



universität
wien

MASTER THESIS | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Analyse der Arzneimitteltherapiesicherheit von Levothyroxin
Interaktionspotential von Medikamenten und Lebensmitteln mit Levothyroxin und
deren klinische Relevanz - eine Literaturarbeit

verfasst von | submitted by

Mag. pharm. Sofie Karoline Oberndorfer BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (Continuing Education) (MSc (CE))

Wien | Vienna, 2026

Studienkennzahl lt. Studienblatt |
Degree programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 999 035

Universitätslehrgang lt. Studienblatt |
Postgraduate programme as it appears on the
student record sheet:

Klinische Pharmazie

Betreut von | Supervisor:

Mag. Mag. Dr. Irene Maria Lagoja Privatdoz.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken (dazu zählen auch Internetquellen) entnommen sind, wurden unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Masterarbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meiner Betreuerin Priv.Doz. MMag.pharm. Dr. Irene Lagoja, aHPh, akad. HCM einen besonderen Dank für die Offenheit und geteilte Begeisterung, dieses Projekt zu starten. Darüber hinaus möchte ich ihr für Ihre Unterstützung und konstruktive Kritik, die mir beim Verfassen der Arbeit sehr geholfen haben, bedanken.

Ich möchte mich bei meiner Familie bedanken, die mich stets unterstützt und Verständnis gezeigt hat. Ein besonderes Dankeschön gilt Caroline Frauendorfer, die meine Projekte von Anfang bis Ende sowohl als Mutter als auch als Arbeitgeberin vollständig unterstützt und an mich geglaubt hat.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Partner, Severin, danken, der mir in den letzten Jahren eine große Stütze war und an meinen Erfolg nie gezweifelt hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Einnahme von Levothyroxin (LT4) ist weit verbreitet und erfolgt in der Regel lebenslang. LT4 besitzt eine geringe therapeutische Breite und weist ein hohes Interaktionspotential mit zahlreichen Arzneimitteln und Lebensmitteln, was ein potentielles Risiko für die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) darstellt.

Ziel: Ziel dieser Arbeit ist eine systematische Übersicht und Bewertung der aktuellen Studienlage zu den möglichen Interaktionen zwischen LT4 und Arzneimitteln als auch Lebensmitteln. Dabei stehen die klinische Relevanz sowie die Qualität der verfügbaren Daten im Vordergrund. Darüber hinaus sollen praxisrelevante Empfehlungen abgeleitet werden, um die AMTS zu fördern.

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed/MEDLINE und Cochrane Library durchgeführt. Studien aus dem Zeitraum 2020 bis 2025 wurden anhand Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und abhängig vom Studientyp mit geeigneten Bewertungsinstrumenten beurteilt. Ergänzend wurde eine Patient:inneninformationsbroschüre erstellt, welche die Ergebnisse der Arbeit verständlich und anwenderfreundlich beschreiben soll.

Ergebnisse: Insgesamt wurden dreizehn Studien in die Arbeit eingeschlossen. Es zeigten sich klinisch relevante Interaktionen zwischen LT4 und Eisen- und Calciumsupplemente, Protonenpumpen-Inhibitoren, Semaglutid, Hormonpräparaten. Zusätzlich wurden Interaktionen mit Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und Getränken beschrieben. Die zugrunde liegenden Mechanismen umfassen unter anderem Malabsorption durch Komplexbildung, Veränderungen des gastralen pH-Werts, Veränderungen im Metabolismus von LT4, sowie Störungen der peripheren Konversion von T4 zu T3. Als mögliche Lösungsansätze wurden Dosisanpassungen, Einnahmeabstände, engmaschiges Monitoring sowie der Wechsel oder das Absetzen der interagierenden Substanz beschrieben. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war heterogen und überwiegend moderat.

Fazit: Zahlreiche Arzneimittel und Lebensmittel können die Wirksamkeit von LT4 beeinflussen. Ein erhöhtes Bewusstsein von Ärzt:innen und Apotheker:innen für potentielle Interaktionen ist daher essentiell, um die AMTS zu verbessern. Die entwickelte Patient:inneninformationsbroschüre kann hierbei eine unterstützende Rolle einnehmen. Weitere gut konzipierte Studien sind notwendig, um Interaktionsmechanismen und deren klinische Relevanz besser zu verstehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ziel der Arbeit	1
1.2	Einführung.....	2
1.2.1	Physiologie der Schilddrüse	2
1.2.2	Wirkung der Schilddrüsenhormone	3
1.2.3	Hypothyreose	4
1.2.3.1	Therapie.....	6
1.2.4	Levothyroxin	8
1.2.4.1	Pharmakokinetik.....	9
1.2.4.2	Kontraindikationen und Warnhinweise.....	10
1.2.4.3	Unerwünschte Wirkungen.....	10
1.2.4.4	Arzneimittelinteraktionen.....	11
2	Methoden und Durchführung.....	12
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.2	Informationsquellen	13
2.3	Suchstrategie	13
2.4	Auswahlverfahren	14
2.5	Datenverwaltung	15
2.6	Datenerfassungsprozess	15
2.7	Datenelemente	17
2.8	Qualitätsbewertung.....	17
2.9	Datenverarbeitung	20
2.10	Ethische Überlegungen	20
2.11	Hilfsmittel.....	20
2.12	Erstellung einer Patient:inneninformationsbroschüre	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Arzneimittelinteraktionen mit Levothyroxin	22
3.1.1	Komplexbildung mit LT4.....	22
3.1.1.1	Calciumpräparate	22
3.1.1.2	Eisenpräparate	23
3.1.1.3	Basische Antazida	23
3.1.1.4	Sucralfat	23
3.1.1.5	Gallensäurebinder.....	23
3.1.1.6	Orlistat.....	24
3.1.1.7	Simethicon.....	24
3.1.1.8	Kaliumbinder.....	24

3.1.1.9	Phosphatbinder	24
3.1.2	Veränderungen des Magen pH-Werts	24
3.1.2.1	Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	25
3.1.2.2	H2-Blocker	25
3.1.3	Veränderung im Metabolismus	26
3.1.3.1	Statine	26
3.1.3.2	Antiinfektiva	26
3.1.3.3	Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren.....	27
3.1.3.4	Progesteron Rezeptor Antagonist	27
3.1.3.5	Sexualhormone	27
3.1.3.6	Protease-Inhibitoren.....	28
3.1.3.7	Tyrosinkinase-Inhibitoren	28
3.1.3.8	Capecitabin	29
3.1.3.9	Antikonvulsiva.....	29
3.1.3.10	Glucagon-like-peptide (GLP-1) Analoga	29
3.1.3.11	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer	30
3.1.3.12	Antiarrhythmika.....	30
3.1.3.13	Metformin.....	30
3.1.4	Sonstige	31
3.2	Lebensmittelinteraktionen mit Levothyroxin	32
3.2.1	Interaktionen zwischen Nahrungsmittel und Levothyroxin	32
3.2.1.1	Enterale Ernährung	32
3.2.1.2	Ballaststoffe	33
3.2.1.3	Sojaprodukte	33
3.2.1.4	Papaya.....	33
3.2.1.5	Proteine	34
3.2.2	Interaktionen zwischen Nahrungsergänzungsmittel und Levothyroxin	34
3.2.2.1	Chrompicolinat	34
3.2.2.2	Vitamin C	34
3.2.2.3	Kurkuminextrakt.....	34
3.2.3	Interaktionen zwischen Getränken und Levothyroxin.....	35
3.2.3.1	Kaffee	35
3.2.3.2	Milch.....	35
3.2.3.3	Grapefruitsaft.....	35
3.2.3.4	Tee	36
4	Diskussion und Ausblick.....	37
4.1	Ausblick.....	40
5	Akronyme und Abkürzungen	41

6	Abbildungsverzeichnis.....	43
7	Tabellenverzeichnis	44
8	Literaturverzeichnis	45
9	Anhang.....	49
9.1	Anhang 1: Patient:inneninformationsbroschüre	49

1 Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Masterarbeit ist eine systematische Bewertung der aktuellen Studienlage zu möglichen Interaktionen von Wirkstoffen (Medikamenten) und Lebensmitteln. Die Arbeit soll einen strukturierten Überblick über die derzeitige Evidenzlage geben, die Relevanz der beschriebenen Interaktionen einschätzen und daraus Implikationen für die klinische Praxis ableiten.

Ausgehend von diesen Zielsetzungen ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1. Welche Arzneimittel-, Lebensmittel- und Nahrungsergänzungsmittel-Interaktionen mit Levothyroxin (LT4) sind in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben und sind diese signifikant?
2. Welche pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Mechanismen liegen diesen Interaktionen zugrunde?
3. Welche evidenzbasierten Empfehlungen lassen sich aus den vorliegenden Daten für das klinische Vorgehen ableiten, insbesondere im Hinblick auf Einnahmeabstände, Dosisanpassungen oder alternative Darreichungsformen?

Darüber hinaus sollen die gewonnenen Erkenntnisse in Form einer patient:innenorientierten Informationsbroschüre aufbereitet werden, um eine evidenzbasierte und praxisnahe Unterstützung für die sichere Anwendung von LT4 bereitzustellen.

1.2 Einführung

1.2.1 Physiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse zählt zu den größten endokrinen Drüsen des menschlichen Körpers und sezerniert die beiden Hormone Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Etwa 93 % der von der Schilddrüse freigesetzten metabolisch aktiven Hormone entfallen auf T₄, während nur rund 7 % T₃ sind. T₄ und T₃ unterscheiden sich insbesondere in ihrer Wirksamkeit und Halbwertszeit. T₃ ist etwa viermal potenter als T₄, liegt jedoch in geringerer Konzentration und kürzerer Zeitspanne im Blut vor.^{1,2}

Die Schilddrüse benötigt jährlich ~ 50 mg Iod, entsprechend etwa 1 mg pro Woche, für die Synthese von Schilddrüsenhormonen. Das Iodid wird über einen Natrium-Iodid-Symporter in die Schilddrüsenzellen aufgenommen. In der Zelle wird Iodid an Tyrosinreste des Proteins Thyreoglobulin gebunden. Über mehrere biochemische Reaktionsschritte werden T₃ und T₄ synthetisiert und gespeichert.^{1,2}

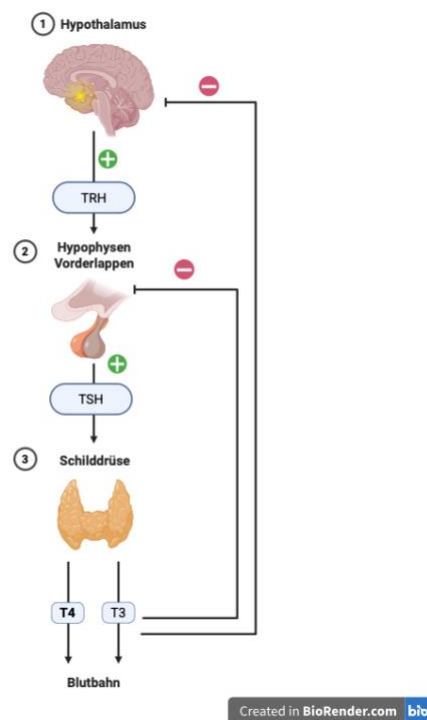


Abbildung 1: Regelmechanismus der Schilddrüse. Der Hypothalamus setzt Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) frei, welches im Hypophysenvorderlappen die Sekretion von Thyreotropin (TSH) induziert. TSH stimuliert wiederum die Freisetzung von T₃ und T₄ aus der Schilddrüse in die Peripherie. T₃ und T₄ hemmen wiederum die Ausschüttung von TRH und TSH.² TRH: Thyrotropin-Releasing Hormon, TSH: Thyreotropin, T₃: Triiodothyronin, T₄: Thyroxin. Erstellt mit <https://BioRender.com> (02.07.2025)

Die Sekretion der Schilddrüsenhormone wird über einen negativen Rückkopplungsmechanismus reguliert (siehe Abbildung 1). Dabei beeinflussen die Konzentrationen von ungebundenem T₃ und T₄ im Blut die Ausschüttung von TRH und

TSH. Auf diese Weise wird der Schilddrüsenhormonspiegel im physiologischen Bereich gehalten und Abweichungen durch Anpassung der TRH- und TSH-Freisetzung kompensiert.²

1.2.2 Wirkung der Schilddrüsenhormone

Im peripheren Blutkreislauf sind die Schilddrüsenhormone T3 und T4 größtenteils an Plasmaproteine, vor allem an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), gebunden. Lediglich ein sehr kleiner Anteil zirkuliert in freier Form: freies T4 (fT4) macht etwa 0,5 % und freies T3 (fT3) rund 5 % der Gesamtkonzentration aus.² T4 wirkt als Prohormon und wird durch Deiodasen in die wirksamere Form T3 und inaktive Form reverse T3 (rT3) umgewandelt (siehe 1.3.2.1).¹

T3 und T4 beeinflussen nahezu alle Gewebe des menschlichen Körpers, indem sie die metabolische Aktivität steigern. Sie fördern den Stoffwechsel von Kohlenhydraten und Fetten und wirken sich dadurch auf das Körpergewicht aus. Darüber hinaus steigern sie den kardialen Auswurf und erhöhen die Herzfrequenz durch gesteigerte myokardiale Erregbarkeit. Auch die gastrointestinale Motilität nimmt zu.

Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems (ZNS) steigt, wodurch psychoneurotische Tendenzen und Angststörungen begünstigt werden können. Durch Protein Katabolismus kann es zur Muskelschwäche, sowie Muskeltremor kommen. Der erhöhte Stoffwechsel führt zudem zur Müdigkeit, während die erhöhte neuronale Erregbarkeit häufig Schlafstörungen verursacht. Darüber hinaus beeinflussen Schilddrüsenhormone die Funktion anderer endokriner Drüsen. So modulieren sie die Sekretion von Glukokortikoiden, Insulin sowie die Regulation der Sexualhormone, was sich auf den Menstruationszyklus und Libido auswirken kann.^{1,2}

Klinisch manifestieren sich Funktionsstörungen der Schilddrüse entweder als Hyperthyreose mit überschießender Hormonproduktion (Symptome: Gewichtsverlust, Tachykardie, feuchtwarme Haut, Nervosität, Schlafstörungen) oder als Hypothyreose mit unzureichender Hormonproduktion. Letztere wird im folgenden Kapitel näher beschrieben.¹

1.3 Hypothyreose

Hypothyreose beschreibt eine Unterfunktion der Schilddrüse, bei der unzureichend Schilddrüsenhormone, Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), produziert werden.³ Die Prävalenz der Hypothyreose ist weltweit unterschiedlich. In Ländern mit ausreichender Jodversorgung liegt sie im Allgemeinen zwischen 1 % und 2 %, kann aber bei Personen im Alter von 85 bis 89 Jahren auf 7 % ansteigen.⁴

Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Verläufen mit geringfügig abweichenden Laborwerten bis hin zum seltenen, aber lebensbedrohlichen Myxödem, das eine Letalität von 20–75 % aufweist. Typische Symptome einer manifesten Hypothyreose sind unter anderem Fatigue, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Heiserkeit und trockene Haut. Die Symptomatik kann sehr heterogen sein (siehe *Tabelle 1*).³

Tabelle 1: Symptome einer Hypothyreose. ³ CK: Kreatininkinase, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.

Kategorie	Symptomatik
Allgemein	Gewichtszunahme, Fatigue, Kälteintoleranz, Haarverlust, trockene Haut, heisere Stimme, Myxödem, Hypothermie
Kardiovaskulär	Bradykardie, Dyslipidämie, Herzinsuffizienz, Perikarderguss
Endokrinologisch	Struma, Dysmenorrhoe, Hyperprolaktinämie, Hypophysenhypertrophie
Gastrointestinal/renal	Verstopfung, verringerte GFR, nicht alkoholische Fettleber, Hyponatriämie, Aszites
Hämatologisch	Milde Anämie, Makrozytose
Muskuloskelettal	Muskelschwäche, erhöhte CK
Neurologisch	Gedächtnisstörung, Heiserkeit, Karpaltunnelsyndrom, periphere Neuropathie, Ataxie
Psychiatrisch	Depression

Man unterscheidet zwischen primärer (>99 % der Fälle), sekundärer, und extra-thyroidaler Hypothyreose. Die Ursachen dieser Erkrankungen sind in *Tabelle 2* dargestellt. Bei der primär erworbenen Schilddrüsenunterfunktion ist eine verminderte Hormonproduktion durch die Schilddrüse aufgrund exogener oder endogener Auslöser gegeben. Zu den exogenen Ursachen gehören Medikamente, wie Thyreostatika, Amiodaron, Lithium, Tyrosinkinase-Inhibitoren, und Checkpoint-Inhibitoren, die in der Literatur beschrieben

werden.³⁻⁶ Die Hashimoto-Thyreoiditis zählt zu den endogenen Auslösern und stellt die häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion dar. Laut Hu, et al ⁷ liegen die globale Prävalenz bei ca. 7,5 %, Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen. Es handelt sich um eine antikörpervermittelte Immunreaktion, bei der sich Antikörper gegen die Thyreoperoxidase (TPO) in der Schilddrüse richten. Dadurch kommt es zum Untergang von Schilddrüsenzellen und letztlich zur Entwicklung einer Hypothyreose.⁸

Tabelle 2: Ursachen der primären, sekundären, und extra-thyroidalen Hypothyreose.^{3,4} TRH= Thyreotropin freisetzendes Hormon, TSH= Thyreoidea stimulierendes Hormon.

Primäre Hypothyreose	• Autoimmun-Thyreoiditis: am häufigsten Hashimoto • Starker Iod Mangel • Iatrogen: Radiojod, oder chirurgische Eingriffe (zur Behandlung der Hyperthyreose, Struma, oder Schilddrüsenkrebs) • Medikamente: Lithium, Amiodaron, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren • Kongenitale Hypothyreose • Ionisierende Strahlenexposition: externe Strahlentherapie und Umweltbestrahlung • Thyreoiditis • Thyroidale Infiltration
Sekundäre Hypothyreose	• Dysfunktion der Hypophyse: Makroadenom, Apoplexie, Hypophysitis • Arzneimittelinduziert: Immunchekkinhibitoren • Dysfunktion oder Versagen des Hypothalamus • Resistenz gegen TRH und TSH
Extra-thyroidale Hypothyreose	• Konsumtive Hypothyreose • Gewebespezifische Auswirkungen infolge genetischer Mutationen

Eine Hypothyreose zeigt sich im Blutbild durch ein erhöhtes TSH, die Entscheidungsgrenzen unterscheiden sich im Alter (siehe Kapitel 1.3.1.1). Bei erhöhtem TSH wird eine Bestimmung des freien T4 (fT4) empfohlen. Bei einer primär manifesten Hypothyreose ist zusätzlich fT4 erniedrigt.⁹ TSH unterliegt zirkadianen und saisonalen Schwankungen, daher sollte die Blutabnahme möglichst standardisiert erfolgen.^{3,10}

Verlaufskontrollen werden halbjährlich bis jährlich empfohlen, wobei das Intervall je nach klinische Symptomatik und Patient:innenwunsch angepasst werden kann.⁹

Trotz der vergleichsweisen hohen Prävalenz wird ein generelles Screening auf erhöhte TSH-Werte in der Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen. Die Evidenz zeigt keinen klaren Nutzen, insbesondere da milde Verlaufsformen häufig keiner Therapie bedürfen. Vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen und ökonomischer Überlegungen sollte ein solches Screening daher kritisch hinterfragt werden.⁹

1.3.1.1 Therapie

Die Behandlung einer manifesten Hypothyreose erfolgt gemäß Leitlinie ab einem TSH >10 mU/L (<75 Jahre) bzw. >20 mU/L (>75 Jahre).⁹ Erstlinientherapie ist Levothyroxin (LT4). Die Initialdosis liegt meist bei 1,6 µg/kg Körpergewicht; bei latenter Hypothyreose werden 25–50 µg verabreicht. Bei kardiovaskulären Komorbiditäten sollte die Dosis reduziert werden. Nach Beginn der Hormonsubstitution sollte nach acht Wochen der TSH-Spiegel erneut bestimmt und die Dosis individuell angepasst werden.⁹ Therapieziel ist neben Verbesserung der Symptomatik, ein TSH Spiegel unter 2,5 mU/L.³

Trotz adäquater Einstellung erreichen ca. 15 % der Patient:innen zu niedrige und 21 % zu hohe TSH- Werte. Auch bei Normalisierung des TSH drücken um die 10-15 % der Patient:innen Unzufriedenheit aus bei persistierender Symptomatik.¹¹ Taylor, et al³ fassen die Ursachen zusammen:

- Fehl- oder Überdiagnose: Aufgrund der unspezifischen Symptomatik sollte die Diagnose überprüft werden und andere Ursachen ausgeschlossen werden.
- Falsche Dosierung oder Einnahmefehler: Die richtige Dosierung von LT4 sollte sichergestellt werden.
- Verminderte Bioverfügbarkeit: Die Resorption von LT4 kann aufgrund einer Malabsorption, fehlender Adhärenz, oder Medikamente herabgesetzt werden.
- Erhöhter Bedarf: Der Bedarf an LT4 kann durch eine Schwangerschaft, Gewichtszunahme, oder Medikamente erhöht werden.
- Komorbiditäten: Begleiterkrankungen können den Therapieerfolg negativ beeinflussen. Psychische Erkrankungen können die Besserung der Symptomatik beeinträchtigen.
- Eingeschränkte Umwandlung von T4 zu T3: Ein erniedrigter T3 Spiegel kann auf eine Konversionsstörung hindeuten.

- Genetische Polymorphismen könnten einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von LT4 haben und dadurch den Therapieerfolg einer Monotherapie mit LT4 beeinflussen.¹²

Wenn trotz korrekter Indikation, adäquater Dosierung und Ausschluss von Begleiterkrankungen keine ausreichende klinische Besserung unter Monotherapie mit LT4 erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie aus LT4 und T3 in Erwägung gezogen werden. Voraussetzung hierfür ist die sorgfältige Auswahl geeigneter Patient:innen. Eine potenzielle Zielgruppe stellen Personen mit persistierenden Beschwerden trotz normalisierter TSH-Werte dar, bei denen zusätzlich ein erniedrigter T3-Spiegel vorliegt. Dies kann nach Ausschluss der oben genannten Ursachen auf eine verminderte periphere Konversion von T4 zu T3 hinweisen.^{3,13}

Der Einsatz einer Kombinationstherapie ist jedoch umstritten. Bislang konnten klinische Studien keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit LT4 nachweisen.³ Zudem ist die Evidenzlage uneinheitlich, und es existiert keine allgemeine Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung.^{9,14} Trotz dieser Zurückhaltung der Empfehlungen sprechen sich viele Patient:innen für eine Kombinationstherapie aus. In einer Studie von de Lima Beltrão FE, et al¹⁵ bevorzugten mehr als die Hälfte der Befragten die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie, da damit ihr subjektives Wohlbefinden gesteigert werden konnte. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Patient:innen in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen.

Die Kombinationstherapie mit T3 ist mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden. So können insbesondere bei bestehender Angststörung, kardiovaskulären Erkrankungen oder Arrhythmien, die Symptomatik verstärkt werden und das Osteoporose Risiko erhöhen. Darüber hinaus sollte T3 nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, weshalb vor Therapiebeginn ein möglicher Kinderwunsch abgeklärt werden sollte.³

UAWs oder ein ausbleibender Therapieerfolg unter Kombinationstherapie können darauf hinweisen, dass die zugrundeliegende Symptomatik durch andere, bisher nicht erkannte Erkrankungen verursacht wird. In Betracht zu ziehen sind beispielsweise rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder Morbus Addison, da Autoimmunerkrankungen häufig gemeinsam auftreten. Der Nutzen der Kombinationstherapie sollte daher regelmäßig kritisch evaluiert werden, insbesondere wenn keine nachhaltige Symptomverbesserung erzielt wird.^{3,13}

1.3.2 Levothyroxin

Eine Substitutionsbehandlung mit LT4 gilt als Mittel der Wahl bei Hypothyreose, da es hoch wirksam bei guter Verträglichkeit und geringen Kosten ist.⁹ Eine Einnahme von LT4 erfolgt in der Regel lebenslang. LT4 gehört zu den meistverordneten Arzneimitteln. 2019 erhielten in Deutschland 47 von 1000 Männern und 175 von 1000 Frauen LT4.³ Die Datenlage in Österreich ist vergleichbar.

Das synthetisch verabreichte LT4, genau genommen Tetraiodthyronin, ist in der Wirkung mit dem endogen produzierten T4 vergleichbar.^{1,16}

1.3.2.1 Pharmakokinetik

Absorption und Verteilung

LT4 wird nach peroral Verabreichung zu etwa 75-85 % vor allem im Ileum und Jejunum resorbiert.¹⁷ Die Resorption kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme drastisch reduziert werden, weshalb die Einnahme nüchtern, etwa 30–60 Minuten vor dem Frühstück, empfohlen wird.^{1,18} Die Notwendigkeit einer nüchternen Einnahme kann jedoch zu einer sinkenden Adhärenz führen. Daher sprechen sich Willems et al.¹⁹ für zukünftige Studien aus, die sich damit befassen, ob eine Einnahme zu den Mahlzeiten eine vergleichbare Wirksamkeit ermöglicht.

LT4 hat einen späten Wirkungseintritt, sowie eine lange Wirkdauer und Plasmahalbwertszeit (siehe Tabelle 3). Die Halbwertszeit kann variieren, wobei sie in der Schwangerschaft sowie bei Hypothyreose etwas verlängert, und bei Hyperthyreose verkürzt sein kann. Die Tagesdosis kann aufgrund der langen Halbwertszeit als Einzeldosis gegeben werden.^{17,18}

Tabelle 3: Pharmakokinetische Eigenschaften von Levothyroxin nach peroraler Einnahme^{1,18}

	Levothyroxin
Wirkungseintritt	3-5 Tage
Wirkdauer	7-10 Tage
Plasmaeiweißbindung	99,5 %
Plasmahalbwertszeit	7 Tage

LT4 weist eine hohe Plasmaeiweißbindung mit 99,5 % auf. Vor allem bindet es an TBG, aber auch Albumin und Thyroxin bindendes Präalbumin (TBPA).¹ Veränderung in der Plasmaeiweißkonzentration kann eine Anpassung der LT4 Dosis benötigen. Während der Schwangerschaft erhöht sich durch den höheren Östrogenspiegel die TBG Konzentration. Das führt zu einer Verringerung von fT3 und fT4, wodurch die LT4 Konzentration um etwa 40 % erhöht werden sollte.¹ Das Verteilungsvolumen liegt bei 10-12 Liter.²⁰

Metabolismus und Elimination

In der Peripherie wird LT4 in die aktive Form T3 und in die inaktive Form rT3 durch spezifische Deiodasen deiodiert. Die Deiodasen werden überwiegend in der Leber und Niere, aber auch in vielen anderen Geweben exprimiert. Die Deiodierung findet von LT4 findet in fast allen Organen statt. Die Enzymaktivität kann durch Hypo- und Hyperthyreose sowie Arzneimittel beeinflusst werden.^{1,17} In der Literatur werden auch Polymorphismen der Enzyme diskutiert.^{12,17}

LT4 unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. In der Leber werden LT4 und T3 überwiegend mit Glucuronsäure konjugiert, mit der Galle in den Darm ausgeschieden und teilweise durch Abspaltung wieder resorbiert. Überwiegend in der Niere, sowie in Gehirn und Muskelgewebe durch oxidative Decarboxylierung und Desaminierung inaktiviert. Die Metaboliten werden über den Urin und Faeces ausgeschieden.²⁰

1.3.2.2 Kontraindikationen und Warnhinweise

Laut Fachinformationen^{18,20} gelten folgende Kontraindikationen:

- Unbehandelte Hyperthyreose
- Unbehandelte adrenale Insuffizienz
- Unbehandelte hypophysäre Insuffizienz
- Bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis, akuter Pankarditis darf keine LT4 Therapie begonnen werden

Laut Fachinformation¹⁸ gelten für die Einnahme von LT4 bestimmte Warnhinweise, die für die klinische Anwendung von Bedeutung sind. Bei kardiovaskulären Erkrankungen, tachykardem Vorhofflimmern oder hyperthyreoten Zuständen sollte die Schilddrüsenfunktion besonders engmaschig kontrolliert werden. Vorsicht ist zudem bei Hypophysen- und Nebennierenrindeninsuffizienz geboten. Epilepsiepatient:innen müssen wegen des erhöhten Krampfanfallsrisikos besonders überwacht werden. Postmenopausale Frauen haben unter einer Schilddrüsenhormontherapie ein erhöhtes Osteoporoserisiko, weshalb häufigere Kontrollen empfohlen werden. Eine Therapie zur Gewichtsreduktion bei euthyreoten Personen ist nicht indiziert, da normale Dosen wirkungslos sind und höhere Dosen schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können. Beim Wechsel auf ein anderes LT4-Präparat sollte die Schilddrüsenfunktion ebenfalls engmaschig überprüft werden, um gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

Außerdem kann es im Labor durch Biotin Einnahme zu gefälschten Ergebnissen durch Interferenz mit Immunassays kommen.¹⁸

1.3.2.3 Unerwünschte Wirkungen

Bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn einer Therapie oder Überdosierung von LT4 treten unerwünschte Wirkungen ähnlich zu den Symptomen einer Hyperthyreose auf. Es wurden Symptome wie Hyperhidrose, Hypertonie, Haarausfall, und Appetitsteigerung dokumentiert. Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Tachykardie.^{17,18}

1.3.2.4 Arzneimittelinteraktionen

Die Mechanismen der Interaktionen beinhalten eine Komplexbildung, Alkalisierung, Veränderung des Metabolismus, Veränderung der Umwandlung von T4 zu T3 sowie des Schilddrüsenhormonbedarfs.²¹

In Fachinformationen^{18,20} sind Interaktionen mit folgenden Arzneimitteln dokumentiert:

- Antidiabetika
- Cumarinderivate
- Ionenaustauschharze
- Gallensäurekomplexbildner
- Aluminiumhaltige magensäurebindende Präparate, eisen- calciumhaltige Präparate
- Propylthiouracil, Glukokortikoide und Beta Rezeptorenblocker
- Amiodaron und iodhaltige Kontrastmittel
- Salicylate, Dicumarol, Furosemid, Clofibrat
- Östrogenhaltige Kontrazeptiva, Arzneimittel zur postmenopausalen Hormonersatztherapie
- Sertralin, Chloroquin/Proguanil
- Enzym-induzierende Arzneimittel
- Protease Inhibitoren
- Tyrosinkinase Inhibitoren
- Orlistat
- Sojaprodukte
- Semaglutid
- Diazepam, Ketamin
- Protonenpumpeninhibitoren
- Sevelamer

Eine Therapie mit LT4 beinhaltet viele Interaktionspotentiale, sowohl mit Arzneimitteln als auch Lebensmitteln, die bei geringer therapeutischer Breite zu relevanten Schwankungen und einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Hormonsubstitution haben können. Diese Arbeit fasst die neusten Erkenntnisse und Übersichten über (klinisch-) relevante Interaktionen zusammen.

2 Methoden und Durchführung

Diese Arbeit umfasst eine strukturierte Literaturübersicht, in der Interaktionen von LT4 mit Medikamenten und Lebensmitteln identifiziert, analysiert und interpretiert werden. In den folgenden Kapiteln werden die Suchstrategie sowie die Auswahlkriterien und -verfahren für die Literatur dargestellt. Die eingeschlossenen Studien werden tabellarisch zusammengefasst und mithilfe geeigneter Bewertungsinstrumente kritisch beurteilt.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Literatursuche wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die sich an der Forschungsfrage orientierten. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass nur Studien mit ausreichender Relevanz und methodischer Eignung berücksichtigt werden. Eine Übersicht über die Kriterien ist in Tabelle 4 gelistet.

Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien. LT4= Levothyroxin, PK=Pharmakokinetik

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Patient:innen und Proband:innen im Alter von ≥ 18 Jahren.	• Kinder unter 18 Jahren • das Vorliegen einer Schwangerschaft • physiologische Faktoren wie Malabsorptionsstörungen und genetische Polymorphismen, die einen Einfluss auf die Aufnahme von LT4 haben können. • veränderte LT4 Spiegel aufgrund von Enzymdefekten • Tierstudien
Intervention	Untersuchung einer veränderten LT4-PK aufgrund von: • Co-Administration von Medikamenten • Interaktion mit Lebensmitteln oder Supplementen • Getränken	• Keine LT4 Einnahme • Vergleich verschiedener Formulierungen • veränderte LT4 Spiegel durch physiologische Aspekte • Untersuchungen anderer Aspekte, die nicht mit einer Interaktion einhergehen
Kontrollgruppe	LT4 Einnahme ohne Co-Medikation	veränderte LT4 Spiegel durch physiologische Aspekte
Endpunkte	Veränderte Wirksamkeit von LT4 Spiegel im Blut aufgrund von	Veränderte Wirksamkeit durch andere Faktoren

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	• Co-Medikation • Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel	
Studiendesign	• Randomisierte kontrollierte Studien • Nicht randomisierte Interventionsstudien • Cross-over Studien • Kohortenstudien (prospektiv/retrospektiv) • Fallberichte • Fallserien • Reviews • Systematische Reviews • Meta-Analysen	Alle anderen Arten von Studien
Publikationsjahr	2020-2025	Vor 2020
Sprache	Deutsch, Englisch	Jede andere Sprache
Dauer	Keine Begrenzung	Keine Begrenzung

Tabelle 4 (Fortsetzung)

2.2 Informationsquellen

Um relevante Artikel zu identifizieren, wurde eine Literaturrecherche in PubMed/MEDLINE und der Cochrane Library durchgeführt. In diese systematische Übersicht wurden Artikel aufgenommen, die den vordefinierten Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe Tabelle 4). Außerdem wurden für weiterführende Informationen die Fachinformationen und Drugs.com miteingeschlossen.

2.3 Suchstrategie

Zur Durchführung einer umfassenden und zugleich gezielten Literatursuche wurden spezifische Suchbegriffe („Keywords“) definiert und kombiniert. Die verwendeten Suchstrategien in Pubmed/MEDLINE und Cochrane Library sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Pubmed Suchstrategie durchgeführt am 08.09.2025 um 8:30h. Folgende Filter wurden verwendet: Publikationen der letzten fünf Jahre, sowie Zugriff auf Abstract und Volltext vorhanden.

Suchnummer	Abfrage	Ergebnisse
#1	((("levothyroxine"[Title/Abstract]) OR (LT4[Title/Abstract])) OR ("thyroxine"[Title/Abstract]))	5,849
#2	„Levothyroxine“[MeSH Terms]	2,888
#3	(#1) OR (#2)	6,591
#4	(Drug Interaction) OR (Food-Drug Interaction)	107,740
#5	(#3) AND (#4)	120
#6	((food) OR (drug)) OR (Supplement)	1,497,534
#7	(interaction) OR (absorption)	752,448
#8	((#3) AND (#6)) AND (#7)	247
#9	(#5) OR (#8)	250

Tabelle 6: Cochrane Suchstrategie durchgeführt am 01.09.2025 um 21:00h

Suchnummer	Abfrage	Ergebnisse
#1	(levothyroxine):ti,ab,kw AND (interaction):ti,ab,kw AND (drug):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Sep 2025, in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	25
#2	(levothyroxine):ti,ab,kw AND (interaction):ti,ab,kw AND (food):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Sep 2025, in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	4
#3	#1 OR #2	25

2.4 Auswahlverfahren

Im ersten Schritt wurden die Titel der in PubMed/MEDLINE und der Cochrane Library identifizierten Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (siehe Tabelle 4). Anschließend erfolgte die Bewertung der Abstracts sowie eine Volltextanalyse. Nur wenn alle drei Ebenen (Titel, Abstract und Volltext) die Kriterien erfüllten, wurde die Studie in diese Übersichtsarbeit aufgenommen. Zwei Studien konnten aufgrund fehlender Zugriffsrechte nicht berücksichtigt werden. Das Auswahlverfahren ist in Abbildung 2 anhand eines Prisma-Diagramms dargestellt. Die Checkliste „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020“²² diente als methodischer Leitfaden für die Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Arbeit.

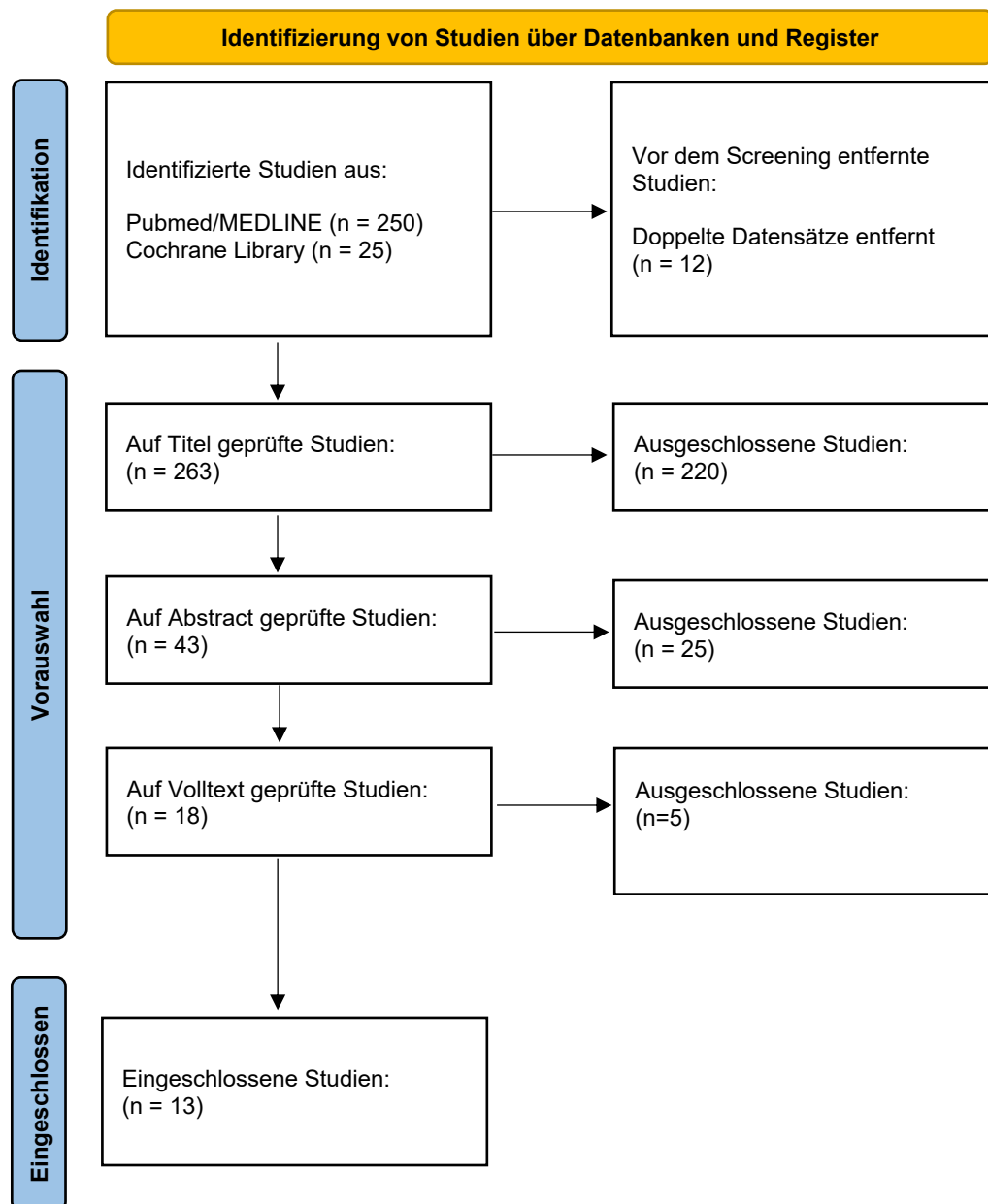


Abbildung 2: Prisma Diagramm- Protokoll zur Identifizierung von Studien über Datenbanken und Register

2.5 Datenverwaltung

Alle Studien, die den Auswahlkriterien entsprechen, wurden in die Zitiersoftware „Zotero“ eingespielt.

2.6 Datenerfassungsprozess

Für alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, sind die relevanten Informationen in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Literaturliste der eingeschlossenen Studien. GLP-I= Glukagon-like-peptide-I, LT4= Levothyroxin, PK= Pharmakokinetik, PPI= Protonenpumpen-Inhibitor

Studie	Studie nart	Teil- nehm- er- zahl	Studien- zahl	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Inter- ventio- nsdau- er
Caron et al. (2022) ²³	Review	–	97	Auflistung von Einflussfaktoren auf die PK von LT4	Erstellung von Weisungsempfehlun- gen für Ärzt:innen	–
Guzma- n-Prado et al. (2021) ²⁴	System- atisches Review	-	7	Einfluss von PPI auf LT4	–	–
Hauge et al. (2021) ²⁵	Offene Cross- over- Studie	45	-	PK von LT4 unter Semaglutid	Einfluss von Co- Medikation auf Semaglutid	5 Tage
Kumar athunga et al. (2021) ²⁶	Fall- bericht	1	-	Einfluss von Proteinpräparaten auf LT4-Absorption	–	–
Lai et al. (2022) ²⁷	Prospek- tive Kohort- enstudi- e	37	-	Einfluss von Tee auf LT4-Absorption	–	–
Liu et al. (2023) ²⁸	System- atisches Review	-	107	Zusammenfassung von Medikamenten/Nahr- ungsmittel und deren Interaktion mit LT4	–	–
Min et al. (2025) ²⁹	Review	–	-	Interaktionen von GLP-I Agonisten	–	–
Någård et al. (2021) ³⁰	Offene Cross- over- Studie	18	-	PK-Interaktionen von Na-Zr- Cyclosilikat mit LT4 & anderen	–	5 Tage
Quiroz- Aldave et al. (2023) ³¹	Review (Refrak- täre Hypoth- yreose)	–	103	Evaluation und Diagnose von refraktärer Hypothyreose	–	–
Virili et al. (2022) ³²	Beobac- htungss- tudie	61	-	Zusammenhang LT4-Absorption und Magensaft-pH	–	–

Studie	Studienart	Teilnehmerzahl	Studienzahl	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt	Interventionsdauer
Wiesner et al. (2021) ³³	Systematisches Review	-	63	Nahrung & Supplement-Interaktionen mit LT4	—	—
Wu et al. (2024) ³⁴	Querschnittsstudie	5878		Assoziation Vitamin C und Schilddrüsenfunktion		—
Xu et al. (2024) ³⁵	Systematisches Review		24	PK-Interaktionen von Linezolid	—	—

Tabelle 7 Fortsetzung

2.7 Datenelemente

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die entnommenen Informationen der verwendeten Literatur.

2.8 Qualitätsbewertung

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde in Abhängigkeit vom Studientyp mit geeigneten Instrumenten bewertet. Für nicht-randomisierte kontrollierte Studien und Cross-over-Studien wurde das „Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions“ (ROBINS-I)³⁶ angewendet (siehe Tabelle 9). Beobachtungs- und Kohortenstudien wurden mit der Newcastle–Ottawa Scale (NOS)³⁷ (siehe Tabelle 10) bewertet. Systematische Reviews wurden mithilfe von „A Measurement Tool to Assess systematic Reviews“ (AMSTAR 2)³⁸ beurteilt, wobei die sieben kritischen Domänen berücksichtigt wurden. (siehe Tabelle 8). Fallberichte wurden anhand der „Case reports guidelines“ (CARE)-Guidelines³⁹ bewertet (siehe Tabelle 11).

Sieben der 13 eingeschlossenen Studien wurden mit AMSTAR 2 bewertet (Tabelle 8). Die sieben kritischen Domänen wurden jeweils mit „Ja“, „Teilweise“, oder „Nein“ bewertet. Studien ohne „Nein“-Bewertungen wurden als hoch eingestuft, bei ein bis zwei „Nein“ als moderat, bei mehr als zwei als niedrig und bei ausschließlich „Nein“-Bewertungen als kritisch niedrig. Da in den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten keine Metaanalysen durchgeführt wurden, konnten zwei Kriterien nicht bewertet werden.

Tabelle 8: Qualitätsbewertung der kritischen Domänen nach AMSTAR2³⁸

Kriterium	Bewertung (Ja/Nein/Teilweise)				Bemerkungen
	Caron et al. (2022) ²³	Guzman-Prado et al. (2021) ²⁴	Liu et al. (2023) ²⁸	Min et al. (2025) ²⁹	
Vorab registriertes Protokoll vorhanden	Nein	Ja	Ja	Nein	
Umfassende Literatursuche durchgeführt	Teilweise	Ja	Ja	Nein	Caron et al: nur eine Datenbank wurde durchsucht
Begründung für den Ausschluss einzelner Studien	Nein	Ja	Ja	Nein	
Risikobewertung der eingeschlossenen Studien	Nein	Ja	Teilweise	Nein	Liu et al: Qualitätsbewertung wird erwähnt, aber nicht spezifiziert.
Angemessene Methoden für Metaanalyse (falls vorhanden)	-	-	-	-	
Berücksichtigung von Bias in der Interpretation	Ja	Ja	Ja	Nein	
Untersuchung von Publikationsbias	-	-	-	-	
Gesamtbewertung	Niedrig	Hoch	Hoch	Kritisch niedrig	
Kriterium	Bewertung (Ja/Nein/Teilweise)				Bemerkungen
	Quiroz-Aldave et al.(2023) ³¹	Wiesner et al. (2021) ³³	Xu et al. (2024) ³⁵		
Vorab registriertes Protokoll vorhanden	Nein	Nein	Ja		
Umfassende Literatursuche durchgeführt	Ja	Ja	Ja		
Begründung für den Ausschluss einzelner Studien	Nein	Ja	Ja		
Risikobewertung der eingeschlossenen Studien	Nein	Nein	Ja		
Angemessene Methoden für Metaanalyse	-	-	-		
Berücksichtigung von Bias in der Interpretation	Nein	Ja	Ja		
Untersuchung von Publikationsbias	-	-	-		
Gesamtbewertung (Qualität)	Niedrig	Moderat	Hoch		

Zwei der 13 eingeschlossenen Studien wurden mithilfe von ROBINS-I hinsichtlich des Risikos für Bias bewertet. Die detaillierte Bewertung ist in Tabelle 9 angeführt.

Tabelle 9: Qualitätsbewertung nach ROBINS-I³⁶

Bias-Domäne	Risiko (niedrig/moderat/hoch/unklar)		Bemerkungen
	Hauge et al. (2021) ²⁵	Någård et al. (2021) ³⁰	
Bias durch Confounding	Niedrig bis moderat	Moderat bis hoch	
Bias in Klassifikation der Intervention	Niedrig	Niedrig	
Bias bei der Auswahl der Teilnehmer:innen	Moderat	Hoch	
Bias durch Abweichungen von der geplanten Intervention	Niedrig	Niedrig	
Bias durch fehlende Daten	Niedrig	Niedrig	
Bias bei Messung der Outcomes	Niedrig	Niedrig	
Bias durch selektive Berichterstattung	Niedrig	Moderat	
Gesamtrisiko	Niedrig	Moderat	

Drei der 13 eingeschlossenen Studien wurden mithilfe des NOS bewertet. In dieser Skala werden prospektive Kohorten- und Cross-over-Studien anhand deren Selektion, Vergleichbarkeit, und deren Endpunkte beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Qualitätsbewertung nach Newcastle–Ottawa Scale (NOS)³⁷

Bereich	Bewertung (Sterne)		
	Lai et al. (2022) ²⁷	Virili et al. (2022) ³²	Wu et al. (2024) ³⁴
Selektion: Repräsentativität der Kohorte	★	★	★
Selektion: Auswahl der Vergleichsgruppe	☆	★	★
Selektion: Sicherstellung der Exposition	☆	★	★
Selektion: Kein Outcome zu Beginn	★	★	☆
Vergleichbarkeit: Kontrolle von Confoundern	★	★	★★
Outcome: Beurteilung des Outcomes	★	★	★
Outcome: Dauer der Nachbeobachtung ausreichend	★	☆	☆
Outcome: Vollständigkeit des Follow-ups	★	☆	☆
Gesamtbewertung	6 (moderat)	6 (moderat)	6 (moderat)

In die Arbeit wurde ein Fallbericht eingeschlossen. Dieser wurde mithilfe der CARE-Checkliste hinsichtlich seiner Vollständigkeit bewertet. Die Kriterien und die Bewertung sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Qualitätsbewertung nach der CARE Checkliste³⁹

Kriterium	Bewertung (Ja/Nein)
	Kumarathunga et al. (2021) ²⁶
Klare Patient:innenbeschreibung	Ja
Detaillierte Anamnese und Diagnose	Ja
Beschreibung der Intervention/Exposition	Ja
Zeitlicher Verlauf nachvollziehbar dargestellt	Ja
Outcome klar berichtet	Ja
Diskussion kausaler Zusammenhang / Relevanz	Ja
Informierte Einwilligung angegeben	Ja
Gesamtbewertung	7/7 erfüllt

2.9 Datenverarbeitung

Nach der Erfassung und Bewertung der Studien, die den beschriebenen Einschlusskriterien entsprechen, wird eine narrative Literaturübersicht durchgeführt.

2.10 Ethische Überlegungen

Da die Studie keine individuellen Patient:innendaten verwendet, war keine ethische Genehmigung erforderlich.

2.11 Hilfsmittel

Bei der Erstellung der vorliegenden Masterarbeit wurden Künstliche Intelligenz (KI)-gestützte Werkzeuge (z.B. DeepL, ChatGPT) unterstützend zum besseren Verständnis, der sprachlichen Überarbeitung und Strukturierung einzelner Textpassagen eingesetzt. Die Recherche, Auswahl, Interpretation und Beurteilung der Literatur sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit wurden eigenständig durchgeführt.

2.12 Erstellung einer Patient:inneninformationsbroschüre

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zusätzlich eine Patienteninformationsbroschüre erstellt (siehe Anhang 1: Patient:inneninformationsbroschüre, die zentrale und aktuelle Erkenntnisse zu Interaktionen von LT4 mit Arzneimitteln und Lebensmitteln in verständlicher Form zusammenfasst. Ziel dieser Broschüre ist es, Patient:innen eine praxisnahe Unterstützung zur korrekten Einnahme von LT4 zu bieten und damit die Adhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern.

Die Inhalte der Broschüre basieren ausschließlich auf den Ergebnissen der Literaturrecherche dieser Arbeit. Relevante Aussagen wurden hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Belastbarkeit geprüft und in vereinfachter, nicht-technischer Sprache formuliert. Medizinische Fachbegriffe wurden entweder vermieden oder, falls notwendig, kurz erklärt. Die Struktur der Broschüre orientierte sich an gängigen Prinzipien gesundheitsbezogener Laienkommunikation, darunter klare Kernaussagen, kurze Sätze, eindeutige Empfehlungen und visuelle Hervorhebungen wichtiger Punkte.

Der Entwurf wurde in mehreren Schritten entwickelt: (1) Auswahl aller für Patient:innen relevanten Inhalte (z.B. Einnahmehinweise, bekannte Interaktionen, Abstandsempfehlungen), (2) Übersetzung dieser Inhalte in allgemein verständliche Sprache, (3) Gestaltung einer übersichtlichen Broschüre mit klar gegliederten Abschnitten, um eine rasche Orientierung zu ermöglichen.

Die Broschüre dient nicht als eigenständiges Studienergebnis, sondern als anwendungsorientiertes Produkt, das auf Basis der im Ergebnisteil beschriebenen Evidenz erstellt wurde.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 13 Studien in die Arbeit eingeschlossen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Recherche dargestellt werden. Diese beinhalten vier systematische Übersichtsarbeiten^{24,28,33,35}, drei narrative Übersichtsarbeiten^{23,29,31}, zwei offene Cross-over-Studien^{25,30}, zwei Beobachtungsstudien^{32,34}, eine prospektive Kohortenstudie²⁷, und einen Fallbericht²⁶ (siehe Tabelle 7). In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aufgeführt.

3.1 Arzneimittelinteraktionen mit Levothyroxin

Arzneimittelinteraktionen können mehrere unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Die folgenden Ergebnisse wurden in Art der Interaktionsmechanismen und weiterführend in den jeweiligen Substanzgruppen gegliedert.

3.1.1 Komplexbildung mit LT4

In der eingeschlossenen Literatur sind Medikamente gelistet, die die Resorption von LT4 durch Bindung und Komplexbildung beeinträchtigen. Es kann sich ein unlöslicher Komplex bilden und deren Transmembrantransport hemmen. Beispiele sind Calcium- und Eisenpräparate, basische Antazida und Gallensäurebinder, die im folgenden Kapitel beschrieben werden.²⁸

3.1.1.1 Calciumpräparate

Liu et al.²⁸ fassten 13 Studien zusammen, davon zwei randomisierte kontrollierte Studien, drei prospektive selbst-kontrollierte Studien, vier retrospektive selbst-kontrollierte Studien, und vier Fallberichten. Die Übersichtsarbeit zeigt eine Interaktion zwischen Calciumpräparaten, wie Calciumcarbonat, Calciumacetat, und Calciumcitrat, wodurch die Wirksamkeit von LT4 herabgesetzt wurde. Eine retrospektive Studie konnte keine Wechselwirkung feststellen. Die Interaktion wurde erfolgreich behoben durch Absetzen des Calciumpräparats oder Einführen von Einnahmeabständen. Die Arbeit empfiehlt, (1) das Arzneimittel innerhalb derselben Klasse zu wechseln; (2) Begleiterkrankungen zu behandeln; (3) zwei bis achtstündigen Abstand der Einnahmezeiten einzuhalten; (4) LT4 in anderer Formulierung einzunehmen; (5) die LT4 Dosis anzupassen; (6) das Calciumpräparat abzusetzen; oder (7) engmaschig zu überwachen.

Caron et al.²³ fanden in ihrer Übersichtsarbeit, dass durch gleichzeitige Einnahme der TSH-Spiegel steigt und die LT4-Resorption reduziert wurde. Die Empfehlung beinhaltet eine sechs bis achtstündigen Einnahmeabstand oder den Wechsel auf eine andere Formulierung.

3.1.1.2 Eisenpräparate

Liu et al.²⁸ inkludierten fünf Studien in seine Übersichtsarbeit, davon zwei prospektive Studien, eine retrospektive Studie, und zwei Fallberichte. Alle Studien konnten sowohl *in-vivo* als auch *in-vitro* zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von LT4 aufgrund einer Komplexbildung signifikant reduziert wurde und der TSH-Spiegel anstieg. Die Empfehlungen sind analog zu den Calciumpräparaten.

Caron et al.²³ weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass bei gleichzeitiger Einnahme der TSH Spiegel steigt und ein erhöhter Bedarf an LT4 benötigt wird. Es wird empfohlen, dass bei ausbleibendem Therapieerfolg die Einnahme von Eisenpräparaten überprüft werden soll.

3.1.1.3 Basische Antazida

In der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ wurde eine prospektive selbst-kontrollierte Studie und zwei Fallberichte beschrieben, die eine mögliche Interaktion von basischen Antazida, Aluminiumhydroxid und Magnesiumoxid, untersuchten. Alle Studien sprechen für eine Interaktion im Rahmen einer Komplexbildung durch signifikante TSH Erhöhung bei Einnahme sowie Rückgang der Effekte nach Absetzen der basischen Antazida oder Einführen eines Einnahmeabstandes.

3.1.1.4 Sucralfat

Sucralfat ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antazida mit mukoprotektiver Wirkung, welches zur Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren eingesetzt wird.⁴⁰

Eine Übersichtsarbeit²⁸ fasst eine randomisierte, einfach-verblindete, zwei-armige Studie, eine prospektive selbstkontrollierte Studie, zwei Fallberichte zusammen, die für eine Interaktion durch Komplexbildung zwischen Sucralfat und LT4 sprechen. Eine retrospektive selbst-kontrollierte Studie konnte keine Interaktion feststellen. Die Empfehlungen sind mit denen in Kapitel 3.1.1.1 vergleichbar.

3.1.1.5 Gallensäurebinder

Die Gallensäurebinder Cholestyramin und Colesevelam, welche zur Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei Hypercholesterinämie angewendet werden, wurden auf Interaktion mit LT4 geprüft.^{41,42} Eine Interaktion auf Basis einer Komplexbildung zwischen Gallensäurebindern und LT4 wurden in der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ in einer prospektiven selbst-kontrollierten, einer prospektiven Kohortenstudie, und zwei Fallberichten gefunden. Eine weitere Übersichtsarbeit²³ beschreibt die Interaktion mit

Colesevelam, die mit einer Abnahme der T4 Konzentration einhergeht. Die Arbeit empfiehlt, eine Dosissteigerung von LT4 bei gleichzeitiger Einnahme.

3.1.1.6 *Orlistat*

Orlistat ist ein Fettabsorptionshemmer, welches bei adipösen Patient:innen mit einem BMI von größer oder gleich 30 kg/m² angezeigt ist.⁴³ Eine Übersichtsarbeit²⁸ zeigt einen Fallbericht, in dem eine Interaktion durch Komplexbildung gezeigt werden konnte. Die Empfehlungen sind analog zu Kapitel 3.1.1.1.

3.1.1.7 *Simethicon*

Simethicon ist ein Arzneistoff, welches bei funktionellen Störungen des Darms, wie Gasbildung, angezeigt ist.⁴⁴ Liu et al.²⁸ erwähnen in der Arbeit einen Fallbericht, der aufgrund von Komplexbildung zu einer verminderten Resorption von LT4 führt. Die Empfehlungen sind analog zum Kapitel 3.1.1.1.

3.1.1.8 *Kaliumbinder*

Caron et al.²³ erwähnen eine Senkung der AUC und C_{max} von LT4 bei gleichzeitiger Einnahme von Partiomer. Die Interaktion konnte durch einen Einnahmeabstand von vier Stunden vermieden werden.

Eine Cross-over Studie³⁰ untersuchte die Interaktionen von Natrium Zirkonium Cylosilikat, unter anderem mit LT4. Es konnte kein verändertes Pharmakokinetik (PK)-Profil bei gleichzeitiger Einnahme festgestellt werden.

3.1.1.9 *Phosphatbinder*

Liu et al.²⁸ fassten zwei prospektive selbst-kontrollierte Studien, eine retrospektive selbst-kontrollierte Studie, und ein Fallbericht über die Phosphatbinder, Sevelamer carbonat, -hydrochlorid, und Lanthanum carbonat zusammen. Sie fanden heraus, dass die Studienlage für eine Interaktion aufgrund einer Komplexbildung sprach. Die Empfehlungen sind analog zu den Calciumpräparaten. Caron et al.²³ erwähnten die Interaktion zwischen Sevelamer hydrochlorid und LT4 durch eine Senkung der AUC vom Gesamtthyroxinspiegel.

3.1.2 Veränderungen des Magen pH-Werts

Eine Veränderung des pH-Werts im Magen kann die Wirksamkeit von LT4 beeinflussen. Die wirksame Dosis von LT4 korreliert linear mit dem pH-Wert im Magen. Dadurch besteht ein Rückschluss zu Arzneimitteln, die einen Einfluss auf dessen pH-Werts haben und die Beobachtung von Wirkveränderungen von LT4 erklären können.³²

3.1.2.1 Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Zu den Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die in der Literatur untersucht wurden, zählen Pantoprazol, Esomeprazol, Omeprazol, und Lansoprazol. Liu et al.²⁸ fanden sieben Studien, die für eine Interaktion zwischen LT4 und der Wirkstoffklasse sprechen. Die sieben Studien beinhalten eine randomisierte Cross-over Studie, eine prospektive selbst-kontrollierte Studie, drei retrospektive selbst-kontrollierte Studien, eine retrospektive Kohortenstudie, und einen Fallbericht. Die Interaktionen sind einerseits auf den steigenden pH-Wert im Magen zurückzuführen, die die Löslichkeit der LT4 Tablette verringert, andererseits wird eine Erhöhung der biliären Clearance von LT4 durch Induktion von UGT-Enzymen diskutiert. Die Übersichtsarbeit empfiehlt (1) auf einen anderen PPI zu wechseln; (2) die Begleiterkrankungen zu untersuchen; (3) auf eine andere Darreichungsform von LT4 zu wechseln; (4) eine Dosis von LT4 anzupassen; (5) auf andere Antazida zu wechseln; (6) engmaschig zu überwachen.

Guzman et al.²⁴ schlossen sieben Studien in der Übersichtsarbeit ein, die sich mit der gleichzeitigen Einnahme von PPIs und LT4 beschäftigen. Die Mehrheit der Studien zeigen einen signifikanten Anstieg des TSH-Spiegels. Jedoch weisen die Autor:innen darauf hin, dass die Aussagekraft durch Anzahl und Qualität der Studien verringert ist und mehr gut konzipierte Studien durchgeführt werden sollen, um eine herabgesetzte Resorption von LT4 durch PPIs zu belegen.

3.1.2.2 H2-Blocker

Es wurde das Interaktionspotential zwischen den H2-Blocker Cimetidin, Ranitidin, Famotidin und LT4 in vier Studien untersucht, die in der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ beschrieben wurden. Eine randomisierte, doppelblinde, Cross-over Studie konnte eine Interaktion belegen. Drei Studien, davon eine randomisierte, doppelblinde, Cross-over Studie, eine prospektive selbst-kontrollierte Studie, und zwei retrospektive selbst-kontrollierte Studien, konnten keine Wechselwirkung feststellen. Als Interaktionsmechanismen wird die Alkalisierung im Magen, eine mögliche Komplexbildung, eine Verzögerung der Magenentleerung diskutiert. Empfohlen wird (1) der Wechsel zu anderen Antazida; (2) die Behandlung von Begleiterkrankungen (3) der Wechsel zu flüssigem LT4 oder Kapseln; (4) eine Dosisanpassung von LT4; (5) das Absetzen der interagierenden Substanz; oder (6) eine engmaschige Überwachung.

Caron et al.²³ erwähnen in der Übersichtsarbeit eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Interventionsstudie zu dem H2-Blocker Famotidin, wo kein signifikanter Effekt bzw. kein Konsens zu einer Interaktion mit LT4

gefunden wurde. Die Arbeit gibt daher keine Empfehlung zur Intervention bei gleichzeitiger Einnahme. Diese Studie wurde ebenfalls in der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ besprochen.

3.1.3 Veränderung im Metabolismus

3.1.3.1 Statine

Liu et al.²⁸ fanden für die zwei Statine Simvastatin und Lovastatin fünf Studien, die sich mit einer möglichen Wechselwirkung mit LT4 auseinandersetzten. Zwei Fallberichte konnten eine verringerte Wirksamkeit von LT4 durch gleichzeitige Einnahme der Statine feststellen. Eine prospektive selbst-kontrollierte Studie, und zwei retrospektive selbst-kontrollierte Studien konnten keine signifikanten Veränderungen des TSH-Spiegels feststellen. Die mögliche Interaktion wird einerseits mit der Hemmung der LT4-Resorption und andererseits der Beschleunigung des Abbaus von LT4 durch übermäßige Bildung von CYP3A4 in der Leber erklärt. Die Empfehlungen beinhalten (1) den Wechsel auf andere Statine; (2) Behandlung von Begleiterkrankungen; (3) eine Dosisanpassung von LT4, (4) das Absetzen der interagierenden Substanz; und (5) eine engmaschige Überwachung.

Caron et al.²³ gingen auf eine Studie über die Interaktion zwischen Simvastatin und LT4 ein. Dabei konnten keine signifikanten Effekte oder ein Konsens gezeigt werden.

3.1.3.2 Antiinfektiva

Zwei Studien^{23,28} fanden eine Interaktion zwischen dem Fluorchinolon Ciprofloxacin und LT4. Der Mechanismus soll auf dem kompetitiven Transport am OATP1A2-Transporter beruhen, wodurch die LT4-Absorption verringert, die AUC um etwa 39 % gesenkt wird und der TSH-Spiegel ansteigt. Ein Abstand von sechs Stunden zwischen Ciprofloxacin und LT4 stellte die Schilddrüsenfunktion wieder her.

Eine systematische Arbeit³⁵ fasste Studien zusammen, die von einer Senkung Linezolid-Exposition durch Linezolid berichten. In den wenigen gemeldeten Fällen führte die gleichzeitige Verabreichung zu niedrigen Talspiegelkonzentrationen von Linezolid (C_{min} 0,32 mg/l) und einer 2,5-fachen Erhöhung der Clearance im Vergleich zu gesunden Probanden, und Intensivpatient:innen, die beide Medikamente erhielten, wiesen C_{min}-Werte von 0,39, 0,0369 und 0,0649 mg/l auf. Die Autor:innen vermuten, dass LT4 die Expression von P-Glykoprotein (P-gp) im Darm induzieren und dadurch den Abtransport von Linezolid erhöhen und dessen Plasmaspiegel senken könnte. Da nur wenige Fallberichte vorliegen, wird die Notwendigkeit weiterer pharmakokinetischer Studien betont, um die Wechselwirkung zu bestätigen und Leitlinien für die therapeutische Arzneimittelüberwachung bei gleichzeitiger Anwendung von LT4 und Linezolid zu erstellen. Die Studie bezeichnet LT4 als ein Linezolid-reduzierendes Mittel, das eine

sorgfältige Überwachung der Linezolid-Konzentrationen in der klinischen Praxis erforderlich macht.

Zwei Übersichtsarbeiten^{23,28} beschäftigten sich mit einer möglichen Interaktion zwischen LT4 und dem Antibiotikum Rifampicin an. Bemerkenswert ist, dass die Auswirkungen von Rifampicin auf die LT4-Absorption in einigen Berichten widersprüchlich sind. Liu et al.²⁸ fanden zwei Fallberichte, die eine verringerte Wirksamkeit von LT4 beschreiben. Eine randomisierte, doppelblinde Cross-over Studie berichtet von einer erhöhten Wirksamkeit von LT4. Die möglichen Interaktionen, die eine verringerte Wirksamkeit erklären, sind ein erhöhter Leberstoffwechsel, und ein Anstieg des TBG. Eine erhöhte Wirksamkeit könnte es aufgrund einer Hemmung der hepatischen T4-Aufnahme durch leberspezifische Transporter im Vergleich zu intestinalen T4-Transportern oder eine erhöhte Intestinalresorption von LT4 durch Hemmung eines intestinalen Efflux-Transporters wie P-Glykoprotein erklärt werden. Empfohlen wird, (1) Dosisanpassung von LT4; (2) eine engmaschige Überwachung; (3) die Behandlung der Begleiterkrankung; (4) das Absetzen der interagierenden Substanz; (5) eine Umstellung auf ein anderes Medikament derselben Klasse.

Caron et al.²³ beschreiben eine Erhöhung des T4 im Blut durch gleichzeitige Gabe von LT4 und Rifampicin und empfiehlt eine Senkung der LT4 Dosis.

3.1.3.3 Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren

Zwei Fallberichte, die in der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ eingeschlossen wurden, sprechen von einem möglichen Zusammenhang zwischen verringertem TSH Spiegel und der Einnahme von Raloxifen. Vorgeschlagene Interaktionsmechanismen sind eine mögliche Malabsorption von LT4 und ein Anstieg an TBG, wodurch mehr LT4 proteingebunden vorliegt. Es wird auf die Empfehlungen der schon vorher genannten in Kapitel 3.1.1.1 verwiesen.

3.1.3.4 Progesteron Rezeptor Antagonist

Die Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ fasst einen Fallserienbericht zusammen, die von der Arzneimittelinteraktion zwischen LT4 und Mifepriston berichtet. Mögliche Mechanismen sind eine Malabsorption im Darm, eine verminderte Restfunktion der Schilddrüse, oder eine erhöhte Inaktivierung von T4 durch Deiodinasen. Die Empfehlungen bei gleichzeitiger Verabreichung sind analog zu Rifampicin (siehe Kapitel 3.1.3.2)

3.1.3.5 Sexualhormone

Östrogen kann zu einem Anstieg von TBG im Blut führen, wodurch weniger FT3 und FT4 im Blut vorhanden ist. Liu et al.²⁸ berichteten von der Arzneimittelinteraktion und die damit

vermittelte verringerte Wirksamkeit von LT4. Die Interaktion wird in prospektiven selbst-kontrollierten Studie und einer retrospektiven selbst-kontrollierten Studie beschreiben. Die Empfehlungen sind analog zu Rifampicin (siehe Kapitel 3.1.3.2). Androgene können zu einer Verringerung von TBG im Blut führen, wodurch mehr FT3 und FT4 vorhanden ist und es zu einer verstärkten Wirksamkeit von LT4 führen kann. Für diese Interaktion spricht eine retrospektive selbst-kontrollierte Studie, die in der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ zusammengefasst wird.

In der Übersichtsarbeit von Caron et al.²³ konnte keine signifikante Arzneimittelinteraktion zwischen oralem Gonadotropin und LT4 gezeigt werden. Daher sind keine Empfehlungen bei gleichzeitiger Einnahme erwähnt.

3.1.3.6 Protease-Inhibitoren

In der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ wurden vier Fallberichte über Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir, und Indinavir zusammengefasst. Drei Fallberichte sprechen für eine Arzneimittelinteraktion, die zu einer herabgesetzte Wirksamkeit von LT4 führt. Ein Fallbericht erläutert eine mögliche erhöhte Wirksamkeit von LT4 unter Indinavir Therapie. Die verringerte Wirksamkeit wird durch eine Inaktivierung von LT4 aufgrund einer Induktion der Glukuronisierung vermutet. Eine erhöhte Wirksamkeit könnte auf die Hemmung der Aktivität der Glukuronosyl Transferase zurückzuführen sein. Die Empfehlungen sind analog zu denen in Kapitel 3.1.3.2.

3.1.3.7 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Zwei eingeschlossene Übersichtsarbeiten^{23,28} fanden heraus, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) die Wirksamkeit von LT4 beeinträchtigen können. Bei Patient:innen, die Sorafenib erhalten, kam es zu einem Anstieg des TSH-Spiegels, einer Reduktion von FT3 und FT4 und einer Veränderung des T3:T4-Verhältnis aufgrund erhöhter Typ-3-Deiodinase-Aktivität (DIO3), was eine höhere LT4-Dosis erforderlich machen könnte. Ein ähnlicher Effekt wurde für den verwandten TKI Motesanib berichtet. Imatinib wurde ebenfalls mit Hypothyreose bei LT4-behandelten Patient:innen in Verbindung gebracht, was auf eine Beeinträchtigung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels hindeutet. Die Autor:innen weisen bei Beginn einer TKI-Behandlung darauf hin, dass die Schilddrüsenfunktion erneut überprüft und die LT4-Dosis gegebenenfalls angepasst werden sollte. Caron et al.²³ weisen auf den erhöhten Bedarf ähnlich zu den Sexualhormonen von Schilddrüsenhormonen hin, wobei bei zuvor euthyreoten Patient:innen eine Hypothyreose verursacht wurde.

3.1.3.8 *Capecitabin*

In der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ wird ein Fallbericht erwähnt, indem zu einer verringerten Wirksamkeit von LT4 durch gleichzeitige Einnahme von Capecitabin kam. Der vermutete Mechanismus beruht sich auf einen möglichen Anstieg der Deiodinisierung von T4 zu T3. Die Einnahmeempfehlungen sind analog zu Rifampicin (siehe Kapitel 3.1.3.2)

3.1.3.9 *Antikonvulsiva*

Die Antikonvulsiva Phenytoin und Carbamazepin werden bezüglich möglicher Arzneimittelinteraktionen mit LT4 von Liu et al.²⁸ untersucht. Es wurden drei prospektive selbst-kontrollierte Studien, eine retrospektive selbst-kontrollierte Studie, und ein Fallbericht eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien sprechen für eine Interaktion, die mit einer verringerten Wirksamkeit von LT4 einhergeht. Für Phenytoin werden mögliche Mechanismen, wie eine reduzierte intestinale Absorption von T4, ein erhöhter nicht-Deiodisierungsstoffwechsel von T4, und eine Verdrängung der Proteinbindung an TBG beschrieben. Für Carbamazepin wird ein Anstieg des Deiodisierungsstoffwechsel von T4, und erhöhte TBG-Spiegel diskutiert.

3.1.3.10 *Glucagon-like-peptide (GLP-1) Analoga*

Eine Cross-over Studie²⁵ untersuchte den Einfluss von oralem Semaglutid auf die PK von LT4

bei gesunden Proband:innen. Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Semaglutid und LT4 zu einem Anstieg der AUC von LT4 um 33 % führte, und der Cmax um 12 % gesenkt wurde. Begründet wird der Anstieg mit der verlängerten gastrointestinalen Transitzeit durch GLP-1 Analoga, wodurch eine längere Absorptionszeit für LT4 ermöglicht wird. Die Studie wies darauf hin, dass eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenparameter bei Co-Administration von LT4 und oralem Semaglutid empfehlenswert sei.

In der Übersichtsarbeit von Min et al.²⁹ werden auf Arzneimittelinteraktionen zwischen LT4 und GLP-1 Rezeptor-Agonisten sowie Tirzepatid, einem dualen GLP-1/ Glukoseabhängiges insulintropes Peptid (GIP) Rezeptor Agonisten, und deren Einfluss auf die PK beschrieben. Es zeigte sich eine klinisch signifikante Arzneimittelinteraktion, wobei eine Verschiebung der Tmax um zwei Stunden, einer Verringerung der Cmax, und einem Anstieg der AUC beschrieben werden konnte.

3.1.3.11 Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können die Umwandlung von T4 zu T3 erhöhen. Liu et al.²⁸ fassten zwei Studien zusammen, die diesen Mechanismen für die SSRI Sertralin und Fluoxetin zeigen. Die Empfehlungen bei gleichzeitiger Einnahme sind analog zu Rifampicin (siehe Kapitel 3.1.3.2). Dieser Mechanismus wurde auch in der Übersichtsarbeit von Caron et al.²³ beschrieben.

3.1.3.12 Antiarrhythmika

In einer prospektiven selbstkontrollierten Studie und einem Fallbericht konnte eine Interaktion zwischen LT4 und den Antiarrhythmika Amiodaron und Propranolol beobachtet werden. Es wurde ein erhöhter TSH-Wert mit verringerten T3:T4 Verhältnis gezeigt werden. In der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ wird darauf hingewiesen, dass weitere Studien notwendig sind, um mehr Informationen zu erhalten.

3.1.3.13 Metformin

Der Interaktionsmechanismus könnte auf eine Reduktion des Körpergewichts, die Verstärkung der hemmenden Modulation der Schilddrüsenhormone auf die zentrale TSH-Sekretion und auf die Veränderung der Affinität und/oder Anzahl der Schilddrüsenhormonrezeptoren zurückzuführen sein. Zwei prospektive selbst-kontrollierte Studien, eine retrospektive Kohortenstudie und ein Fallbericht wurden in eine Übersichtsarbeit inkludiert, die einer Steigerung von T3 und T4 im Blut und Reduktion von TSH im Blutbild zeigen konnte. Dabei wurde bei vier Patient:innen eine Senkung des TSH-Spiegels auf <0,5mU/L beobachtet, was zu einer Dosisreduktion von LT4 führte (Metformin-induzierte TSH-Suppression). Nachfolgende Beobachtungsstudien an adipösen, diabetischen Frauen bestätigten einen moderaten TSH-Rückgang, während T3/T4 unverändert blieben, was auf eine zentrale Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und nicht auf eine verstärkte LT4-Absorption hindeutet. Eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien (494 Teilnehmer) ergab eine statistisch signifikante TSH-Reduktion unter Metformin, jedoch keine Auswirkungen auf freies T3 oder freies T4, was die Annahme bestätigt, dass die Wechselwirkung von Metformin nicht auf eine veränderte Bioverfügbarkeit von LT4 zurückzuführen ist. Ein *In-vitro*-Absorptionstest zeigte ebenfalls, dass Metformin die LT4-Aufnahme nicht erhöht, was die Hypothese stützt, dass die Wirkung durch Gewichtsverlust, zentrale TSH-Suppression oder Veränderungen der Affinität der Schilddrüsenhormonrezeptoren vermittelt wird. Klinisch kann die Wechselwirkung eine moderate LT4-Dosisreduktion ermöglichen, aber der genaue Mechanismus bleibt unklar und

erfordert eine engmaschige Überwachung der Schilddrüsenfunktion, wenn Metformin eingeführt wird.²⁸

3.1.4 Sonstige

In der eingeschlossen Literatur wurden Arzneimittel gelistet, bei denen keine Interaktion mit LT4 festgestellt wurden. In der Übersichtsarbeit von Liu et al.²⁸ wurden drei Studien zusammengefasst, die keine Wirkveränderung von LT4 mit der Co-Administration von Ezetimib aufwiesen. Ebenso konnten bei Bisphosphonaten, wo keine Interaktion zwischen Alendronat und LT4 festgestellt werden konnte. Auch für Glukokortikoide und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) konnten keine Interaktion beobachtet werden.^{23,28}

3.2 Lebensmittelinteraktionen mit Levothyroxin

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die Resorption von LT4 bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme vermindert. In der Literatur sind einige bestimmte Lebensmittel, wie Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, und Getränke aufgezählt, die darüber hinaus die LT4 Aufnahme beeinträchtigen können.

3.2.1 Interaktionen zwischen Nahrungsmittel und Levothyroxin

Die Einnahme von LT4 auf nüchternen Magen geht mit einer besseren oralen Bioverfügbarkeit einher. Es wird davon ausgegangen, dass durch Veränderung des pH-Wertes im Magen, wie zum Beispiel durch Nahrungszufuhr, in der ersten Stunde nach LT4-Einnahme dessen Resorption beeinträchtigt wird und zu einem erhöhten Bedarf des substituierten Schilddrüsenhormons führen kann. Außerdem wurden bei spezifischen Lebensmitteln weitere Interaktionsmechanismen festgestellt, die im Folgenden zusammengefasst werden.^{28,33}

Die Übersichtsarbeit von Caron et al.²³ sieht keinen signifikanten Effekt von Nahrungszufuhr und LT4, lediglich durch spezifische Bestandteile, wie Kuhmilch und Grapefruitsaft (wie unten beschrieben). Sie weisen auf engmaschiger TSH Kontrollen hin. Liu et al.²⁸ zeigen signifikante TSH-Erhöhen bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrung bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr über zwei bis drei Monate.

Auch Wiesner et al.³³ sehen einen signifikanten Einfluss auf die LT4 Absorption durch gleichzeitige Nahrungszufuhr, welches sich durch einen Einnahmeabstand von 45-60 Minuten wieder signifikant den TSH-Spiegel senken konnten. Dieser Effekt ist abhängig von der Darreichungsform.

3.2.1.1 Enterale Ernährung

Wiesner et. al.³³ fasste Studien zusammen, die potentielle Interaktionen zwischen LT4 und enteraler Ernährung (EN) untersuchten.

In einer multizentrischen Untersuchung wurde erwähnt, dass die Kombination von LT4 und EN als klinisch relevant zählt. Eine andere Studie beobachtete bei dreizehn hospitalisierten Patient:innen unter kontinuierlicher EN, dass trotz unveränderter LT4-Dosis acht der Teilnehmenden eine subklinische oder manifeste Hypothyreose entwickelten. Die Autor:innen empfehlen daher ein wöchentliches Monitoring der Schilddrüsenparameter. Eine weitere Studie zeigte, dass LT4 an Sondenmaterial adsorbieren kann, was eine verminderte Wirksamkeit erklären könnte, dieser Mechanismus wurde jedoch als klinisch

wenig relevant eingestuft und die verminderte Absorption wurde eher auf die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung zurückgeführt.

3.2.1.2 Ballaststoffe

In drei eingeschlossenen Arbeiten werden eine verminderte LT4 Aufnahme bei ballaststoffreicher Kost und die damit einhergehende erhöhte Darmmotilität beschrieben. Es wird angenommen, dass der Interaktionsmechanismus auf der Adsorption von LT4 zu Ballaststoffen beruht. Empfohlen wird ein Einnahmeabstand von mindestens einer Stunde, sowie eine erhöhte Kontrollfrequenz der Schilddrüsenwerte.^{28,31,33} Caron et al.²³ beschreiben eine Studie, bei der es nach Umstieg auf ballaststoffarme Kost zu einer Senkung des TSH-Spiegels kam und eine Dosisreduktion von LT4 notwendig wurde. Jedoch wird auch thematisiert, dass ballaststoffreiche Kost viele gesundheitliche Vorteile bringt und eine Dosisanpassung von LT4 in Erwägung gezogen sollte, bevor Ballaststoffe gemieden werden.

3.2.1.3 Sojaprodukte

Eine Arbeit weist daraufhin, dass keine Interaktion zwischen Sojaprodukten und LT4 gefunden wurden, jedoch ein hoher Soja-Konsum den TSH Wert leicht erhöht.³¹ Eine weitere Studie fand die Datenlage zu der Interaktion zwischen Soja und LT4 unzureichend.³³ Liu et al.²⁸ beschreiben eine verminderte LT4-Absorption und daraus folgend erhöhte TSH-Spiegel, was zu einer Steigerung der LT4 Dosis führt. Erwachsene, die sich sojareich ernähren, und Säuglinge, die mit Sojamilch/Sojamilchnahrung gefüttert wurden, wiesen höhere TSH-Werte auf, was auf eine verminderte Wirksamkeit hindeutet. Soja-Isoflavone können auch vorübergehend die Deiodinasen 1 und 2 hemmen und so die Wirkung der Schilddrüsenhormone weiter abschwächen. Die Arbeit empfiehlt einen Einnahmeabstand von LT4 zu Sojaprodukten um 0,5–2 Stunden oder einen Wechsel der Darreichungsform auf flüssiges/Softgel-LT4, dass weniger von der durch Soja verursachten Malabsorption betroffen sein könnte.

Caron et al.²³ erwähnen einen Anstieg des TSH-Spiegels durch die gleichzeitige Einnahme von Sojaprodukten mit LT4 und empfiehlt einen Einnahmeabstand.

3.2.1.4 Papaya

Eine Studie beschreibt die Interaktion von Papaya mit LT4. Durch einen hohen Verzehr von Papaya wurde die Säuresekretion im Magen vermindert und dadurch die LT4 Aufnahme verringert.³¹ Eine weitere Übersichtsarbeit fasst Ergebnisse zusammen, die auf eine Wechselwirkung hindeuten. Ergänzend wird noch der hohe Ballaststoff Anteil als weiteren Interaktionsmechanismus genannt.³³ Liu et al.²⁸ weisen darauf hin, dass mehr Studien

notwendig sind, um eine Aussage bezüglich der Interaktion zwischen LT4 und Papaya zu tätigen.

3.2.1.5 *Proteine*

In einem Fallbericht²⁶ wurde eine Interaktion zwischen Proteinpulver und der Einnahme von LT4 beobachtet. Es wurden höhere TSH-Spiegel gemessen und nach Absetzen des Proteinpulvers normalisierte Werte gemessen. Störfaktoren, wie Co-Medikation oder behaviorale Änderungen wurden ausgeschlossen. Eine Übersichtsarbeit²⁸ spricht von eingeschränkter Wirksamkeit von LT4 bei proteinreicher Ernährung,

3.2.2 Interaktionen zwischen Nahrungsergänzungsmittel und Levothyroxin

3.2.2.1 *Chrompicolinat*

Eine Übersichtsarbeit²⁸ erwähnt eine mögliche Interaktion zwischen Chrompicolinat und LT4, wodurch es zu eine Absorptionsminderung von LT4 durch Veränderung der Expression intestinaler Transporter sowie Komplexbildung kommen kann. In der Literatur wurde keine Evidenz dazu erwähnt.

3.2.2.2 *Vitamin C*

Wu et al.³⁴ analysierten den Zusammenhang zwischen der Vitamin-C-Zufuhr und der Schilddrüsenfunktion bei 5.878 Erwachsenen anhand des NHANES-Datensatzes (2007–2012). Es zeigte sich eine signifikante inverse Assoziation zwischen der Vitamin-C-Aufnahme und dem Gesamtthyroxinspiegel (TT4) ($\beta = -0,182$; $p = 0,006$), wobei höhere Vitamin-C-Zufuhr mit niedrigeren LT4-Werten verbunden war. Der Effekt war insbesondere bei Personen mit geringem Alkoholkonsum ausgeprägt. Die Autor:innen schlussfolgerten, dass eine erhöhte Vitamin-C-Zufuhr die Schilddrüsenhormonspiegel, insbesondere TT4, senken könnte, wobei Alkoholkonsum einen modulierenden Einfluss haben kann.

Eine Übersichtsarbeit²³ erwähnt eine prospektive Studie, die eine verbesserte Absorption von LT4 durch gleichzeitige Einnahme von einem Gramm Vitamin C beobachtet haben. Andere inkludierte Studien bestätigten diese Beobachtung, wobei eine verbesserte Löslichkeit von LT4 im Gastrointestinaltrakt vermutet wird.

3.2.2.3 *Kurkuminextrakt*

In einer Übersichtsarbeit²³ konnte keine Interaktion zwischen LT4 und Kurkuminextrakt festgestellt werden.

3.2.3 Interaktionen zwischen Getränken und Levothyroxin

In der Literatur werden eine Veränderung der Wirksamkeit von LT4 durch Getränke erwähnt, welche in den nächsten Kapiteln genauer beschrieben werden.

3.2.3.1 Kaffee

Eine Übersichtsarbeit²⁸ erwähnt, dass der Kaffeekonsum den laut LT4- Absorptionstests die Aufnahme um etwa 30 % gesenkt werden kann. Laut der Arbeit beruht die Interaktion auf einer Adsorption. Eine andere Arbeit²³ konnte keinen signifikanten Effekt oder Konsens bezüglich einer möglichen Interaktion finden. Jedoch weist sie dennoch auf einen Einnahmeabstand und bei Adhärenzproblemen auf den Wechsel zu anderen Formulierungen hin. Eine weitere Studie³³ berichtet, dass die Interaktion auf der Komplexbildung von LT4 mit Kaffeebestandteilen beruht und es dadurch zu einer Malabsorption von LT4 kommen kann. Die Arbeit empfiehlt einen Einnahmeabstand von einer Stunde oder den Wechsel der Formulierung.

Eine weitere Studie, die den Einfluss Kaffee- und Teekonsum auf die LT4 Aufnahme untersuchten, konnten eine signifikante TSH-Reduktion unter Verzicht feststellen. Genauer wird diese Studie im Kapitel 3.2.3.4 beschrieben.²⁷

3.2.3.2 Milch

Caron et al.²³ erwähnen eine Verringerung der LT4 Absorption bei gleichzeitiger Einnahme von LT4 mit Milch. Eine weitere Arbeit³¹ erwähnt die Interaktion, gibt jedoch keine Empfehlung zum Einnahmeabstand an. Eine weitere Übersichtsarbeit³³ nennt eine Studie, die eine verringerte Absorption von LT4 bei gleichzeitiger Einnahme feststellen konnte, drückt jedoch auch keine Empfehlungen aus. Liu et al.²⁸ beschreiben eine Absorptionsminderung von LT4 durch Milch um etwa 10 % gemessen durch einen LT4 Absorptionstest.

3.2.3.3 Grapefruitsaft

Wiesner et al.³³ fassten mehrere Arbeiten zur möglichen Interaktion zwischen Grapefruitsaft und LT4 zusammen. Fallberichte dokumentierten Fälle, in denen ein ausgeprägter Grapefruitsaftkonsum mit erhöhtem TSH-Werten und verminderten FT4-Spiegeln sowie verringerten Cmax und Veränderungen in der AUC einherging. In einer kontrollierten Studie mit gesunden Proband:innen zeigte sich hingegen nur eine geringer Veränderung pharmakokinetischer Parameter von LT4 nach Gabe von Grapefruitsaft, deren klinische Relevanz als gering beurteilt wurde.

Liu et al.²⁸ berichten von einer Verringerung der AUC um 13 % von LT4 aufgrund der Inhibierung der Aufnahme Transporter in der Darmwand.

Eine Übersichtsarbeit²³ untersuchte die gleichzeitige Einnahme von LT4 mit Grapefruitsaft und berichtete einen Rückgang um etwa 10 % sowohl der maximalen T4-Konzentration als auch der AUC. Die TSH-Werte blieben dabei unverändert. Als möglicher Mechanismus wird eine Hemmung des intestinalen Transporters organischen Anion Transporter Polypeptid 1A2 (OATP1A2) durch Bestandteile des Grapefruitsafts diskutiert. Zusätzlich wird beschrieben, dass sich der pH-Wert des Magens durch Grapefruitsaft verändern kann, was als potenzieller Störfaktor berücksichtigt werden muss.

Eine andere Studie empfiehlt den Einnahmeabstand von einer Stunde aufgrund einer verminderten Bioverfügbarkeit und verspäteten Absorption.³¹

3.2.3.4 Tee

Die Studie von Lai und Huang²⁷ kam zu dem Schluss, dass sowohl Tee- als auch Kaffeekonsum die Aufnahme von LT4 beeinträchtigen. Nachdem 37 Patient:innen mit Hypothyreose drei Monate lang innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von LT4 auf den Konsum von Tee und/oder Kaffee verzichtet hatten, zeigten alle Gruppen eine signifikante Senkung des TSH-Spiegels ($p < 0,001$ oder $p < 0,05$).

Darüber hinaus stiegen die Serumkonzentrationen von T3 und T4 signifikant an, was auf eine verbesserte LT4-Absorption hindeutet. Die Auswirkungen auf die TSH-Unterschiede waren in den Gruppen, die nur Kaffee, nur Tee oder beides konsumierten, ähnlich, ohne dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen ihnen gab. Die Autoren empfehlen, bei der Einnahme von LT4 Tee, ähnlich wie Kaffee, zu vermeiden, um eine Malabsorption zu reduzieren. Die Teesorte wurde nicht spezifiziert.

4 Diskussion und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Vielzahl von Arzneimitteln und Lebensmitteln, die die Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Exkretion von LT4 beeinflussen können. Die Evidenz ist konsistent belegt bei verminderter Absorption von LT4 aufgrund der begleitenden Einnahme von Arzneimitteln und Nahrungsmitteln. Die klinische Relevanz und Handlungsempfehlungen sind gut beschrieben. Für andere Interaktionen, besonders in Hinblick auf den Metabolismus, ist die Datenlage uneinheitlich. Interessanterweise scheint auch der Verabreichungsort eine Rolle spielen, bei Gabe durch eine Sonde wurde eine klinisch relevante Interaktion zwischen Material und LT4 festgestellt.³³

Der überwiegende Teil der identifizierten Wechselwirkungen betrifft die Resorption von LT4. Der Mechanismus ist auf eine Komplexbildung und pH-Wert Veränderungen im Magen zurückzuführen.^{23,24,28,31,33}

Die Aussagen zur Komplexbildung mit LT4 mit polyvalenten Kationen, genauer Calcium, Eisen, Magnesium, Aluminiumhaltige Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel, die Chrom enthalten, sowie die Empfehlung zu einem Einnahmeabstand von zwei bis acht Stunden sind in der Literatur überwiegend einheitlich.^{28,31,33} Für die Zukunft kann die Einnahme von weiteren polyvalenten Kationen, wo keine Studien erhoben wurden, wie zum Beispiel Selen, was bei Patient:innen, die an Hypothyreose erkrankt sind, gerne supplementiert wird, eine Übertragung dieser Empfehlungen diskutiert werden.³ Widersprüchlich ist die Aussage zu einer verminderten Resorption von LT4 bei gleichzeitigem Tee- und Kaffeekonsum und durch kleine Kohorten und genaue Spezifizierung nicht ausreichend belegt.²⁷

Ein weiterer diskutierter Interaktionsmechanismus beruht auf Substanzen, die den pH-Wert im Magen verändern und dadurch die Löslichkeit von LT4 beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine verminderte Wirksamkeit von LT4 bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, Famotidin sowie bestimmten Lebensmitteln beschrieben. Vitamin C nimmt in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein. Durch dessen Senkung des pH-Werts wurde in einzelnen Studien eine verbesserte Resorption und Wirksamkeit von LT4 vermutet. Demgegenüber zeigte eine weitere Studie bei längerfristiger hochdosierter Vitamin-C-Supplementierung eine Abnahme des TT4, unabhängig vom Einnahmezeitpunkt von LT4. Die Qualität dieser Studie wurde als moderat bewertet.

Diese gegensätzlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich kurzfristige Effekte auf die Resorption von LT4 von möglichen langfristigen Einflüssen auf den

Schilddrüsenhormonhaushalt unterscheiden könnten. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen bleibt aufgrund der heterogenen Datenlage bislang unklar.^{23,34}

Ein weiterer Interaktionsmechanismus betrifft Veränderungen des Metabolismus von LT4, wobei die Evidenzlage in der Literatur widersprüchlich diskutiert wird. Mögliche Mechanismen werden als Änderung der Glukuronisierung oder Modulationen der Deiodinase-Aktivität beschrieben.

Eine Veränderung der Deiodinase Aktivität werden für Amiodaron diskutiert, die verfügbare Datenlage ist für eine eindeutige klinische Bewertung derzeit unzureichend. Auch für Metformin wird eine veränderte Wirksamkeit von LT4 beschrieben, bei dem als mögliche Erklärung eine Änderung des Schilddrüsenhormonbedarfs durch Gewichtsveränderung diskutiert wird, wobei der Mechanismus jedoch nicht abschließend geklärt ist.²¹

Für weitere Arzneimittel und Lebensmittel, darunter Statine und Grapefruitsaft, zeigen die eingeschlossenen Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Interaktion mit LT4. Dagegen wurden bei einzelnen Antiinfektiva, wie Ciprofloxacin und Rifampicin, signifikante Veränderungen der TSH-Werte beobachtet. Darüber hinaus deuten einzelne Daten darauf hin, dass LT4 die Wirksamkeit von Linezolid reduzieren könnte, was in Einzelfällen zu einem Therapieversagen führen kann. In diesen Fällen erscheint eine engmaschige klinische Überwachung bei gleichzeitiger Dauertherapie sinnvoll.^{23,28,31,33,35,45} Auswirkungen auf die Resorption von LT4 aufgrund einer Änderungen der Transitzeit im Darm auftreten wurden bei GLP-1 Analoga beschrieben. Die Daten beziehen sich auf die orale Einnahme von Semaglutid. In Österreich sind bisher nur subkutane Darreichungsformen auf dem Markt. Daher stellt sich die Frage, ob eine Übertragbarkeit der Daten hier möglich und sinnvoll ist. Es wird eine engmaschige Kontrolle bei Start und Ende der Therapie empfohlen und gegebenenfalls eine Anpassung der LT4 Dosis.^{29,47}

Eine weitere relevante Interaktion konnte zwischen LT4 und Arzneimitteln mit Einfluss auf den Sexualhormonspiegel gezeigt werden. Daraus resultiert die Empfehlung, dass bei signifikanten Veränderungen im Hormonhaushalt, etwa durch Hormonsubstitution oder Schwangerschaft, eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenhormone erfolgen sollte^{23,28}

Schlussfolgernd kann dies in der klinischen Praxis bedeuten, dass LT4 vorzugsweise morgens auf nüchternen Magen mit einer verbesserten Resorption und Wirksamkeit einhergeht. Eine Malabsorption aufgrund von Komplexbildung und Alkalisierung ist mit einem Einnahmeabstand von mehr als zwei Stunden vermeidbar. Bei Interaktionen auf Basis anderer Mechanismen, ist ein engmaschiges Monitoring und eine Dosisanpassung von LT4 zu empfehlen. Darüber hinaus werden neben Empfehlungen, wie Einnahmeabstand und

Wechsel des interagierenden Arzneimittels, andere LT4 Formulierungen, wie Weichkapsel und flüssige Formulierungen genannt. Interaktionen auf Basis einer Malabsorption von LT4 können durch andere Darreichungsformen verbessert sein. In Österreich finden diese Empfehlungen noch wenig Relevanz, da nur Tabletten zurzeit am Markt sind.^{18,23,47}

In der Einleitung der Arbeit wurden Wechselwirkungen beschrieben, die aus den Fachinformationen zu LT4 extrahiert wurden. Zwischen diesen Angaben und den Ergebnissen zeigen sich sowohl Überschneidungen als auch Abweichungen. In der vorliegenden Arbeit konnten keine Wechselwirkungen zu Cumarinderivaten, Propylthiouracil, Glukokortikoide, iodhaltige Kontrastmittel, Salicylate, Furosemid, Clofibrat, und Diazepam festgestellt werde.¹⁸ Die Abweichung kann einerseits darauf zurückgeführt werden, dass keine aktuellen Studien zu dieses Arzneimittel vorhanden sind, andererseits sich auf theoretischen Wirkungen beziehen. Als Beispiel wirkt Propylthiouracil als Thyreostatikum, wodurch eine Wechselwirkung als sinnvoll erscheint und daher weiterführende Studien als redundant angesehen werden können. Als weiteres Beispiel konnten in der vorliegenden Arbeit signifikante TSH-Veränderungen durch Glukokortikoide nicht belegt werden, welche in der Fachinformation als Wechselwirkung gelistet wurde.

In dieser Masterarbeit konnten wichtige Limitationen identifiziert werden: (1) Es wurde eine Literatursuche der letzten fünf Jahre durchgeführt, wodurch eine umfangreiche Anzahl an Interaktionen identifiziert wurden. Nichtsdestotrotz beruhen die Ergebnisse überwiegend auf Übersichtsarbeiten, weiters konnten keine randomisierten kontrollierten Studien in diesem Zeitraum identifiziert werden. Einige der eingeschlossenen Studien weisen eine mangelhafte Qualität, unzureichend große Kohorten, und fehlende Endpunkte auf, welche die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. (2) In der Arbeit war der Fokus auf Änderungen der Wirksamkeit von LT4 aufgrund von Wechselwirkungen mit Arzneimittel und Lebensmittel. Darüber hinaus können physiologische Veränderungen, wie Malabsorptionsstörungen, *Helicobacter pylori*, und Schwangerschaft, einen Einfluss auf die Wirksamkeit von LT4 zeigen. So wurden auch Arzneimittel, die sekundär zu einer Hypothyreose, wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Lithium oder hohe Iodzufuhr in dieser Arbeit nicht genauer behandelt. Diese Arbeit kann daher einen guten Überblick über eine Vielzahl von Wechselwirkungen zeigen, kann jedoch durch die Komplexität des Schilddrüsenhormonhaushalts nicht auf alle Einflussfaktoren einschließen.³

Zusammenfassend können Apotheker:innen in der klinischen Praxis durch evidenzbasierte und individuell angepasste Beratung eine wichtige Rolle einnehmen. Das hohe Interaktionspotential sowie das geringe therapeutische Fenster von LT4 machen eine

Aufklärung sowohl bei der Abgabe des Arzneimittels als auch bei der klinisch-pharmazeutischen Betreuung essentiell. Diese ist von entscheidender Bedeutung für die Arzneimitteltherapiesicherheit, die Adhärenz des/der Patienten/Patientin und den langfristigen Therapieerfolg. Zur weiteren Unterstützung wurde daher im Rahmen dieser Arbeit eine Patient:inneninformationsbroschüre erstellt.

4.1 Ausblick

Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass zahlreiche Medikamente, Lebensmittel und Getränke die Wirksamkeit von LT4 beeinträchtigen können. Obwohl die klinische Relevanz einzelner Interaktionen teilweise widersprüchlich beschrieben ist, zeigen die Ergebnisse, dass durch ein Absetzen, einen Wechsel des interagierenden Arzneimittels oder eine zeitlich getrennte Verabreichung in vielen Fällen eine Normalisierung des TSH-Spiegels erreicht werden kann.

Für die Zukunft erscheinen flüssige Formulierungen bei Malabsorption infolge von Komplexbildung oder Alkalisierung des Magens vielversprechend.

Diese Masterarbeit kann zu einem verbesserten Verständnis der Wechselwirkungen zwischen LT4 und Arzneimitteln sowie Lebensmitteln bei Ärzt:innen und Apotheker:innen beitragen. Darüber hinaus soll sie eine erhöhte Sensibilisierung der Patient:innen für die richtige Anwendung von LT4 unterstützen, unter anderem mithilfe der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Informationsbroschüre.

Dennoch sind weitere vertiefende, gut-konzipierte Studien erforderlich, um mehr Licht in das komplexe, aber wichtige Problem der Wechselwirkungen von L-T4 mit Arzneimitteln, Lebensmitteln, Getränken und Nahrungsergänzungsmitteln zu bringen.

5 Akronyme und Abkürzungen

AUC	Area under the curve
AMSTAR	A Measurement Tool to assess systematic Reviews
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
BMI	Body mass index
CARE	Case-Reports guidelines
CK	Kreatininkinase
DIO3	Deiodinase 3
FT3	Freies T3
ft4	Freies T4
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like-peptide
LDL	Low Density Lipoprotein
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NOS	Newcastle–Ottawa Scale
OATP1A2	Organic anion transporting polypeptide 1A2
p-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROBINS-I	Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions
rT3	Reverses T3
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxin- bindendes Globulin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPO	Thyreoperoxidase
TRH	Thyreotropin freisetzendes Hormon
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon

TT4	Gesamtthyroxinspiegel
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	zentrales Nervensystem

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelmechanismus der Schilddrüse.....	2
Abbildung 2: Prisma Diagramm- Protokoll zur Identifizierung von Studien über Datenbanken und Register	15

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome einer Hypothyreose ³	4
Tabelle 2: Ursachen der primären, sekundären, und extra-thyroidalen Hypothyreose ^{3,4}	5
Tabelle 3: Pharmakokinetische Eigenschaften von LT4 nach peroraler Einnahme ^{1,18}	9
Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien	12
Tabelle 5: Pubmed Suchstrategie durchgeführt am 08.09.2025 um 8:30h.	14
Tabelle 6: Cochrane Suchstrategie durchgeführt am 01.09.2025 um 21:00h	14
Tabelle 7: Literaturliste der eingeschlossenen Studien	16
Tabelle 8: Qualitätsbewertung der kritischen Domänen nach AMSTAR2 ³⁸	18
Tabelle 9: Qualitätsbewertung nach ROBINS-I ³⁶	19
Tabelle 10: Qualitätsbewertung nach Newcastle–Ottawa Scale (NOS) ³⁷	19
Tabelle 11: Qualitätsbewertung nach der CARE Checkliste ³⁹	20

8 Literaturverzeichnis

1. Aktories K, Förstermann U, Starke K, Hofmann F, Studio G& T. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*. 12th ed. Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017.
2. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th edition. Elsevier; 2016.
3. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024;404(10460):1347-1364. doi:10.1016/S0140-6736(24)01614-3
4. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
5. Karaviti D, Kani ER, Karaviti E, et al. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors. *Endocrine*. 2024;85(1):67-79. doi:10.1007/s12020-024-03718-2
6. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010;20(7):763-770. doi:10.1089/thy.2010.1635
7. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:1020709. doi:10.3389/fpubh.2022.1020709
8. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(3):16222. doi:10.20452/pamw.16222
9. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. *S2k-Leitlinie: Erhöhter TSH-Wert in Der Hausarztpraxis*. AWMF; 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-046.html>
10. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid*. 2015;25(8):954-961. doi:10.1089/thy.2014.0589
11. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling Threshold for Treatment of Borderline Elevated Thyrotropin Levels—Balancing Benefits and Risks: Evidence From a Large Community-Based Study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):32. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11312
12. Arici M, Oztas E, Yanar F, Aksakal N, Ozcinar B, Ozhan G. Association between genetic polymorphism and levothyroxine bioavailability in hypothyroid patients. *Endocr J*. 2018;65(3):317-323. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0162
13. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55-71. doi:10.1159/000339444

14. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):10-38. doi:10.1159/000512970
15. de Lima Beltrão FE, Carvalhal G, de Almeida Beltrão DC, et al. Treatment Preferences in Patients With Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(3):887-900. doi:10.1210/clinem/dgae651
16. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5819> (zugegriffen am 15.07.2025)
17. Lipp HP. Administration and Pharmacokinetics of Levothyroxine. In: Kahaly GJ, ed. *70 Years of Levothyroxine*. Springer; 2021. Accessed July 22, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585644/>
18. Merck Gesellschaft m.b.H. *Fachinformation Thyrex® 75 Mg Tabletten*. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG); 2024.
19. Willems JIA, van Twist DJL, Luu IHY, Bianchi R, Peeters RP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA. Breakfast Habits in Patients Using Levothyroxine: Patient Experiences and Preferences. *J Endocr Soc*. 2024;8(12):bvae180. doi:10.1210/jendso/bvae180
20. Merck. Euthyrox® – Fachinformation (SmPC). Published online August 2024. https://www.merckgroup.com/at-de/expertise/fachinformationen/fi/euthyrox/Fachinformation_Euthyrox_08-2024.pdf
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
23. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):463-483. doi:10.1007/s11154-021-09691-9
24. Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2021;36(6):1726-1733. doi:10.1007/s11606-020-06403-y
25. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, Jensen S, Bækdal TA. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1139-1148. doi:10.1080/17425255.2021.1955856
26. Kumarathunga P a. DM, Kalupahana NS, Antonypillai CN. Over-the-counter protein supplement resulting in impaired thyroxine absorption in a hypothyroid patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021(21-0070):21-0070, EDM210070. doi:10.1530/EDM-21-0070
27. Lai YW, Huang SM. Tea consumption affects the absorption of levothyroxine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:943775. doi:10.3389/fendo.2022.943775

28. Liu H, Lu M, Hu J, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:503-523. doi:10.2147/TCRM.S414460
29. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:3509-3537. doi:10.2147/DDDT.S506957
30. Någård M, Kramer WG, Boulton DW. Evaluation of potential drug interactions with sodium zirconium cyclosilicate: a single-center, open-label, one sequence crossover study in healthy adults. *Clin Kidney J.* 2021;14(7):1808-1816. doi:10.1093/ckj/sfaa222
31. Quiroz-Aldave JE, Concepción-Zavaleta MJ, Durand-Vásquez MDC, et al. Refractory Hypothyroidism: Unraveling the Complexities of Diagnosis and Management. *Endocr Pract.* 2023;29(12):1007-1016. doi:10.1016/j.eprac.2023.09.003
32. Virili C, Bruno G, Santaguida MG, et al. Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept. *Endocrine.* 2022;77(1):102-111. doi:10.1007/s12020-022-03056-1
34. Wu J, Jia C, Wang Q, Li X. Association between vitamin C intake and thyroid function among U.S. adults: a population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1462251. doi:10.3389/fendo.2024.1462251
35. Xu Q, Sang Y, Gao A, Li L. The effects of drug-drug interaction on linezolid pharmacokinetics: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(6):785-795. doi:10.1007/s00228-024-03652-2
36. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
37. Wells, G, Shea, B, O'Connell, D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Published online 2011. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
39. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep.* 2013;7:223. doi:10.1186/1752-1947-7-223
40. Dr. Isabella Viktoria Maucher. Gelbe Liste. Sucralfat. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Sucralfat_1060
41. Riaz S, Patel P, John S. Cholestyramine Resin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed September 21, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534089/>

42. Esan O, Viljoen A, Wierzbicki AS. Colesevelam - a bile acid sequestrant for treating hypercholesterolemia and improving hyperglycemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(12):1363-1370. doi:10.1080/14656566.2022.2112945
43. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (Mai,2024). Xenical® 120 mg Hartkapseln: Fachinformation.
44. G.L. Pharma GmbH. (August,2016). Antiflat® Kautabletten: Fachinformation.
45. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):206. doi:10.3390/ph14030206
47. *Warenverzeichnis I: Arzneyspezialitäten Und Desensibilisierungsprodukte Ohne Homöopathika*. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H.; 2026.

9 Anhang

9.1 Anhang 1: Patient:inneninformationsbroschüre

Die vorliegende Informationsbroschüre wurde ursprünglich im DIN-A5 Format erstellt und an die Formatierung der Arbeit angepasst.



Diese Broschüre fasst wichtige Hinweise zur richtigen Einnahme von Levothyroxin (LT4) zusammen und erläutert, welche Medikamente und Lebensmittel die Wirkung beeinflussen und somit den Therapieerfolg beeinträchtigen können

Inhaltsverzeichnis

<i>Was ist Levothyroxin?</i>	<i>52</i>
<i>Warum ist die richtige Einnahme wichtig? ...</i>	<i>52</i>
<i>Worauf soll geachtet werden?</i>	<i>52</i>
<i>Wann sollte eine Laborkontrolle normalerweise erfolgen?</i>	<i>53</i>
<i>Wann ist eine ärztliche Rücksprache notwendig?</i>	<i>53</i>

Diese Informationsbroschüre basiert auf aktuellen wissenschaftlichen Studien und Leitlinien sowie auf einer Literaturrecherche im Rahmen einer Masterarbeit im Universitätslehrgang „Klinische Pharmazie“ an der Universität Wien in Zusammenarbeit mit der Klinik Ottakring.

Was ist Levothyroxin?

LT4 ist ein synthetisches Schilddrüsenhormon, das bei einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) eingesetzt wird. Es ersetzt das fehlende körpereigene Hormon Thyroxin (T4) und hilft, den Stoffwechsel zu normalisieren. In Österreich sind Stand 11/2025 zwei Arzneimittel im Handel: Euthyrox® und Thyrex®.

Warum ist die richtige Einnahme wichtig?

Schon kleine Abweichungen, etwa durch Essen, Getränke oder andere Medikamente, können die Aufnahme von LT4 verändern. Dadurch kann es zu Unter- oder Überdosierung kommen, was Beschwerden auslösen kann. Die Gebrauchsinformationen empfehlen, LT4 mindestens eine halbe bis eine Stunde vor dem Frühstück, am besten mit einem Glas Leitungswasser, einzunehmen. Eine korrekte, regelmäßige Einnahme hilft, den Hormonspiegel stabil zu halten.

Worauf soll geachtet werden?

Durch die gleichzeitige Einnahme einiger Medikamente mit LT4 kann die Aufnahme und dadurch die Wirksamkeit beeinträchtigt werden. Bei folgenden Medikamenten sollte auf einen ausreichenden, idealerweise 2-6 Stunden, Einnahmeabstand zu LT4 geachtet werden:

- ◆ Calciumpräparate (z.B. Calciduran®, Cal-D-Vita®, Maxi-Kalz®)
- ◆ Eisenpräparate (z.B. Ferretab®, Ferrogradumet®, Tardyferon®)
- ◆ Magnesiumpräparate (z.B. Magnosolv®, Magn Verla®, Magnonorm®)
- ◆ Basische Antazida (z.B. den Wirkstoff Sucralfat)
- ◆ Nahrungsergänzungsmittel, die eine oder mehrere der oben genannten Stoffe beinhalten
- ◆ Lebensmittel, wie Kuhmilch oder Kaffee - hier reicht der Abstand von mindestens einer Stunde

Die Wirkung und die Verstoffwechselung von LT4 kann von Medikamenten und Lebensmittel beeinflusst werden. Bei folgenden sollte in regelmäßigen Abständen, bei dauerhafter Einnahme oder bei Veränderungen eine Laborkontrolle erfolgen:

- ◆ Protonenpumpenhemmer-„Magenschutz“ (z. B. die Wirkstoffe Pantoprazol, Omeprazol)
- ◆ Hormonpräparate
- ◆ Antidepressiva, die den Wirkstoff Fluoxetin oder Sertralin enthalten
- ◆ Antidiabetika, die den Wirkstoff Semaglutid oder Metformin enthalten
- ◆ Antiarrhythmika, die den Wirkstoff Amiodaron und Propranolol
- ◆ Gallensäurekomplexbinder, die den Wirkstoff Cholestyramin oder Colesevelam enthalten.
- ◆ Größerer Verzehr von Vitamin C, Grapefruitsaft, Papaya, Sojaprodukten oder iodhaltigen Lebensmitteln (z.B. Meeresfrüchte)
- ◆ Ernährungsumstellung (Ballaststoffe, Proteine)

Wann sollte eine Laborkontrolle normalerweise erfolgen?

- ⇒ Nach jeder Änderung der LT4-Dosis wird eine Kontrolle nach 6–8 Wochen empfohlen. Das gilt besonders auch, wenn einer der oben genannten Medikamente/ Lebensmittel hinzukommen oder wenn längerfristige Diäten bzw. relevante Gewichtsveränderungen auftreten
- ⇒ Danach alle 6–12 Monate, je nach ärztlicher Empfehlung
- ⇒ **ACHTUNG:** Die Einnahme von Biotin, welches in Nahrungsergänzungsmitteln wie z.B. Multivitaminpräparaten enthalten ist, kann die Laborergebnisse beeinflussen. Daher sollte vor einer Kontrolle dem Arzt/Ärztin die Einnahme bekannt gegeben werden.

Wann ist eine ärztliche Rücksprache notwendig?

- ⇒ Anhaltende Symptome trotz richtiger Einnahme
- ⇒ Änderungen in der Dauermedikation
- ⇒ Kinderwunsch oder Schwangerschaft
- ⇒ Gastrointestinale Erkrankungen

Diese Informationsbroschüre erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ersetzt nicht die individuelle Beratung durch medizinisches Fachpersonal. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre behandelnde Ärztin/ Ihren behandelnden Arzt oder Ihre Apotheke.