



## Rapid Review

# Zeitpunkt der Einnahme von Levothyroxin bei Hypothyreose

erstellt von Dr. Gernot Wagner, Martin Fangmeyer, MScN, BScN, Dipl.-Kult. Irma Klerings

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Wagner, G., Fangmeyer, M., Klerings, I. Zeitpunkt der Einnahme von Levothyroxin bei Hypothyreose: Rapid Review. Evidenzbasiertes Informationszentrum für Pflegende; September 2026. DOI:

<https://doi.org/10.48341/ks68-6j03>

Verfügbar unter: [https://ebninfo.at/Zeitpunkt\\_Einnahme\\_Levothyroxin\\_Hypothyreose](https://ebninfo.at/Zeitpunkt_Einnahme_Levothyroxin_Hypothyreose)

# Anfrage

Führt bei Erwachsenen mit primärer Hypothyreose die morgendliche Einnahme von Levothyroxin im Vergleich zur abendlichen Einnahme zu Unterschieden in Schilddrüsenfunktionsparametern sowie klinischen Symptomen einer Hypothyreose?

## Ergebnisse

### Studien

Wir haben für dieses Dokument eine rezente, methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeit [1] herangezogen. Die Autor\*innen dieses Reviews haben zur Fragestellung sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [2-7] mit insgesamt 700 randomisierten Studienteilnehmer\*innen eingeschlossen. Fünf Studien wurden im Cross-over-Design durchgeführt [2-4; 6; 7], während eine Studie ein Parallelgruppen-Design verwendete [5]. Die Studien verglichen bei Patient\*innen mit primärer Hypothyreose die Schilddrüsenfunktionsparameter bei einer Einnahme von Thyroxin nüchtern vor dem Frühstück mit der Einnahme abends vor dem Schlafengehen. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer\*innen reichte von 35 bis 73 Jahren, die meisten Studienteilnehmer\*innen waren Frauen (72% bis 93%). Die Dauer der Studien betrug 12 oder 24 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die Veränderung der Schilddrüsenfunktionsparameter untersucht. Eine Studie untersuchte als sekundäre Endpunkte neben Surrogatparametern auch klinische Endpunkte wie Symptome der Hypothyreose. Die Autor\*innen des Reviews bewerteten das Bias-Risiko von fünf eingeschlossenen Studien als hoch und von einer als moderat.

### Veränderung der TSH-Werte

Alle sechs eingeschlossenen Studien [2-7] verglichen die Veränderung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) unter morgendlicher versus unter abendlicher Levothyroxin-Einnahme, wobei sich insgesamt inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf die Richtung der Veränderung des TSH-Wertes zeigten. Während zwei Studien niedrigere Werte bei abendlicher Einnahme ergaben (Bolk et al. [3]: n=90; adjustierte mittlere Differenz [MD] 1,25 mIU/L, 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,60 bis 1,89; und Srivastava et al. [7]: n=59; MD 0,66 mIU/L, 95% KI: 0,19 bis 1,13), berichteten drei Studien numerisch niedrigere TSH-Werte bei morgendlicher Einnahme. Der Unterschied war jedoch nur in einer Studie (Bach-Huynh et al. [2]: n=65, MD -1,13 mIU/L, 95% KI: -1,78 bis -0,48) statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu waren bei einem Cross-over-RCT die mittleren TSH-Werte gepoolt über alle Patienten\*innen und Perioden bei Morgeneinnahme um 0,69 mIU/L (95% KI: -1,53 bis 0,15) [4] niedriger als bei Abendeinnahme. In einer Parallelgruppenstudie war der Anteil euthyreoter Patient\*innen nach 24 Wochen bei morgendlicher und abendlicher Einnahme ähnlich (98,2% vs. abends: 93,1%, RR 1,06; 95% KI: 0,98 bis 1,14).

## Veränderung des freien Thyroxins (fT4)

Fünf Studien [2; 3; 5-7] mit 413 Teilnehmer\*innen berichten zusätzlich zu den TSH-Werten auch die Veränderung der fT4-Werte unter morgendlicher oder abendlicher Levothyroxin-Einnahme. Drei RCTs mit Cross-over-Design und 208 Teilnehmer\*innen fanden ähnliche fT4-Werte bei beiden Einnahmezeitpunkten (MD -0,07 bis 0,01 ng/dL) [2; 6; 7]. Eine Parallelgruppen-Studie mit analysierten Daten von 115 Teilnehmer\*innen zeigte ebenfalls ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen [5]. Die Studie berichtete die Ergebnisse nur in einer Abbildung. Ein RCT (n=95) fand einen statistisch signifikanten Unterschied mit höheren fT4-Werten unter abendlicher Einnahme (MD -0,07 ng/dL, 95% KI: -0,13 bis -0,02) [3]. Insgesamt sind die gefundenen Unterschiede minimal und auch bei statistisch signifikantem Unterschied von fraglicher klinischer Relevanz.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einem RCT mit dem 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erhoben. Diesbezüglich zeigte sich zwischen Morgen- und Abendeinnahme von Levothyroxin über alle Domänen hinweg kein statistisch signifikanter Unterschied.

## Schilddrüsensymptome

Ein RCT erfasste mittels schilddrüsenspezifischen Fragebogens sechs Hypothyreose-Symptome. Der Hypothyreose-Symptomscore (24 Wochen, 28,7 vs. 29,6 Punkte) war bei Morgen- und Abendeinnahme von Levothyroxin ähnlich (MD -0,51 Punkte; 95% KI: -1,83 bis 0,80). Auch für Hyperthyreose-Symptome, Angst, Depression und Fatigue wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

## Fazit

Das Vertrauen in die verfügbare Evidenz zum Einfluss des Einnahmezeitpunkts von Levothyroxin ist insgesamt unzureichend. Beide Einnahmeschemata scheinen eine vergleichbare Kontrolle der Schilddrüsenfunktion zu ermöglichen. Die identifizierten RCTs zeigten für die TSH-Werte inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Richtung des Effekts, wobei die beobachteten Unterschiede potenziell klinisch relevant sein könnten; die fT4-Werte im Blut blieben hingegen weitgehend unbeeinflusst vom Einnahmezeitpunkt. Die Aussagekraft der Studienergebnisse ist durch die überwiegend niedrige methodische Qualität (hohes Bias-Risiko) sowie eine ausgeprägte klinische und methodische Heterogenität der Studien eingeschränkt.

# Einleitung

Bei der Hypothyreose handelt es sich um eine angeborene oder erworbene Erkrankung der Schilddrüse, die mit einem Mangel an Schilddrüsenhormonen einhergeht [1]. Die Prävalenz der manifesten Hypothyreose in der Gesamtbevölkerung wird auf 1 bis 2 Prozent geschätzt, wobei Frauen deutlich häufiger als Männer erkranken [8]. Für die subklinische Hypothyreose findet sich mit bis zu 10 Prozent eine deutlich höhere Prävalenz [9]. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter an [8]. Eine der häufigsten Ursachen einer erworbenen Hypothyreose stellt die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto dar. Weitere Ursachen sind eine operative Entfernung der Schilddrüse, eine Radiojodtherapie, bestimmte Medikamente (z. B. Amiodaron, Lithium) sowie ein ausgeprägter Jodmangel [9]. Betroffene leiden unter verschiedenen oft sehr unspezifischen Symptomen. Dazu zählen Müdigkeit und Antriebslosigkeit, Gewichtszunahme, trockene Haut, Haarausfall, Zyklusstörungen und unerfüllter Kinderwunsch bei jüngeren Frauen [9]. Die Diagnose der Hypothyreose wird durch eine Blutuntersuchung mittels laborchemischer Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter gestellt [9].

Die Standardtherapie der Hypothyreose besteht in der oralen Substitution mit Levothyroxin (LT4), der synthetischen Form des Schilddrüsenhormons Thyroxin (T4) [10]. Es wird im Körper teilweise zur aktiveren Form Trijodthyronin (T3) umgewandelt. Dies stellt eine unkomplizierte und kostengünstige Therapie mit niedrigem Risiko für Nebenwirkungen dar [11]. Levothyroxin weist jedoch eine schmale therapeutische Breite auf, was eine individuelle Dosierung und Titration erfordert. Der wichtigste Parameter zur Anpassung der Dosis von Thyroxin ist die Serumkonzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Diese unterliegt physiologischen tageszeitlichen Schwankungen mit einem nächtlichen Maximum und niedrigeren Werten tagsüber, weshalb der Zeitpunkt der Blutabnahme einen Einfluss auf den TSH-Wert hat [5]. TSH-Werte unterliegen neben der zirkadianen Rhythmik dem Einfluss zahlreicher weiterer Faktoren wie zum Beispiel Nüchternstatus, Saisonalität, Alter und Komorbiditäten, was die Interpretation von Unterschieden zwischen Studien zusätzlich erschwert [12].

Die Einnahme von Levothyroxin ist bei einer Hypothyreose meist dauerhaft notwendig, was eine entsprechende Therapietreue der Patient\*innen erfordert. Außerdem sind bei einer Therapie mit Levothyroxin Interaktionen mit der Nahrungsaufnahme, bestimmten Medikamenten und Komorbiditäten zu berücksichtigen, um eine optimale Einstellung und Symptomfreiheit zu erreichen [10]. Gemäß der österreichischen Fachinformation soll Levothyroxin morgens nüchtern eingenommen werden [13]. Der Abstand zwischen der Einnahme von Levothyroxin und der Einnahme von Speisen oder Getränken sollte aufgrund der deutlich höheren Bioverfügbarkeit im nüchternen Zustand in jedem Fall mindestens 30 Minuten betragen [10]. Die Einnahme mit dem Frühstück senkt die Resorption und führt zu höheren TSH-Werten als die Einnahme im nüchternen Zustand [2].

Die diesem Rapid Review zugrundeliegende Frage lautet: Führt bei Erwachsenen mit primärer Hypothyreose unter Levothyroxin-Therapie die morgendliche (nüchtern vor dem Frühstück) im Vergleich zur abendlichen Einnahme (vor dem Schlafengehen) von Levothyroxin zu Unterschieden in den Schilddrüsenfunktionsparametern sowie in den klinischen Symptomen einer Hypothyreose?

## Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellung dieses Rapid Reviews wurden die nachstehend beschriebenen Methoden angewendet. Eine detaillierte Beschreibung des methodischen Vorgehens ist im Methodenhandbuch auf unserer Website unter [https://ebninfo.at/wp-content/uploads/IZP\\_Methoden\\_Manual.pdf](https://ebninfo.at/wp-content/uploads/IZP_Methoden_Manual.pdf) beschrieben.

### Ein- und Ausschlusskriterien

Um relevante Studien zu identifizieren und einzuschließen, wurden die in Tabelle 1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

|                             | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                                                             | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Personen (<math>\geq 18</math> Jahren) mit (primärer) Schilddrüsenunterfunktion</li> </ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Personen <math>&lt; 18</math> Jahren</li> <li>Patient*innen mit anderen Schilddrüsenerkrankungen und/oder unter Hormonersatztherapie</li> <li>Fastenperioden (z. B. Ramadan)</li> </ul> |
| <b>Intervention</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Levothyroxin oral, täglich, morgens eingenommen (in der Regel 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück)</li> </ul>                                                                            | andere Interventionen                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kontrollintervention</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Levothyroxin oral, täglich, vor dem Schlafengehen</li> </ul>                                                                                                                             | andere Interventionen                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endpunkte</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des TSH-Wertes im Serum</li> <li>Veränderung des fT4-Wertes im Serum</li> <li>Veränderungen der Lebensqualität</li> <li>Veränderung der Symptome der Hypothyreose</li> </ul> | andere Endpunkte                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Setting</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>extramurales Setting</li> <li>Krankenhausambulanz</li> </ul>                                                                                                                             | Krankenhaus stationär                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Studiendauer</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>mindestens 6 Wochen</li> </ul>                                                                                                                                                           | weniger als 6 Wochen                                                                                                                                                                                                           |

|                             | Einschlusskriterien                                                                                                                 | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studiendesign</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Übersichtsarbeiten</li> <li>• randomisierte kontrollierte Studien</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Querschnittstudien</li> <li>• qualitative Studien</li> </ul> |
| <b>Publikationszeitraum</b> | keine Einschränkungen                                                                                                               | -                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Sprache</b>              | Deutsch, Englisch                                                                                                                   | andere Sprachen                                                                                                                                                                                      |

**Tabelle 1:** Ein- und Ausschlusskriterien

**Abkürzungen:** TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT4 = freies Thyroxin

## Systematische Literatursuche

Um relevante Publikationen zu finden, führte eine Informationsspezialistin eine systematische Literaturrecherche durch. Den Entwurf der Ovid MEDLINE® Suchstrategie überprüften zwei erfahrene Reviewer\*innen auf Fehler und Vollständigkeit. Die Recherche selbst erfolgte in nachstehenden Datenbanken und Suchoberflächen:

- Ovid MEDLINE®
- EBSCO CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
- Embase
- Ovid JBI Best Practice (Joanna Briggs Institute)
- Cochrane Library: CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) & CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- Epistemonikos

Als Suchbegriffe wurden – wo möglich – sowohl Schlagwörter (z. B. Medical Subject Headings) als auch Freitextbegriffe verwendet (siehe Anhang). Zudem wurden auch die Referenzlisten der durch die systematischen Datenbanksuchen identifizierten relevanten Publikationen gesichtet. Der vorliegende Rapid Review berücksichtigt alle Studien zur gegenständlichen Frage, die durch die Literatursuche bis zum 12. Mai 2026 zu identifizieren waren. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

## Screening und Risk-of-Bias-Beurteilung

Zwei Reviewer\*innen sichteten Titel, Abstracts und Volltexte unabhängig voneinander. Bei abweichender Einschätzung wurde ein Konsens durch Diskussion erreicht. Die Bewertung des Risikos systematischer Verzerrungen (Risk of Bias) mit dem Instrument Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) [14] wurde aus dem systematischen Review [1] übernommen. Aufgrund der hohen methodischen Qualität des eingeschlossenen Reviews wurde auf eine erneute Bewertung der Primärstudien verzichtet. Die methodische Qualität des Reviews wurde von einem wissenschaftlichen

Mitarbeiter des Pflegeinformationszentrums mithilfe der Checkliste AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2) bewertet.

## Endpunkte und Analyse

Die Veränderung der TSH-Konzentration im Blut wurde als patient\*innenrelevanter biochemischer Zielparameter gesehen, da Dosisanpassungen von Levothyroxin in der klinischen Praxis primär anhand der TSH-Konzentration erfolgen. Weiters wurden Daten zu freiem T4 (fT4) aus den eingeschlossenen Studien extrahiert. Außerdem fanden klinische Endpunkte wie Symptome der Hypothyreose oder gesundheitsbezogene Lebensqualität Berücksichtigung. Aufgrund der heterogenen statistischen Auswertung und Berichterstattung der Studien (z. B. Mittelwertdifferenz oder Mediandifferenz mit Streuungsmaß, Anteil euthyreoter Patient\*innen) wurde die Meta-Analyse der Autor\*innen des Reviews [1] nicht herangezogen und auch auf eine eigene quantitative Synthese der Ergebnisse verzichtet. Die Studienergebnisse wurden von uns narrativ zusammengefasst. Die Autoren\*innen von Cross-over-Studien berichteten entweder über einen Vergleich zwischen Studiengruppen (Gruppenvergleich), die mit einem bestimmten Einnahmezeitpunkt begannen und anschließend auf einen anderen umgestellt wurden, oder über einen Vergleich zwischen den einzelnen Einnahmezeitpunkten von Levothyroxin über alle Patient\*innen und Perioden hinweg (Behandlungsvergleich). Sofern die Primärstudien unterschiedliche Maßeinheiten verwendeten (z. B. pmol/L vs. ng/dL für fT4), wurden diese nach gängigen Umrechnungsfaktoren vereinheitlicht. Effektmaße wie Mittelwertdifferenzen (MD) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) bzw. Standardabweichungen (SD) sowie relative Risiken (RR) mit 95% KI wurden, so nicht bereits in den Primärstudien berichtet, aus den verfügbaren Daten berechnet. Wenn selbst berechnet, wurden diese mit (\*) im Text markiert und mit der Fußnote (a) bei den Tabellen versehen. Zur Unterstützung bei der Datenextraktion aus den Primärstudien, bei Berechnungen von Effektmaßen sowie bei der sprachlichen Überarbeitung und Verbesserung des Leseflusses kam das KI-basierte Sprachmodell Claude (Anthropic) zum Einsatz. Alle damit erstellten Inhalte wurden anschließend durch die Autor\*innen inhaltlich geprüft und verifiziert. Das Vertrauen in die Ergebnisse zu den jeweiligen Endpunkten beurteilen wir anhand des Systems von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [15]. Es wird in Tabelle 2 mit entsprechenden Erklärungen dargestellt.

# Resultate

Die systematische Literaturrecherche in sechs Datenbanken bzw. Suchoberflächen ergab 877 Treffer; eine weitere Referenz wurde über eine ergänzende Quelle identifiziert. Nach Entfernung von insgesamt 605 Referenzen (Duplikate sowie Ausschluss aufgrund des Publikationstyps) verblieben 273 Publikationen für das Titel- und Abstract-Screening, von denen 14 im Volltext geprüft wurden. Neun Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien: drei systematische Reviews [1; 16; 17] und sechs RCTs [2-7] (siehe Abbildung 1). Zur Beantwortung der Fragestellung wurde der systematische Review von Bianchini et al. [1] herangezogen, da er die höchste methodische Qualität aufwies und sämtliche im Rahmen der Recherche identifizierten RCTs einschloss.

## Studien

Die Autor\*innen des Reviews haben zur Fragestellung sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [2-7] mit insgesamt 700 randomisierten Studienteilnehmer\*innen eingeschlossen. Fünf Studien wurden im Cross-over-Design durchgeführt [2-4; 6; 7], während eine Studie ein Parallelgruppen-Design verwendete [5]. Diese Studien verglichen bei Patient\*innen mit primärer Hypothyreose die Veränderung der Schilddrüsenfunktionsparameter bei einer Einnahme von Thyroxin nüchtern (mindestens 30 oder 60 Minuten vor dem Frühstück) mit jener abends (vor dem Schlafengehen mit einem Abstand von mindestens ein oder zwei Stunden zu der letzten Mahlzeit). Die Studien wurden in den Niederlanden, Indien, Brasilien, den USA, Kroatien und im Iran durchgeführt. Die älteste Studie wurde 2009 und die rezenteste im Jahr 2022 publiziert. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer\*innen reichte von 35 bis 73 Jahren, die Studienpopulation bestand überwiegend aus Frauen (72% bis 93%). Die Dauer der Studien betrug 12 oder 24 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien die Veränderung der Schilddrüsenfunktionsparameter untersucht, wobei unterschiedliche statistische Kennzahlen berichtet wurden. Eine Studie untersuchte auch klinische Symptome der Hypothyreose [3]. Tabelle 4 fasst die Studien- und Patient\*innencharakteristika der inkludierten Studien zusammen. In allen bis auf eine Studie befanden sich die eingeschlossenen Patient\*innen mit primärer Hypothyreose bereits unter einer Levothyroxin-Behandlung.

Zwischen den eingeschlossenen Studien besteht klinische Heterogenität, insbesondere in Bezug auf die untersuchte Patient\*innenpopulation, die Behandlungsdauer, die Vortherapie mit Levothyroxin, die TSH-Baseline-Werte sowie das Studiendesign.

Die Autor\*innen des Reviews von Bianchini et al. [1] bewerteten das Bias-Risiko für fünf der eingeschlossenen Studien als hoch [2-6] und für eine als moderat [7]. Die Gründe für diese Einschätzung waren Mängel bzw. Unklarheiten bei der Randomisierung, etwa fehlende Angaben zur Zuteilungsverdeckung oder Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen trotz Randomisierung [2-4; 6; 7], mögliche Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen oder der Ausschluss non-

adhärenter Teilnehmer\*innen aus der Analyse anstelle einer Intention-to-treat-Auswertung [2-7] sowie hohe Gesamt- oder differenzielle Dropout-Raten [2-4; 6].

## Veränderung des TSH-Wertes

Alle sechs eingeschlossenen Studien [2-7] verglichen die Veränderung des TSH-Wertes unter morgendlicher und abendlicher Levothyroxin-Einnahme. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Studien im Detail sowie das Vertrauen in die Evidenz. Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren insgesamt in Bezug auf die Richtung der Veränderung der TSH-Werte inkonsistent.

Zwei Studien zeigten bei abendlicher Levothyroxin-Einnahme niedrigere TSH-Werte als bei morgendlicher Gabe. Bolk et al. [3]: n=90; direkter Behandlungseffekt: adjustierte mittlere Differenz [MD] 1,25 mIU/L, 95% KI: 0,60 bis 1,89; und Srivastava et al. [7]: n=59; MD 0,66 mIU/L, 95% KI: 0,19 bis 1,13. Mit einer Gesamtdauer von zwölf Wochen (zwei Behandlungsperioden zu je sechs Wochen) war letztere Cross-over-Studie jedoch sehr kurz angelegt, während andere Studien 24 Wochen (Behandlungsperioden von acht bzw. zwölf Wochen) dauerten.

Im Gegensatz dazu zeigten drei Studien numerisch niedrigere TSH-Werte unter Einnahme von Levothyroxin vor dem Frühstück als unter Einnahme vor dem Schlafengehen. Die Studie (n=65) von Bach-Huynh et al. [2] fand über alle Patient\*innen und Studienperioden gepoolt statistisch signifikant niedrigere TSH-Mittelwerte unter Einnahme von Levothyroxin vor dem Frühstück als unter Einnahme vor dem Schlafengehen (1,06 mIU/L, Standardabweichung [SD]: 1,23 versus 2,19 mIU/L, SD: 2,66; MD -1,13, 95% KI: -1,78 bis -0,48\*). Die größte eingeschlossene Studie von de Mello et al. [4] mit 197 randomisierten Teilnehmer\*innen zeigte einen niedrigeren TSH-Wert gepoolt über alle Patient\*innen und Studienperioden unter Morgeneinnahme als unter Abendeinnahme (2,95 vs. 3,64 mIU/L; MD -0,69 mIU/L; 95% KI: -1,53 bis 0,15\*). In einer weiteren Cross-over-Studie [6] mit 84 Teilnehmer\*innen waren die über alle Patient\*innen und Perioden gepoolten Medianwerte bei Morgeneinnahme 1,9 mIU/L (Interquartilrange [IQR]: 1,1 bis 3,2) und bei Abendeinnahme 2,2 mIU/L (IQR 1,3 bis 3,4). Der Unterschied war in diesen beiden Studien jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Parallelgruppenstudie von Hossain et al. [5] mit 147 randomisierten Patient\*innen war der Unterschied des Anteils euthyreoter Patient\*innen zwischen den Einnahmezeitpunkten weder nach zwölf Wochen (morgens: 52,6% vs. abends: 41,4%, Relatives Risiko [RR]: 1,27; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,86 bis 1,88\*) noch nach 24 Wochen (morgens: 98,2% vs. abends: 93,1%, RR 1,06; 95% KI: 0,98 bis 1,14\*) statistisch signifikant (n=115).

## Veränderung des T4-Wertes

Fünf Studien [2; 3; 5-7] mit Daten von 413 Teilnehmer\*innen berichteten zusätzlich zur Veränderung der TSH-Werte auch jene der fT4-Werte unter morgendlicher oder abendlicher Levothyroxin-Einnahme.

Drei RCTs mit Cross-over-Design und 208 Teilnehmer\*innen fanden bei beiden Einnahmezeitpunkten ähnliche fT4-Werte [2; 6; 7]. Die MD reichte in den Studien von -0,07 ng/dL (95% KI: -0,20 bis 0,06) [7] bis 0,01 ng/dL (95% KI: -0,05 bis 0,07)\* [2]. Eine Parallelgruppen-Studie fand ebenfalls ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen [5]. Die Studie berichtete für diesen Endpunkt die Ergebnisse als Abbildung und im Text einen p-Wert von > 0,05. Ohne numerische Werte für den Gruppenunterschied und dessen Streuung konnten wir Effektgröße und Präzision für diese Studie nicht beurteilen. Der Unterschied zwischen morgendlicher und abendlicher Einnahme war nur in einem RCT mit 95 Personen statistisch signifikant (direkter Behandlungseffekt, adjustierte MD -0,07; 95% KI: -0,13 bis -0,02) [3]. Insgesamt sind die berichteten Unterschiede minimal und auch bei statistisch signifikantem Unterschied von fraglicher klinischer Relevanz.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einer Studie mit dem 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erhoben [3] und in acht Dimensionen erfasst. Die Skala reicht von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) [18; 19]. Zwischen Morgen- und Abendeinnahme von Levothyroxin zeigten sich über alle erhobenen SF-36-Domänen hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede (z. B. allgemeine Gesundheit: mittlere Differenz (MD): 0,41 Punkte, 95% KI -2,77 bis 3,59). Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität durch die Einnahme von Levothyroxin am Abend im Vergleich zur Einnahme vor dem Frühstück.

## Schilddrüsensymptome

Ein RCT [3] erfasste bei 90 Teilnehmer\*innen mittels eines schilddrüsenspezifischen Fragebogens sechs Hyperthyreose- und 14 Hypothyreose-Symptome. Nähere Angaben zum Skalenniveau fanden sich in der Publikation nicht. Der Symptomscore unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen Morgen- und Abendeinnahme von Levothyroxin (Hypothyreose: MD -0,51 Punkte; 95% KI -1,83 bis 0,80; sowie Hyperthyreose: MD: 0,02 Punkte; 95% KI -0,61 bis 0,65). Zwischen morgendlicher und abendlicher Gabe zeigten sich auch bezüglich spezifischer Symptome wie Angst (MD: 0,34 Punkte; 95% KI -0,23 bis 0,92) und Depression (MD: 0,50; 95% KI -0,10 bis 1,10) erhoben mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich Fatigue in fünf verschiedenen Ausprägungen wie allgemein, physisch, reduzierter Antrieb, reduzierte Motivation oder mentale Fatigue, erfasst mittels Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), ergaben sich ähnliche Werte bei morgendlicher und abendlicher Verabreichung von Levothyroxin. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Studien im Detail sowie das Vertrauen in die Evidenz.

| Studien<br>N<br>analysiert<br>gesamt  | Design<br>Studiendauer<br>N analysiert<br>Risk of Bias<br>Referenzbereich                                                                                     | Teilnehmende                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     | Effekte                                                                                                                                                                                       | Vertrauen in das<br>Ergebnis                                                                                                                          |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                                                                                               | Levothyroxin morgens vor dem<br>Frühstück                                                                                                                                                             | Levothyroxin<br>abends vor dem Schlafengehen                                                                                                                                                        | Differenz<br>morgens vs. abends                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                       |
| Veränderung der TSH-Werte im Blut     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                       |
| 6 RCTs [2-7]<br>aus einem SR<br>N=548 | Bolk et al. 2010 [3]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 12 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=90<br>Hoch<br>Referenzbereich TSH:<br>0,4–4,0 mIU/L        | Morgeneinnahme zuerst:<br>TSH (mIU/L)<br>Baseline: 1,52 (SD: 1,71)<br>12 Wo.: 2,66 (SD: 2,53)<br>24 Wo.: 1,74 (SD: 2,43)<br>Baseline vs. 12 Wo.: NB<br>24 Wo. vs. 12 Wo.: MD -0,92 (SD: 2,08)<br>n=47 | Abendeinnahme zuerst:<br>TSH (mIU/L)<br>Baseline: 3,31 (SD: 3,01)<br>12 Wo.: 2,36 (SD: 2,55)<br>24 Wo.: 3,86 (SD: 4,02)<br>Baseline vs. 12 Wo.: NB<br>24 Wo. vs. 12 Wo.: MD 1,57 (SD: 3,87)<br>n=43 | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt):<br>1,25 (95% KI: 0,60 bis 1,89)<br><br>Statistisch signifikant niedrigeres TSH<br>mit Abendeinnahme         | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><br>1,2 |
|                                       | Bach-Huynh et al.<br>2009 [2], Cross-over-<br>Studie (24 Wochen; 8<br>Wochen pro Periode)<br>N analysiert=65<br>Hoch<br>Referenzbereich TSH:<br>0,5–4,5 mIU/L | Morgeneinnahme über alle<br>Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L):<br>Least-Squares-Mean:<br>1,06 (SD: 1,23)                                                                                 | Abendeinnahme über alle<br>Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L)<br>Least-Squares-Mean:<br>2,19 (SD: 2,66)                                                                                 | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>MD: -1,13 (95% KI: -1,78 bis -0,48) <sup>a,b</sup><br><br>Statistisch signifikant niedrigeres TSH<br>mit Morgeneinnahme                                  |                                                                                                                                                       |
|                                       | De Mello et al. 2022<br>[4], Cross-over-Studie<br>(24 Wochen; 12<br>Wochen pro Periode)<br>N analysiert=135<br>Hoch<br>Referenzbereich TSH:<br>0,27–4,2 mIU/L | Morgeneinnahme über<br>alle Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L)<br>24 Wo.: 2,95 (SD: 2,86)                                                                                                 | Abendeinnahme über<br>alle Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L)<br>24 Wo.: 3,64 (SD: 2,86)                                                                                                | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>MD: -0,69 (95% KI: -1,53 bis 0,15) <sup>a,c</sup><br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                                      |                                                                                                                                                       |
|                                       | Hossain et al. 2018<br>[5],<br>Parallelgruppenstudie<br>(24 Wochen)<br>N analysiert=115<br>Hoch<br>Referenzbereich TSH:<br>0,3–4,25 µIU/L                     | Morgeneinnahme<br>Anteil an Patient*innen mit<br>Euthyreose (TSH <4,25 mIU/L)<br>Baseline: NB<br>12 Wo.: 30 (52,6%) <sup>a</sup><br>24 Wo.: 56 (98,2%) <sup>a</sup><br>n=57                           | Abendeinnahme<br>Anteil an Patient*innen mit<br>Euthyreose (TSH <4,25 mIU/L)<br>Baseline: NB<br>12 Wo.: 24 (41,4%) <sup>a</sup><br>24 Wo.: 54 (93,1%) <sup>a</sup><br>n=58                          | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>12 Wo.: RR 1,27 (95% KI 0,86 bis 1,88) <sup>a</sup><br>24 Wo.: RR 1,06 (95% KI 0,98 bis 1,14) <sup>a</sup><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied |                                                                                                                                                       |

| Studien<br>N<br>analysiert<br>gesamt | Design<br>Studiendauer<br>N analysiert<br>Risk of Bias<br>Referenzbereich                                                                                       | Teilnehmende                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   | Effekte                                                                                                                                                                          | Vertrauen in das<br>Ergebnis                                                                                                                            |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                                                                                                                                                 | Levothyroxin morgens vor dem<br>Frühstück                                                                                                                                                         | Levothyroxin<br>abends vor dem Schlafengehen                                                                                                                                                      | Differenz<br>morgens vs. abends                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                         |
|                                      | Skelin et al. 2018 [6]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 8 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=84<br>Hoch<br>Referenzbereich TSH:<br>NB                    | Morgeneinnahme über alle<br>Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L):<br>Median 1,9 (IQR 1,1 bis 3,2)<br>n=84                                                                               | Abendeinnahme über alle<br>Patient*innen/Perioden gepoolt:<br>TSH (mIU/L):<br>Median 2,2 (IQR 1,3 bis 3,4)<br>n=84                                                                                | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>MD nicht berechenbar<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                                                      | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><br>1,2   |
|                                      | Srivastava et al. 2018<br>[7], Cross-over-Studie<br>(12 Wochen; 6<br>Wochen pro Periode)<br>N analysiert=59<br>Moderat<br>Referenzbereich TSH:<br>NB            | Morgeneinnahme zuerst:<br>TSH (mIU/L)<br>Baseline: 2,36 (SD: 1,11)<br>6 Wo.: 2,45 (SD: 1,19)<br>12 Wo.: 2,07 (SD: 0,99)<br>Baseline vs. 6 Wo.: NB<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD 0,38 (0,70)<br>n=30     | Abendeinnahme zuerst:<br>TSH (mIU/L)<br>Baseline: 2,63 (SD: 0,96)<br>6 Wo.: 1,85 (SD: 1,35)<br>12 Wo.: 2,14 (SD: 1,16)<br>Baseline vs. 6 Wo.: NB<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD -0,29 (1,07)<br>n=29     | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD 0,66 (95% KI 0,19 bis 1,13)<br><br>Statistisch signifikant niedrigeres TSH<br>mit Abendeinnahme                        |                                                                                                                                                         |
| Veränderung von fT4 im Blut          |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                         |
| 5 RCTs [2; 3; 5-<br>7]<br>N=413      | Bolk et al. 2010 [3]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 12 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=90<br>Hoch<br>Referenzbereich fT4:<br>0,78–1,86 ng/dL        | Morgeneinnahme zuerst:<br>fT4 (ng/dL)<br>Baseline: 1,58 (SD: 0,26)<br>12 Wo.: 1,48 (SD: 0,24)<br>24 Wo.: 1,59 (SD: 0,33)<br>Baseline vs. 12 Wo.: NB<br>24 Wo. vs. 12 Wo.: 0,11 (SD: 0,27)<br>n=47 | Abendeinnahme zuerst:<br>fT4 (ng/dL)<br>Baseline: 1,50 (SD: 0,27)<br>12 Wo.: 1,54 (SD: 0,28)<br>24 Wo.: 1,51 (SD: 0,20)<br>Baseline vs. 12 Wo.: NB<br>24 Wo. vs. 12 Wo.: -0,04 (SD: 0,25)<br>n=43 | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt)<br>-0,07 (95% KI: -0,13 bis -0,02)<br><br>Statistisch signifikant höheres fT4 mit Abendeinnahme | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><br>1,2 |
|                                      | Bach-Huynh et al.<br>2009 [2]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 8 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=65<br>Hoch<br>Referenzbereich fT4:<br>0,8–1,80 ng/dL | Morgeneinnahme<br>gepoolt über alle Perioden:<br>fT4 (ng/dL)<br>Least-Squares-Mean:<br>1,35 (95% KI 1,31 bis 1,39)<br>n=65                                                                        | Abendeinnahme<br>gepoolt über alle Perioden:<br>fT4 (ng/dL)<br>Least-Squares-Mean:<br>1,34 (95% KI 1,30 bis 1,38)<br>n=65                                                                         | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>MD 0,01 (95% KI: -0,05 bis 0,07) <sup>a,b</sup><br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                           |                                                                                                                                                         |

| Studien<br>N<br>analysiert<br>gesamt  | Design<br>Studiendauer<br>N analysiert<br>Risk of Bias<br>Referenzbereich                                                                              | Teilnehmende                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                   | Effekte                                                                                                                                                                                 | Vertrauen in das<br>Ergebnis                                                                                                                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                                                                                        | Levothyroxin morgens vor dem<br>Frühstück                                                                                                                                                          | Levothyroxin<br>abends vor dem Schlafengehen                                                                                                                                                                      | Differenz<br>morgens vs. abends                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                       |
|                                       | Hossain et al. 2018<br>[5]<br>Parallelgruppenstudie<br>(24 Wochen)<br>N=115<br>Hoch<br>Referenzbereich fT4:<br>0,7–1,24 ng/dL                          | Morgeneinnahme:<br>fT4 (pg/L)<br>Statistisch signifikanter Anstieg<br>von Baseline zu 12 und 24 Wochen<br>Keine numerischen Werte im Text berichtet<br>n=57                                        | Abendeinnahme:<br>fT4 (pg/L)<br>Statistisch signifikanter Anstieg<br>von Baseline zu 12 und 24 Wochen<br>Keine numerischen Werte im Text berichtet<br>n=58                                                        | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>nach 12 und 24 Wochen<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                                                            | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><br>1,2 |
|                                       | Skelin et al. 2018 [6]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 8 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=84<br>Hoch<br>Referenzbereich fT4:<br>NB           | Morgeneinnahme<br>gepoolt über alle Perioden:<br>fT4 (pmol/L)<br>Median 15,1 (IQR 12,9 bis 16,6)<br>fT4 (ng/dL)<br>1,17 (IQR 1,00–1,29) <sup>a</sup><br>n=84                                       | Abendeinnahme<br>gepoolt über alle Perioden:<br>fT4 (pmol/L)<br>Median 14,9 (IQR 13,4 bis 16,9)<br>fT4 (ng/dL)<br>1,16 (IQR 1,04–1,31) <sup>a</sup><br>n=84                                                       | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>MD nicht berechenbar<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                                                             |                                                                                                                                                       |
|                                       | Srivastava et al. 2018<br>[7]<br>Cross-over-Studie (12<br>Wochen; 6 Wochen<br>pro Periode)<br>N analysiert=59<br>Moderat<br>Referenzbereich fT4:<br>NB | Morgeneinnahme zuerst:<br>fT4 (ng/dL)<br>Baseline: 1,06 (SD: 0,30)<br>6 Wo.: 1,14 (SD: 0,33)<br>12 Wo.: 1,24 (SD: 0,36)<br>Baseline vs. 6 Wo.: NB<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD -0,10 (SD: 0,19)<br>n=30 | Abendeinnahme zuerst:<br>fT4 (ng/dL)<br>Baseline: 1,10 (SD: 0,29)<br>6 Wo.: 1,20 (SD: 0,28), p=0,01<br>12 Wo.: 1,23 (SD: 0,31), p=0,58<br>Baseline vs. 6 Wo.: NB<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD -0,03 (SD: 0,30)<br>n=29 | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>6 Wo. vs. 12 Wo.: MD -0,07 (95% KI: -0,20 bis 0,06) <sup>a</sup><br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                                 |                                                                                                                                                       |
| Veränderung von Schilddrüsensymptomen |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                       |
| 1 RCT [3]<br>N=90                     | Bolk et al. 2010 [3]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 12 Wochen<br>pro Periode)<br>N=90<br>Hoch                                                     | Morgeneinnahme zuerst:<br>Symptom-Score Hypothyreose<br>Baseline: 29,8 (SD: 8,6)<br>12 Wo.: 27,2 (SD: 7,7)<br>24 Wo.: 28,7 (SD: 8,3)<br>n=47                                                       | Abendeinnahme zuerst:<br>Symptom-Score Hypothyreose<br>Baseline: 31,5 (SD: 9,4)<br>12 Wo.: 29,2 (SD: 8,5)<br>24 Wo.: 29,6 (SD: 8,8)<br>n=43                                                                       | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt aus Cross-over-<br>Modell):<br>-0,51 (-1,83 bis 0,80)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied |                                                                                                                                                       |

| Studien<br>N<br>analysiert<br>gesamt                                                                                                                | Design<br>Studiendauer<br>N analysiert<br>Risk of Bias<br>Referenzbereich                          | Teilnehmende                                                                                                                                  |                                                                                                                                              | Effekte                                                                                                                                                               | Vertrauen in das<br>Ergebnis                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Levothyroxin morgens vor dem<br>Frühstück                                                                                                     | Levothyroxin<br>abends vor dem Schlafengehen                                                                                                 | Differenz<br>morgens vs. abends                                                                                                                                       |                                                                                                                |
|                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Morgeneinnahme zuerst:<br>Symptom-Score Hyperthyreose<br>Baseline: 11,5 (SD: 3,7)<br>12 Wo.: 11,0 (SD: 3,3)<br>24 Wo.: 10,8 (SD: 3,5)<br>n=47 | Abendeinnahme zuerst:<br>Symptom-Score Hyperthyreose<br>Baseline: 12,5 (SD: 3,9)<br>12 Wo.: 12,1 (SD: 3,8)<br>24 Wo.: 12,0 (SD: 4,3)<br>n=43 | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Direkter Behandlungseffekt:<br>0,02 (95% KI: -0,61 bis 0,65)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied                   | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><div><div></div><div></div><div></div></div><br>1,3 |
|                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Morgeneinnahme zuerst:<br>HADS-Angst-Subskala<br>Baseline: 6,3 (SD: 4,5)<br>12 Wo.: 6,5 (SD: 4,5)<br>24 Wo.: 5,9 (SD: 4,2)<br>n=47            | Abendeinnahme zuerst:<br>HADS-Angst-Subskala<br>Baseline: 7,0 (SD: 4,2)<br>12 Wo.: 7,1 (SD: 5,0)<br>24 Wo.: 7,2 (SD: 4,3)<br>n=43            | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt):<br>0,34 (95% KI: -0,23 bis 0,92)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied  |                                                                                                                |
|                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Morgeneinnahme zuerst:<br>HADS-Depression-Subskala<br>Baseline: 5,0 (SD: 3,8)<br>12 Wo.: 4,8 (SD: 4,1)<br>24 Wo.: 4,4 (SD: 3,8)<br>n=47       | Abendeinnahme zuerst:<br>HADS-Depression-Subskala<br>Baseline: 5,8 (SD: 4,0)<br>12 Wo.: 5,0 (SD: 4,5)<br>24 Wo.: 5,6 (SD: 5,0)<br>n=43       | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt):<br>0,50 (95% KI: -0,10 bis 1,10)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied  |                                                                                                                |
|                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Morgeneinnahme zuerst:<br>MFI – Allgemeine Müdigkeit<br>Baseline: 12,7 (SD: 5,3)<br>12 Wo.: 11,9 (SD: 4,9)<br>24 Wo.: 12,2 (SD: 5,0)<br>n=47  | Abendeinnahme zuerst:<br>MFI – Allgemeine Müdigkeit<br>Baseline: 12,4 (SD: 5,1)<br>12 Wo.: 12,3 (SD: 5,1)<br>24 Wo.: 12,4 (SD: 5,5)<br>n=43  | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt):<br>-0,07 (95% KI: -0,91 bis 0,77)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied |                                                                                                                |
| Veränderung der Lebensqualität, gemessen mittels 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) (0=schlechtester bis 100=bestmögliche Gesundheitszustand) |                                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                |
| 1 RCT [3]<br>N=90                                                                                                                                   | Bolk et al. 2010 [3]<br>Cross-over-Studie (24<br>Wochen; 12 Wochen<br>pro Periode)<br>N=90<br>Hoch | Morgeneinnahme zuerst:<br>Allgemeine Gesundheit<br>Baseline: 53,8 (SD: 22,4)<br>12 Wo.: 56,5 (SD: 22,7)<br>24 Wo.: 56,6 (SD: 21,6)<br>n=47    | Abendeinnahme zuerst:<br>Baseline: 56,7 (SD: 21,9)<br>12 Wo.: 59,3 (SD: 23,2)<br>24 Wo.: 58,8 (SD: 22,7)<br>n=43                             | Morgeneinnahme vs. Abendeinnahme:<br>Adjustierte MD (direkter Behandlungseffekt):<br>0,41 (-2,77 bis 3,59)<br><br>Kein statistisch signifikanter Unterschied          | Das Vertrauen in die<br>Evidenz ist<br>unzureichend<br><br><div><div></div><div></div><div></div></div><br>1,3 |

**Tabelle 2:** Levothyroxin-Einnahme vor dem Frühstück vs. Levothyroxin-Einnahme vor dem Schlafengehen oder Abendessen

**Abkürzungen:** fT4=freies Thyroxin; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; IQR=Interquartilsabstand; KI=Konfidenzintervall; MD=Mean Difference (Mittelwertdifferenz); MFI=Multidimensional Fatigue Inventory; mIU/L=Milli-Internationale Einheiten pro Liter; N=Gesamtzahl der Patient\*innen; n=Anzahl der Patient\*innen in der jeweiligen Gruppe; NB=nicht berichtet; p=probability (statistische Signifikanz); RCT=randomisierte kontrollierte Studie; RR=relatives Risiko; TSH=Thyreoida-stimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone); T3=Trijodthyronin; T4= Thyroxin; µIU/mL=Mikro-internationale Einheiten pro Milliliter; Wo.=Wochen

a berechnet durch das Team des Pflegeinformationszentrums

b Eigene Berechnung: MD = Differenz der Least-Squares-Means; 95% KI aus den armspezifischen KI abgeleitet; vereinbar mit dem publizierten p-Wert.

c Die Studie berichtet keine Mittelwertdifferenz mit Konfidenzintervall. MD als Differenz der berichteten Mittelwerte (2,95 – 3,64 = –0,69); 95% KI über den aus dem berichteten p-Wert ( $p = 0,107$ ) zurückgerechneten Standardfehler ( $SE = MD/z$ ;  $z = 1,61$ ) gemäß Cochrane Handbook, Abschnitt 6.3.2.

**Gründe für das Herabstufen der Evidenz:**

<sup>1</sup> sehr hohes Risiko für Bias (-2 Stufen)

<sup>2</sup> Inkonsistenz (-1 Stufe)

<sup>3</sup> Ungenauigkeit (-1 Stufe)

## Vertrauen in das Ergebnis



**hoch**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**moderat**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**niedrig**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**unzureichend**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Anhang

## Abkürzungen

|         |                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------|
| BMI     | Body-Mass-Index (Körpermasseindex)                               |
| CDSR    | Cochrane Database of Systematic Reviews                          |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials                   |
| ft3     | freies Trijodthyronin (T3)                                       |
| ft4     | freies T4 (Thyroxin)                                             |
| HADS    | Hospital Anxiety and Depression Scale                            |
| HDL     | High-Density Lipoprotein                                         |
| JB1     | Joanna Briggs Institute                                          |
| KI      | Konfidenzintervall                                               |
| LDL     | Low-Density Lipoprotein                                          |
| LT4     | Levothyroxin                                                     |
| MD      | Mean Difference (Mittelwertdifferenz)                            |
| MeSH    | Medical Subject Headings System                                  |
| MFI     | Multidimensional Fatigue Inventory                               |
| mIU/L   | Milli-Internationale Einheiten pro Liter                         |
| μIU/ml  | Mikro-internationale Einheiten pro Milliliter                    |
| pmol/l  | Pikomol pro Liter                                                |
| N       | Gesamtzahl der Studienteilnehmenden                              |
| n       | Anzahl der Teilnehmenden in der jeweiligen Gruppe                |
| NB      | Nicht berichtet                                                  |
| ng      | Nanogramm                                                        |
| RCT     | randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RR      | relatives Risiko (Risk ratio)                                    |
| SF-36   | Short Form Health Survey                                         |
| SR      | systematische Übersichtsarbeit (Systematic Review)               |
| TSH     | Thyreidea-stimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone)    |
| T3      | Trijodthyronin                                                   |
| T4      | Thyroxin                                                         |
| Wo.     | Wochen                                                           |

# Suchstrategien

Ovid MEDLINE® ALL, 1946 to May 11, 2026

| Concept                         | #  | Suchen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnisse |
|---------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| A. Levothyroxine administration | 1  | Thyroxine/ad [Administration & Dosage]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2401       |
|                                 | 2  | ((Levothyroxin* or thyroxin* or L-T4 or LT4) adj6 (administ* or receiv* or intake or take? or taking or regimen* or ingest* or oral or liquid)).ti,ab,kf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4045       |
|                                 | 3  | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5827       |
| B. timing                       | 4  | Time Factors/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1269551    |
|                                 | 5  | (timing* or schedul*).ti,ab,kf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 406074     |
|                                 | 6  | (breakfast* or lunch* or dinner* or bedtime* or night* or evening* or noon* or midday* or morning* or meal? or empty stomach).ti,ab,kf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 292202     |
|                                 | 7  | 4 or 5 or 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1889331    |
| A+B                             | 8  | 3 and 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 619        |
| C. adults                       | 9  | exp age groups/ not exp adult/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2313709    |
| A+B+C                           | 10 | 8 not 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 566        |
| SR-Filter                       | 11 | (((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasyntes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.) | 582637     |
| SR-Results                      | 12 | 10 and 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8          |

| Concept      | #  | Suchen                                                                                                                                                     | Ergebnisse |
|--------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| RCT-Filter   | 13 | exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.                                                                                               | 2075547    |
| RCT-Results  | 14 | 10 and 13                                                                                                                                                  | 84         |
| cNRS-Filter  | 15 | exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/                   | 7402940    |
|              | 16 | ((control and (study or group*)) or (time and factors) or cohort or program or comparative stud* or evaluation studies or survey* or follow-up* or ci).mp. | 9925542    |
|              | 17 | 15 or 16                                                                                                                                                   | 12937377   |
|              | 18 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ or hi.fs. or case report.mp.             | 11469651   |
|              | 19 | 17 not 18                                                                                                                                                  | 10177291   |
| cNRS-Results | 20 | 10 and 19                                                                                                                                                  | 285        |
| SR/RCT/cNRS  | 21 | 12 or 14 or 20                                                                                                                                             | 317        |

#### **JBI EBP Database (Ovid), 12.5.2026**

| # | Suchen                                                                                                                                                                                                     | Ergebnisse |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | ((Levothyroxin* or thyroxin* or L-T4 or LT4) adj6 (administ* or receiv* or intake or take? or taking or regimen* or ingest* or oral or liquid)).mp. [mp=text, heading word, subject area node word, title] | 4          |

## Cochrane Library, 12.5.2026

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5 of 12, May 2026

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 4 of 12, April 2026

| ID  | Search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hits   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| #1  | [mh ^Thyroxine]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1191   |
| #2  | ((Levothyroxin*:ti,ab,kw OR thyroxin*:ti,ab,kw OR L-T4:ti,ab,kw OR LT4:ti,ab,kw) NEAR/6 (administ*:ti,ab,kw OR receiv*:ti,ab,kw OR intake:ti,ab,kw OR take?:ti,ab,kw OR taking:ti,ab,kw OR regimen*:ti,ab,kw OR ingest*:ti,ab,kw OR oral:ti,ab,kw OR liquid:ti,ab,kw))                                                                                                                                                                                                                             | 886    |
| #3  | #1 or #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1675   |
| #4  | [mh ^"Time Factors"]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 81650  |
| #5  | (timing*:ti,ab,kw OR schedul*:ti,ab,kw)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 126828 |
| #6  | (breakfast*:ti,ab,kw OR lunch*:ti,ab,kw OR dinner*:ti,ab,kw OR bedtime*:ti,ab,kw OR night*:ti,ab,kw OR evening*:ti,ab,kw OR noon*:ti,ab,kw OR midday*:ti,ab,kw OR morning*:ti,ab,kw OR meal?:ti,ab,kw OR "empty stomach":ti,ab,kw)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 97052  |
| #7  | #4 or #5 or #6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 283331 |
| #8  | #3 and #7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 315    |
| #9  | [mh "age groups"] NOT [mh adult]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 90826  |
| #10 | #8 not #9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 292    |
| #11 | #10 in Cochrane Reviews                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| #12 | (preprint or pre-print):pt or (preprint* or pre-print or "research square" or biorxiv or medrxiv or psyarxiv or ssrn):so                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2979   |
| #13 | (clinicaltrials or NCT0* or trialsearch or ANZCTR or ACTRN or EUCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or isrctn or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR or TCTR or ICTRP):so or (NCT0* or ANZCTR* or ACTRN* or chictr* or ctri* or EUCTR* or isrctn* or DRKS* or IRCT* or JapicCTI* or JMACCT* or jRCT* or JPRN* or PACTR* or SLCTR* or TCTR* or ICTRP*):au | 628085 |
| #14 | ("Conference proceeding":pt or abstract:so)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 286899 |
| #15 | #10 not (#12 or #13 or #14) in Trials                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 220    |
| #16 | #11 or #15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 221    |

**CINAHL (Ebsco), 12.5.2026**

| S# | Query (user-entered)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Results (count) | Search Mode              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| S1 | MH "Thyroxine+/AD"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 623             | Find all my search terms |
| S2 | ((((TI Levothyroxin* OR AB Levothyroxin* OR SU Levothyroxin*) OR (TI thyroxin* OR AB thyroxin* OR SU thyroxin*) OR (TI L-T4 OR AB L-T4 OR SU L-T4) OR (TI LT4 OR AB LT4 OR SU LT4)) N6 ((TI administ* OR AB administ* OR SU administ*) OR (TI receiv* OR AB receiv* OR SU receiv*) OR (TI intake OR AB intake OR SU intake) OR (TI take# OR AB take# OR SU take#) OR (TI taking OR AB taking OR SU taking) OR (TI regimen* OR AB regimen* OR SU regimen*) OR (TI ingest* OR AB ingest* OR SU ingest*) OR (TI oral OR AB oral OR SU oral) OR (TI liquid OR AB liquid OR SU liquid)))) | 951             | Find all my search terms |
| S3 | S2 OR S1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 980             | Find all my search terms |
| S4 | MH "Time Factors"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 192233          | Find all my search terms |
| S5 | ((TI timing* OR AB timing* OR SU timing*) OR (TI schedul* OR AB schedul* OR SU schedul*))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 145505          | Find all my search terms |
| S6 | ((TI breakfast* OR AB breakfast* OR SU breakfast*) OR (TI lunch* OR AB lunch* OR SU lunch*) OR (TI dinner* OR AB dinner* OR SU dinner*) OR (TI bedtime* OR AB bedtime* OR SU bedtime*) OR (TI night* OR AB night* OR SU night*) OR (TI evening* OR AB evening* OR SU evening*) OR (TI noon* OR AB noon* OR SU noon*) OR (TI midday* OR AB midday* OR SU midday*) OR (TI morning* OR AB morning* OR SU morning*) OR (TI meal# OR AB meal# OR SU meal#) OR (TI "empty stomach" OR AB "empty stomach" OR SU "empty stomach"))                                                           | 78563           | Find all my search terms |
| S7 | S6 OR S5 OR S4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 393294          | Find all my search terms |
| S8 | S7 AND S3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 107             | Find all my search terms |
| S9 | (TI (systematic* N3 review*)) OR (AB (systematic* N3 review*)) OR (TI (systematic* N3 bibliographic*)) OR (AB (systematic* N3 bibliographic*)) OR (TI (systematic* N3 literature)) OR (AB (systematic* N3 literature)) OR (TI (comprehensive* N3 literature)) OR (AB (comprehensive* N3 literature)) OR (TI (comprehensive* N3 bibliographic*)) OR (AB (comprehensive* N3 bibliographic*)) OR (TI (integrative N3 review)) OR (AB (integrative N3 review)) OR (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") OR (TI                                                                  | 372883          | Find all my search terms |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------|
|     | (information N2 synthesis)) OR (TI (data N2 synthesis)) OR (AB (information N2 synthesis)) OR (AB (data N2 synthesis)) OR (TI (data N2 extract*)) OR (AB (data N2 extract*)) OR (TI (medline OR pubmed OR psyclit OR cinahl OR (psycinfo NOT "psycinfo database")) OR "web of science" OR scopus OR embase)) OR (AB (medline OR pubmed OR psyclit OR cinahl OR (psycinfo NOT "psycinfo database")) OR "web of science" OR scopus OR embase)) OR (MH "Systematic Review") OR (MH "Meta Analysis") OR (TI (meta-analy* OR metaanaly*)) OR (AB (meta-analy* OR metaanaly*)) OR (ZT "systematic review") OR (ZT "meta analysis")) |         |                          |
| S10 | S9 AND S8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3       | Find all my search terms |
| S11 | (MH "Randomized Controlled Trials+") OR (MH "double-blind studies") OR (MH "single-blind studies") OR (MH "random assignment") OR (MH "pretest-posttest design") OR (MH "cluster sample") OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH "sample size" AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR (MH "placebos") OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR (MH "comparative studies") OR AB (cluster W3 RCT)                                                                                                                                        | 1146735 | Find all my search terms |
| S12 | S11 AND S8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 30      | Find all my search terms |
| S13 | (cohort OR (control AND study) OR (control AND group*) OR program OR "comparative stud*" OR "evaluation studies" OR survey* OR follow-up* OR "time factors" OR ci OR (MH "Comparative Studies") OR (MH "Clinical Research") OR (MH "Clinical Trials+") OR (MH "Nonrandomized Trials") OR (MH "Nonexperimental Studies+") OR (MH "Quasi-Experimental Studies+")) NOT ((ZT "review") OR (MH "Literature Review+") OR (MH "Case Studies") OR (MH "Meta Analysis") OR (MH "Practice Guidelines") OR (MH "History+"))                                                                                                              | 2774462 | Find all my search terms |
| S14 | S13 AND S8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 58      | Find all my search terms |
| S15 | S14 OR S12 OR S10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 65      | Find all my search terms |

**Embase.com (Elsevier), 12.5.2026**

| No. | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Results |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1  | 'levothyroxine'/exp/dd_ad OR 'levothyroxine'/exp/dd_po                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1283    |
| #2  | 'thyroxine'/exp/dd_ad OR 'thyroxine'/exp/dd_po                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1023    |
| #3  | ((levothyroxin* OR thyroxin* OR 'l t4' OR lt4) NEAR/6 (administ* OR receiv* OR intake OR take\$ OR taking OR regimen* OR ingest* OR oral OR liquid)):ti,ab,kw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5858    |
| #4  | #1 OR #2 OR #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7726    |
| #5  | 'time factor'/exp OR 'patient scheduling'/de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 57927   |
| #6  | timing*:ti,ab,kw OR schedul*:ti,ab,kw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 631443  |
| #7  | breakfast*:ti,ab,kw OR lunch*:ti,ab,kw OR dinner*:ti,ab,kw OR bedtime*:ti,ab,kw OR night*:ti,ab,kw OR evening*:ti,ab,kw OR noon*:ti,ab,kw OR midday*:ti,ab,kw OR morning*:ti,ab,kw OR meal\$:ti,ab,kw OR 'empty stomach':ti,ab,kw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 456714  |
| #8  | #5 OR #6 OR #7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1110554 |
| #9  | #4 AND #8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 502     |
| #10 | ('animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/de) NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/de)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6711820 |
| #11 | #9 NOT #10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 469     |
| #12 | 'groups by age'/exp NOT 'adult'/exp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3609342 |
| #13 | #11 NOT #12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 429     |
| #14 | #13 NOT ('clinical trial'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'preprint'/it)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 226     |
| #15 | (systematic*:ti,kw AND review\$:ti,kw OR 'systematic overview':ti,kw OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 review*):ti,kw) OR (((cochrane OR systemic OR scoping OR mapping OR umbrella) NEXT/1 'literature review*'):ti,kw) OR 'review of reviews':ti,kw OR 'overview of reviews':ti,kw OR 'meta review':ti,kw OR ((integrat* NEXT/1 (review OR overview)):ti,kw) OR 'meta synthe':ti,kw OR metasynthe*:ti,kw OR 'quantitative review':ti,kw OR 'quantitative synthesis':ti,kw OR 'research synthesis':ti,kw OR 'meta ethnography':ti,kw OR 'systematic literature search':ti,kw OR 'systematic literature research':ti,kw OR 'meta analy*:ti,kw OR metaanaly*:ti,kw OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR ((search*:ti,ab OR medline:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR embase:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR scopus:ti,ab OR 'web of science':ti,ab OR 'sources of information':ti,ab OR 'data sources':ti,ab OR 'following databases':ti,ab) AND ('study selection':ti,ab OR 'selection criteria':ti,ab OR 'eligibility criteria':ti,ab OR 'inclusion criteria':ti,ab OR 'exclusion criteria':ti,ab))) NOT (report:ti OR protocol:ti OR protocols:ti OR withdrawn:ti OR reply:ti) | 899336  |
| #16 | #14 AND #15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10      |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| #17 | 'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR placebo*:ti,ab OR 'single blind*':ti,ab OR 'double blind*':ti,ab OR 'triple blind*':ti,ab                                                                                                                                                                                                     | 2968882  |
| #18 | #14 AND #17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45       |
| #19 | 'cohort analysis'/exp OR 'controlled study'/exp OR 'evaluation study'/exp OR (control:ti,ab,kw AND (study:ti,ab,kw OR group*:ti,ab,kw)) OR (time:ti,ab,kw AND factors:ti,ab,kw) OR cohort:ti,ab,kw OR program:ti,ab,kw OR 'comparative stud*':ti,ab,kw OR 'evaluation studies':ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR 'follow up*':ti,ab,kw OR ci:ti,ab,kw | 18506610 |
| #20 | #14 AND #19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 108      |
| #21 | #16 OR #18 OR #20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 115      |

### Epistemonikos.org, 12.5.2026

| Advanced Search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Results |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| (title:(Levothyroxin* OR thyroxin* OR L-T4 OR LT4) OR abstract:(Levothyroxin* OR thyroxin* OR L-T4 OR LT4)) AND (title:(administ* OR receiv* OR intake OR take* OR taking OR regimen* OR ingest* OR oral OR liquid) OR abstract:(administ* OR receiv* OR intake OR take* OR taking OR regimen* OR ingest* OR oral OR liquid)) AND (title:(timing* OR schedul* OR breakfast* OR lunch* OR dinner* OR bedtime* OR night* OR evening* OR noon* OR midday* OR morning* OR meal* OR "empty stomach") OR abstract:(timing* OR schedul* OR breakfast* OR lunch* OR dinner* OR bedtime* OR night* OR evening* OR noon* OR midday* OR morning* OR meal* OR "empty stomach"))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 198     |
| Filter: Systematic Review                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 21      |
| <a href="https://www.epistemonikos.org/advanced_search?q=(title:(Levothyroxin*%20OR%20thyroxin*%20OR%20L-T4%20OR%20LT4)%20AND%20abstract:(Levothyroxin*%20OR%20thyroxin*%20OR%20L-T4%20OR%20LT4))%20AND%20(title:(administ*%20OR%20receiv*%20OR%20intake%20OR%20take*%20OR%20taking%20OR%20regimen*%20OR%20ingest*%20OR%20oral%20OR%20liquid)%20AND%20abstract:(administ*%20OR%20receiv*%20OR%20intake%20OR%20take*%20OR%20taking%20OR%20regimen*%20OR%20ingest*%20OR%20oral%20OR%20liquid))%20AND%20(title:(timing*%20OR%20schedul*%20OR%20breakfast*%20OR%20lunch*%20OR%20dinner*%20OR%20bedtime*%20OR%20night*%20OR%20evening*%20OR%20noon*%20OR%20midday*%20OR%20morning*%20OR%20meal*%20OR%20%22empty%20stomach%22)%20AND%20abstract:(timing*%20OR%20schedul*%20OR%20breakfast*%20OR%20lunch*%20OR%20dinner*%20OR%20bedtime*%20OR%20night*%20OR%20evening*%20OR%20noon*%20OR%20midday*%20OR%20morning*%20OR%20meal*%20OR%20%22empty%20stomach%22))&amp;protocol=no&amp;classification=systematic-review">https://www.epistemonikos.org/advanced_search?q=(title:(Levothyroxin*%20OR%20thyroxin*%20OR%20L-T4%20OR%20LT4)%20AND%20abstract:(Levothyroxin*%20OR%20thyroxin*%20OR%20L-T4%20OR%20LT4))%20AND%20(title:(administ*%20OR%20receiv*%20OR%20intake%20OR%20take*%20OR%20taking%20OR%20regimen*%20OR%20ingest*%20OR%20oral%20OR%20liquid)%20AND%20abstract:(administ*%20OR%20receiv*%20OR%20intake%20OR%20take*%20OR%20taking%20OR%20regimen*%20OR%20ingest*%20OR%20oral%20OR%20liquid))%20AND%20(title:(timing*%20OR%20schedul*%20OR%20breakfast*%20OR%20lunch*%20OR%20dinner*%20OR%20bedtime*%20OR%20night*%20OR%20evening*%20OR%20noon*%20OR%20midday*%20OR%20morning*%20OR%20meal*%20OR%20%22empty%20stomach%22)%20AND%20abstract:(timing*%20OR%20schedul*%20OR%20breakfast*%20OR%20lunch*%20OR%20dinner*%20OR%20bedtime*%20OR%20night*%20OR%20evening*%20OR%20noon*%20OR%20midday*%20OR%20morning*%20OR%20meal*%20OR%20%22empty%20stomach%22))&amp;protocol=no&amp;classification=systematic-review</a> | URL     |

## PRISMA-Flussdiagramm

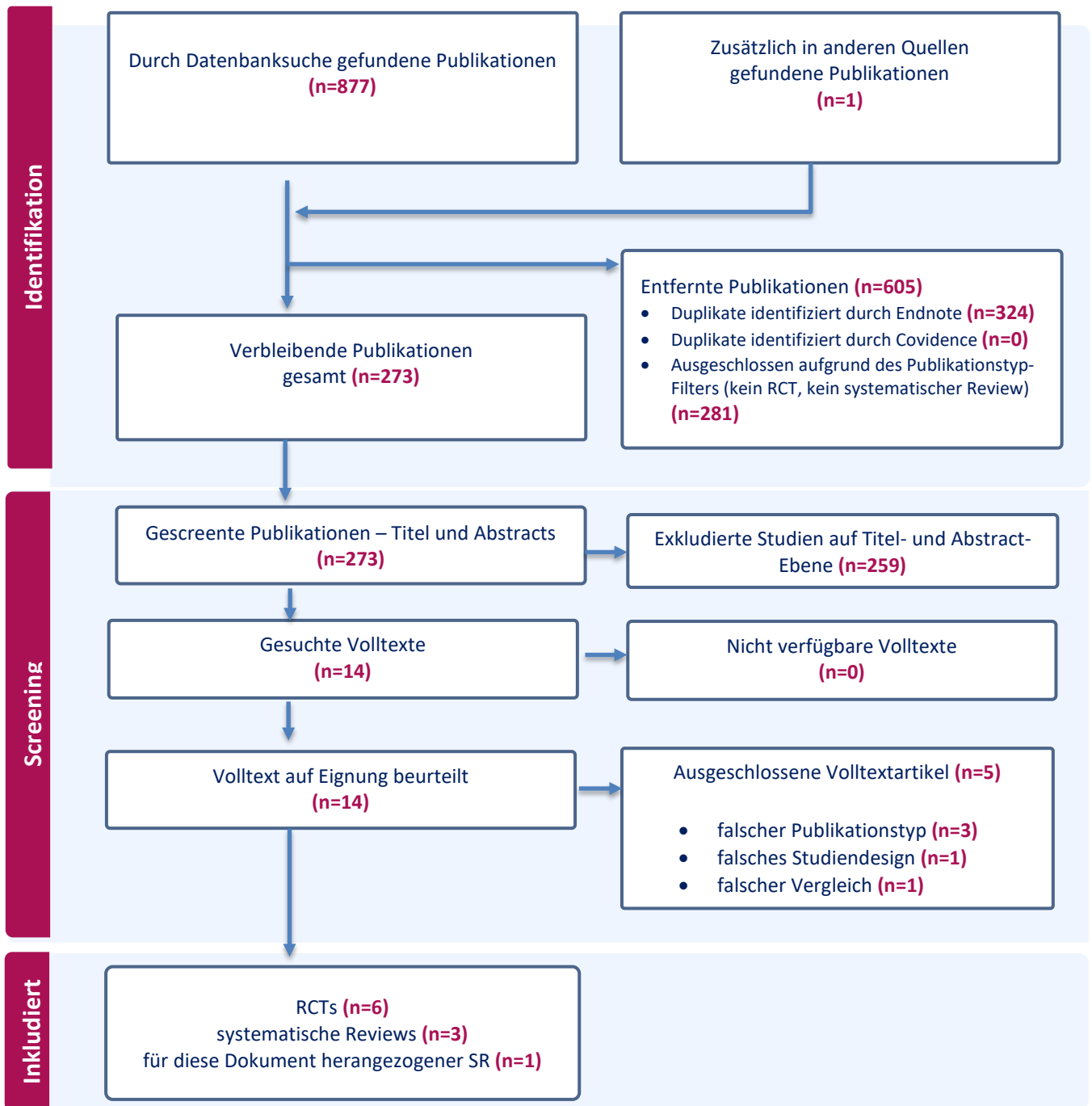


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm modifiziert [20]

# Studiendetails

| Autor*innen                 | Methode/Setting                                                                                                                                                                                                                                                                           | Teilnehmer*innen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Intervention/Kontrollintervention/<br>Behandlungsdauer                                                                                                                                                                                                                                                       | Endpunkte                                                                                                                                                                                                            | Anmerkung                                                                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bach-Huynh et al., 2009 [2] | <p><u>Design:</u> randomisierte, offene Cross-over-Studie (24 Wochen; 8 Wochen pro Periode; 3 Gruppen)</p> <p><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 80</p> <p><u>Land:</u> USA</p> <p><u>Setting:</u> ambulant</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> August 2005 bis Dezember 2008</p> | <p><u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einer primären Hypothyreose, mind. 2 Jahre behandelt, 6 Monate lang durchgehend die gleiche Levothyroxin-Dosis, Mindestdosis von 75 µg, TSH-Wert innerhalb des Referenzbereichs (0,5–4,5 mIU/L), Schilddrüsenkrebs ohne Anzeichen eines Rezidivs und mit einem Ausgangs-TSH-Wert zwischen mindestens 0,01 und höchstens 0,5 mIU/L</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> chronische, schwere Erkrankungen wie Diabetes, Herz-, Lungen-, Magen-Darm- und Nierenerkrankungen, Einnahme von Medikamenten, die die Resorption von Levothyroxin oder den Schilddrüsenstoffwechsel beeinträchtigen, Schwangere oder stillende Frauen</p> <p><u>Baseline-Charakteristika</u>, NB pro Gruppe, Gesamt: Alter (Mean): 48 Jahre (SD: 13)<br/>Frauen: 77%<br/>BMI (Mean): 25,9 kg/m<sup>2</sup> (SD: 4,2)<br/>Levothyroxin-Dosis (Median): 128 µg (SD: 44)<br/>Dauer der Hypothyreose (Median): NB<br/>TSH: NB<br/>Dauer der Levothyroxin-Einnahme (Median): NB</p> | <p><u>Gruppe 1:</u> Levothyroxin (Tablette) 60 Min. vor dem Frühstück</p> <p><u>Gruppe 2:</u> Levothyroxin (Tablette) zum Frühstück</p> <p><u>Gruppe 3:</u> Levothyroxin (Tablette) vor dem Schlafengehen (mind. 2 Stunden nach dem Abendessen)</p> <p><u>Follow-up:</u> 24 Wochen; 8 Wochen pro Periode</p> | <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung der TSH-Konzentration</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> NB</p>                                                                                                             | <p><u>Finanzierung:</u> General Clinical Research Center Georgetown University, National Center for Research Resources (NCRR)</p> |
| Bolk et al., 2010 [3]       | <p><u>Design:</u> Randomisierte doppelblinde Cross-over-Studie (24 Wochen; 12 Wochen pro Periode)</p> <p><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 105</p> <p><u>Land:</u> Niederlande</p>                                                                                          | <p><u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene ≥18 Jahre mit primärer Hypothyreose und stabiler Levothyroxin-Therapie über mindestens 6 Monate</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Erkrankung des Magen-Darm-Trakts, Schilddrüsenkarzinom, Schwangere, Einnahmen von Medikamenten, die die Resorption von Levothyroxin beeinträchtigen</p> <p><u>Baseline-Charakteristika (morgen vs. abends zuerst):</u> Alter (Mean): 48 vs. 48 Jahre<br/>Frauen: 87%* vs. 93%*</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><u>Interventionsgruppe:</u> Levothyroxin (Kapsel) 30 Min. vor dem Frühstück (n=47)</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Levothyroxin (Kapsel) vor dem Schlafengehen (n=43)</p> <p><u>Follow-up:</u> 24 Wochen, 12 Wochen pro Periode</p>                                                                         | <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung von TSH, fT4- und Gesamt-T3</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderungen der Lebensqualität, des Schilddrüsen symptom-Scores, des Body-Mass-Index, der Herzfrequenz</p> | <p><u>Finanzierung:</u> keine</p>                                                                                                 |

| Autor*innen              | Methode/Setting                                                                                                                                                                                                                   | Teilnehmer*innen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intervention/Kontrollintervention/<br>Behandlungsdauer                                                                                                                                                                                                                                                                  | Endpunkte                                                                                                                                                       | Anmerkung                  |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                          | <u>Setting:</u> ambulant<br><u>Studienzeitraum:</u> April 2007–November 2008                                                                                                                                                      | BMI (Median): 29,1 v 27,9 kg/m <sup>2</sup><br>Levothyroxin Dosis (Median): 125 vs. 100 µg<br>Dauer der Hypothyreose (Median): 3,0 vs. 2,0 Jahre<br>TSH: 1,5 vs. 3,3 mIU/L<br>Dauer der Levothyroxin Einnahme (Median): NB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | sowie der Serumlipid- und Kreatininspiegel                                                                                                                      |                            |
| Hossain et al., 2018 [5] | <u>Design:</u> randomisierte offene Parallelgruppenstudie (6 Monate)<br><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 147<br><u>Land:</u> Indien<br><u>Setting:</u> ambulant<br><u>Studienzeitraum:</u> Juli 2013–Dezember 2014 | <u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene im Alter von 18–55 Jahren mit einem Serum-TSH-Wert >4,25 µIU/L (Normalbereich: 0,3–4,25 µIU/L) und einem verminderten oder normalen Serum-ft4-Wert (Normalbereich: 0,7–1,24 ng/dL)<br><u>Ausschlusskriterien:</u> akute internistische oder chirurgische Erkrankung, bösartige Schilddrüsenerkrankung, ischämische Herzerkrankung, chronische Nierenerkrankung, Schwangere oder stillende Frauen, Einnahme von Medikamenten, die die Resorption von Levothyroxin beeinträchtigen<br><u>Baseline-Charakteristika (Morgen- vs. Abendgruppe):</u><br>Alter (Mean): 35 (SD: 10) vs. 37 (SD: 11) Jahre<br>Frauen: 72% vs. 75%*<br>BMI: NB<br>Levothyroxin-Dosis: NB<br>Dauer der Hypothyreose: NB<br>TSH: NB<br>Dauer der Levothyroxin-Einnahme: NB | <u>Interventionsgruppe:</u> Levothyroxin 30 Minuten vor dem Frühstück (n=57)<br><u>Kontrollgruppe:</u> Levothyroxin vor dem Schlafengehen; mindestens 2 Stunden nach dem Essen (n=58)<br><u>Follow-up:</u> 24 Wochen                                                                                                    | <u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung von TSH und ft4<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der Lipidparameter (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL, HDL) | <u>Finanzierung:</u> keine |
| Skelin et al., 2018 [6]  | <u>Design:</u> multizentrische randomisierte offene Cross-over-Studie (24 Wochen; 8 Wochen pro Periode)<br><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 107<br><u>Land:</u> Kroatien<br><u>Setting:</u> ambulant               | <u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene im Alter von ≥18 Jahren mit der Diagnose einer primären Hypothyreose und einer stabilen Levothyroxin-Dosis<br><u>Ausschlusskriterien:</u> Schwangerschaft, Zöliakie, Schilddrüsenkrebs, Morbus Addison, erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Unter- oder Überfunktion der Schilddrüse<br><u>Baseline-Charakteristika:</u> NB pro Gruppe, Gesamt:<br>Alter (Median): 57,0 Jahre<br>Frauen: 89,3%<br>BMI (Median): 28,1 kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <u>Gruppe 1:</u> Levothyroxin (Tablette) 30 Minuten vor dem Frühstück<br><u>Gruppe 2:</u> Levothyroxin (Tablette) vor dem Schlafengehen (mind. 2 Stunden nach dem Abendessen)<br><u>Gruppe 3:</u> Levothyroxin (Tablette) 1 Stunde vor der Hauptmahlzeit des Tages<br><u>Follow-up:</u> 24 Wochen; 8 Wochen pro Periode | <u>Primäre Endpunkte:</u> Veränderung von TSH, ft3 und ft4<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung von Triglyceriden, HDL-, LDL- und Gesamtcholesterin       | <u>Finanzierung:</u> NB    |

| Autor*innen                 | Methode/Setting                                                                                                                                                                                                                                                        | Teilnehmer*innen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Intervention/Kontrollintervention/<br>Behandlungsdauer                                                                                                                                                                                                                             | Endpunkte                                                                                                                                                                                           | Anmerkung                                                                                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <u>Studienzeitraum:</u><br>November 2014–<br>September 2017                                                                                                                                                                                                            | Levothyroxin-Dosis (Median): 2,6 µg / BMI m <sup>2</sup> /kg<br>Dauer der Hypothyreose (Median): NB<br>TSH (Median): 2 mIU/L<br>Dauer der Levothyroxin-Einnahme (Median): 6 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                             |
| Srivastava et al., 2018 [7] | <u>Design:</u> randomisierte doppelblinde Cross-over-Studie (12 Wochen; 6 Wochen pro Periode)<br><br><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 60<br><br><u>Land:</u> Indien<br><br><u>Setting:</u> ambulant<br><br><u>Studienzeitraum:</u> NB                   | <u>Einschlusskriterien:</u><br>Erwachsene ≥18 Jahre mit primärer Hypothyreose, unter Levothyroxin 100 µg täglich seit mindestens 6 Monaten stabil euthyreot<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>gastrointestinalen Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten, die die Aufnahme von Levothyroxin beeinträchtigen, Schwangere<br><br><u>Baseline-Charakteristika (morgen vs. abends zuerst):</u><br>Alter (Mean): 40 vs. 40 Jahre<br>Frauen: 93,3%* vs. 86,2%*<br>BMI (Median): 23,8 v 24,7 kg/m <sup>2</sup><br>Levothyroxin-Dosis: NB<br>Dauer der Hypothyreose: NB<br>TSH (Mean): 2,36 vs. 2,63 mIU/L<br>Dauer der Levothyroxin-Einnahme: NB                                                 | <u>Gruppe 1:</u> Levothyroxin (Tablette) 100 µg 60 Minuten vor dem Frühstück (n=30)<br><br><u>Gruppe 2:</u> Levothyroxin (Tablette) 100 µg zur Schlafenszeit (2 Stunden nach dem Abendessen/ der letzten Mahlzeit) (n=29)<br><br><u>Follow-up:</u> 12 Wochen; 6 Wochen pro Periode | <u>Primäre Endpunkte:</u><br>Veränderung von TSH, ft3 und ft4<br><br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Veränderung von BMI, Serumkreatinin, Gesamtcholesterin, HDL, LDL                                | <u>Finanzierung:</u><br>NB                                                                                  |
| Mello et al., 2022 [4]      | <u>Design:</u> randomisierte klinische Cross-over-Studie (24 Wochen; 8 Wochen pro Periode)<br><br><u>Anzahl der randomisierten Patient*innen:</u> 201<br><br><u>Land:</u> Brasilien<br><br><u>Setting:</u> ambulant<br><br><u>Studienzeitraum:</u> Juni 2018–März 2020 | <u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene im Alter von ≥60 Jahren, primäre Hypothyreose, seit mindestens 6 Monaten Levothyroxin und in den letzten 3 Monaten eine stabile Dosierung<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u> schwere chronische Erkrankungen wie Nierenversagen im Endstadium, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), schweres Leberversagen, fortgeschrittener Krebs, Demenz, Schilddrüsenkrebs, Herzinsuffizienz (NYHA IV), palliative Behandlung, drei oder mehr Krankenhausaufnahmen im letzten Jahr aufgrund einer Herzinsuffizienz-Dekompensation<br><br><u>Baseline-Charakteristika:</u> NB pro Gruppe, Gesamt: Alter (Mean): 73 Jahre (SD: 7)<br>Frauen: 84,1% | <u>Gruppe 1:</u> Levothyroxin (Tablette) 60 Min. vor dem Frühstück (n=101)<br><br><u>Gruppe 2:</u> Levothyroxin (Tablette) zur Schlafenszeit (1 Stunde nach dem Abendessen/der letzten Mahlzeit) (n=96)<br><br><u>Follow-up:</u> 24 Wochen, 12 Wochen pro Periode                  | <u>Primäre Endpunkte:</u><br>Veränderung von TSH<br><br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Begleitmedikamenten, die die Thyroxin-Resorption beeinträchtigen, Bewertung der Wirksamkeit von Levothyroxin | <u>Finanzierung:</u><br>Hospital de Clínicas de Porto Alegre Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) |

| Autor*innen | Methode/Setting | Teilnehmer*innen                                                                                                                                                                  | Intervention/Kontrollintervention/<br>Behandlungsdauer | Endpunkte | Anmerkung |
|-------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|             |                 | BMI (Median): NB<br>Levothyroxin-Dosis (Mean): 91,4 µg<br>Dauer der Hypothyreose (Median): 120 Monate<br>TSH (Median): 2,59 mIU/L<br>Dauer der Levothyroxin-Einnahme: 22,5 Monate |                                                        |           |           |

**Tabelle 3: Detaillierte Beschreibung der Studien**

**Abkürzungen:** BMI=Body-Mass-Index (Körpermasseindex); fT3=freies Trijodthyronin; fT4=freies Thyroxin; HDL=High-Density Lipoprotein; KI=Konfidenzintervall; LDL=Low-Density Lipoprotein; LT4=Levothyroxin; MD=Mean Difference (Mittelwertdifferenz); mind.=mindestens; mIU/L=Milli-Internationale Einheiten pro Liter; N=Gesamtzahl der Studienteilnehmenden; n=Anzahl der Teilnehmenden in der jeweiligen Gruppe; NB=Nicht berichtet; ng=Nanogramm; p=p-Wert; TSH=Thyreidea-stimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone); T3=Trijodthyronin; Wo.=Woche; µg=Mikrogramm.

\* Berechnet durch das Team des Pflegeinformationszentrums

# Referenzen

1. Bianchini BV, de Jesus PR, de Mello RGB, Ziegelmann PK, Filion KB, Dal Pizzol TDS. The effect of different levothyroxine administration regimens on thyroid hormone levels: a systematic review, pairwise, and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(3):275–91.
2. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3905–12.
3. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1996–2003.
4. de Mello RB, Giassi K, Stahl G, Machado Assis ML, Flores MS, de Lima BC, et al. Evaluation of Bedtime vs. Morning Levothyroxine Intake to Control Hypothyroidism in Older Patients: A Pragmatic Crossover Randomized Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:828762.
5. Hossain S, Banerjee M, Mondal S, Maiti A. A comparative study on effect of evening versus morning intake of levothyroxine in patients of hypothyroidism. *Thyroid Research and Practice*. 2018;15(2).
6. Skelin M, Lucijanic T, Liberati-Cizmek AM, Klobucar SM, Lucijanic M, Jakupovic L, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*. 2018;62(2):432–9.
7. Srivastava S, Sharma G, Rathore M, Chaturvedi A, Keswani P, Saxena GN, et al. A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(9):37–40.
8. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:301+.
9. Schumm-Draeger PM, Müller OA. Hypothyreose-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(28/29):1570–3.
10. Centanni M, Duntas L, Feldt-Rasmussen U, Koehle J, Peeters RP, Razvi S, et al. ETA guidelines for the use of levothyroxine sodium preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2025;14(4):e250123.
11. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–751.
12. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:619568.
13. Bundesamt fuer Sicherheit im G. Thyrex 25/50/75/100/125/160 Mikrogramm Tabletten: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): [https://medikamente.basg.gv.at/documents/1-26746\\_\\_DOTC\\_FACH\\_INFO.pdf](https://medikamente.basg.gv.at/documents/1-26746__DOTC_FACH_INFO.pdf) (Accessed: 21.07.2026).
14. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
15. Neumann I, Schünemann H. The GRADE Book version 1.0 (updated September 2024). The GRADE Working Group: <https://book.gradepro.org>.

16. da Rocha BS, Silveira VB, Rados DV, Zanella AB, Scheffel RS, Maia AL, et al. Effects of timing and scheduling in levothyroxine adherence to hypothyroidism control: Meta-analysis with trial sequential analysis of Randomized Clinical Trials. *Endocrine*. 2025;89(1):52–61.
17. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):475–81.
18. Corporation R. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. RAND Medical Outcomes Study.
19. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473–83.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Informationszentrum für Pflegende ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für Gesundheits- und Krankenpfleger\*innen der NÖ Landes- und Universitätskliniken werden vom NÖ Gesundheits- und Sozialfonds finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom Evidenzbasierten Informationszentrum für Pflegende des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage einer Gesundheits- und Krankenpflegerin bzw. eines Gesundheits- und Krankenpflegers der NÖ Landes- und Universitätskliniken – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem pflegerischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das Evidenzbasierte Informationszentrum für Pflegende übernimmt keine Verantwortung für individuelle Pflegemaßnahmen.