DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 43, S. 31b; Ausgabe 04 / 2009

Leserbrief

Bioäquivalenz von Levothyroxin-Präparaten

Frau Dr. A.B. aus Calw schreibt: >> Eine Apotheke hat bei L-Thyroxin vehement um ein Aut-idem-Kreuz durch den verordnenden Arzt gebeten, um nicht einen Austausch gemäß der vereinbarten Rabattverträge zwischen den Herstellern und Krankenkassen vornehmen zu müssen. Bei einem Präparatewechsel seien nämlich jedesmal TSH-Kontrollen notwendig, denn die L-Thyroxin-Präparate unterschieden sich in ihrem Wirkstoffgehalt. Gibt es Daten zur Dosisäquivalenz von L-Thyroxin-Präparaten?

Antwort: >> Levothyroxin ist seit Jahrzehnten unter verschiedenen Handelsnamen auf dem Markt, ursprünglich als Euthyrox® (Merck) und L-Thyroxin Henning® (jetzt Sanofi-Aventis, kürzlich an Winthrop). Schilddrüsenhormone wurden bereits 1998 in einer Bekanntmachung im Bundesanzeiger als Substanzen mit problematischer Bioverfügbarkeit bewertet (1). Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen zwei Präparaten des US-Markts (Synthroid® und Levothroid®) wurden bereits 1985 bekannt (2). Mehrere Vergleichsstudien ergaben Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der im Handel befindlichen Präparate von bis zu 20% (3, 4). Daher wurden für körpereigene Hormone offizielle Standards für die Methoden zur Feststellung der Bioäquivalenz entwickelt (5). Kürzlich musste das Kombi-Präparat L-Thyrox® Jod Hexal® zurückgerufen werden, da die Qualität nicht bis zum Verfallsdatum garantiert werden konnte.

Die Preisunterschiede zwischen den Original-Präparaten und verschiedenen Generika sind sehr gering. Bei einer mittleren Tages-Dosis von 100 µg betragen die Jahresmehrkosten maximal 1,82 €. Die in den Rabattverträgen ausgehandelten Preise sind allerdings unbekannt. Einige gesetzliche Krankenkassen verzichten zudem auf die 5-€-Zuzahlung, wenn ein rabattiertes Präparat ausgegeben wird.

Die Bioäquivalenz ist eine Voraussetzung für die Zulassung von Generika-Präparaten. Die Untersuchungen zum Nachweis der Bioäquivalenz basieren auf kleiner Fallzahl und auf Untersuchungen mit Dosierungen von 400-600 µg bei Normalpersonen. Präparate werden als bioäquivalent bezeichnet, wenn ihre Wirksamkeit bei 80-125% des Vergleichpräparats liegt.

Bei Hypothyreose reagieren Ärzte beim Titrieren der optimalen Levothyroxin-Substitution auf Änderungen des basalen TSH-Werts meist mit Dosisänderungen von 12-25 µg. Der Zielbereich des TSH wird oft sogar enger als der formale Normalbereich angesehen, z.B. zwischen 0,5 und 2,0 mU/l, bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft sogar noch enger. Damit handelt es sich bei Levothyroxin durchaus um ein Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite (6). Bei einer Änderung der Dosis

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

von 125 µg/d auf 137 µg/d liegt diese Differenz mit 10% innerhalb der als „bioäquivalent" bescheinigten Variabilität. Somit kann es sein, dass bei einem Wechsel des Präparats unter Beibehaltung der nominell identischen Dosis durchaus ein Änderungsbedarf entsteht. Dies kann nur durch eine zusätzliche TSH-Kontrolle festgestellt werden. Zu einer solchen Kontrolle haben die Fachgesellschaften in den USA geraten (6). Auch in Deutschland gibt es diese Empfehlung nach Präparatewechsel (7). Bereits mit einer einzigen zusätzlichen TSH-Kontrolle (10-30 € Kosten für die GKV je nach Aufwand und Zeitpunkt), ist jedoch der Spareffekt des um vielleicht 0,5 Cent/d billigeren Präparats auf Jahre ins Gegenteil verkehrt. Selbst wenn der Patient nur den subjektiven Eindruck hat, das neue Präparat wirke nicht mehr so gut wie das vorherige, wird der behandelnde Arzt genötigt sein, das TSH vorzeitig zu kontrollieren. Bei vielen Patienten, die Levothyroxin erhalten, z.B. zur Beeinflussung einer (Knoten)-Struma, spielen geringe Unterschiede in der Bioäquivalenz kaum eine Rolle, nicht jedoch bei Kindern, Schwangeren, Patienten mit Substitution bei Hypothyreose oder unter TSH-suppressiver Dosierung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie bei Patienten mit instabiler KHK. In der Fach- und Gebrauchsinformation von Euthyrox® wird daher darauf hingewiesen, dass nach einem Präparatewechsel die Laborwerte und das klinische Ansprechen der Patienten zu kontrollieren sei.

Ein weiterer Aspekt ist die oft lebenslange Gabe von Levothyroxin bei insgesamt nicht wenigen Patienten. Allein die Prävalenz der Hypothyreose liegt bei 3% mit einer Lebenserwartung von über 80 Jahren. Levothyroxin gehört zu den 10 am häufigsten verwendeten Arzneimitteln. Patienten haben kein Verständnis für möglicherweise mehrfache Präparatewechsel. Verwechslungen oder Irrtümer bei anders aussehenden Packungen oder Tabletten mit anderen Namen sind, vor allem bei älteren Menschen, auf diese Weise programmiert. Wenn schon – aus welchen Gründen auch immer – das Thyroxin-Präparat gewechselt werden muss, sollte es bei diesem einmaligen Wechsel bleiben. Eine Zusammenfassung der Diskussion bekannter amerikanischer Schilddrüsen-Fachleute zu diesem Thema wurde kürzlich publiziert (8). Also: keines der Thyroxin-Präparate ist zu bevorzugen, aber das einmal verordnete Präparat sollte möglichst nicht gewechselt werden.

Literatur

1. Bekanntmachung G1 vom 19. Januar 1998, Bundesanzeiger, S. 2847, 36. Erg.-Lfg.
2. Berg, J.A., und Mayor, G.H.: J. Clin. Pharmacol. 1992, **32**, 1135. Link zur Quelle
3. Krehan, A., et al.: Med. Klin. 2002, **97**, 522. Link zur Quelle
4. Blakesley, V., et al.: Thyroid 2004, **14**, 191. Link zur Quelle
5. Guidance for Industry, FDA, December 2000. Link zur Quelle
6. American Thyroid Association; Endocrine Society; American Association of Clinical Endocrinologists: Thyroid 2004, **14**, 486. Link zur Quelle
7. Dietrich, J.W., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2008, **133**, 1644. Link zur Quelle
8. Burman, K., et al.: Thyroid 2008, **18**, 487. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.