:1) als Grundlage. Witepsol® H 15 und E 75 sind verschiedene Hartfett-Typen, bei denen das H 15 der Monographie des europäischen Arzneibuches für Adeps solidus entspricht. E 75 enthält verschiedene Zusätze und hat einen Schmelzpunkt leicht oberhalb der Körpertemperatur [33]. Gleichförmigkeit des Gehalts, Stabilität und Wirkstofffreisetzung wurden getestet. Bei lichtgeschützter Lagerung bei 4°C war die Wirkstoffmenge im Zäpfchen über 90 Tage lang stabil, ebenso die Wirkstofffreisetzung. Bei pH 7,2 und in Wasser fand keine, ab pH 8,2 eine langsame Wirkstofffreisetzung statt, wobei der pH-Wert im Rektum mit etwa 7,9 angegeben wird [4]. Die Autoren folgern, dass dies ein Grund für die erniedrigte Bioverfügbarkeit von rektalem Levothyroxin sein könnte, was auch die höheren rektalen Dosierungen erforderlich macht [12].

Mit Verweis auf Kashiwaguera [18] konnte 2018 ein vier Monate alter Junge mit Hypothyreose erfolgreich mit einer rektalen Levothyroxin-Lösung behandelt werden. Aufgrund anatomischer Probleme im Gastrointestinaltrakt kam keine orale Gabe infrage; Arzneimittel zur parenteralen Applikation waren im Krankenhaus nicht verfügbar. Die Levothyroxin-Tablette wurde in 3 ml isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst und morgens mittels Rektalsonde als Bolus verabreicht, die danach mit 5 ml Wasser gespült wurde. Die Anfangsdosis betrug 5 µg/kg Körpergewicht, also 12,5 µg. Als sich nach einer Woche keine deutliche Besserung zeigte, wurde die Dosis auf 10 µg/kg erhöht, also auf 25 µg Levothyroxin. Nach nur sieben weiteren Tagen normalisierte sich der TSH-Spiegel von 34,45 mU/l vor der Behandlung auf 2,85 mU/l [35].

Die Applikation von Levothyroxin ist auch als Einlauf möglich, wenngleich für den Patienten Zäpfchen (oder andere Applikationswege) sicherlich angenehmer sind. Zur Vorbereitung auf die Operation einer malignen Magenaus-

gangsobstruktion, welche physiologische fT4-Spiegel erforderte, wurden in Jordanien hohe Dosen Levothyroxin in 500 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst und appliziert. Erst mit einer Dosis von 2000 µg (!) konnten zufriedenstellende fT4-Spiegel erzielt werden, TSH-Spiegel konnten aufgrund fehlender Laborausstattung nicht bestimmt werden [22]. Dies ist sicherlich eine ausgefallene Methode, könnte aber für Länder mit mangelhafter medizinischer Grundausstattung und unzureichender Verfügbarkeit von Arzneimitteln (wie der i. v.-Lösung) eine Option darstellen.

Die rektale Applikation von Levothyroxin in Form von Zäpfchen oder aufgelösten Tabletten ist also grundsätzlich möglich. Hier ist von einer erniedrigten Bioverfügbarkeit im Vergleich zur oralen Einnahme auszugehen, der Faktor 1,8 zur Dosisanpassung ist beschrieben. Levothyroxin ist zwar in Deutschland grundsätzlich als Rezeptursubstanz erhältlich, jedoch sind meist sehr geringe Einwaagen erforderlich. Eine Herstellung aus im Handel erhältlichen Levothyroxin-Tabletten erscheint daher sinnvoller und kann in einer Apotheke nach dem Münzel-Verfahren erfolgen. Diese Form der Applikation könnte v. a. im ambulanten Umfeld zur kurzzeitigen Behandlung sinnvoll sein, wobei dennoch regelmäßige TSH-Spiegel für die Dosisfindung bestimmt werden sollten.

Zusammenfassung

Die verschiedenen Applikationsformen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Führt eine orale Applikation der Tablette trotz guter Adhärenz des Patienten nicht zu zufriedenstellenden TSH-Spiegeln, stehen mit der Tropfenform und seit März 2021 mit der Weichgelatine-Kapsel Alternativen als Fertigarzneimittel zur Verfügung. Beide Arzneiformen können gemeinsam mit dem Frühstück sowie mit anderen, potenziell wechselwirkenden Nahrungs- und Arzneimitteln eingenommen werden. Bei Schluckstörungen kann man die Ap-

Tab. 1. Übersicht über die Applikationsformen

Was spricht gegen die Tablette?	Lösungsvorschläge und weitere Anmerkungen	
Schluckstörungen	Tablette in wenig Wasser suspendieren oder mit Apfelmus o. ä. verabreichen	Ebenfalls möglich: suspendierte Tablette mit Chiasamen/Flohsamenschalen andicken und sofort verabreichen
Sondengabe	Tablette in 10 ml Wasser suspendieren, Sonde mit 10 ml Wasser vorspülen, Suspension vollständig applizieren und mit 10 ml Wasser nachspülen, rasche Verabreichung der Suspension	Vorsicht bei enteraler Ernährung: ggf. Inkompatibilitäten, daher immer Gabe vor der enteralen Ernährung und nicht gleichzeitig!
Schlechte Compliance bei „30 min. vor dem Frühstück“	Aufklärung der Patienten über Notwendigkeit und Folgen	Bei Verbleiben im hypothyreoten Zustand: Wechsel auf Weichkapsel oder Tropfen
Schlechte Compliance der generellen täglichen Einnahme	1-mal wöchentliche Einnahme der Wochendosis (ggf. unter Aufsicht)	–
Malabsorptionsstörungen	1–2-mal/Woche s. c./i. v./i. m.-Injektion	rektale Applikation

plikation der Tablette etwas modifizieren (suspendieren in Wasser, andicken).

Bei fehlender Möglichkeit einer oralen bzw. enteralen Applikation kann die off Label erfolgende intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation der Injektionslösung ein- bis zweimal wöchentlich eine Alternative darstellen. Die rektale Applikation von Levothyroxin-Suppositorien, die als Rezeptur angefertigt werden müssen, oder einer Levothyroxin-Lösung könnte vor allem bei einer längeren Substitutionstherapie eine interessante Therapieoption sein.

Bei allen Formen der Rotation von oral auf einen anderen Applikationsweg sollten zu Beginn der Umstellung TSH/T4-Spiegel gemessen werden, um die Dosis gegebenenfalls anzupassen. Eine enge Überwachung der Patienten während der Umstellung und auch in regelmäßigen Abständen danach gehört zur „Good Clinical Practice“.

Interessenskonflikte

Für diese Übersichtsarbeit geben die beiden Autorinnen keine Interessenskonflikte an.

Danksagung

Ein Dankeschön geht an die Mitarbeiter des Zentrums für Palliativmedizin unter der Leitung von Dr. Constanze Rémi für die Unterstützung.

Levothyroxine – alternative forms and ways of application

Nearly 4 million patients are treated for hypothyroidism in Germany with levothyroxine. The most commonly used form for this purpose is the tablet, which has to be taken 30 minutes before breakfast. If taking it on an empty stomach leads to non-adherence or if oral intake is problematic due to dysphagia or malabsorption, other ways of application are at hand. This article informs about the different forms and ways of application available in Germany and also explains which ones are In- or Off-Label-Use. It describes this variety of approaches to serve as guidance in intricate situations and to therefore contribute to drug therapy safety and to adequate patient care.

Key words: Levothyroxine, oral intravenous, rectal, intramuscular, parenteral

Literatur

1. Gelbe Liste <https://www.gelbe-liste.de/lieferengpaesse/lieferengpass-l-thyroxin-henning-inject>; aufgerufen am 11.09.2021.
2. Anik A, Kersseboom S, Demir K, et al. Psychomotor retardation caused by a defective thyroid hormone transporter: report of two families with different MCT8 mutations. *Horm Res Paediatr* 2014;82:261–71.
3. Benveniste S, Papi G, Antonelli A. When thyroid hormone replacement is ineffective? *Curr Opin Endocrinol* 2013;20:467–77.
4. Bitterman W, Spencer R, Huizenga K, et al. Contact pH of rectal mucosa in humans and dogs. *Dis Colon Rectum* 1969;12:96–8.
5. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, et al. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:250–8.
6. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *New Engl J Med*. 2006;354:1787–95.
7. DEGAM. Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. www.degam-leitlinien.de; Schübel J et al.; 2016.

8. Dickerson RN, Maish GO, Minard G, et al. Clinical relevancy of the levothyroxine – continuous enteral nutrition interaction. *Nutr Clin Pract* 2010;25:646–52.
9. Friesema ECH, Jansen J, Jachtenberg J-W, et al. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 2008;22:1357–69.
10. Garayalde Gamboa MÁ, Saban M, Curriá MI. Treatment with intramuscular levothyroxine in refractory hypothyroidism. *European Thyroid Journal* 2019;8:319–23.
11. Groener JB, Lehnhoff D, Piel D, et al. Subcutaneous application of levothyroxine as successful treatment option in a patient with malabsorption. *Am J Clin Case Reports* 2013;14:48–51.
12. Hamada Y, Masuda K, Okubo M, et al. Pharmaceutical studies of levothyroxine sodium hydrate suppository provided as a hospital preparation. *Biol Pharm Bull* 2015;38:625–8.
13. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991;1:241–8.
14. Hays MT, McGuire RA. Distribution of subcutaneous thyroxine, triiodothyronine, and albumin in man: comparison with intravenous administration using a kinetic model. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1112–7.
15. Jayakumari C, Nair A, Puthiyaveetil Khadar J, et al. Efficacy and safety of once-weekly thyroxine for thyroxine-resistant hypothyroidism. *J Endocr Soc* 2019;3:2184–93.
16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670–751.
17. Kalathil D, Rajeev S, Chattington P. Hypothyroidism treated with intramuscular thyroxine injections. *Endocrine Abstracts* 2012;28:359.
18. Kashiwagura Y, Uchida S, Tanaka S, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of levothyroxine suppository in patients with hypothyroidism. *Biol Pharm Bull* 2014;37:666–70.
19. Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, et al. A case of refractory hypothyroidism due to poor compliance treated with the weekly intravenous and oral levothyroxine administration. *Case Reports in Endocrinology* 2019;2019:ID:5986014.
20. Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients; the 2019 italian survey. *Europ Thyroid Journal* 2020;9:25–31.
21. Nicoloff JT, Low JC, Dussault JH, et al. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. *J Clin Invest* 1972;51:473–83.
22. Obeidat KA, Saadeh NA, As'ad A, et al. Successful management of hypothyroidism in gastric outlet obstruction using levothyroxine rectal enemas: a case report. *Am J Clin Case Reports* 2018;19:903–5.
23. Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1301–6.
24. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption for oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:798–9.
25. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol* 2020;27:318–22.
26. Sanofi. Fachinformation L-Thyroxin Henning® inject. Stand 02/2021.
27. Sanofi. Fachinformation L-Thyroxin Henning® Tropfen. Stand 02/2021.
28. Schwabe U, Ludwig W-D. *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021.
29. Taylor PN, Tabasum A, Sanki G, et al. Weekly intramuscular injection of levothyroxine following myxoedema: a practical solution to an old crisis. *Case Reports in Endocrinology* 2015;2015:ID:169194.
30. Topf A, Pleininger T, Motloch L, et al. Subcutaneous administration of levothyroxine: a novel approach to refractory hypothyroidism – a review and a case report. *Arch Endocrinol Metab* 2021.
31. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine Reviews* 2018;40(1):118–36.
32. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977;26:1–8.
33. Wittmann J. Nicht nur für Zäpfchen: Hartfest ist eine variable Grundlage. *Dt Apotheker Zeitung* 2016;40:102ff.
34. Won CM. Kinetics of degradation of levothyroxine in aqueous solution and in solid state. *Pharm Res* 1992;9:131–7.
35. Ybarra M, dos Santos T, Pinheiro C, et al. Rectal levothyroxine for the treatment of hypothyroidism: a case study. *Pediatrics* 2018;142:e20173317.