

ORIGINALARBEIT

Randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie zur Bioverfügbarkeit von Levothyroxin

Arne Krehan¹, Manuela Dittmar^{1,2}, Andre Hoppen¹, Klaus Lichtwald¹, George J. Kahaly¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Fragestellung:** Synthetische Schilddrüsenhormonpräparate mit der Wirkstoffgruppe Levothyroxin-Natrium (LT₄) gelten als Mittel der Wahl bei der Substitutionstherapie jeder Form der Hypothyreose sowie bei der Mitbehandlung des euthyreoten Kropfes. Fallbeschreibungen aus der Literatur zufolge führte während der Therapie mit LT₄-Präparaten ein Präparatwechsel zur Stoffwechsellage. Zwei gängige LT₄-Präparate, L-Thyroxin Henning[®] 100 und Eferox[®] 100, wurden deshalb in dieser Studie an euthyreoten Probanden auf Unterschiede in ihrer Bioverfügbarkeit analysiert.

□ **Probanden und Methodik:** In einer randomisierten Doppelblindstudie nahmen 60 freiwillige euthyreote Probanden 2 Wochen lang täglich 1 Tbl. (100 µg) des entsprechenden Präparats im Kreuzversuch ein. Als Indikatoren für die Stoffwechselwirksamkeit der Präparate wurden Thyreotropin (TSH) und freies T₄ (fT₄) im Serum mittels immunologischer Tests bestimmt.

□ **Ergebnisse:** Bereits am 1. Tag nach Einnahme von L-Thyroxin Henning[®] wurde, im Vergleich zu Eferox[®], ein kontinuierlich höherer fT₄-Spiegel erreicht, der nach 8 Stunden deutlich zwischen beiden Präparaten differierte (p = 0,0004). Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve für fT₄ als Maß für die Bioverfügbarkeit der Präparate zeigte ebenfalls hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Präparaten. Die weitergehende Analyse der Einflussfaktoren Geschlecht und Gewicht ergab, dass die Bioverfügbarkeit bei Frauen niedriger als bei Männern war (p = 0,004) und dass die Bioverfügbarkeit mit steigendem Körpergewicht sank (p = 0,002). Nach 14-tägiger Verabreichung von L-Thyroxin Henning[®] und Eferox[®] nahm der TSH-Serumspiegel um 70% bzw. 56% ab. Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen wurden bei den Probanden nicht registriert.

□ **Schlussfolgerung:** L-Thyroxin Henning[®] 100 zeigte in dieser Studie eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit als Eferox[®] 100 (p = 0,001). Aufgrund unserer Ergebnisse erscheint es sinnvoll, im Fall eines Präparatwechsels während der Therapie regelmäßige Kontrollen des TSH- (ggf. fT₄-)Serumspiegels durchzuführen, um unerwünschten Stoffwechselveränderungen mit neuen Einstellungen der Dosis begegnen zu können.

Schlüsselwörter: Bioverfügbarkeit · Levothyroxin · Doppelblindstudie

Med Klin 2002;97:522–7.

DOI 10.1007/s00063-002-1190-4

Das synthetische Schilddrüsenhormonpräparat Levothyroxin-Natrium (LT₄) stellt nach wie vor, neben Kombinationspräparaten aus LT₄ und Jodid, das Mittel der Wahl bei der Substitutionstherapie jeder Form von Hypothyreose sowie zur Mitbehandlung des euthyreoten Kropfes, der in Jodmangelgebieten endemisch auftritt, dar [10, 12, 19, 29]. Es wird im Körper peripher zum aktiveren T₃ dejodiert und führt über seine Thyreotropin-(TSH-)suppressive Wirkung zur Reduktion des Schilddrüsenvolumens. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit genügt eine einmalige Tagesdosis, um einen konstanten Hormonspiegel einzustellen. Um einen ähnlich ausgeglichenen Hormonspiegel wie nach LT₄-Behandlung zu erhalten, erfordern exogen zugeführte T₃-Präparate aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit fünf bis sechs Dosen täglich, was die Compliance der Patienten erschwert. Entscheidend für eine wirksame Therapie mit LT₄-Präparaten sind eine gute intestinale Resorption der Präparate nach oraler Einnahme [23] und eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von Präparaten verschiedener Hersteller.

Auf dem Markt sind viele LT₄-Präparate zur oralen Therapie verfügbar. Ist während der Substitutionstherapie ein Präparatwechsel erforderlich, so ist eine ähnliche Bioverfügbarkeit von LT₄-Präparaten verschiedener Hersteller von entscheidender Bedeutung, um einer Stoffwechsellage durch Dosischwankungen vorzubeugen, wie sie von Dong & Brown [4] bei einer Patientin mit Schilddrüsenkarzinom beschrieben wurde. Bei der Patientin bestand unter LT₄-Behandlung mit einem Markenpräparat klinisch und laborchemisch eine euthyreote Stoffwechselfunktion. 3 Jahre später wurde bei der Patientin eine Hypothyreose festgestellt. Sie gab an, LT₄ regelmäßig in einer täglichen Dosis von 100 µg eingenommen zu haben, jedoch seit 1 Monat in Form eines Generikums. Das Ge-

¹ I. Medizinische Klinik und Poliklinik.

² Institut für Anthropologie, Fachbereich Biologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

samt-T₄ war von 10,1 auf 3,0 ng/dl gefallen und TSH von 1 auf 94 mU/l angestiegen. Anschließend wurde wieder das ursprüngliche LT₄-Präparat verabreicht, was zur völligen Normalisierung der Stoffwechsellage innerhalb kürzester Zeit führte [4]. Dieser Befund und ähnliche Beobachtungen waren deshalb Anlass, eine klinische Studie durchzuführen, mit dem Ziel, die Bioverfügbarkeit von zwei häufig verabreichten LT₄-Präparaten, L-Thyroxin Henning® 100 und Eferox® 100, zu vergleichen.

Probanden und Methodik

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive Doppelblindstudie im Kreuzversuch in der Medizinischen Klinik der Universität Mainz durchgeführt. An der Studie nahmen 60 gesunde, euthyreote Probanden im Alter zwischen 20 und 47 Jahren (Mittelwert: 26,1 Jahre), 29 Frauen und 31 Männer, teil. Die Gruppe setzte sich aus Medizinstudenten und Klinikangehörigen zusammen. Ihr mittleres Gewicht betrug 72,3 kg (51–99 kg). Tabelle 1 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Probanden erhielten nach Randomisierung in die Studiengruppen die zu untersuchenden und mit A bzw. B verblindeten Präparate im Kreuzversuch. Das eine Kollektiv erhielt zunächst L-Thyroxin Henning® 100 µg, dann Eferox® 100 µg (Fa. Hexal), das andere Kollektiv zunächst Eferox® und anschließend L-Thyroxin Henning®. Die Studiendauer betrug für jeden Probanden 8 Wochen, da die Probanden je 2 Wochen ein Präparat einnahmen, wo-

ABSTRACT

Randomized, Double-Blind Cross-Over Study of Levothyroxine Bioavailability

□ **Objective:** The synthetic thyroid hormone levothyroxine-sodium (LT₄) is still the treatment of choice to replace thyroid hormone deficiency in hypothyroidism, and for adjuvant treatment of euthyroid goiter. A change of LT₄ preparations during treatment may lead to major changes of thyroid hormone levels. In this study, we compared the bioavailability of two LT₄ preparations, L-Thyroxin Henning® 100 and Eferox® 100.

□ **Patients and Methods:** In a double-blind trial, 60 euthyroid volunteers were randomly assigned to two treatment groups. Over a period of 2 weeks, each group received 0.1 mg/d of the different preparations according to a "cross-over design". To monitor the efficacy of the different drugs, baseline serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (fT₄) levels were measured with the help of immunoenzyme tests.

□ **Results:** Compared to Eferox®, L-Thyroxin Henning® led to continuously higher fT₄ levels (p = 0.0004). The area under the concentration-time curve (AUC) of fT₄ also confirmed this highly significant difference. With respect to the influencing factors, a higher bioavailability in men compared to women (p = 0.004) was noted. Also, the increase of body weight was related to a lower bioavailability (p = 0.002). Regarding the baseline TSH serum levels, a reduction of 70% in the L-Thyroxin Henning® group versus only 56% in the Eferox® group was noted after a period of 14 days. Clinical symptoms of hyperthyroidism were not observed in the volunteers under both substances.

□ **Conclusion:** In this study, L-Thyroxin Henning® 100 showed a significantly higher bioavailability than Eferox® 100 (p = 0.001). According to these findings, we do recommend regular measurements of serum TSH and fT₄ levels when changing LT₄ preparations of different brands, to cope with metabolic decompensation by using a new LT₄ dosage.

Key Words: Bioavailability · Levothyroxine · Double-blind trial

Med Klin 2002;97:522–7.
DOI 10.1007/s00063-002-1190-4

bei zwischen den einzelnen Einnahmephasen eine 4-wöchige Auswaschphase lag. Die Präparate wurden jeweils 1/2

Stunde vor dem Frühstück mit einem Schluck Wasser eingenommen, um weitgehend zu verhindern, dass ihre Resorption durch eine Nahrungszufuhr beeinflusst wurde. Am 1. Tag von jedem Zyklus wurde vor der Medikamenteneinnahme um 08:00 Uhr eine präprandiale Blutentnahme durchgeführt. Weitere Blutentnahmen erfolgten um 09:00, 10:00, 11:00, 12:00, 14:00, 16:00 und 18:00 Uhr. Zusätzlich fanden am 2., 3., 8. und 15. Tag um 08:00 Uhr präprandiale Blutentnahmen statt. Morgens um 08:00 Uhr sowie am 1. Tag zusätzlich um 18:00 Uhr wurde jeweils Blut zur Messung der fT₄- und TSH-Werte abgenommen. Zur gemeinsamen Bestimmung der TSH- und fT₄-Werte wurden jeweils 7 ml venöses Vollblut entnommen. Zur alleinigen Bestimmung des fT₄ genügte die Entnahme von 4 ml venösem Vollblut.

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Keine schweren Vorerkrankungen	Chronische Krankheiten, welche Resorption, Metabolismus oder Ausscheidung eines Schilddrüsenhormonpräparats beeinflussen
Euthyreote Stoffwechsellage	Schwere chronische und terminale Erkrankungen
Keine morphologischen Auffälligkeiten der Schilddrüse im Ultraschall	Koronare Herzerkrankung
Alter: 18–50 Jahre	Einnahme von Medikamenten innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der Studie, die mit der zu untersuchenden Substanz interagieren
	Behandlung mit jodhaltigen Kontrastmitteln in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn
	Störungen im Tag-Nacht-Rhythmus (Schichtarbeit)
	Schwangerschaft
	Hypertonie (systolisch > 150 mmHg, diastolisch > 95 mmHg)
	Blutgerinnungsstörungen

ORIGINALARBEIT

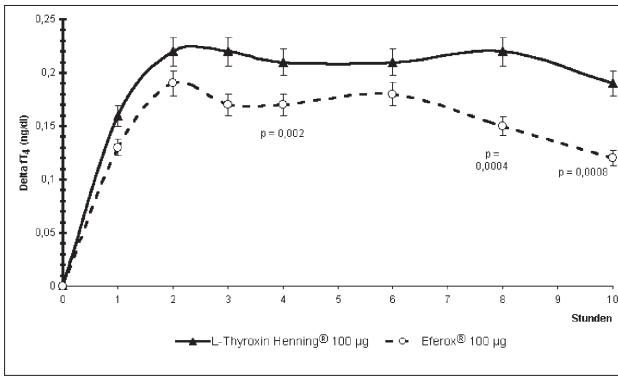


Abbildung 1. Verteilung der fT_4 -Differenz zum Basalwert (ΔfT_4) in den ersten 10 Stunden nach Tabletteneinnahme.

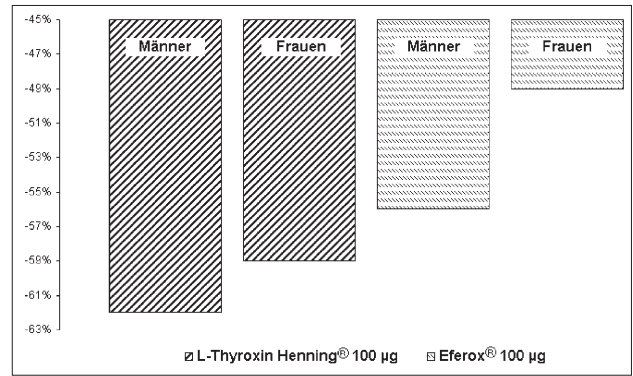


Abbildung 2. Geschlechtsunterschied in der prozentualen Abnahme des TSH-Basalwerts nach 14 Tagen.

Die Proben wurden mit einem vollautomatischen Random-Access-Analysensystem zur Durchführung immunologischer Tests im Routinelabor bestimmt (Elecys® 2010). Die Proben wurden nach dem ECLIA-Prinzip (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay) ausgewertet. Bei Analyten mit geringem Molekulargewicht (MG), wie fT_4 (MG 777 D), wurden kompetitive Tests angewendet. Bei Analyten mit einem höheren MG, wie z.B. TSH (MG 26000 D), wurden Sandwichtests eingesetzt. In diesem Test kommen zwei Anti-TSH-Antikörper zur Anwen-

dung. So kommt es zu einer homogenen Reaktion des Probenantigens (TSH) mit einem biotinylierten, monoklonalen TSH-spezifischen Antikörper (MAK 1) und einem Ruthenium-Komplex-markierten, monoklonalen TSH-spezifischen Antikörper (MAK 2) zu einem Sandwichkomplex. Danach erfolgt die Bindung des Immunkomplexes über Biotin an mit Streptavidin beschichtete paramagnetische Mikropartikel. Dieses Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle zur ECLIA-Messung überführt [25, 26].

Statistische Auswertung

Als Maß für die Bioverfügbarkeit der beiden Medikamente wurde die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC = „area under the serum concentration-time curve“) mit der Trapezmethode berechnet. Für fT_4 wurde der Verlauf der Serumkonzentration über 10 Stunden durch die AUC zusammengefasst. Zusätzlich wurde der Verlauf der Serumkonzentration des fT_4 über einen Zeitraum von 14 Tagen beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für TSH der Verlauf über 14 Tage durch die AUC zusammengefasst. Diese Daten wurden anschließend mittels varianzanalytischer Methoden ausgewertet.

Aus der Varianzanalyse wurden Kleinst-Quadrat-Mittelwerte (Least-Square-[LS-]Means) berechnet, die gegenüber einfachen Mittelwerten den Vorteil einer zusätzlichen Standardisierung haben. Für die LS-Means und ihre Differenzen zwischen beiden Medikamenten wurden 90%-Konfidenzintervalle (90%-CI) berechnet (-0,63; -0,22). Zur weiteren deskriptiven Analyse wurden einfache Mittelwerte (Mittel), Mediane, erstes (Q1) und drittes Quartil (Q3) sowie Minimal- (Min) und Maximalwert (Max) berechnet. Zur Beurteilung der Symmetrie der Verteilung wurde zusätzlich die Schiefe bestimmt. Mittels Varianzanalyse wurde der Einfluss verschiedener weiterer Variablen (u.a. Geschlecht, Alter und Körpergewicht) auf die AUC für fT_4 analysiert. In einer Zusatzauswertung erfolgte, nach Geschlechtern getrennt, ein Vergleich der Medikamente. Neben der AUC wurden in einer weiteren eingehenden Analyse auch die fT_4 - und TSH-Differenzen zum Basalwert analysiert.

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des fT_4 -Werts im Serum, aufgetragen über die Zeit am 1. Tag der Studie. Nach Einnahme von L-Thyroxin Henning® wurde im Vergleich zu Eferox® ein kontinuierlich höherer fT_4 -Spiegel erreicht, der bereits nach 4 Stunden einen deutlichen Unterschied aufwies. Der mittlere Ausgangswert von fT_4 betrug für L-Thyroxin Henning® 1,33 ng/dl und für Eferox® 1,30 ng/dl. Nach 4 Stunden war der mittlere fT_4 -Wert für L-Thyroxin Henning® auf

Tabelle 2. Verteilung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für fT_4 (ng/dl) nach 10 Stunden in Abhängigkeit vom Medikament.

	L-Thyroxin Henning®	Eferox®
Mittelwert	1,92	1,52
Schiefe	1,15	0,09
Standardfehler	0,12	0,09
Maximum	4,87	3,17
Drittes Quartil	2,25	1,99
Median	1,79	1,51
Erstes Quartil	1,38	1,03
Minimum	-0,12	-0,32

Medikament	LS-Means	Standardfehler	p	90%-CI
Eferox®	1,63	0,10	0,0001	1,47; 1,80
L-Thyroxin Henning®	2,06	0,12	0,0001	1,87; 2,26

Tabelle 3. Least-Square-(LS-)Means der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für fT_4 (ng/dl) in Abhängigkeit vom Medikament. CI: Konfidenzintervall.

1,54 ng/dl und für Eferox[®] auf 1,47 ng/dl gestiegen. Tabelle 2 beschreibt für beide Medikamente die statistischen Kennwerte der AUC für fT₄. L-Thyroxin Henning[®] weist im Mittel deutlich höhere Werte auf als Eferox[®]. In beiden Gruppen kann von einer annähernd symmetrischen Verteilung ausgegangen werden (Schiefe nahe 0). Der konstante unterschiedliche Medikamenteneffekt lässt sich innerhalb der jeweiligen Gruppe mit Hilfe der LS-Means genau darstellen (Tabelle 3). Ein Vergleich der AUC-LS-Means für fT₄ der beiden Medikamente lässt einen deutlichen Unterschied zwischen Eferox[®] und L-Thyroxin Henning[®] erkennen (p = 0,001). Für L-Thyroxin Henning[®] beträgt das 90%-CI –31%; –11%, so dass gemäß der ±20%-Regel keine Äquivalenz nachgewiesen werden kann. Den Effekt verschiedener Einflussfaktoren (Medikamententyp, Zeit, Geschlecht, Gewicht und Alter) auf die AUC von fT₄ zeigt Tabelle 4. Die Befunde einer weiteren Analyse der Einflussfaktoren Geschlecht, Gewicht und Alter enthält Tabelle 5. Danach haben Frauen im Durchschnitt eine signifikant niedrigere AUC für fT₄ als Männer, und mit dem Anstieg des Körpergewichts geht eine geringere AUC für fT₄ einher. Außerdem erhöht sich die AUC für fT₄ mit zunehmendem Alter signifikant. Betrachtet man

den TSH-Serumspiegel, so zeigt sich bei beiden Medikamenten eine TSH-Reduktion, die nach 14 Tagen deutliche Unterschiede aufweist. Der basale TSH-Wert betrug für L-Thyroxin Henning[®] 1,60 mU/l (Männer) bzw. 2,09 mU/l (Frauen). Die entsprechenden Werte für Eferox[®] waren 1,66 mU/l (Männer) und 2,02 mU/l (Frauen). Nach 14 Tagen waren die TSH-Werte für L-Thyroxin Henning[®] auf 0,65 mU/l (Männer) bzw. 0,79 mU/l (Frauen) und für Eferox[®] auf 0,85 mU/l (Männer) bzw. 0,88 mU/l (Frauen) gesunken. So betrug diese Abnahme nach Einnahme von L-Thyroxin Henning[®] 70%, nach Einnahme von Eferox[®] dagegen nur 56%. Ferner nahm der basale TSH-Wert bei weiblichen Probanden wesentlich stärker ab als bei männlichen (Abbildung 2). Unter beiden Präparaten und in beiden Therapiephasen traten bei den Probanden keine Symptome im Sinne einer hyperthyreoten Stoffwechsellage auf. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen im Sinne einer Tablettenüberdosierung wurden von den Probanden verneint.

DISKUSSION

Zu Bioverfügbarkeitsprüfungen bietet sich im Fall des LT₄ die einzigartige Möglichkeit, durch Messung des TSH im Serum direkt das Erfolgsorgan Hypophyse als Indikator für die Wirksamkeit heranzuziehen. Bei nichtsuppressiven Dosierungen kann bei standardisierten Einnahme- und Versuchsbedingungen die Höhe des vom fT₄ gesteuerten TSH Auskunft über die Bioverfügbarkeit von Vergleichspräparaten geben. Sowohl durch LT₄ als auch durch Jodid lässt sich eine Reduktion des Schilddrüsenvolumens bei Patienten mit endemischer Struma erreichen [1, 6, 7, 14–20]. Kreißl et al. führten ei-

ne Studie durch [22], in der sie 44 Patientinnen mit euthyreoter Struma 3 Monate lang entweder eine Kombination aus 100 µg LT₄ + 100 µg Jodid (Gruppe A) oder 75 µg LT₄ + 150 µg Jodid (Gruppe B) gaben. Beide Kombinationspräparate führten zu einer vergleichbaren Volumenreduktion der Schilddrüse ohne Veränderung der intrathyreoidalen Jodkonzentration. Gruppe A unterlag nach Therapie einer signifikant höheren TSH-Suppression und während der Nachbeobachtungsphase einem erheblich höheren TSH-Anstieg als Gruppe B. Die Kombination aus 75 µg LT₄ + 150 µg Jodid erscheint aufgrund des geringeren posttherapeutischen TSH-Anstiegs von Vorteil im Hinblick auf die Rezidivquote. Im Gegensatz zum Studiendesign von Kreißl et al., die nur Frauen einbezogen, nahmen an unserer Studie neben 29 Frauen auch 31 Männer teil. Dabei ergab sich für Männer eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit als für Frauen, so dass zu eruieren bleibt, ob die Ergebnisse von Kreißl et al. ohne weiteres auf Männer übertragbar sind.

Die Ergebnisse unserer Studie erbrachten einen kontinuierlich höheren fT₄-Serumspiegel nach Einnahme von L-Thyroxin Henning[®] im Vergleich zu Eferox[®]. In einer anderen Crossover-Studie [23] wurde ebenfalls die Bioverfügbarkeit verschiedener LT₄-Präparate (Levoxine[®], Synthroid[®] und zwei Generika) verglichen. Dazu nahmen 24 hypothyreote Patienten jeweils 6 Wochen lang jedes der Präparate in ihrer gewohnten Substitutionsdosis von entweder 100 µg oder 150 µg ein. Obwohl sich statistisch nach den fT₄-Werten eine Bioäquivalenz ergab, zeigten sich jedoch klinisch bei einzelnen Probanden Unterschiede im Therapieerfolg. Die Autoren postulierten daher, dass beim Medikamentenwechsel während der Therapie neue Präparate vorsichtig titrierend unter engmaschiger Kontrolle verabreicht werden sollten. In einer weiteren Studie von Dong et al. [5] nahmen 22 hypothyreote Patientinnen ebenfalls vier verschiedene LT₄-Präparate ein (zwei Generika sowie Synthroid[®] und Levoxine[®]). Das Studiendesign entsprach mit zwei Ausnahmen dem unserer Studie. Es wurde einfachblind und mit einem Drittel der Anzahl unserer Probanden durchgeführt. Wie in

Tabelle 4. Einflussfaktoren auf die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für fT₄ (ng/dl).

Einflussgröße	p
Medikament	0,002
Zeit (Stunden)	0,002
Geschlecht	0,004
Gewicht (kg)	0,002
Alter (Jahre)	0,001

Effekt	LS-Mean	Standardfehler	90%-CI
Männer	1,97	0,11	1,80; 2,15
Frauen	1,59	0,08	1,45; 1,73
50–59 kg	2,06	0,14	1,82; 2,30
60–69 kg	1,87	0,11	1,68; 2,06
70–79 kg	1,72	0,13	1,50; 1,95
80–100 kg	1,47	0,09	1,32; 1,63
≤ 28 Jahre	1,62	0,06	1,52; 1,72
> 28 Jahre	1,94	0,12	1,73; 2,15

Tabelle 5. Least-Square-(LS-)Means der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für fT₄ (ng/dl) in Abhängigkeit von Geschlecht, Körpergewicht und Alter. CI: Konfidenzintervall.

ORIGINALARBEIT

unserer Studie war auch bei Dong et al. ein Unterschied zwischen den untersuchten Präparaten ersichtlich, der sich aber im Gegensatz zu unseren Ergebnissen als statistisch nicht signifikant erwies. In Deutschland verglichen Schmitz & Hotze L-Thyroxin Henning[®], Euthyrox[®] und Thevier[®] auf ihre Bioverfügbarkeit [27]. Dazu erhielten 30 Probanden eine Einzeldosis des jeweiligen Medikaments von 30 Tbl. zu je 100 µg LT₄ (kumulative Dosis: 3 mg). Die gewonnenen Ergebnisse ließen keine signifikanten Unterschiede in der Resorption und der stoffwechselrelevanten Wirksamkeit der LT₄-Präparate erkennen.

Bei Bioverfügbarkeitsprüfungen von LT₄-Präparaten stellt sich bei der Analyse der fT₄-Serumspiegel das Problem, dass nicht zwischen exogenem zugeführtem und endogenem produziertem T₄ unterschieden werden kann. Deininger et al. versuchten diesem Problem zu begegnen, indem sie sechs freiwilligen, euthyreoten Strumapatienten im Crossover-Design entweder mit radioaktivem Jod hergestelltem Euthyrox[®] 100-Tabletten oral oder mit radioaktivem Jod markierte LT₄-Lösung i.v. applizierten. Dadurch konnten sie das exogene vom endogenen Hormon unterscheiden, indem sie die Veränderung der Radioaktivität im Serum über 10 Tage beobachteten. Das LT₄ der Euthyrox[®] 100-Tabletten war zu 79,6% bioverfügbar [3]. Die von Deininger et al. angewandte Methode liefert zwar gute Ergebnisse, da sie nur das applizierte Hormon misst, jedoch sind radioaktivitätsbezogene Untersuchungen in Deutschland aus ethischen Gründen nicht mehr zugelassen. Im Vergleich dazu demonstrierten Heintz et al. in einer Studie zur Bioverfügbarkeit von LT₄-Präparaten, dass auch ohne Radioaktivität nur das applizierte Hormon im Serum bestimmbar ist [13]. Dazu gaben sie 30 total thyreoidektomierten Probanden zwei verschiedene LT₄-Präparate im Crossover-Design. Das Studiendesign entsprach, abgesehen vom Probandenkollektiv, weitgehend dem unsrigen. Der Vorteil von Bioverfügbarkeitsprüfungen an athyreoten Patienten ist nicht nur die Bestimmbarkeit der Serumkonzentration des exogenen Hormons. Es ist außerdem anzunehmen, dass dieses Patientenkollektiv

hinsichtlich einer regelmäßigen Tabletteneinnahme als hoch motiviert einzustufen ist. In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Resorption von LT₄-Präparaten hängt von der Nahrungsaufnahme ab. Um diesen Störfaktor auszuschalten, gaben Trantow et al. ihren Probanden standardisierte Mahlzeiten. Bei den zwölf gesunden männlichen Probanden, die täglich 200 µg des jeweiligen Präparats einnahmen, beobachteten sie einen signifikanten fT₄-Anstieg mit einem Maximum bei 3 Stunden [28]. Auch wir stellten solch einen maximalen fT₄-Anstieg nach 3–4 Stunden fest, wobei unsere Probanden ihre Medikation 1/2 Stunde vor dem Frühstück einnahmen. Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse beider Studien stellt sich daher die Frage, ob standardisierte Mahlzeiten einen Vorteil bei Bioverfügbarkeitsstudien mit LT₄-Präparaten bieten. Midgley et al. analysierten Daten aus neun europäischen Ländern bezüglich der fT₄-Werte von nicht therapierten Probanden und Patienten unter oraler LT₄-Medikation [24]. Aus allen Untersuchungen war ersichtlich, dass im Vergleich zum nicht therapierten Kollektiv der fT₄-Bereich unter LT₄-Medikation in der Symmetrie verändert, zu höheren Werten verschoben und breiter gestreut, erschien. Diese Streuung der Ergebnisse könnte daran liegen, dass in multizentrischen Studien nur schwer Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit erreicht werden. Der Vorteil solcher Studien besteht darin, dass insbesondere bei der Untersuchung seltenerer Krankheiten in kurzer Zeit viele Patienten rekrutiert werden können [11]. Bei einer Bioverfügbarkeitsstudie mit LT₄-Präparaten liefert sie unserer Meinung nach keinen Vorteil.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in unserer Doppelblindstudie, im Gegensatz zu den meisten hier diskutierten Veröffentlichungen, ein signifikanter Unterschied zwischen zwei auf dem Markt befindlichen LT₄-Präparaten festgestellt werden konnte. L-Thyroxin Henning[®] 100 zeigte im Vergleich zu Eferox[®] 100 eine deutlich höhere Resorption vor Erreichen eines Gleichgewichts. Langfristig kam es zu einer höheren prozentualen Abnahme

des basalen TSH-Spiegels unter Gabe von L-Thyroxin Henning[®] im Vergleich zu Eferox[®]. Daraus lässt sich folgern, dass die Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin Henning[®] 100 in dieser Studie höher als die von Eferox[®] 100 war. Diese im Gegensatz zu vielen anderen Studien festgestellten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der Präparate Eferox[®] und L-Thyroxin Henning[®] lassen sich auf eine elaborierte Versuchsplanung mit großer Fallzahl, doppelter Verblindung und adäquaten statistischen Analyseverfahren zurückführen. Die beobachteten Unterschiede sind dadurch zu erklären, dass die beiden Präparate zwar den gleichen Wirkstoff Levothyroxin enthalten, sich jedoch in der Zusammensetzung ihrer Begleitstoffe quantitativ unterscheiden. Begleitstoffe können die Pharmakokinetik eines Präparats beeinflussen und sich somit auf Resorption, Verteilung und Elimination der Wirkstoffe auswirken. Dies kann die Bioverfügbarkeit des therapeutisch wirksamen Anteils eines Präparats, im vorliegenden Fall Levothyroxin, beeinflussen. Die klinische Bedeutung unserer Befunde ist darin zu sehen, dass im Langzeiteffekt durchaus unterschiedliche TSH-Spiegel registriert werden können. Dies ist in besonderen Situationen als kritisch anzusehen, vor allem bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, Schwangerschaft, Stillzeit und Patienten mit Östrogeneinnahme. Daraus ist zu schließen, dass bei Patienten im Fall eines Präparatwechsels während der Therapie regelmäßige Kontrollen des TSH- (ggf. fT₄) Serumspiegels durchzuführen sind, um eventuellen unerwünschten Stoffwechselveränderungen mit neuen Einstellungen der Dosis begegnen zu können. Es bleibt anzumerken, dass die von uns gewonnenen Ergebnisse für euthyreote Probanden gelten. Wir empfehlen deshalb, ähnliche Studien an hypothyreoten Probanden unter den von uns gewählten Bedingungen durchzuführen, wobei auch über eine Verlängerung der Einnahmephase nachgedacht werden sollte, um den Bedingungen der klinischen Anwendung Rechnung zu tragen und um letztendlich Rückschlüsse auf klinische und laborchemische Veränderungen infolge eines Präparatwechsel ziehen zu können.

Danksagung

Wir danken Herrn Dipl.-Stat. Dr. Gerd Rippin (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz) für die exzellente statistische Beratung. Die Arbeit enthält Ergebnisse aus den Dissertationen von G. Eisel, S. Horch, A. Hoppen und A. Krehan.

Diese Studie wurde mit finanzieller Unterstützung der Fa. Henning Berlin Sano-Synthelabo Gruppe durchgeführt.

Literatur

1. Bottermann P. Strumatherapie mit Schilddrüsenhormonen oder Jodid? *Inn Med* 1990;17:59–62.
2. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:1338–40.
3. Deininger HK, Pabst J, Leopold G. Untersuchungen der absoluten Bioäquivalenz von L-Thyroxin aus Euthyrox[®] 100-Tabletten. *Nuc Compact* 1980;11:203–7.
4. Dong BJ, Brown CH. Hypothyroidism resulting from generic levothyroxine failure. *J Am Board Fam Pract* 1991;4:167–70.
5. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, Greenspan FS. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997;277:1205–13.
6. Eienkel D, Bauch KH, Benker G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:301–6.
7. Förster G, Hansen C, Mörsch F, Al-Hakim K, Beyer J, Kahaly G. Bioäquivalenz eines Kombinationspräparats aus Levothyroxin und Jodid im Vergleich zum Monopräparat Levothyroxin. *Med Klin* 1998;93:401–6.
8. Förster G, Krummenauer F, Hansen C, Beyer J, Kahaly G. Individuell dosiertes Levothyroxin mit 150 µg Jodid versus 100 µg Levothyroxin kombiniert mit 100 µg Jodid. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:685–9.
9. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademie Verlag, 1996:571.
10. Gärtner R, Bechtner G, Rafferteder M, Greil W. Comparison of urinary iodine excretion and thyroid volume in students with or without constant iodized salt intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:43–5.
11. Gaus W, Hingst V, Mattern R, Reinhardt G, Seidel HJ, Sonntag H-G. Ökologisches Stoffgebiet, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1999:99.
12. Hampel R, Kühlberg T, Klein K. Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen. *Med Klin* 1995;90:324–29.
13. Heintz P, Ehrenheimer C, Schober O. Therapeutische Äquivalenz zweier Levothyroxin-Präparate – ein Vergleich anhand der Therapie athyreoter Patienten. Henning Symposium, Stuttgart: Thieme, 1989:402–9.
14. Herrath D, Ludwig W-D. L-Thyroxin oder Jodid zur Strumatherapie? *Der Arzneimittelbrief* 1997;4:25–8.
15. Hintze G, Emrich D, Köbberling J. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 1989;19:527–34.
16. Hotze A, Bockisch A, Briele B, Horst M, Ruhlmann J, Biersack HJ. Therapie der Jodmangelstruma mit Levothyroxin und einer Kombination aus Jodid und Levothyroxin. *Nuc Compact* 1989;20:166–70.
17. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;12:4049–53.
18. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139:290–7.
19. Kahaly GJ, Förster G, Antunes C, Martin C, Beyer J, Rippin G. Jodversorgung Jugendlicher in Rheinhessen. *Arztebl Rheinland-Pfalz* 2001;1:19–21.
20. Kahaly GJ, Mihaljevic M, Beyer J, Krause U. Thyroxin vs Jod und Thyroxin. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:59–64.
21. Koutras DA, Karaikos KS, Piperinos GD, et al. Treatment of endemic goitre with iodine and thyroid hormones, alone or in combination. *Endocrinol Exp* 1986;20:57–65.
22. Kreißl M, Tiemann M, Hänscheid H, Rendl J, Reiners C. Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Jodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:227–31.
23. Mayor GH, Orlando T, Kurz NM. Limitations of levothyroxine bioequivalence evaluation: analysis of an attempted study. *Am J Ther* 1995;2:417–32.
24. Midgley JEM, Wilkins TA, Giles AF. Freies Thyroxin im Serum bei thyroxintherapierten Patienten. *Nuc Compact* 1981;12:106–10.
25. Roche Diagnostics. Produktinformation Elecsys[®] fT₄. Best.-Nr. 1 731 297.
26. Roche Diagnostics. Produktinformation Elecsys[®] TSH. Best.-Nr. 1 731 495.
27. Schmitz R, Hotze LA. Untersuchungen zur relativen Bioäquivalenz reiner L-Thyroxin-Präparate. *Nuc Compact* 1982;13:34.
28. Trantow TR, Herzog L, Gegenheimer P, Lücken W. A new method for the determination of the bioavailability of thyroid hormone preparations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994;16:133–40.
29. Wenzel KW. Optimierung der Behandlung mit Levothyroxin. Dosisabhängigkeit von vorhandener Parenchymmasse, Alter, Körpergewicht und Nüchternnahrung. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:1356–62.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. George J. Kahaly
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum
der Johannes Gutenberg-Universität
55101 Mainz
Telefon (+49/6131) 17-2831
Fax -6619
E-Mail: gkahaly@mail.uni-mainz.de