



Algemeen[1-3]

Levothyroxine(T4) is een thyreomimeticum. De werking is gelijk aan dat van natuurlijk voorkomend schildklierhormoon. Levothyroxine is nauwelijks actief, maar wordt omgezet in de actieve stof liothyronine (T3) door afsplitsing van een atoom jodium. Thyreomimetica worden toegepast bij hypothyroïdie. Verder worden thyreomimetica toegepast in combinatie met thyreosuppressiva bij de behandeling van hyperthyroïdie euthyroïde struma, suppressietherapie bij schildkliercarcinomen diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressie-onderzoek.

Normale dosis:

- *Euthyroid struma*: 75–200 microg per dag gedurende 6 maanden tot 2 jaar. Ter voorkoming van een terugkerende krop wordt profylaxe met een lage dosis jodium (100–200 microg/dag) aangeraden na afname van de kropgrootte. Indien de medische behandeling onvoldoende is moet een chirurgische of behandeling met radio-actief jodium worden overwogen.
- *Recidief profylaxe na strumectomie*: 75–200 microg per dag.
- *Hypothyroïdie*:
 - *Volwassenen*: begindosis: 25–100 microg per dag, onderhoudsdosis 100–200 microg per dag.
 - *Kinderen*: bij verworven hypothyreoïdie begindosis: 12,5–50 microg per dag, onderhoudsdosis 100–150 microg per m² lichaamsoppervlak.
- *Adjuvante therapie bij thyreostatica*: 50–200 microg per dag zolang een thyreostaticum gegeven wordt.
- *Suppressietherapie bij schildkliercarcinoom*: 150–300 microg per dag.
- *Diagnostisch gebruik bij schildkliersuppressie-onderzoek*: week 4 en 3 voor de test: 75 microg per dag, week 2 en 1 voor de test: 150–200 microg per dag

Preparaten[2]:

Eltroxin [Aspen bv]

(Na-zout)

Tablet 50 µg, 100 µg.

Euthyrox [Merck bv]

(Na-zout)

Tablet 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg.

Levothyroxine Tabletten [Diverse fabrikanten]



(als Na-zout)
 Tablet 50 µg, 100 µg.

Thyrax Duotab [Aspen bv]

(als Na-zout)
 Tablet 25 µg, 100 µg, 150 µg.

Thyrofix [B-medical bv]
 Tablet 25 µg, 100 µg.

Tirosint [Goodlife Fertility bv]
 Tablet 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg.

Synoniemen [4]

Synoniemen van levothyroxine natrium

- 3,5,3',5'-tetra-jood-L-thyronine natrium
- L-3,3',5,5'-tetra-joodthyronine natriumzout
- levothyroxinum natricum
- Levothyroxine sodium (Engels)
- L-thyroxine natrium L-thyroxine sodium salt (Engels)
- L-thyroxine sodium (Engels)
- O-(4-hydroxy-3,5-dijoodfenyl)-3,5-dijood-L-tyrosine mononatriumzout
- sodium levothyroxine (Engels)
- thyroxine natrium
- thyroxine sodium (Engels)

Synoniemen van overige levothyroxine verbindingen

- L-beta-[4-(4-hydroxy-3,5-dijood-fenoxy)-3,5-dijood-fenyl]-alanine
- L-tyrosine, O-(4-hydroxy-3,5-dijoodfenyl)-3,5-dijood-monosodiumzout hydraat
- L-thyroxine
- levothyroxine
- levothyroxine natrium, hydraat
- natrium 4-O-(4-hydroxy-3,5-di-joodfenyl)-3,5-di-jood-L-tyrosinaat hydraat
- T₄ (levothyroxine)
- tetraiodothyronine (Engels)
- tetrajoodthyronine

Toxische dosis [3,5]

Na eenmalige acute overdosis kans op toxiciteit zeer klein.
 Indien er symptomen optreden kunnen deze ernstig zijn en lang aanhouden.
 Symptomen zijn pas na enkele dagen het ergst.
 Kinderen en volwassenen na een eenmalig dosis van meer dan 0,1 mg/kg levothyroxine en/of symptomen dienen gezien en vervolgd te worden. de toxische verschijnselen doen zich pas na 3 à 4 dagen voor.



Bij kinderen of volwassenen na een eenmalige dosis van minder dan 0,1mg/kg en geen symptomen kan een afwachtend beleid worden gevoerd. Overlijden is niet gerapporteerd naar een eenmalige overdosering met levothyroxine. Patienten met comorbiditeit of ouderen lopen meer risico op toxiciteit na overdosering.

Kinetiek [1-4]

Absorptie

Absorptie van levothyroxine vindt plaats in het maagdarmkanaal, mn in de maag. Het wordt onvolledig en variabel (50-80%) opgenomen. Voedselinname heeft een nadelige invloed op absorptie. Van liothyronine wordt ongeveer 95% geabsorbeerd.

Tmax

Na een eenmalige toediening van levothyroxine is de Tmax 2-6 uur. Het maximale effect wordt na 7-10 dagen bereikt. Bij liothyroïne is de werking maximaal na 2-3 dagen.

Vd

Het verdelingsvolume van levothyroxine is 0,1-0,2 l/Kg en van liothyronine (T3) 0,4-0,6 l/kg.

Eiwitbinding

Levothyroxine bindt voor ca, 99,9% aan eiwitten. De actieve metaboliet liothyronine (T3) heeft een plasma eiwitbinding van 99,6%.

Eliminatie

Levothyroxine wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine en de feces. Een kleine hoeveelheid van levothyroxine doorloopt een entero-hepatische kringloop.

Halfwaardetijd

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 6-7 dagen bij euthyreoidie, ongeveer 9-10 dagen bij hypothyreoidie, en ongeveer 3-4 dagen bij hyperthyreoidie.

Werkingsduur

Bij orale toediening van levothyroxine treedt de werking in na 3-5 dagen. Echter, het maximaal therapeutische effect wordt pas na 3-4 weken bereikt. Bij intraveneuze toediening treedt de werking in na 6-8 uur, en wordt het maximaal therapeutische effect na 24 uur bereikt.

Toxicokinetiek

Bij milde tot matige overdoseringen met levothyroxine zou de eliminatiekinetiek onveranderd zijn, terwijl bij (zeer) grote overdoseringen de halfwaardetijd van T3 (de belangrijkste actieve component) met meerdere dagen verlengd kan zijn. Mogelijk vindt bij een intoxicatie met levotyhyroxine een verhoogde omzetting van



levothyroxine in het inactieve rT3 plaats dat de schildklierhormoonreceptor blokkeert. Hierdoor zou de toxiciteit die optreedt niet zo ernstig zijn.

Klinisch beeld [3-5]

Een eenmalige ingestie van levothyroxine geeft over het algemeen milde effecten, zelfs als grote hoeveelheden zijn ingenomen. Ook blijven de meeste kinderen met een acute overdosering levothyroxine asymptomatisch.

Symptomen worden soms pas na 5-15 dagen manifest, doordat levothyroxine moet worden omgezet in de actieve metaboliet.

Bij overdosering kunnen de volgende verschijnselen optreden: tachycardie, hartkloppingen, hypertensie, ontstaan of verergeren van angina pectoris, tremor, nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust, gewichtsverlies, zweten, braken, diarree, haaruitval en koorts.

Bij een ernstige intoxicatie kunnen hartritmestoornissen, hartfalen, myocardinfarct, agitatie en convulsies optreden.

Al 2 uur na ingestie van een overdosis levothyroxine kan braken optreden. Na 2-6 uur kan tachycardie ontstaan, maar dit kan ook pas na 2-11 dagen optreden. Koorts is vaak na 6-24 uur of mogelijk pas na 48 uur waarneembaar. Ernstige cardiovasculaire problemen ontstaan vaak pas 16 uur tot 4 dagen na ingestie. Neurologische effecten worden over het algemeen pas na 2-6 dagen gezien. Bij ernstige overdoseringen kan een thyreotoxische crisis optreden.

Differentiaaldiagnose

Toxicologisch: Cocaïne, amfetamine, MDMA

Overige: Sepsis, thyreotoxische crisis

Bloedspiegelbepaling

Serumconcentraties zijn beperkt bruikbaar ter beoordeling van het klinisch beeld, maar kunnen wel helpen bij het bepalen of er sprake is van een intoxicatie.

Er lijkt weinig correlatie te zijn tussen serumconcentraties van levothyroxine en het klinisch beeld.

Bepaling van de concentratie levothyroxine is zinvol 6 uur na inname.

Patiënten met normale thyroxine concentraties 6 uur na inname van levothyroxine behoeven geen follow-up. Indien er hoge concentraties worden gevonden zonder symptomen dient er wel follow-up plaats te vinden.



Ziekenhuisopname bij T4 serumconcentraties >75 microg/dl (= 965 nmol/l) wordt geadviseerd [6].

Therapeutische concentraties [4]:

Referentiewaarden van laboratoriumbepalingen:

totaal T₄:

- volwassenen 64-154 nmol/L (4,97-11,96 microg/dl)
- pasgeborenen 127-282 nmol/L (9,87-21,91 microg/dl)

vrij T₄:

- volwassenen 9-24 pmol/L (0,7.10⁻³-1,86.10⁻³ microg/dl)
- pasgeborenen 28-68 pmol/L (2,18.10⁻³-5,28.10⁻³ microg/dl)

T₃:

- 1,1-3,0 nmol/L (0,085-0,23 microg/dl)

Benodigheden:

Materiaal 3,0 ml bloed in stolbuis.

Overige diagnostiek

Geen

Therapie

Symptomatische patiënten, patiënten met een potentieel ernstige intoxicatie, patiënten met een cardiovasculaire aandoening en patiënten met een levothyroxinespiegel > 75 microgram/dL (= 965 nmol/L) dienen te worden geobserveerd. Afhankelijk van de symptomen kan observatie klinisch, poliklinisch of thuis (in overleg en onder controle van een arts) plaatsvinden.

Patiënten met ernstige cardiovasculaire of neurologische symptomen dienen te worden geobserveerd op een bewaakte afdeling.

Bij een ernstige intoxicatie dient patient gedurende 3-15 dagen klinisch geobserveerd te worden totdat de symptomen afnemen.

Bepaling van schildklierfunctie (vrij T₄ en totaal T₃); dit kan helpen om toxiciteit vast te stellen, correleert echter niet met de ernst van de intoxicatie en bepaalt niet het beleid.

1. Absorptievermindering

Actieve kool + laxans: kan tot 1 uur na inname. Overweeg: maagspoelen bij presentatie direct na inname.

2. Eliminatieversnelling

Cholestyramine is mogelijk zinvol om de enterohepatische kringloop van levothyroxine te onderbreken. Kan bij massale overdosis toegepast worden. De gebruikelijke dosis cholestyramine is 50-150mg/kg per dosis en kan elke 6-8 uur herhaald worden.



Op grond van kinetische eigenschappen (hoge mate van eiwitbinding 97%) is eliminatieversnelling m.b.v. hemodialyse, hemoperfusie en geforceerde diurese niet zinvol.

3. *Symptoombestrijding*

Bij symptomen als tachycardie, hypertensie en tremoren, kan een bètablokker bv. propranolol worden gegeven. Volwassenen 10-40 mg oraal of 1 mg i.v. in 1 minuut, tot max 10 mg. Kinderen: oraal 250-500 microgram/kg of 25-50 microgram/kg i.v. (max 5 mg).

Indien beta blokkers gecontraïndiceerd zijn (bijv. bij astma) kan een calciumantagonist, bijvoorbeeld diltiazem 1 tot 3 mg/kg oraal elke 6-8 uur worden gegeven.

Bij ernstige intoxicaties kan de perifere omzetting van T4 in T3 worden geremd door toediening van hydrocortison. Volwassenen: oraal 100 mg.

Milde hyperthermie kan worden behandeld met paracetamol en vochttoediening. Bij ernstige hyperthermie ijsbaden (en/of andere koeltechnieken) en sedatie d.m.v. diazepam 10-20 mg bij volwassenen en 0,25 mg/kg in kinderen.

Insulten en ernstige agitatie kunnen worden behandeld met benzodiazepinen.

Volwassenen: bijv. diazepam oraal of i.v. 0.1-0.3 mg/kg eenmalig, bij aanhoudende agitatie kan een bolus worden gegeven 10-15 na de eerste gift (cave ademhalingsdepressie).



Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool	< 4 jaar	12.5 gram(1/4 flacon)	In Natriumsulfaat oplossing.
(Carbomix®)	>4 en < 12 jaar	25 gram(½ flacon)	
(Carbomix®)	> 12 jaar	50 gram(1 flacon)	
Diazepam	Volwassenen	0.1-0,3 mg/kg eenmalig	Cave ademhalingsdepressie
Natriumsulfaat	> 12 jaar	30 gram	Cave hypokaliëmie bij herhaalde toediening.
Natriumsulfaat	< 12 jaar	1 gram per levensjaar	Cave hypokaliëmie bij herhaalde toediening.
Propranolol	>18 jaar	10-40mg oraal of 1mg iv (max 10mg)	
Propranolol	< 18 jaar	oraal 250-500 microgram/kg of 25-50 microgram/kg iv (max 5mg).	
Diltiazem	Volwassenen	1 tot 3 mg/kg oraal elke 6-8 uur	Indien bètablokker gecontraïndiceerd
Cholestyramine		150mg/kg zn herhalen	
Hydrocortison	Volwassenen	100mg	

Auteurs:

A.M.J. Thijs, Internist/Klinisch-farmacoloog i.o.
 Dr. C.W. Ockeloën, klinisch geneticus/klinisch farmacoloog i.o.
 Dr. C. Kramers, Internist-Klinisch Farmacoloog

Literatuur

1. KNMP Kennisbank, *laatst geraadpleegd op 3-5-2016.*
2. *Farmacotherapeutisch Kompas; College Voor Zorgverzekeringen, laats geraadpleegd op 3-5-2016.*
3. *Micromedex®, Promethazine Poisindex Managements, laatst geraadpleegd op 3-5-2016.*
4. *Vergiftigingen.info; Nationaal Vergiftigingen informatie centrum; Universitair medisch centrum Utrecht.*
5. www.toxbase.org; *National Poisons Information Service, United Kingdom.*
6. *Dart, E., Medical Toxicology 2004.*

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie: 1^e versie: 8 oktober 2012

2^e versie: 3-5-2016.