

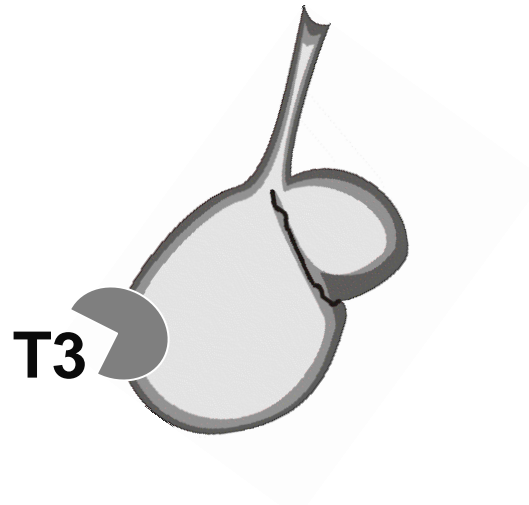
# Pharmakotherapie von Schilddrüsenerkrankungen

*Apotheker, 28.Juni 2017 in Dortmund*

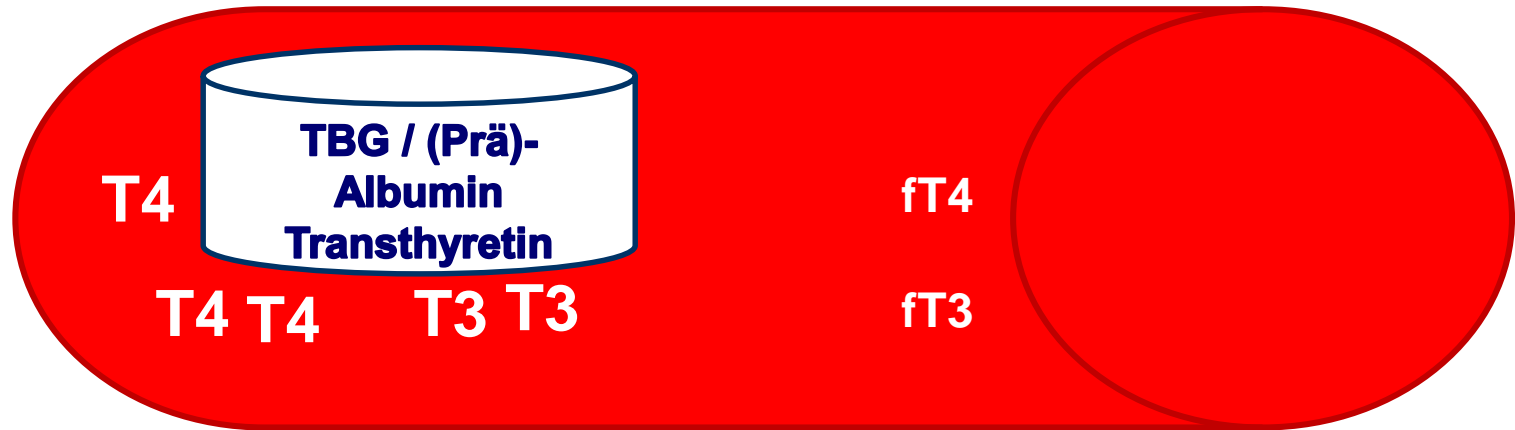


***Prof. Dr. med. B. L. Herrmann***

*Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin*  
Facharztpraxis und Labor  
Springorumallee 2 – 44795 Bochum  
***www.endo-bochum.de***



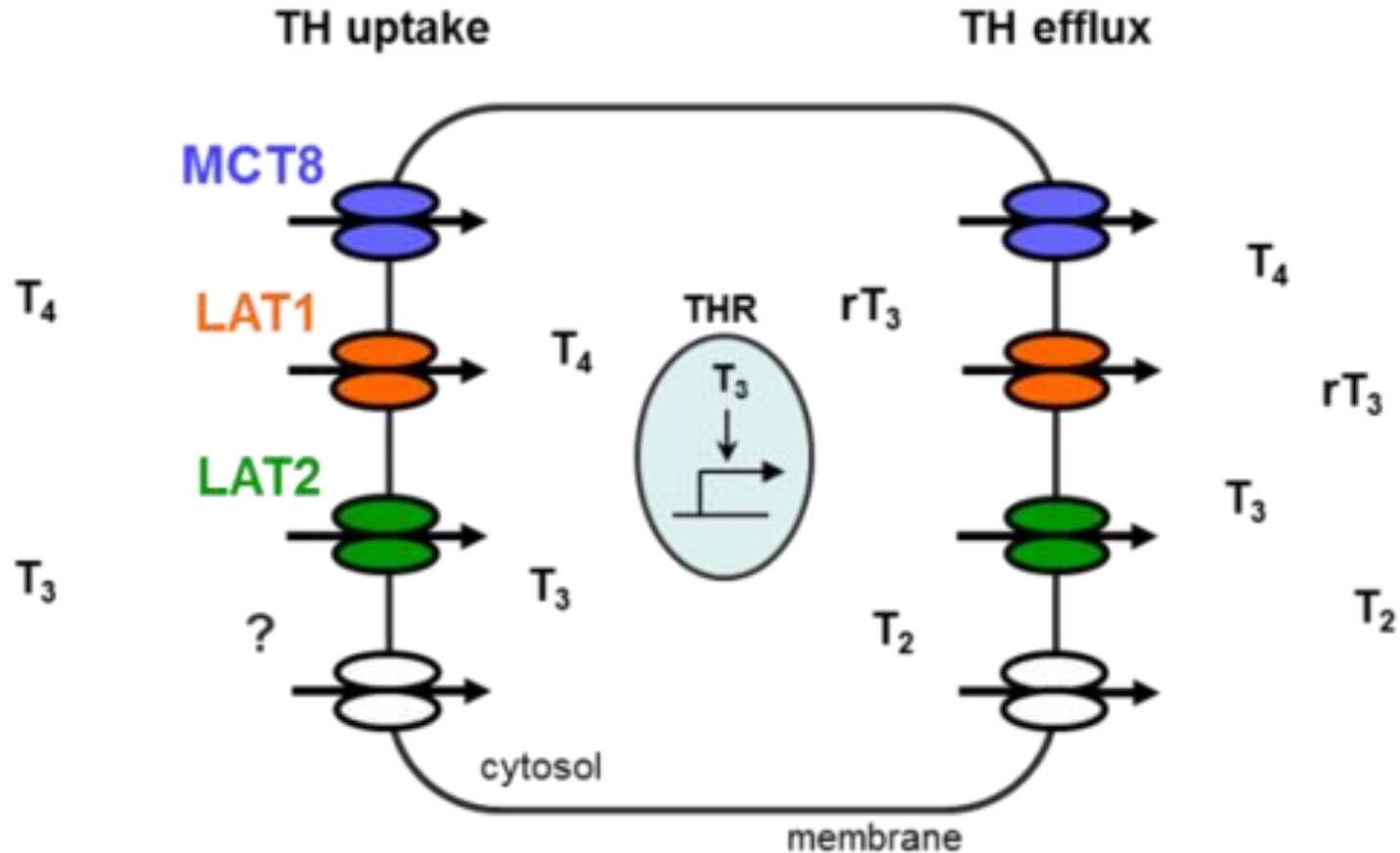
# TSH



>99%

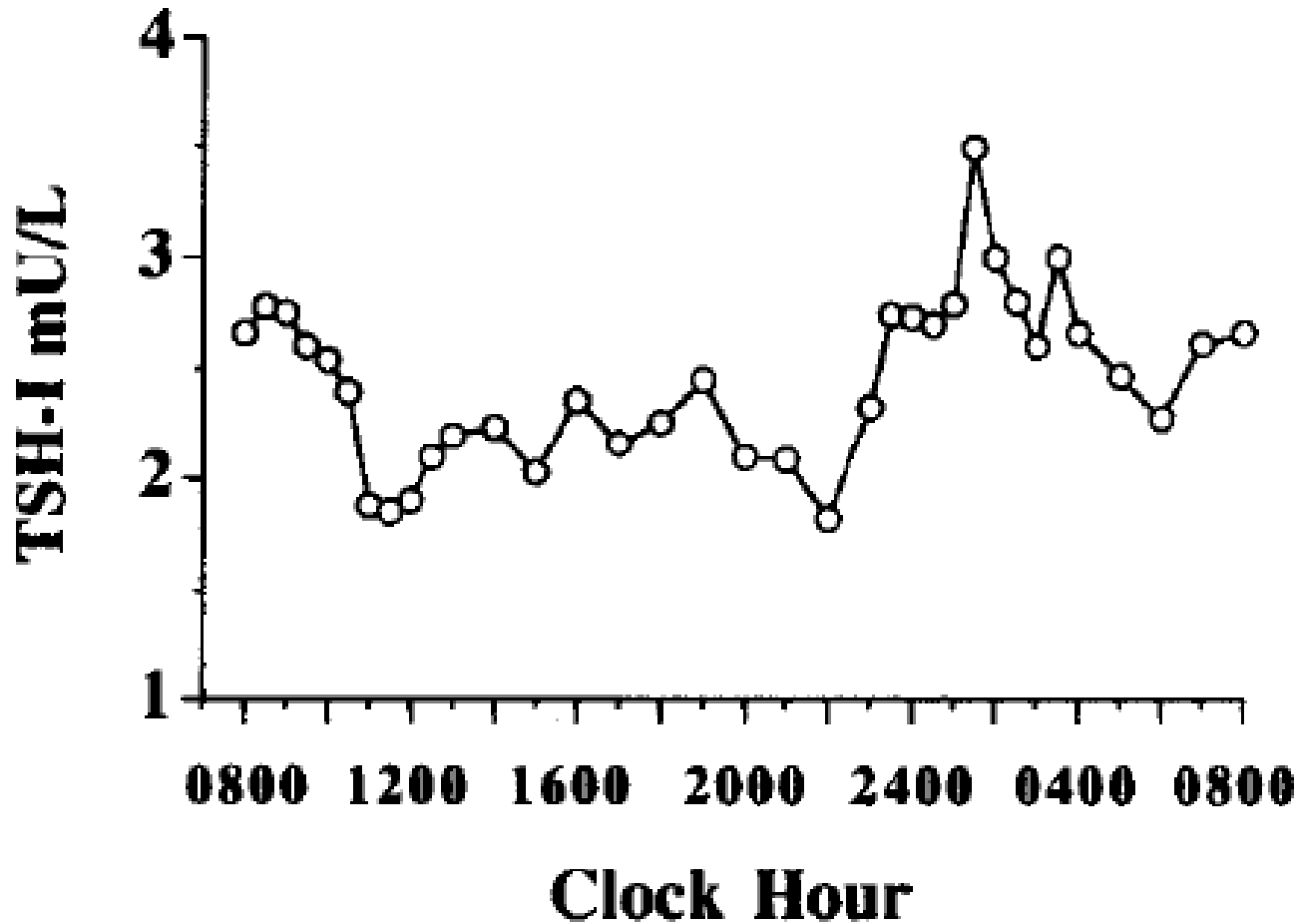
<1%

# THYROID TRANS ACT 2014



Scheme about the transport of thyroid hormones (TH) T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> across the cellular plasma membrane. The cellular uptake and efflux of THs is mediated by diverse transmembrane transporters (e.g. monocarboxylate transporter MCT8 and the L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2 and others). In the cytosol T<sub>4</sub> is converted to T<sub>3</sub> that binds to the nucleic TH receptor (THR) and regulates the production of various proteins. The molecular mechanisms and selectivity of TH transport across the membrane via transporter proteins is not yet understood.

# Circadian Variations of Thyrotropin (TSH) Bioactivity in Normal Subjects



# Was ist ein normaler TSH-Wert ?



AY7831976K1

Deutsche Bundesbank  
*Wolfgang*  
Frankfurt am Main  
1 August 1991

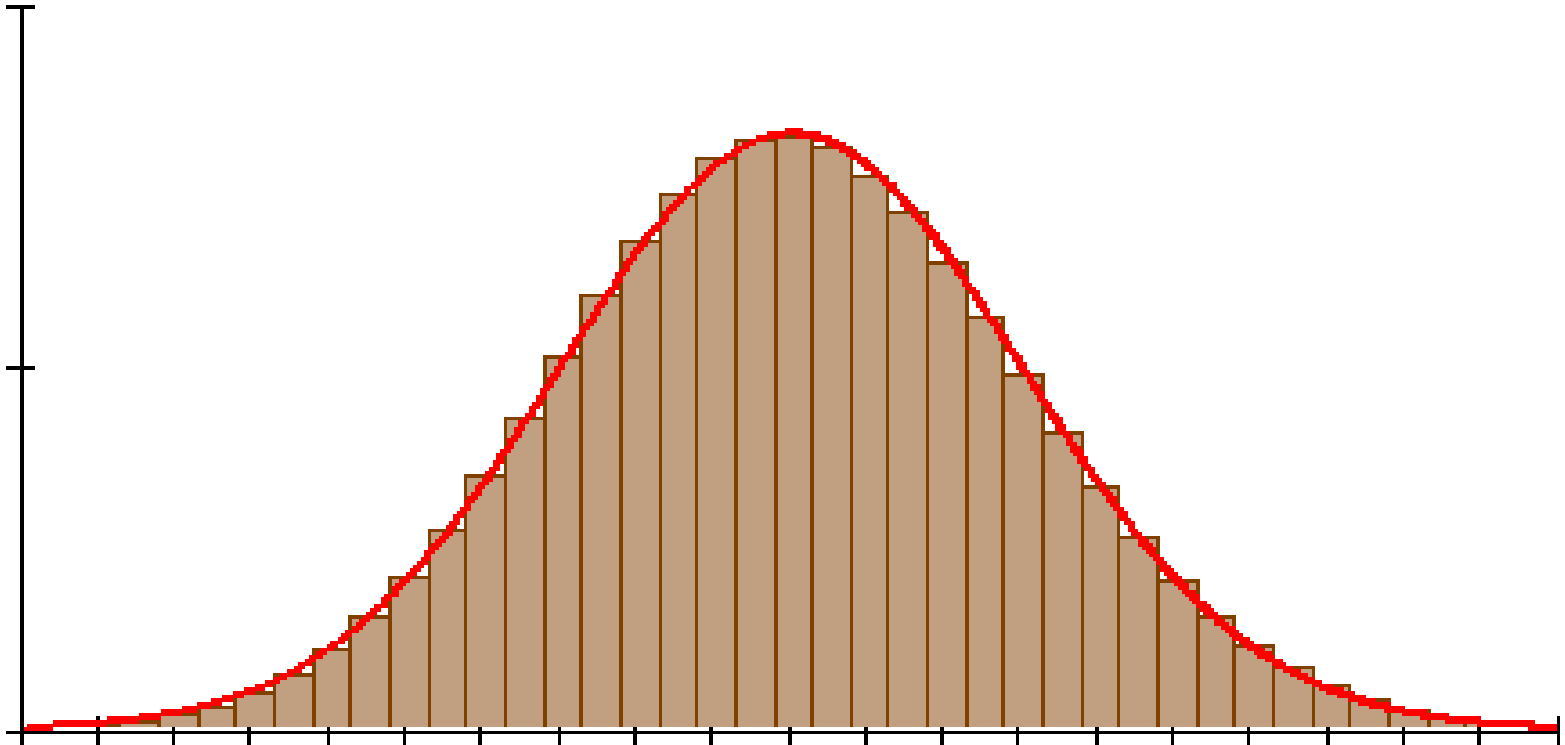


DEUTSCHE BUNDESBANK  
*Banknote*  
10  
10  
ZEHN DEUTSCHE MARK

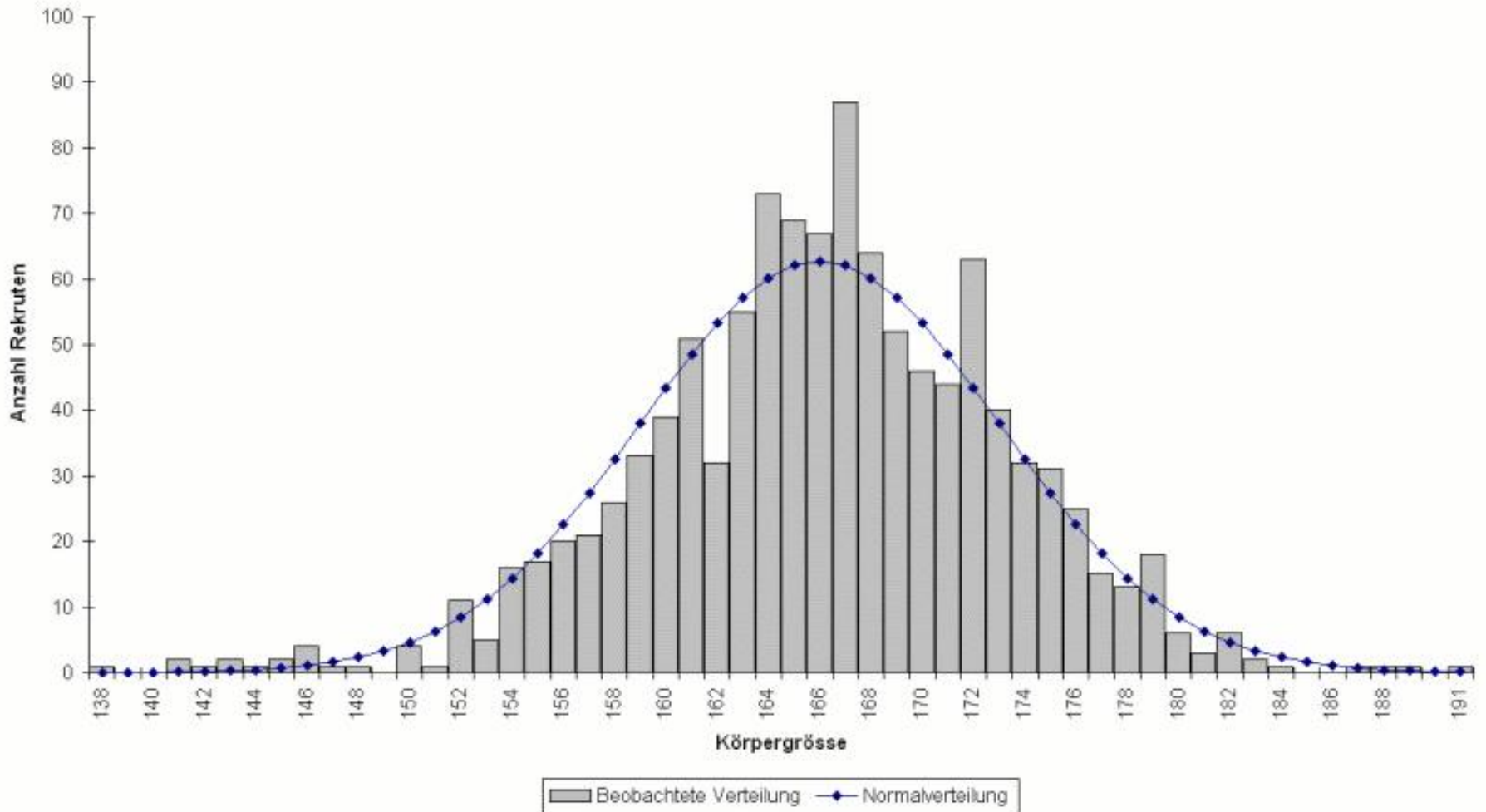
777 1855 Carl-Friedr. Gauß

AY7831976K1

# Normalverteilung



# Körperlänge

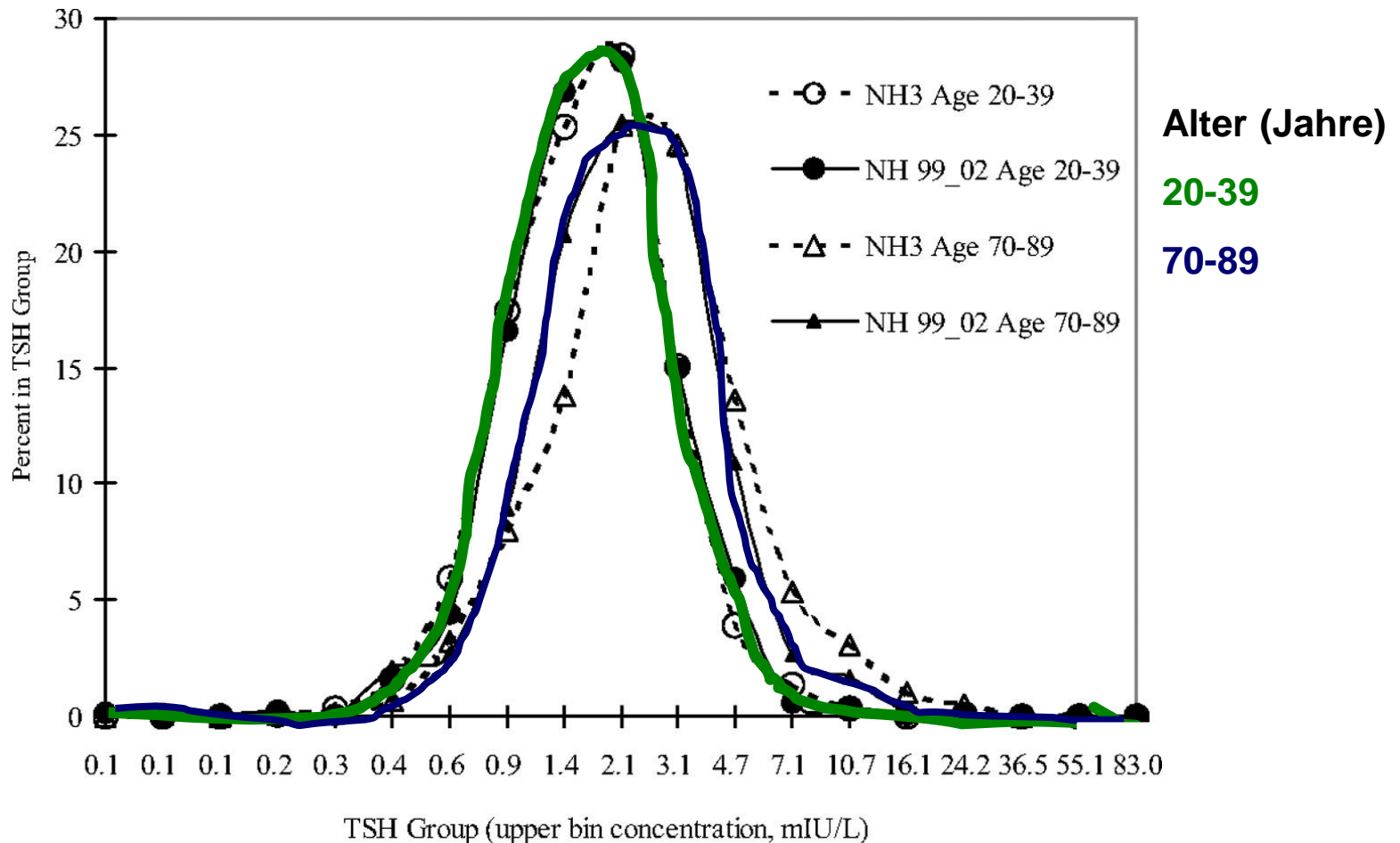




Sind wir krank?

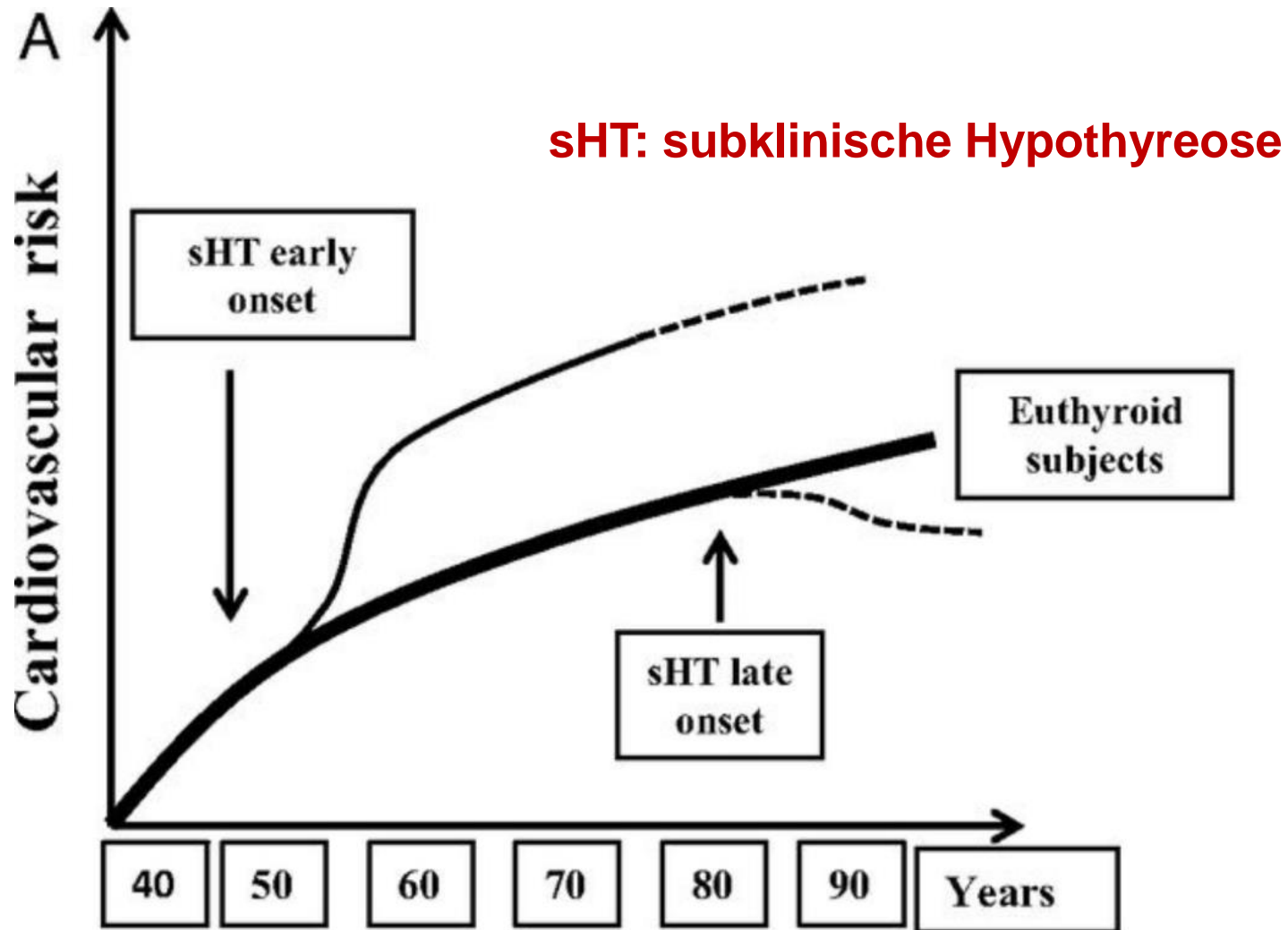


# TSH: Alters-spezifische Unterschiede

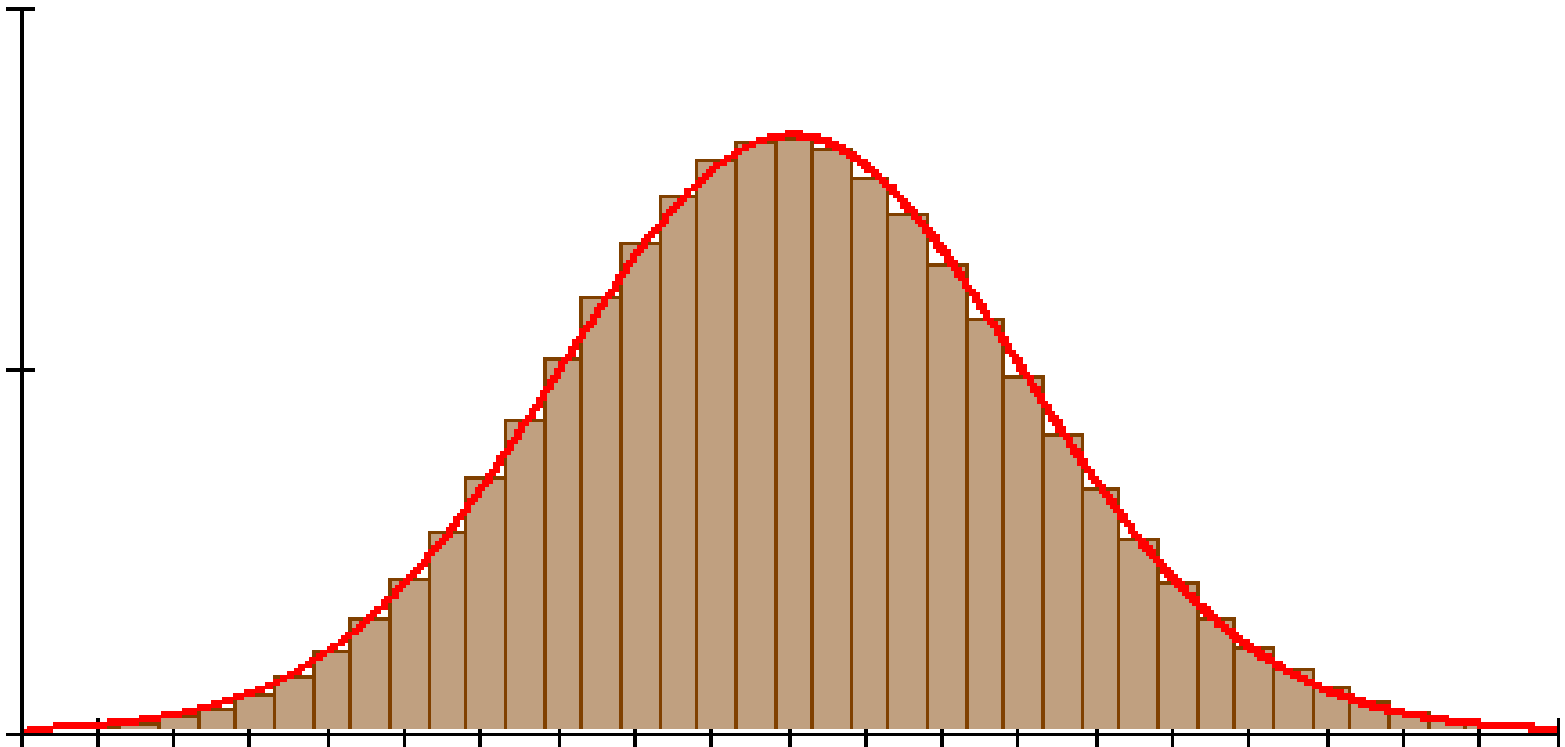


Shift in TSH distribution to higher concentrations with age. Data from NHANES III (NH3) and NHANES 1999–2002 (NH 99\_02) populations

# Höhere TSH-Werte (4-6 mU/L im Alter)



**TSH-Referenzwert: 0,3 – 4,0 mU/l**



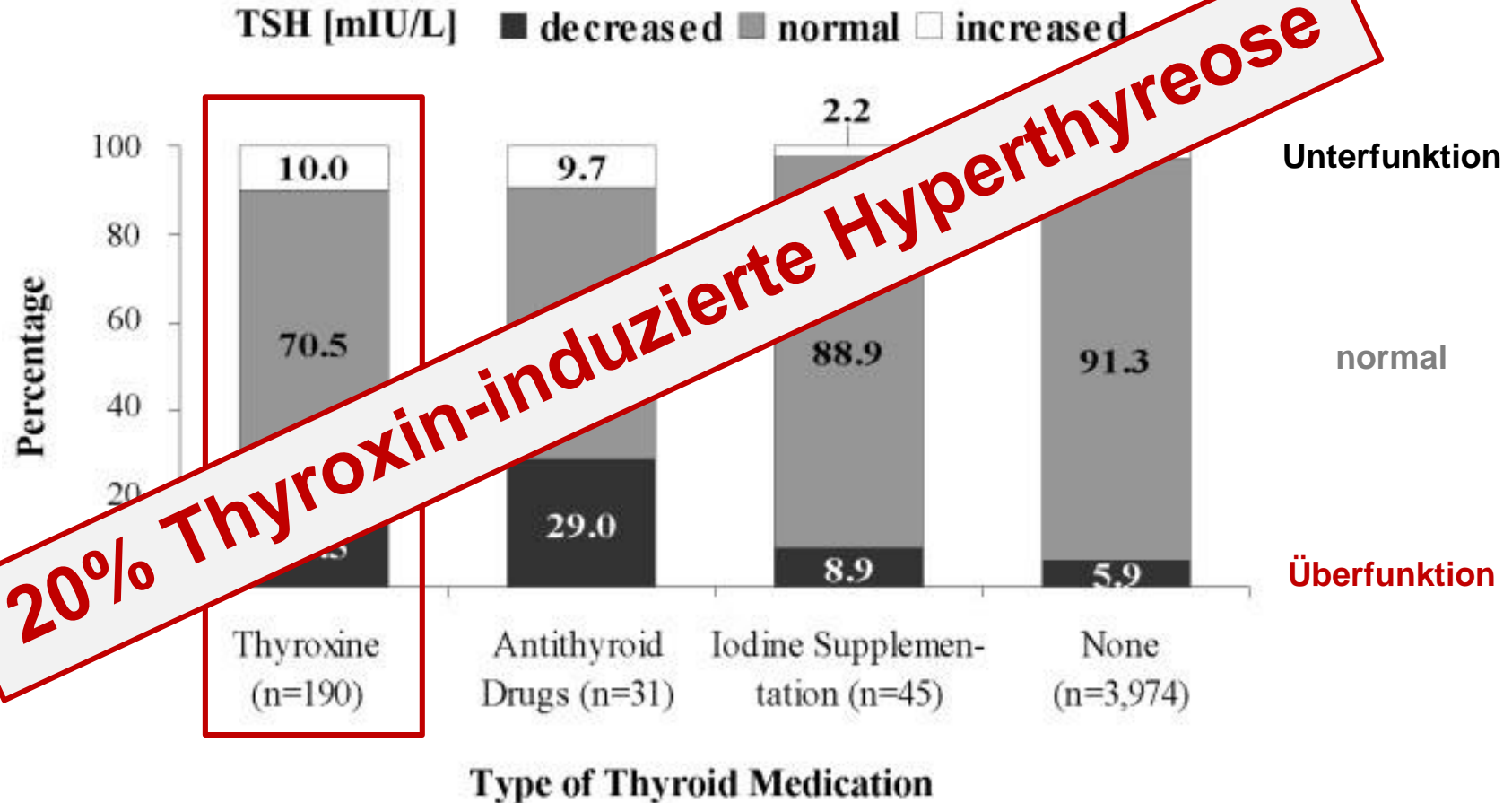
# Therapie mit Schilddrüsenhormonen



**Finger weg von unreflektierter Schilddrüsenhormoneinnahme !!!!**



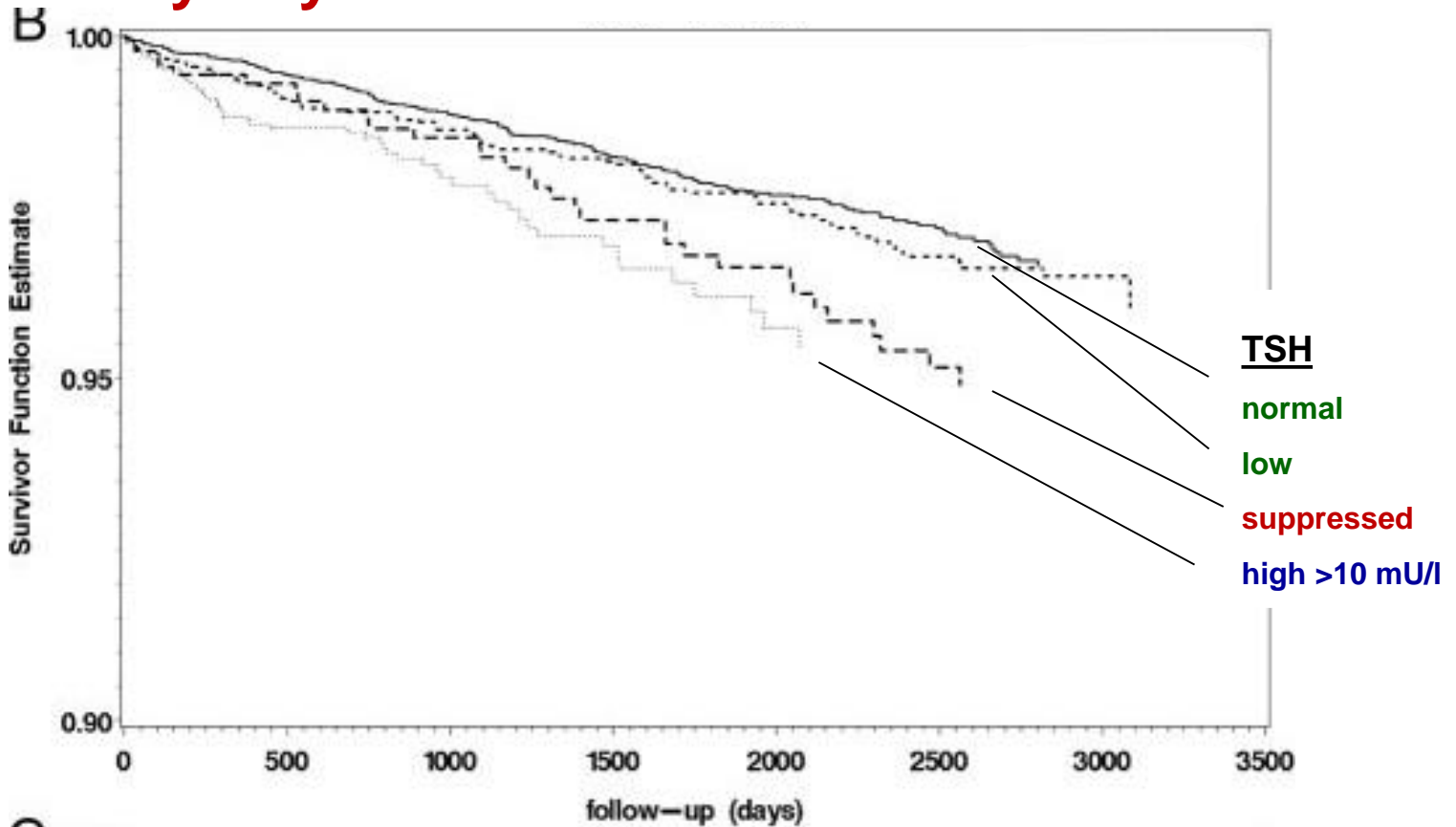
# Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: Results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP).



Proportion of decreased, normal and increased serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels according to the local reference range ( < 50 years: 0.27-2.15 mIU/L; ≥ 50 years: 0.19-2.19 mIU/L) by type of thyroid medication.



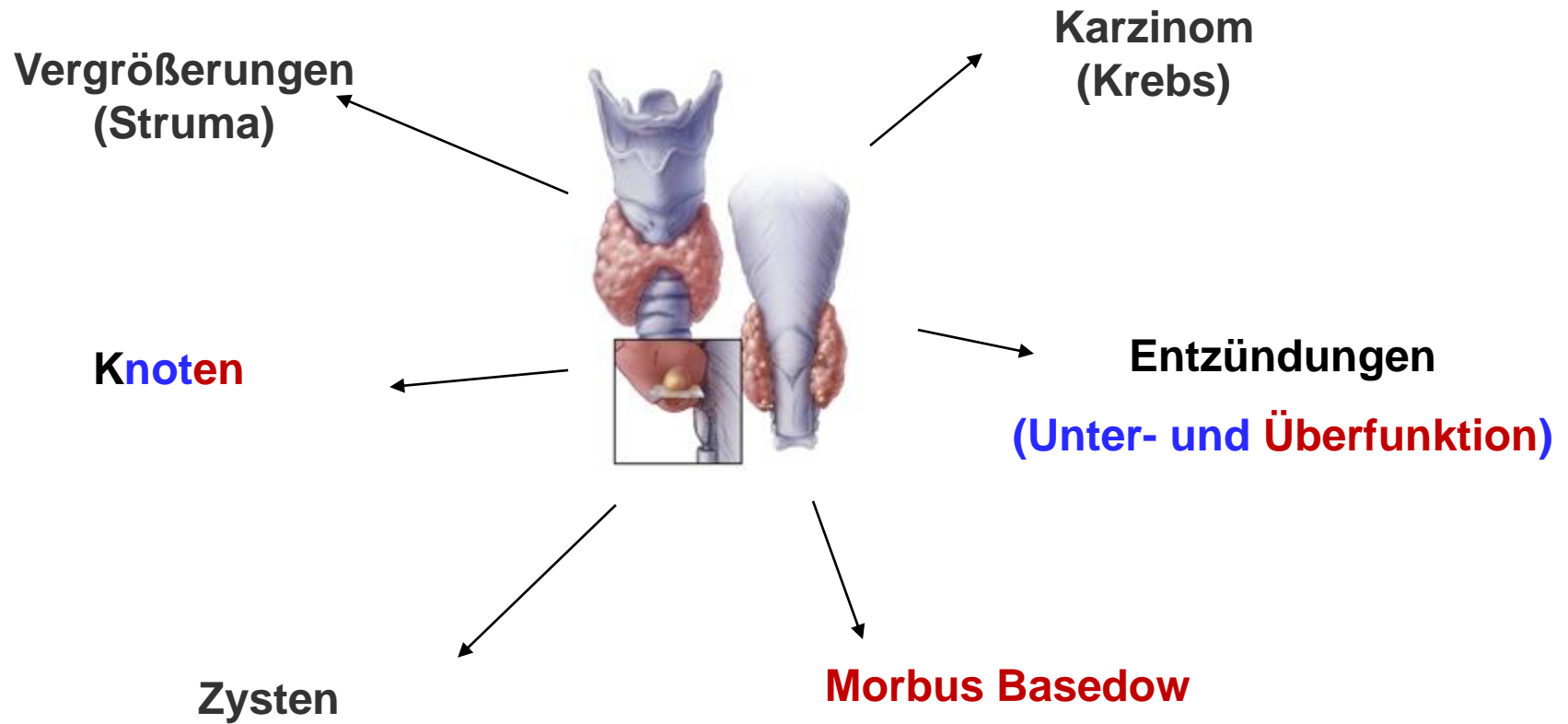
## dysrhythmia-related admission or death



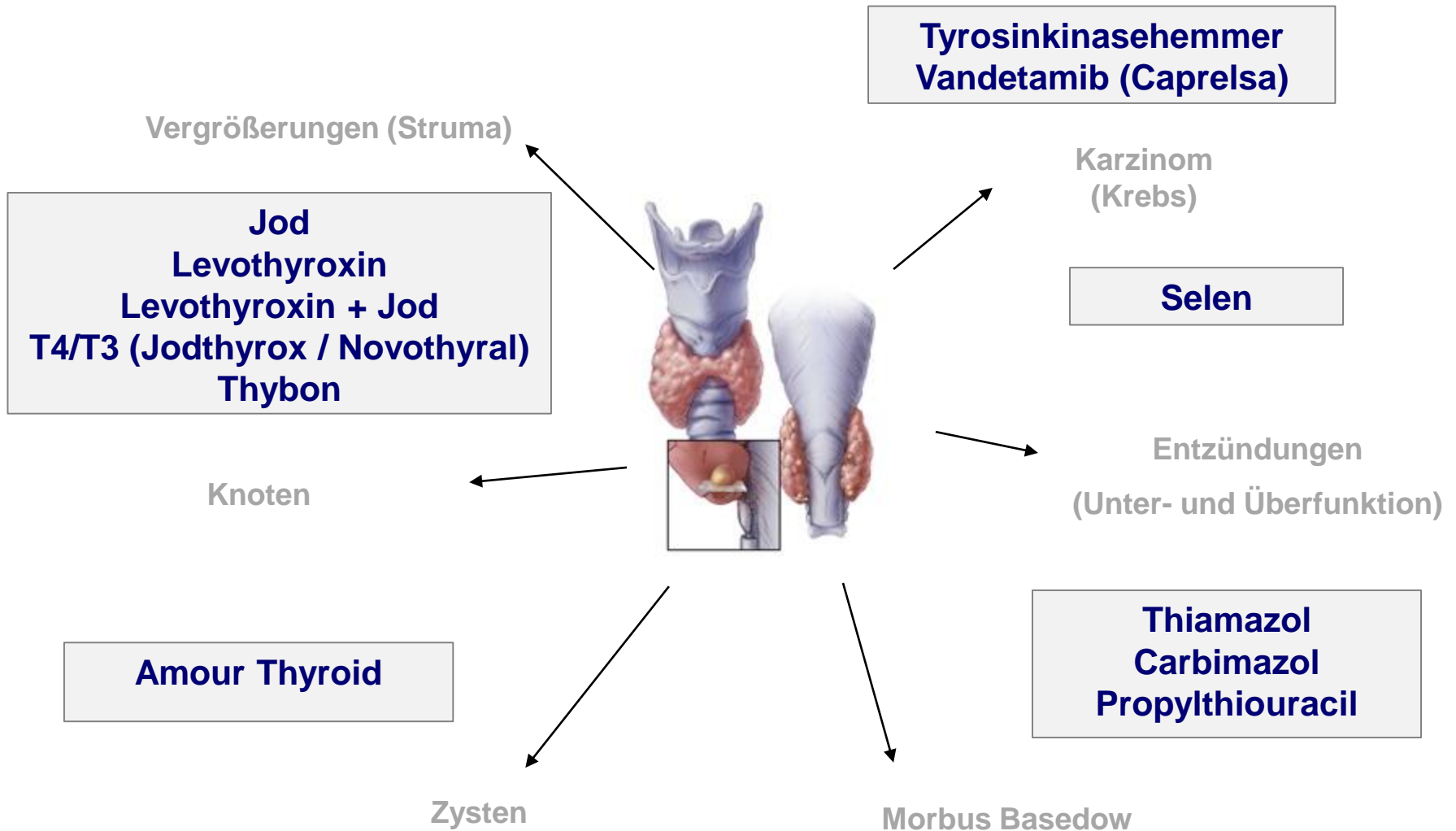
n = 17 684, mittleres Alter 60 J., Follow-up 8 J.  
Langfristige L-T4-Substitutionstherapie

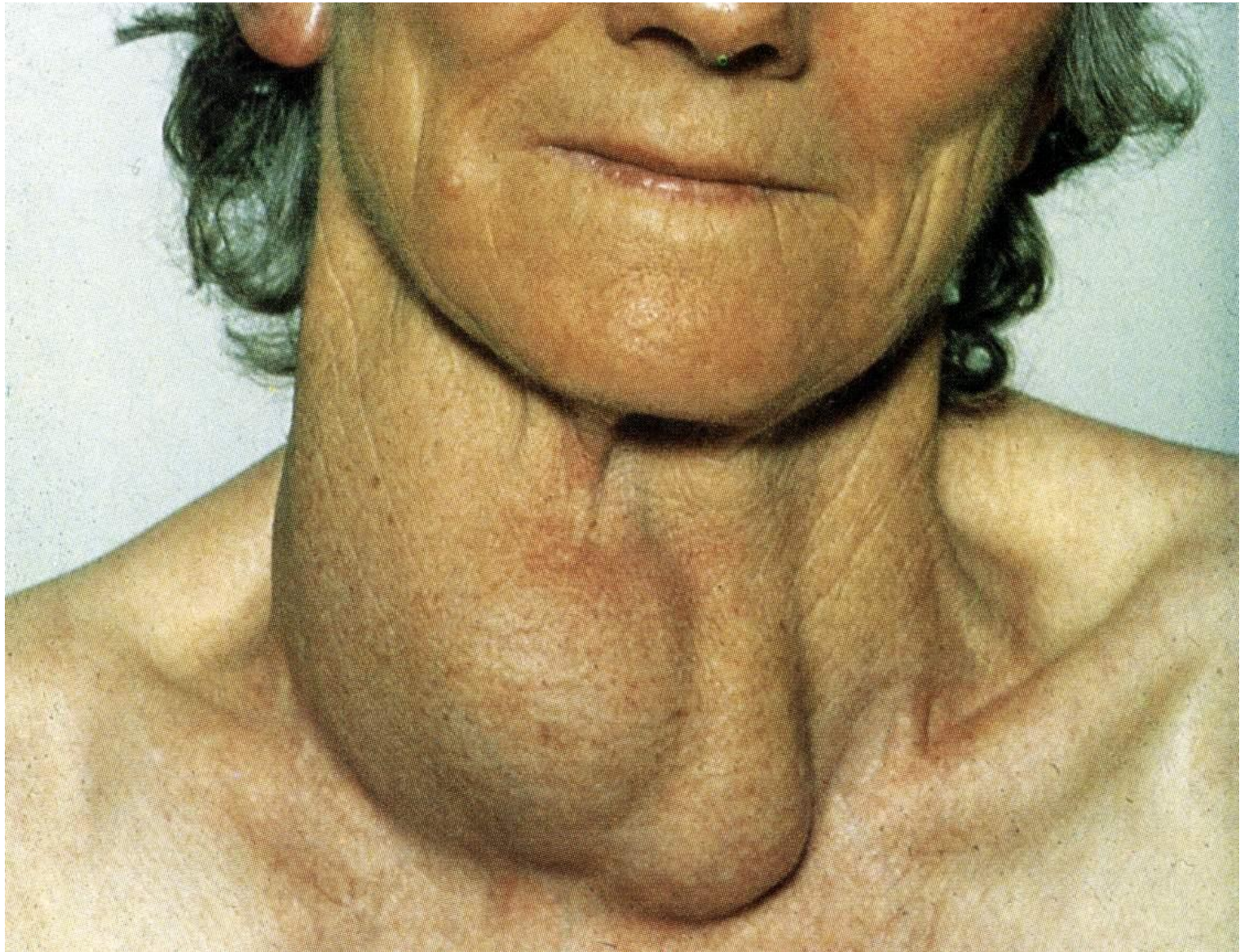


# Schilddrüsenerkrankungen



# Pharmakotherapie





# Schilddrüsen-Ultraschall-Screening PAPILLON (N=91.681)

**46-65 Jahre**

**23,7 % Strumen insgesamt**

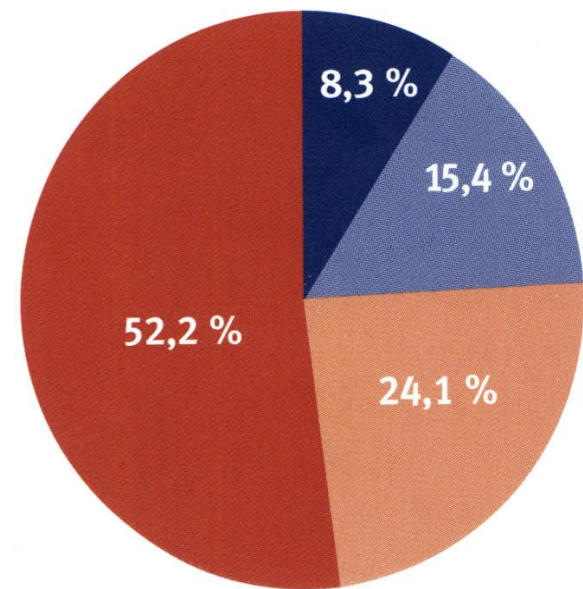
(mit oder ohne Knoten)

**39,5 % Knoten insgesamt**

(mit oder ohne Strumen)

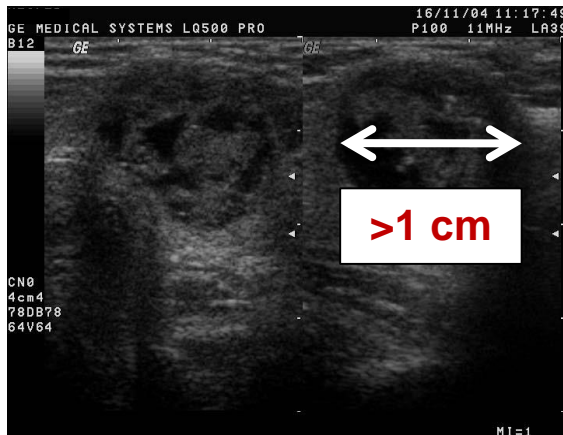
- Struma diffusa
- Knotenstruma
- nur Knoten
- ohne Befund

n=10.394



# Untersuchungs-Prozedere der Schilddrüse

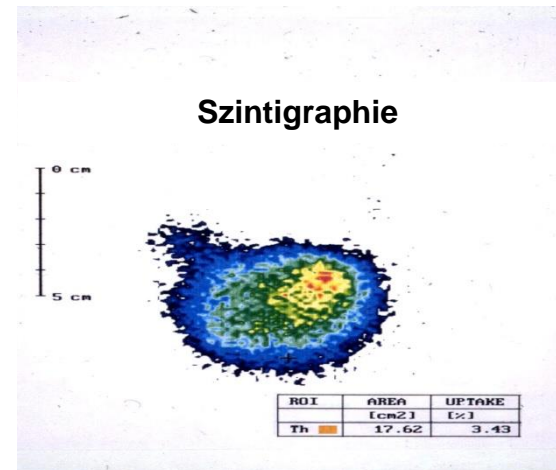
## Ultraschall



## Blutuntersuchung: TSH, T4, (T3)

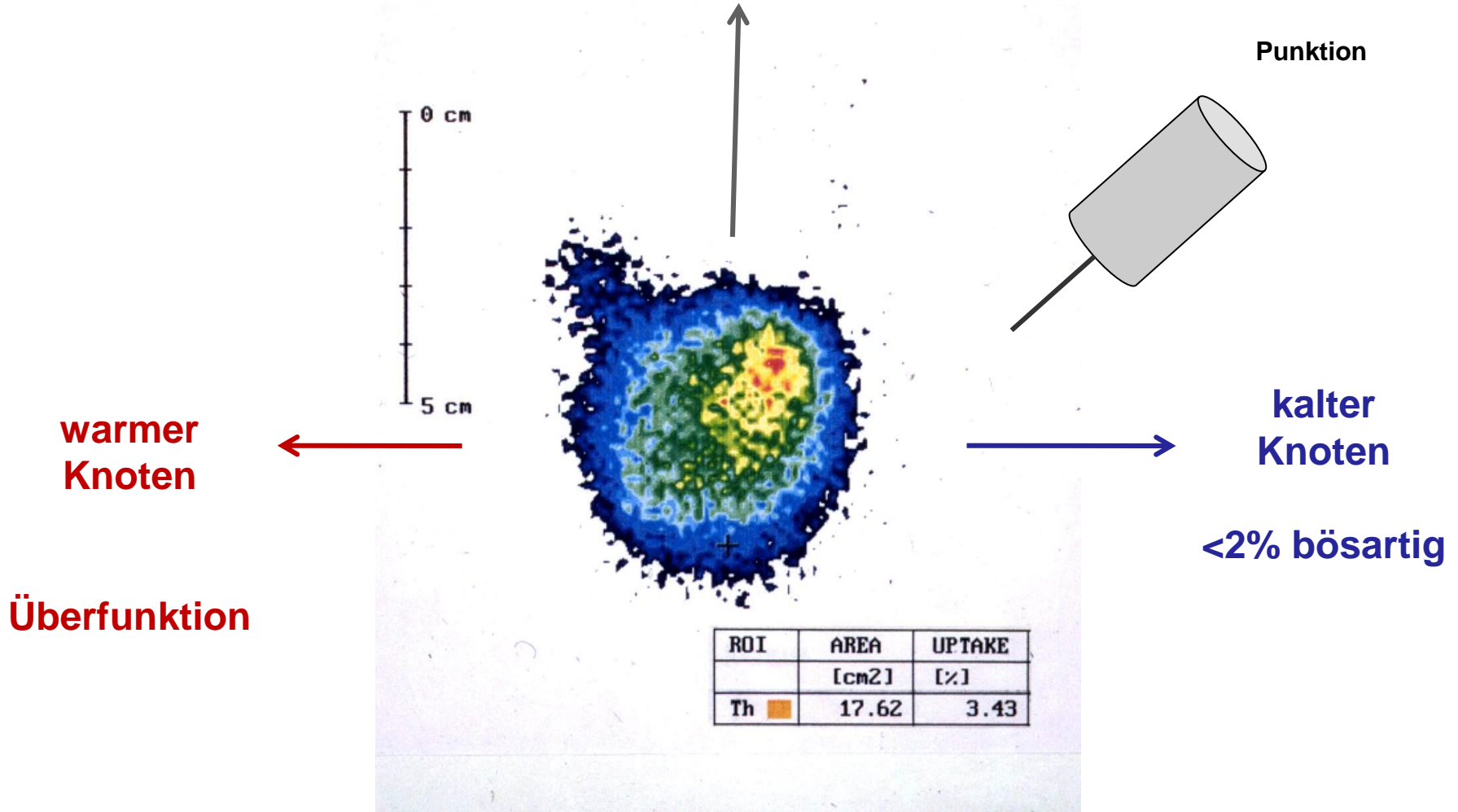


## Szintigraphie



# Schilddrüsen-Szintigraphie

weder warm noch kalt



# Das diagnostische Problem

40% haben Knoten



<0.01% davon sind bösartig

Karzinome  
Papillär  
Follikulär  
**Medullär**  
Anaplastisch

75%  
20%  
3%  
2%



# Diagnose des medullären SD-Carzinoms

**Ultraschall**



**Blutuntersuchung: TSH, T4, (T3)**

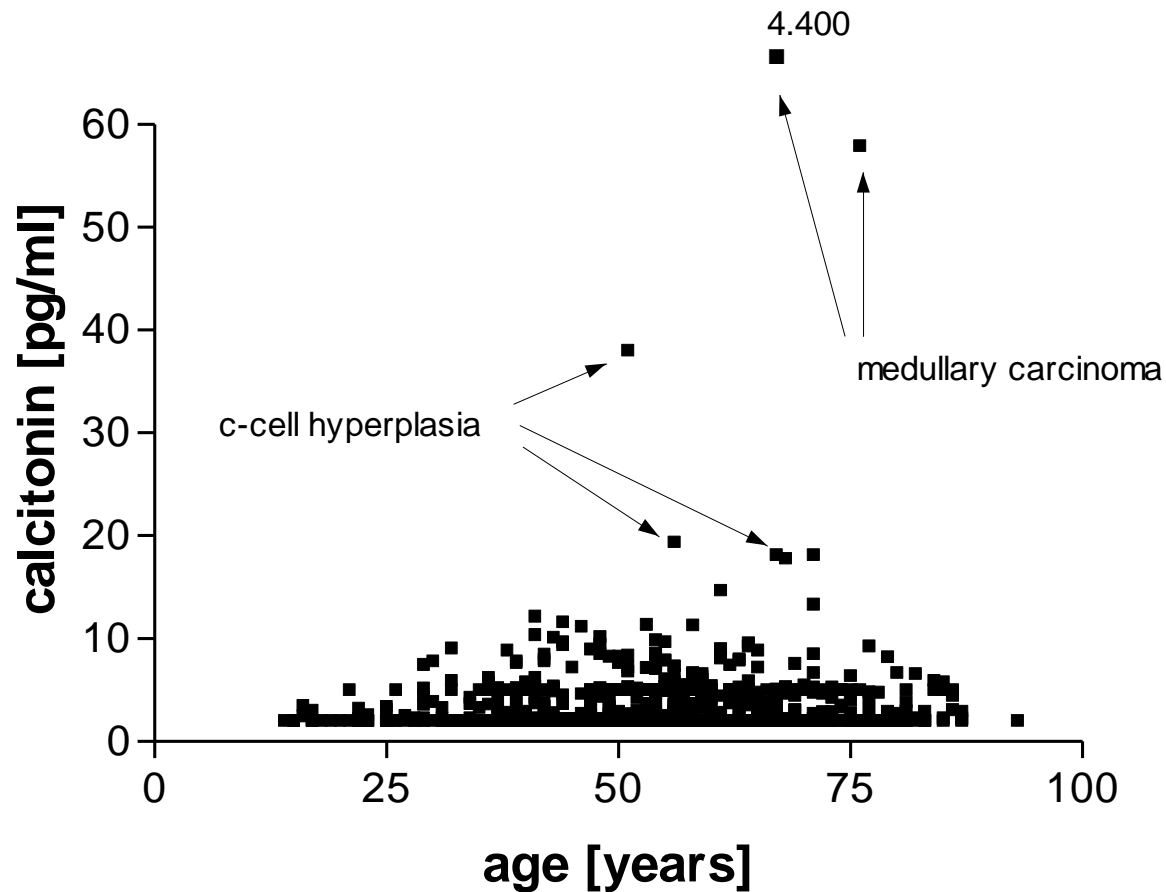


**Calcitonin  
(Tumormarker)**

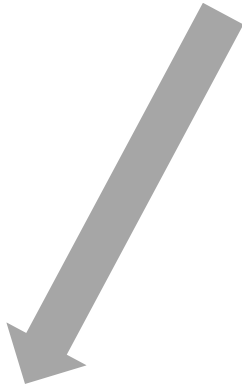


# Tumormarker Calcitonin für Medulläre SD-Carzinome

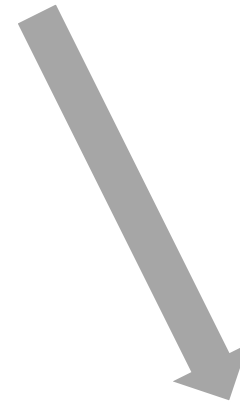
## Calcitonin-Messung im Blut (Screening)



# Therapie der Euthyreoten Struma

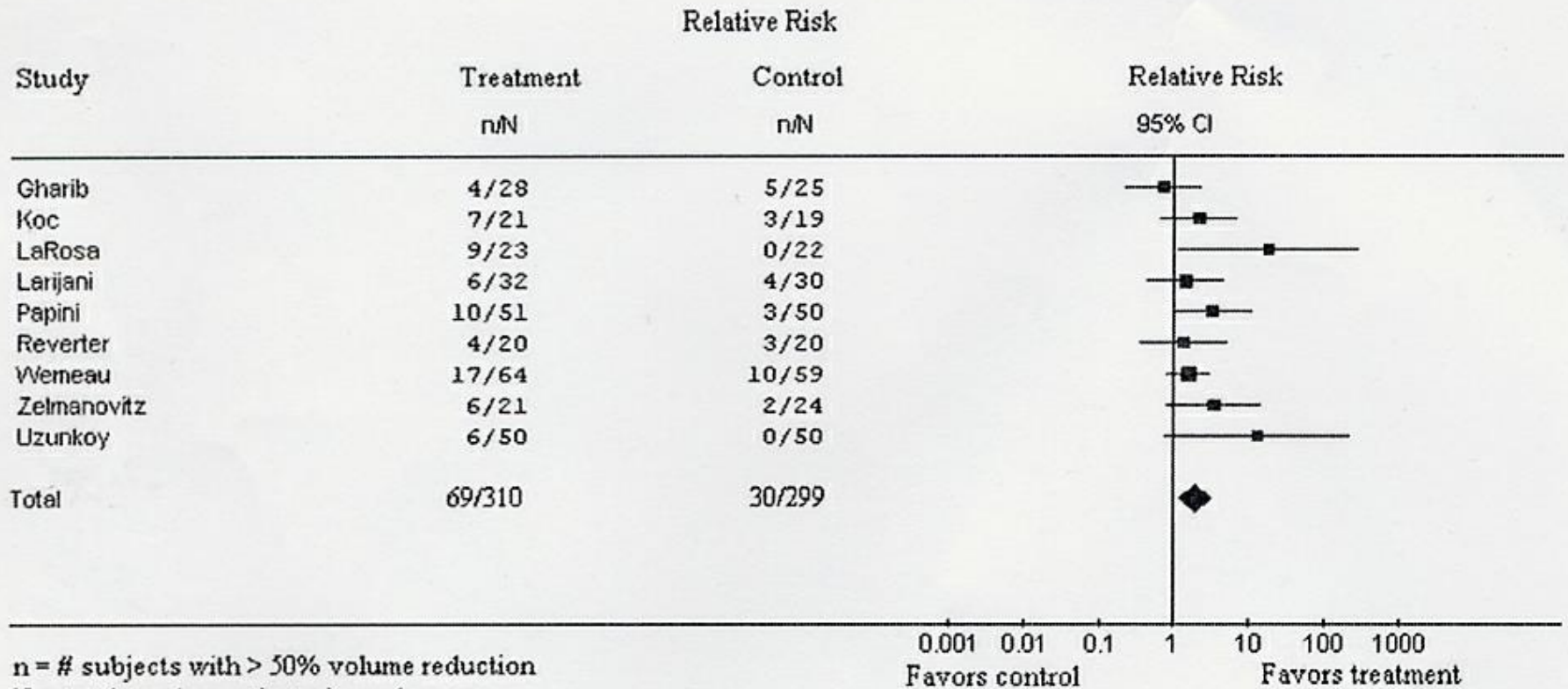


**Operation**



**Pharmakotherapie**

# Lässt sich das Knotenvolumen medikamentös beeinflussen ?



n = # subjects with > 50% volume reduction  
 N = total number patients in each group  
 95% CI = 95% confidence interval

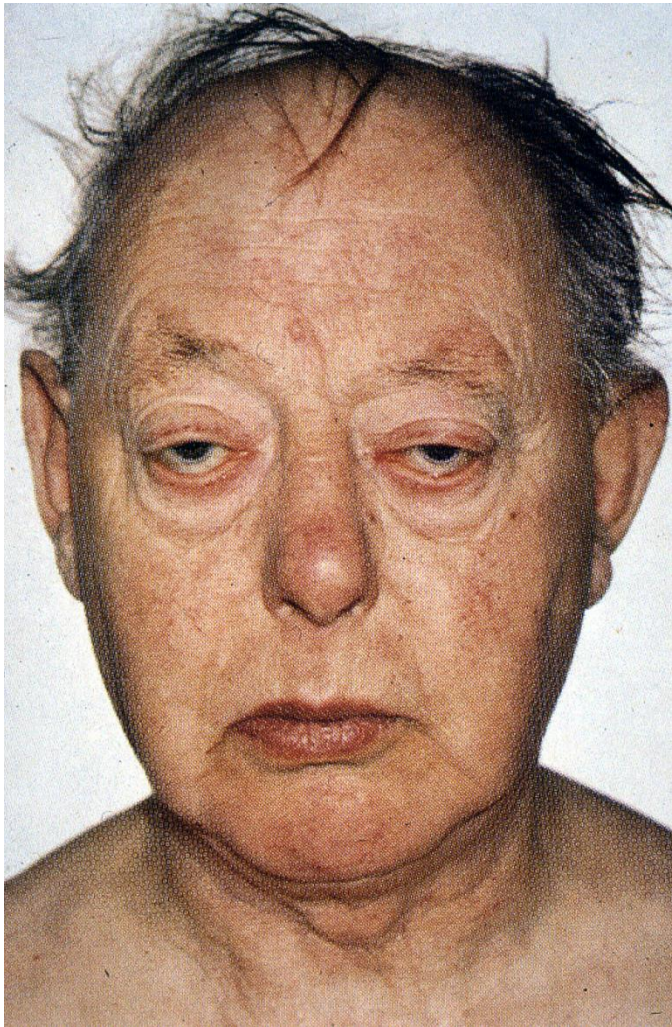
# „LISA-Studie“ (Levothyroxin und Iodid in der Strumatherapie als Mono- oder Kombinationstherapie – LISA)

	Knoten- volumen	Schilddrüsen- volumen
Plazebo	-5,2%	-1,9%
Jodid	-9,0%	-4,5%
L-Thyroxin*	-12,1%	-7,1%
<b>L-Thyroxin + Jodid 150*</b>	<b>-21,6%</b>	<b>-10,0%</b>

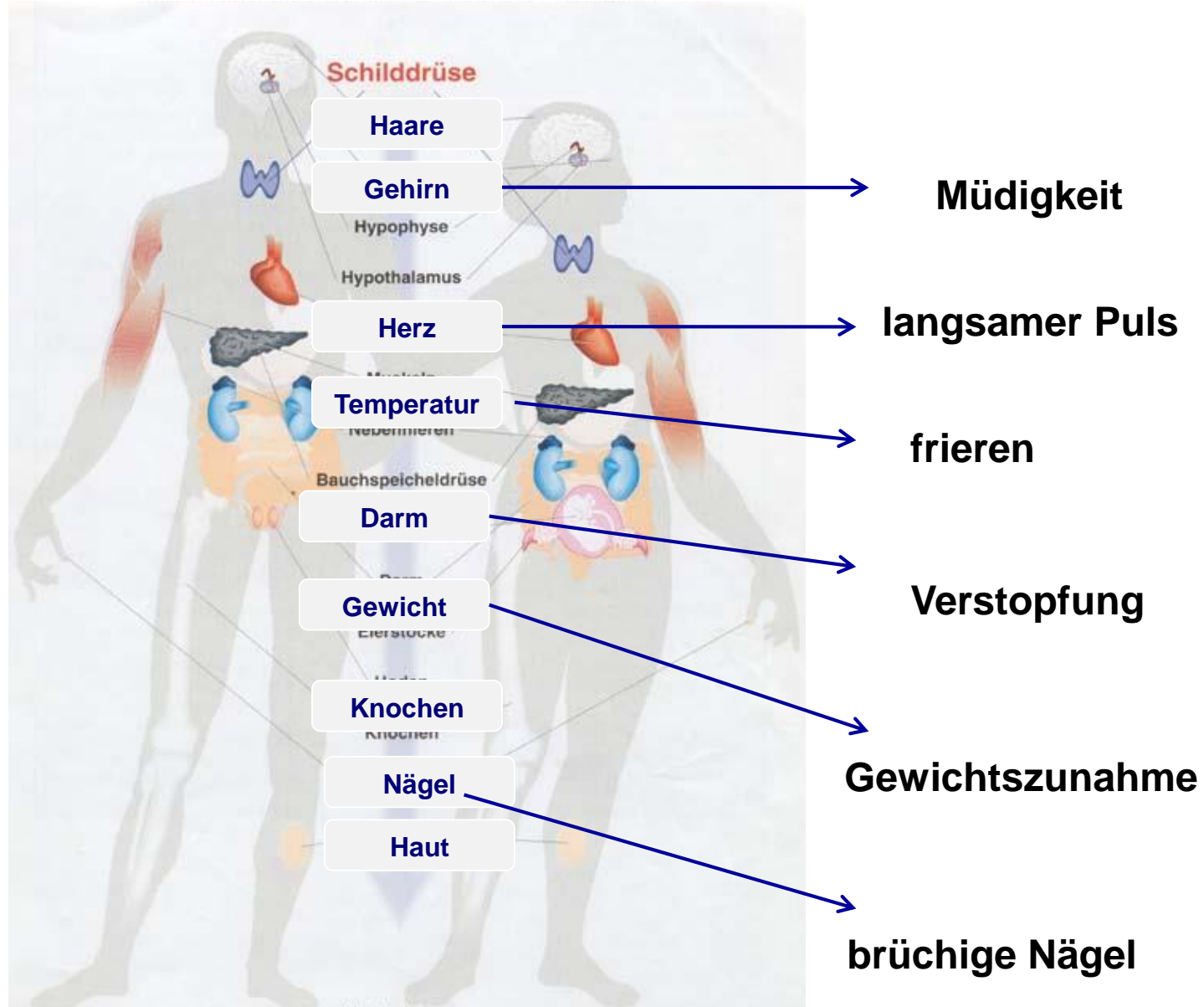
\*TSH-adaptierte Dosis

Multizentrische, randomisierte  
doppelblinde Studie  
N=1013, 62 Zentren

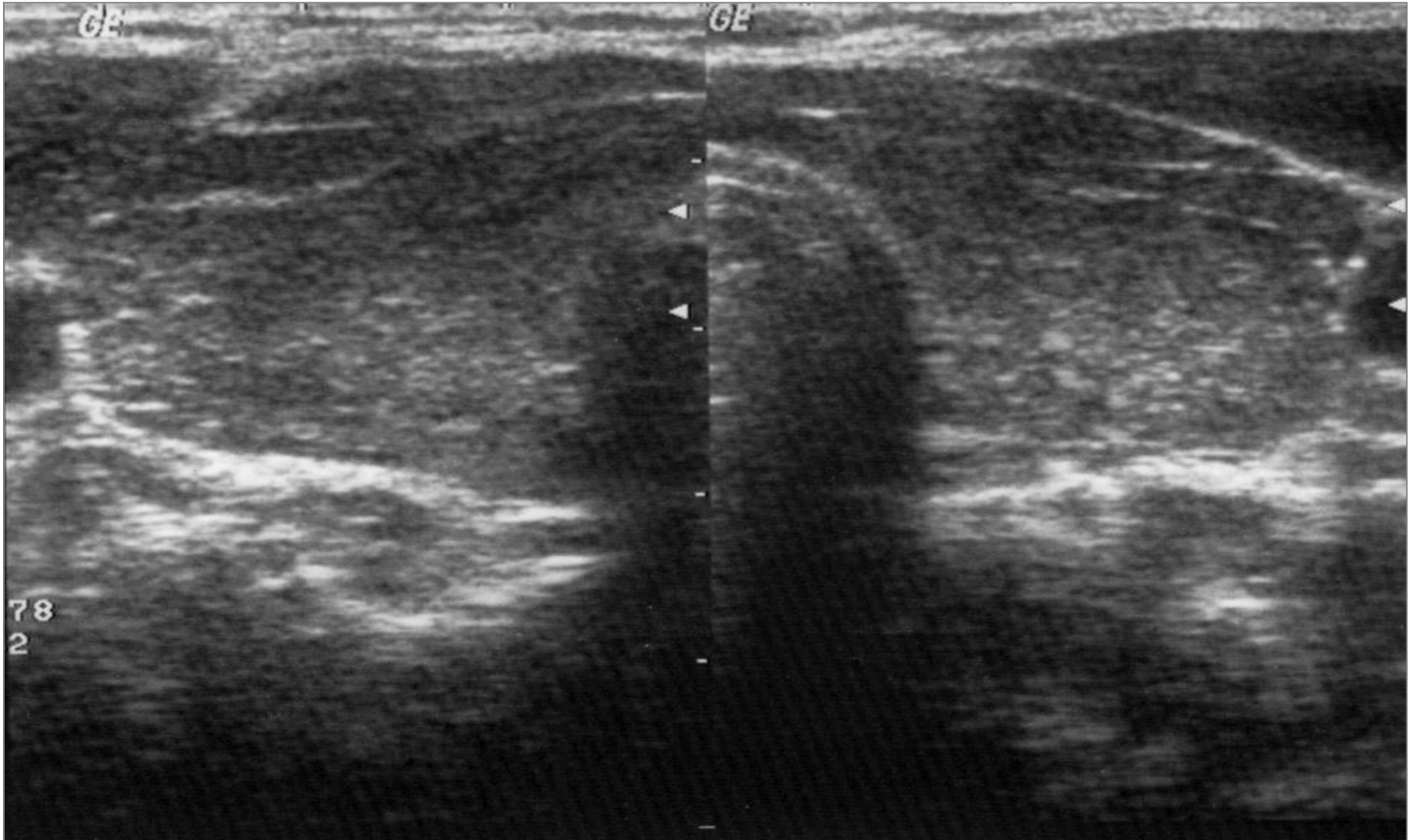
# Hypothyreose



# Symptome der Unterfunktion



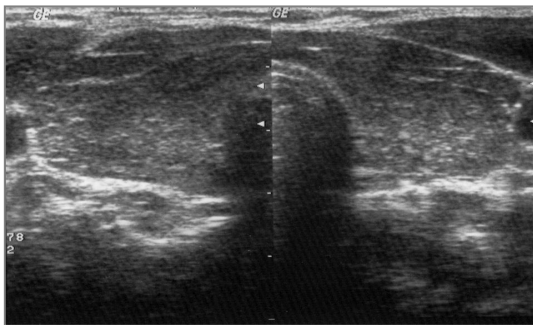
# Autoimmun-Thyreoiditis (Hashimoto)





# Diagnose der Hashimoto

## Ultraschall

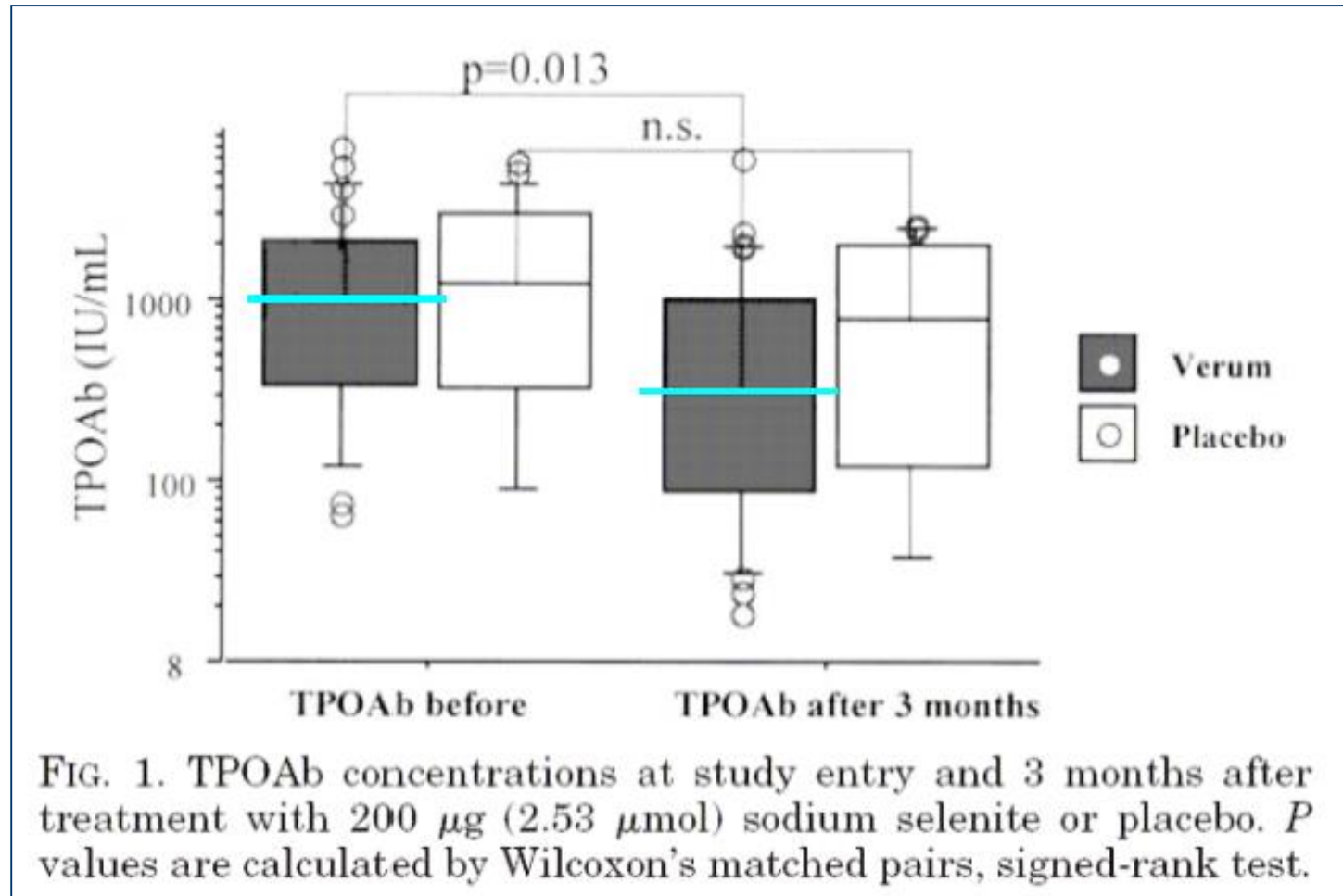


## Blutuntersuchung: TSH, T4, (T3)



**TPO-Antikörper**  
**TG-Antikörper**

# Selen im Anfangsstadium der Hashimoto



# Therapie der Unterfunktion mit Schilddrüsenhormonen



# „Keinen Laborwert, sondern den Patienten behandeln“

## Die Schaltzentrale Schilddrüse

**p | Dieses Dogma der Medizin ist Prof. Dr. Burkhard Herrmann, Bochum, zufolge auch auf Erkrankungen der Schilddrüse anzuwenden. Abweichungen von Referenzwerten sind per se nicht als Zeichen einer Erkrankung zu deuten und müssen diagnostisch geklärt werden. Auffallende Werte können auf eine Funktionsstörung oder Erkrankung hinweisen, spiegeln aber auch biologische Veränderungen wie etwa eine Schwangerschaft wider.**

Bei der Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen spielt der TSH-Wert (TSH = Thyreoideastimulierendes Hormon; Referenzbereich zwischen 0,3 bis 4,0 mU/l mit altersabhängigen Varianten) eine wichtige Rolle. Dieser gibt erste Hinweise auf eine mögliche Funktionsstörung, muss jedoch stets im Kontext mit bestimmten Lebensphasen (Kindheit, Schwangerschaft) oder genetischen Dispositionen gesehen werden. Zusätzliche Hinweise geben Symptomatik und Sonographie und im Bedarfsfall weitere Untersuchungen wie Szintigramme oder Punktionen. Klinische Zeichen einer Unterfunktion sind Müdigkeit, verlangsamter Puls, Verstopfung, Gewichtszunahme, brüchige Nägel und Frieren; gegenteilige Symptome wie Schwitzen, Durchfall, Gewichtsabnahme, Herzrhythmusstörungen und Psychosen deuten auf eine Überfunktion.

Die Therapie einer Hyperthyreose mit einer vergrößerten Schilddrüse erfolgt mit einer Kombinationstherapie aus l-Tyrosin und Thyroxin, mit der eine bis zu 20%ige Volumenreduktion der vergrößerten Schilddrüse erzielt werden kann. Knotige Veränderungen der Schilddrüse treten sehr häufig auf und können in seltenen Fällen bösartig sein. Wird ein Knoten festgestellt, sollte der Calcitonin-Spiegel bestimmt werden, der bei medullären Schilddrüsenkarzinomen erhöht ist. Der Calcitonin-Spiegel dient also in diesem Fall als Tumormarker.



Prof. Dr. Burkhard Herrmann

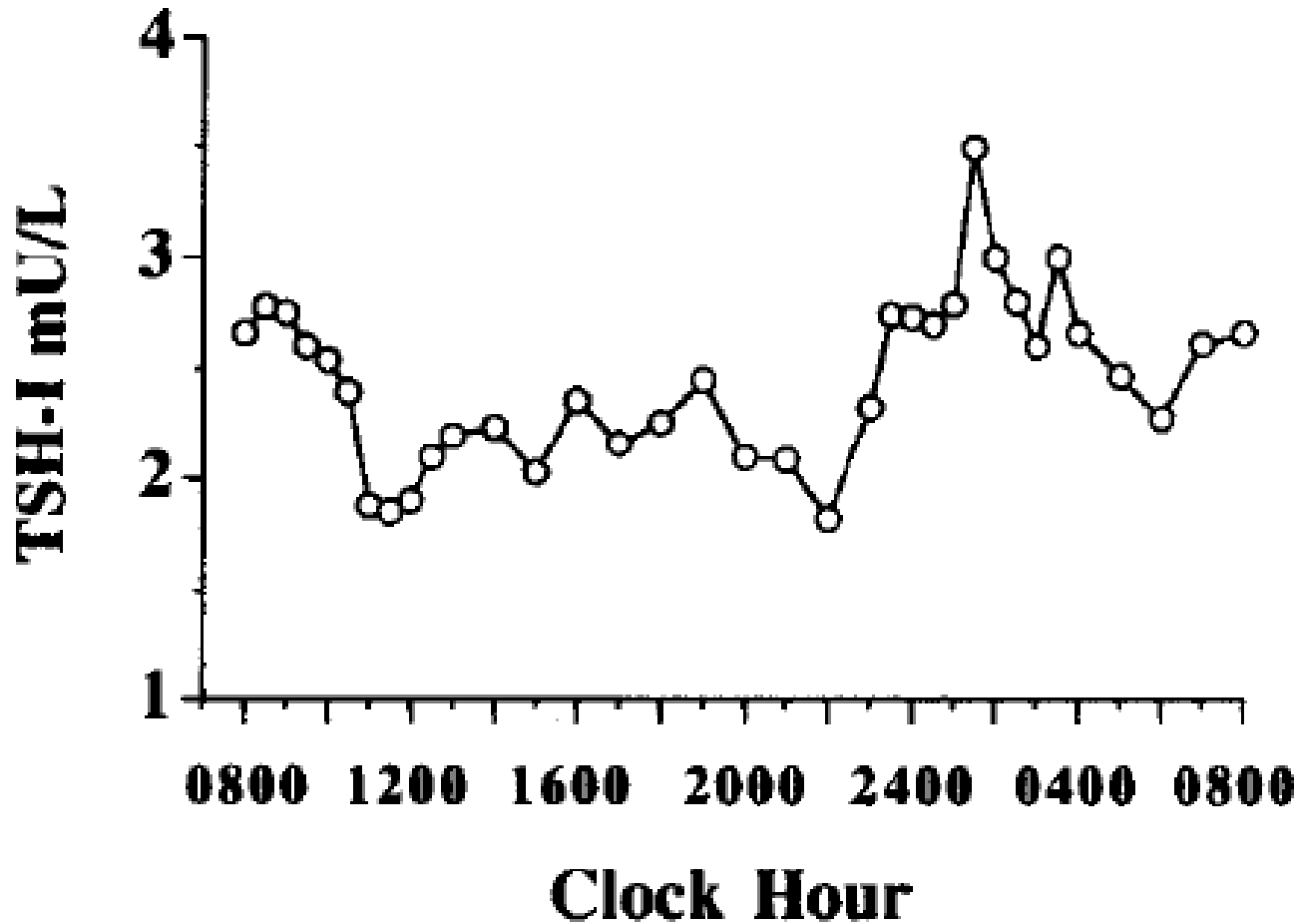
Eine Hyperthyreose mit einer vermehrten Ausscheidung von Levothyroxin und Triiodthyronin kann nicht-immunogen oder immunogen bedingt sein. Bei der nicht-immunogenen Form („warme Knoten“) liegt eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse vor.

Morbus Basedow eine endokrinopathische Erkrankung der Schilddrüse. Zur Therapie von Morbus Basedow werden während der Schwangerschaft Thyreostatika gegeben. In der Remission sind eine Radiojodtherapie oder die chirurgische Entfernung des betroffenen Areals die nächsten Schritte. Zur Therapie der endokrinen Orbitopathie können hoch dosierte Corticoide zum Einsatz kommen. Ferner ist der Patient angehalten, nicht zu rauchen. Als weitere Therapieoptionen sind die Gabe von Rituximab erwägen. Die Einnahme von Selen ist ebenfalls eine Option.

### Jede Schwangere braucht Jod

Während der Schwangerschaft können Veränderungen beim TSH-Wert auftreten. Durch die Schwangerschaft steigt der Beta-HCG-Wert an, was zu einer Senkung der TSH-Werte und einem Anstieg der T3- und T4-Werte führt, was aber keine Indikation für eine Überfunktion der Schilddrüse widerspricht. Der Jodbedarf ist während der Schwangerschaft erhöht und kann gegebenenfalls durch Supplemente (z. B. bis 200 µg täglich) gedeckt werden. Eine ausreichende Jod-Zufuhr ist für den euthyreoiden Stoffwechsel und die körperliche und geistige Entwicklung des Fetus unbedingt erforderlich. Der Fetus ist während der Schwangerschaft besonders empfindlich für Jodmangel.

# **Circadian Variations** of Thyrotropin (**TSH**) Bioactivity in Normal Subjects and Patients with Primary Hypothyroidism\*



# Low T3 / T4 - Syndrome

## Euthyret Sick Syndrome

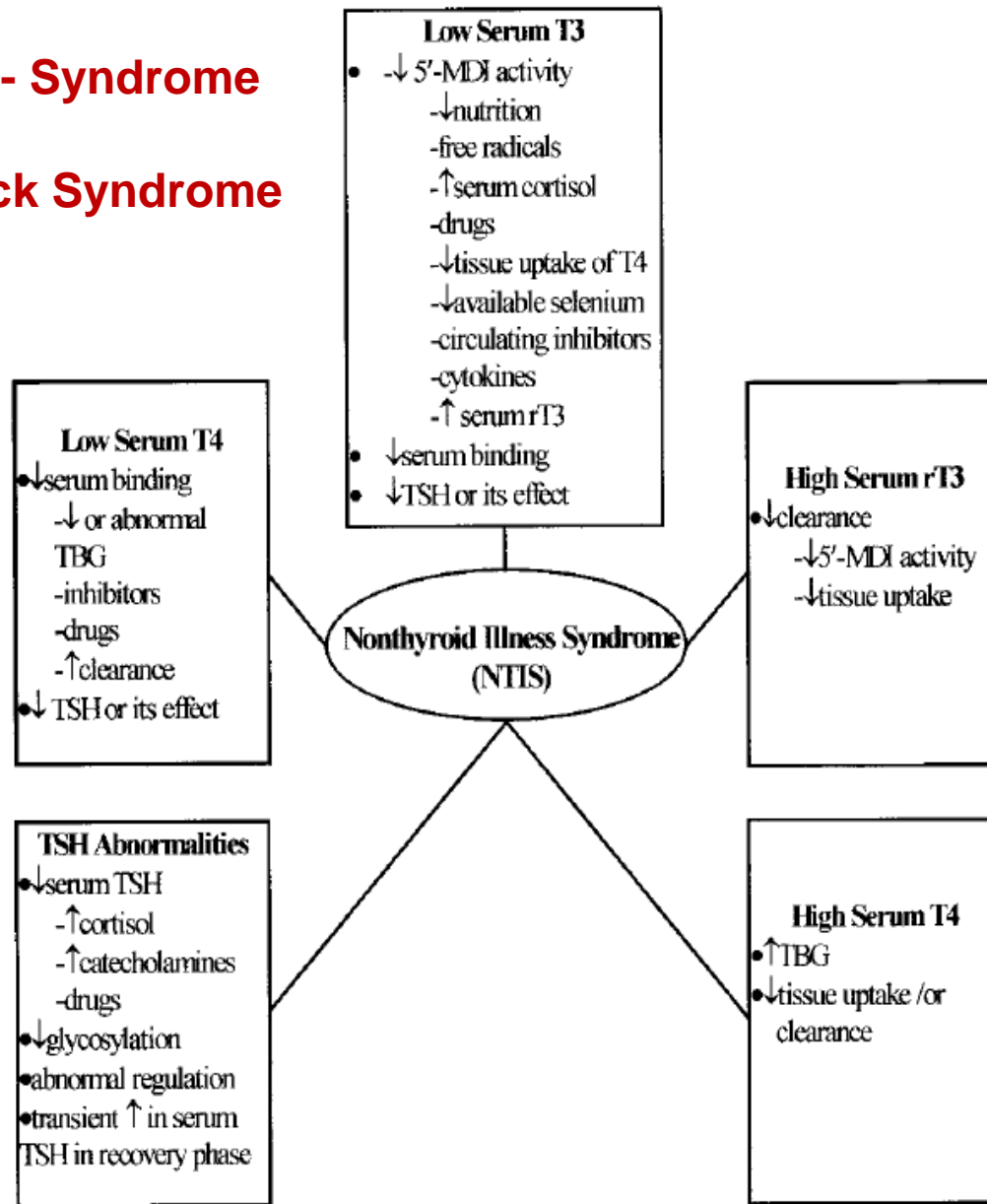


FIG. 1. Some factors that may contribute to major abnormalities of NTIS. The reader is referred to previous reviews (3-6) for detailed discussion of these factors.

## Thyroxin ( = T4 ) Präparate

Berlthyrox<sup>®</sup> 50, 100, 150 µg Tabletten von Berlin-Chemie

Eferox<sup>®</sup> 175, 200 µg von Aristo Pharma

Euthyrox<sup>®</sup> 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg von Merck-Serono

L-Throxin-CT<sup>®</sup> 50, 100 µg Tabletten von CT Arzneimittel

L-Thyroxin Henning Tropfen<sup>®</sup> 100 mcg/ml Henning von Henning Berlin, Sanofi-Aventis, Win.

L-Thyrox<sup>®</sup> HEXAL<sup>®</sup> 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von Hexal

L-Thyroxin beta<sup>®</sup> 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von betapharm

L-Thyroxin Henning<sup>®</sup> 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg von Henning Berlin, Sanofi-Avent.

L-Thyroxin-ratiopharm<sup>®</sup> 50, 100 µg von ratiopharm

Thevier<sup>®</sup> 50, 100 µg von Aspen Pharma

L-Thyroxin Henning<sup>®</sup>inject. Durchstechflasche mit Trockensubstanz und

Lösungsmittel;Levothyroxin-Natrium 0,5 mg.Henning Berlin / Sanofi-Synthelabo

## Triiodothyronin ( = T3 ) Präparate

Thybon<sup>®</sup> 20, 100 µg Henning von Sanofi-Aventis Deutschland

Trijodthyronin Sandoz 25 Gamma-Tabletten, VIDAL<sup>®</sup> Arzneimittelkompendium Österreich

Thyrotardin<sup>®</sup>-inject.Durchstechflasche mit Trockensubstanz und Lösungsmittel;Liothyronin 0,1 mg - Henning Berlin / Sanofi-Synthelabo

## **Kombinationspräparate ( = T 3 + T 4 )**

### **Synthetisch hergestellt:**

Novothyral® 100-20, 75-15 von Merck-Serono (T4 und T3, Verhältnis 100:20)

Novothyral® 100 von AxiCorp Pharma

Novothyral® 100 von Pharma Gerke Arzneimittelvertrieb

Novothyral® 100 von Kohlpharma

Novothyral® 100 von Pharma Westen

Novothyral® 100 von Pharma Westen

Novothyral® 100 von A.C.A. Müller ADAG Pharma

Novothyral® 100 von BERAGENA Arzneimittel

Novothyral® 100 von EMRA-MED

Prothyrid® 100-10 von Sanofi-Aventis (T4 und T3, Verhältnis 100:10)

Combithyrex forte® 100-25 von Sandoz (T4 und T3, Verhältnis 100:25)

Combithyrex mite® 50-12,5 von Sandoz (T4 und T3, Verhältnis 100:25)

### **Natürlicher Schilddrüsenextrakt, hergestellt aus getrockneten Schilddrüsen vom Schwein:**

Armour Thyroid® von Forest Pharmaceuticals Nature-Throid® von RLC LABS Thyroid

Tablets® von Qualitest

Thyroid Tablets USP® von Time-Cap Labs, Inc. Westthroid® von RLC LABS

*Diese Präparate haben jeweils unterschiedliche Stärken, T4 und T3 ist meist im Verhältnis 4:1 vorhanden.*



Produkte/-namen	Gewichtsverhältnisse T4 : T3
Prothyrid®	10 : 1
Novothyral®	5 : 1
Armour Thyroid®-Fertigprodukt	4 : 1
Gl. thyreoidea sicca (Schwein)	4 : 1
Schilddrüsenextrakt vom Rind	5 : 1

physiologisch  
17:1

Schilddrüsenextrakt-Kapseln (SD-Extrakt)	Entspricht (äquivalent) einem Gehalt an reinem L-Thyroxin	Armour Thyroid® Stärken
<b>SD-Extrakt 10</b> mit 10 µg T4 und ca. 3,0 µg T3	ca. 15 - 25 µg T4	1/4 grain
<b>SD-Extrakt 15</b> mit 15 µg T4 und ca. 4,0 µg T3	ca. 20 - 30 µg T4	
<b>SD-Extrakt 20</b> mit 20 µg T4 und ca. 5,5 µg T3	ca. 30 - 45 µg T4	1/2 grain
<b>SD-Extrakt 25</b> mit 25 µg T4 und ca. 7,0 µg T3	ca. 40 - 55 µg T4	
<b>SD-Extrakt 30</b> mit 30 µg T4 und ca. 8,5 µg T3	ca. 45 - 60 µg T4	
<b>SD-Extrakt 40</b> mit 40 µg T4 und ca. 11,0 µg T3	ca. 65 - 90 µg T4	1 grain
<b>SD-Extrakt 50</b> mit 50 µg T4 und ca. 14,0 µg T3	ca. 80 - 110 µg T4	
<b>SD-Extrakt 60</b> mit 60 µg T4 und ca. 17,0 µg T3	ca. 100 - 130 µg T4	1 1/2 grain
<b>SD-Extrakt 75</b> mit 75 µg T4 und ca. 20,5 µg T3	ca. 135 - 165 µg T4	
<b>SD-Extrakt 80</b> mit 80 µg T4 und ca. 22,0 µg T3	ca. 140 - 180 µg T4	

# Ist eine Montherapie mit T4 oder eine T4 / T3 besser?

TABLE 4. Summary of studies evaluating levothyroxine plus liothyronine combinations for the treatment of hypothyroidism

	Smith <i>et al.</i> (29)	Bunevicius <i>et al.</i> (30, 32) <sup>a</sup>	Walsh <i>et al.</i> (36)	Sawka <i>et al.</i> (37)	Clyde <i>et al.</i> (38)	Siegmund <i>et al.</i> (43)	Saravanan <i>et al.</i> (39)	Escobar-Morreale <i>et al.</i> (44)	Appelhof <i>et al.</i> (45)
Treatment approach	T <sub>4</sub> 80 µg + T <sub>3</sub> 20 µg or T <sub>4</sub> 100 µg tablets <sup>b</sup>	T <sub>3</sub> substitution	T <sub>3</sub> substitution	T <sub>3</sub> substitution	T <sub>3</sub> substitution	Physiological T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub> proportion	T <sub>3</sub> substitution	Physiological T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub> proportion	Supraphysiological T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub> proportions
T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub> doses	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Fixed	Variable
Design	Crossover	Crossover	Crossover	Parallel	Parallel	Crossover	Parallel	Crossover	Parallel
Degree of hypothyroidism	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Overt hypothyroidism	Not specified
Prestudy period with stable T <sub>4</sub> dose	>6 months	>3 months	>2 months	>6 months	>3 months	Not specified	>3 months	>12 months	>6 months
Treatment	8 wk	5 wk	10 wk	12-15 wk	16 wk	12 wk	12 months	8 wk	15 wk

**Conclusions:** Until clear advantages of levothyroxine plus liothyronine are demonstrated, the administration of levothyroxine alone should remain the treatment of choice for replacement therapy of hypothyroidism. (*J Clin Endocrinol Metab* 90: 4946-4954, 2005)

Control group	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Benefits of T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Undesirable effects of T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>	Yes (Hypert thyroid symptoms)	No	Not reported	Not reported	Not reported	Yes (serum TSH suppression and atrial arrhythmia)	No	Yes (serum TSH suppression and increased urinary bone remodeling markers)	Yes (serum TSH suppression and increased serum bone remodeling markers)
Patients' preference	T <sub>4</sub>	T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub> = T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub> + T <sub>3</sub>

Psycho, Test of psychometric performance. [Modified with permission from H. F. Escobar-Morreale *et al.*: *Ann Intern Med* 142:412, 2005 (44). © American College of Physicians.]  
<sup>a</sup> A later study by Bunevicius *et al.* (34) has not been included in this table because the small sample size of 10 patients precluded reaching a definite conclusion. Also, this table does not contain information of a study by Cassio *et al.* (42) because it included infants with congenital hypothyroidism and the outcomes are not comparable with studies conducted in adults.

<sup>b</sup> Patients received the prestudy number of tablets (two or three) throughout the study.

<sup>c</sup> A *a priori* sample size calculation gave a minimum of 24 patients for an 80% power at the  $P < 0.05$  significance level, but only 23 patients completed the study.

<sup>d</sup> Thyroid function tests: serum thyroid hormone levels, except in Ref. 29 in which serum PBI and T<sub>3</sub>-resin uptake were measured.

# Therapie mit Schilddrüsenhormonen

Einnahme morgens direkt nach dem Aufstehen mit Wasser

Resorptionsstörung durch Eisen- und Calciumpräp. und Antazida

Ca. 20 min Abstand zur ersten Nahrungsaufnahme

Beim selben Präparat bleiben

T4 (Levothyroxin)

HWZ 1 Woche

T3 (Liothyronin)

HWZ 1 Tag

80% von T3 entsteht durch Konversion im Blut aus T4

**T4 – Dosis: 1,0 – 1,5 µg / kg KG**

Substanz/Arzneimittel	Auswirkung	Empfehlung
Polyvalente Kationen: $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Al}^{3+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ , $\text{Fe}^{2+/3+}$ z. B. bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magensäurebindende Antazida</li> <li>• Sportgetränke</li> <li>• Brausetabletten</li> <li>• Osteoporose-Medikamente</li> <li>• Mineralwasser</li> <li>• Nahrungsergänzungsmittel</li> </ul>	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	L-Thyroxin 2 Stunden vorher einnehmen
Ionenaustauscherharze wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestyramin</li> <li>• Colestipol</li> <li>• Salze der Polystyrolsulfonsäure</li> </ul>	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	4–5 Stunden Abstand zur L-Thyroxin-Einnahme einhalten
Gallensäurekomplexbildner Colesevelam	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	4 Stunden nach L-Thyroxin-Einnahme
Milchkaffee, Kaffee, sojahlaltige Produkte, Sojamilch	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	L-Thyroxin-Einnahme 30 Minuten vor dem Frühstück
Sojareiche Ernährung	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	TSH-Kontrollen, evtl. höherer Bedarf an L-Thyroxin nötig
Cumarinderivate wie Marcumar®	Cumarinderivat-Wirkung verstärkt	Blutbildkontrolle, ggf. Dosisreduktion des gerinnungshemmenden Arzneimittels

Substanz/Arzneimittel	Auswirkung	Empfehlung
Antidiabetika wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin</li> <li>• Glimepirid</li> <li>• Glibenclamid</li> <li>• Insulin</li> </ul>	Blutzuckersenkende Wirkung vermindert	Kontrolle des Blutzuckerspiegels, evtl. Dosisanpassung nötig
Östrogenhaltige Kontrazeptiva Hormonsubstitution Clofibrat 5-Fluorouracil Perphenazin Heroin oder Methadon Antiepileptika wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepin/Phenytoin</li> </ul> Antidepressivum Sertralin Barbiturate Malariamittel <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chloroquin/Proguanil</li> </ul> Tuberkulosemittel <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicin</li> </ul>	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	Evtl. erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon
Glukokortikoide Betablocker Propranolol Lithium Protease-Inhibitoren	L-Thyroxin-Wirkung evtl. vermindert	Laborkontrollen, evtl. erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon
Tyrosinkinase-Inhibitoren wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Motesanib</li> </ul>	L-Thyroxin-Wirkung evtl. vermindert	Laborkontrollen, evtl. erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon

# Sonderfall Amiodaron

Amiodaron ist ein sehr effektives Antiarrhythmikum, das in vielfältiger Weise die Schilddrüsenfunktion beeinflussen kann. Hauptproblem ist dabei der hohe Jodgehalt des Medikaments: So werden mit jeder Tablette von 200 mg 6–7 mg Jod aufgenommen – etwa das 30-Fache der empfohlenen Tagesdosis an Jod. 15 bis 20 % der Patienten entwickeln unter Amiodaron manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen.

## Amiodaron-induzierte Hypothyreose (AIH)

Zu Beginn der Behandlung führt der Jodüberschuss zu einer Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse mit Drosselung der Hormonsynthese und vorübergehendem TSH-Anstieg (Wolff-Chaikoff-Effekt bzw. Plummerung). Bei einigen Patienten bleibt diese Hypothyreose bestehen – entweder durch direkte Zerstörung von Schilddrüsenewebe durch Amiodaron oder durch Entstehung einer Autoimmunthyreoiditis.

## Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose (AIT):

**Typ I:** Durch das hohe Jodangebot wird vermehrt Schilddrüsenhormon gebildet.

**Typ II:** Amiodaron führt über toxisch entzündliche Veränderungen zu einer unkontrollierten Freisetzung von Schilddrüsenhormon aus den zerstörten Follikeln.

## Kardinalfehler: sofortiges Absetzen von Amiodaron

Nach Erfahrung von Prof. Janßen werden häufig zwei wesentliche Fehler gemacht.

- Bei Änderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter wird Amiodaron sofort abgesetzt. Dadurch bleiben aber die Herzrhythmusstörungen, die primär der Grund für die Therapie mit Amiodaron waren, unbehandelt, was besonders bei Hyperthyreose gefährlich ist.
- Der anfängliche Plummerungseffekt wird beendet und damit die Hyperthyreose in ihrer Dynamik noch verstärkt. Auch hier sind Patienten besonders durch Herzrhythmusstörungen gefährdet.

## Amiodaron unter laufender L-Thyroxin-Substitution:

Hier müssen die Schilddrüsenparameter und Symptome kontinuierlich überwacht werden. Bekannte Interaktionen neben den direkten Auswirkungen auf die Schilddrüse sind:

- Konversionshemmung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub>,
- Hemmung der zellulären T<sub>4</sub>-Aufnahme,
- Blockade (vor allem der kardialen) T<sub>3</sub>-Rezeptoren.

# Radio-contrast agent-induced hyperthyroidism: case report and review of the literature

---

Ioannis Iakovou<sup>1</sup>, Apostolos Zapandiotis<sup>2</sup>, Vassileios Mpalaris<sup>1</sup>,  
Dimitrios G. Goulis<sup>2</sup>

## SUMMARY

A 66 year-old woman with a history of a euthyroid multinodular goiter underwent a head and neck computed tomography (CT) scan (total iodine load of 35 g) in order to evaluate the extent of retrosternal expansion. Less than 24 h after the iodine-based contrast media (ICM) administration, she presented with symptoms and laboratory findings typical of thyrotoxicosis. She was treated successfully with antithyroid medications. This is the shortest time reported in the literature and it is of clinical importance, as it may have an impact to the recommendations given by the attending physician. Given the fact that a large number of ICM examinations are performed in everyday practice, physicians should be aware of this possible thyroid-specific effect. Prophylactic drugs could be considered in high-risk populations, such as administration of perchlorate and a thionamide class drug to elderly patients with suppressed TSH and/or palpable goiter, started the day before and continued for two weeks after ICM administration. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(3):287-9

<sup>1</sup> Third Department of Nuclear Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup> Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

### Correspondence to:

Ioannis Iakovou  
Academic Nuclear Medicine  
Department, Papageorgiou Hospital,  
56403 – Thessaloniki, Greece  
iiakovou@auth.gr  
iiakovou@icloud.com

Received on May/14/2015

Accepted on Nov/5/2015

DOI: 10.1590/2359-3997000000143

**66 year-old** woman with a history of euthyroid multinodular goiter

**TSH 1.8 mU/mL**, fT4 11.6 pg/mL and fT3 2.9 pg/mL



**100 mL contrast agent** was administered intravenously giving a total iodine load of 35 g

**(Hyperthyroidism)** Less than 24 h after the CT, the patient complained of cardiovascular symptoms (tachycardia, increased blood pressure), sweat and tremor, etc.

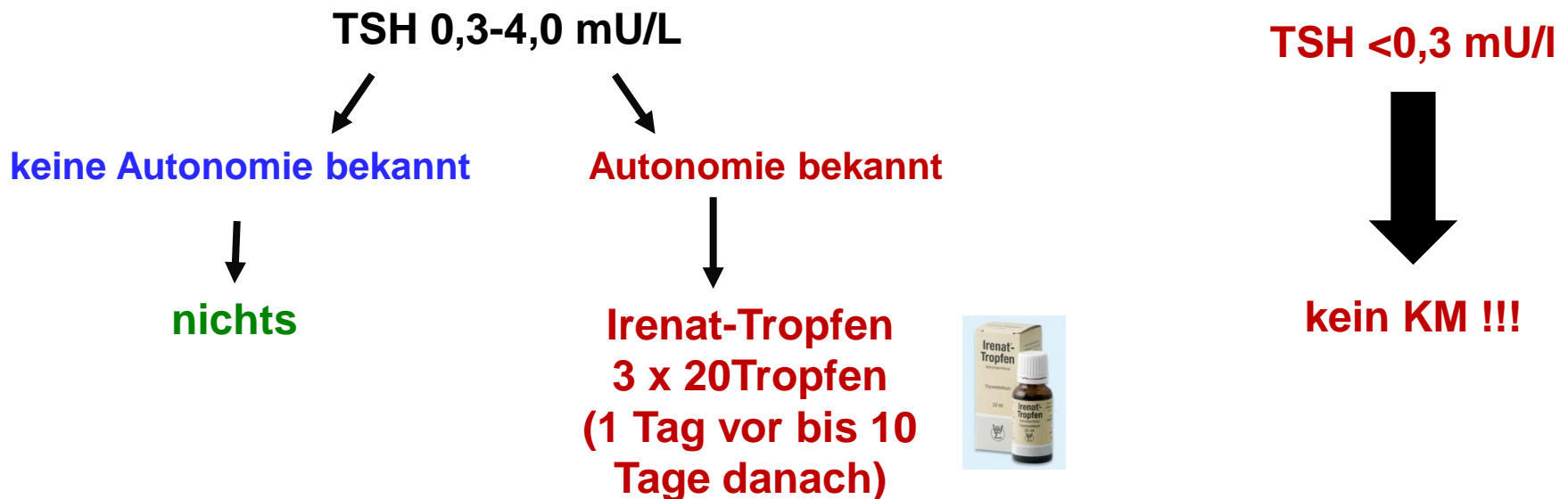
**TSH 0.01 mU/mL**, fT4 29.6 pg/mL, T3 6.9 pg/mL



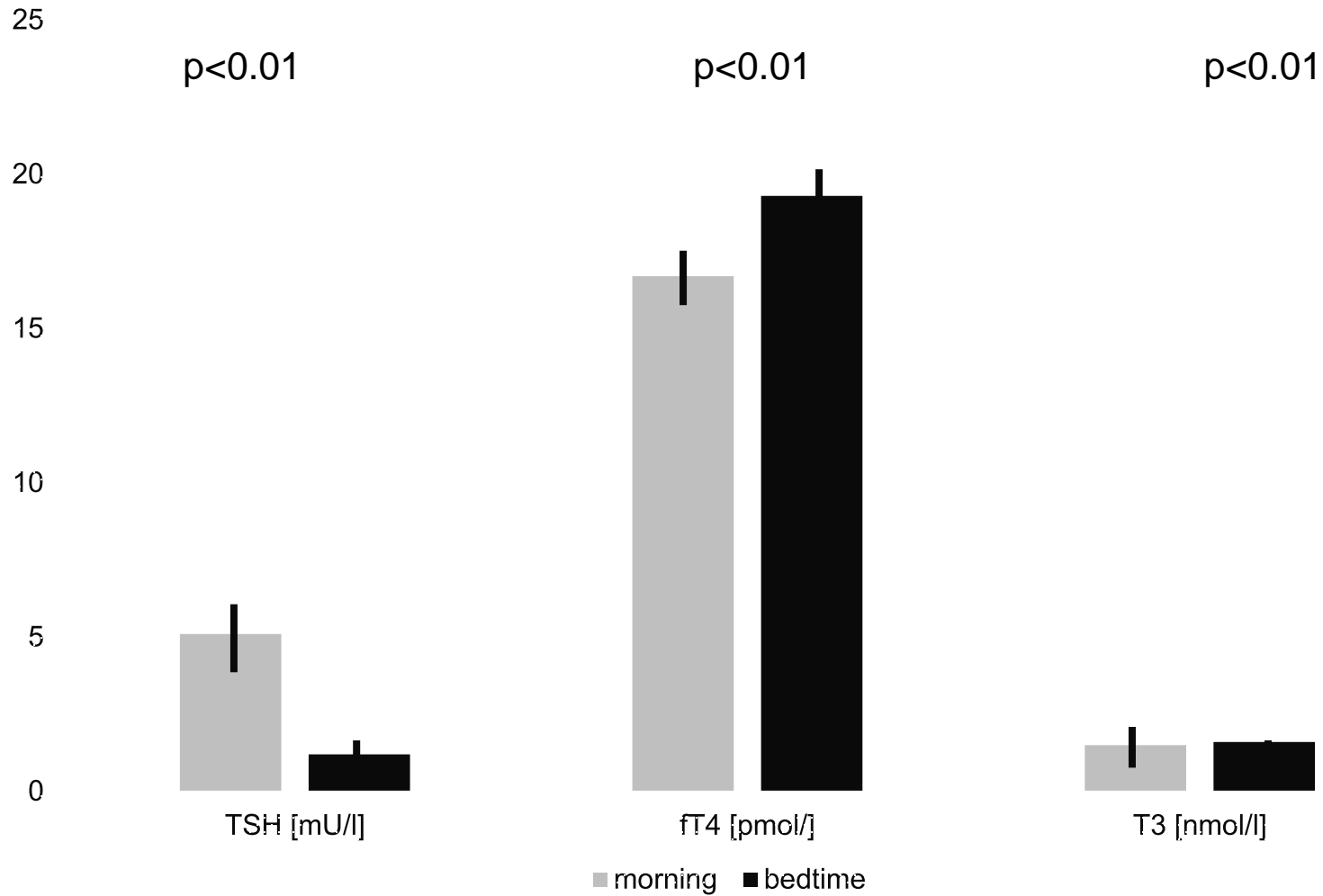
A dose of ICM used in a typical imaging procedure has a volume between 100 and 200 mL and contains about **13,500 µg of iodide** and 15 – 60 g of bound iodine that may be liberated as free iodide. This is actually an acute iodide load of **90 to several hundred** thousand times the recommended daily intake of iodide (150 µg).

The **odds ratio (OR)** for developing hyperthyroidism has been estimated to **1.98** [95% confidence interval (CI) 1.08 - 3.06] (6).

The timing of onset may be **up to 12 weeks** after ICM administration.

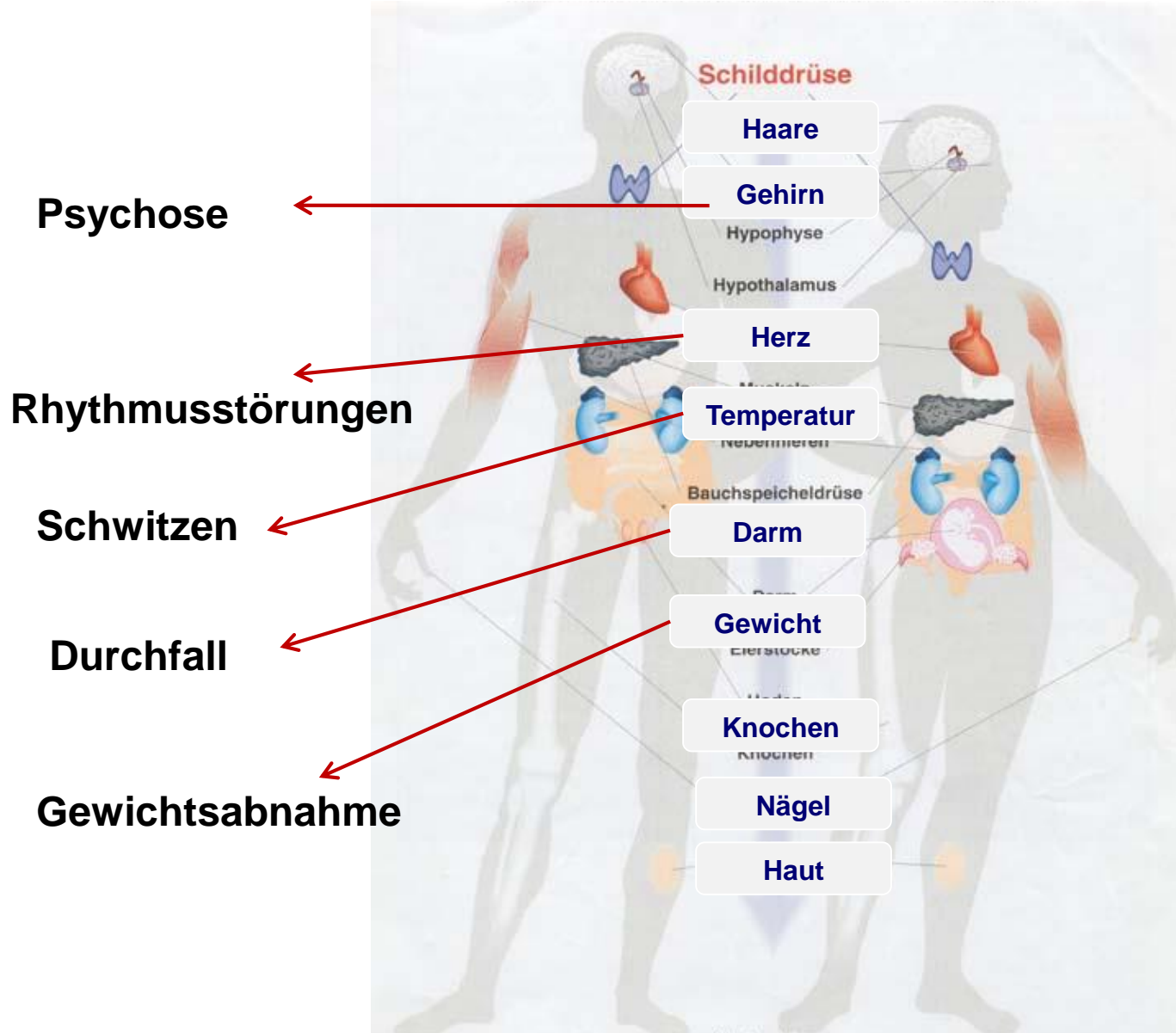


# Tag versus Nacht-Einnahme von Levothyroxin



# Hyperthyreose

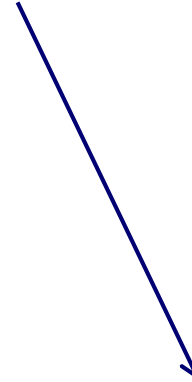
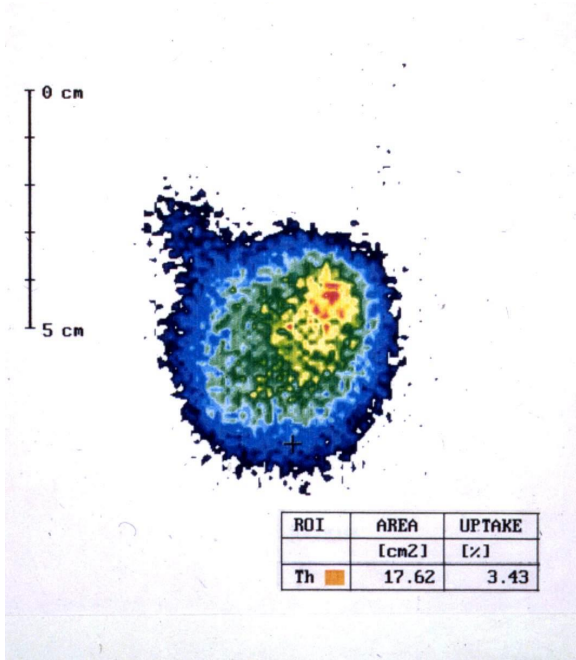
# Symptome der Überfunktion



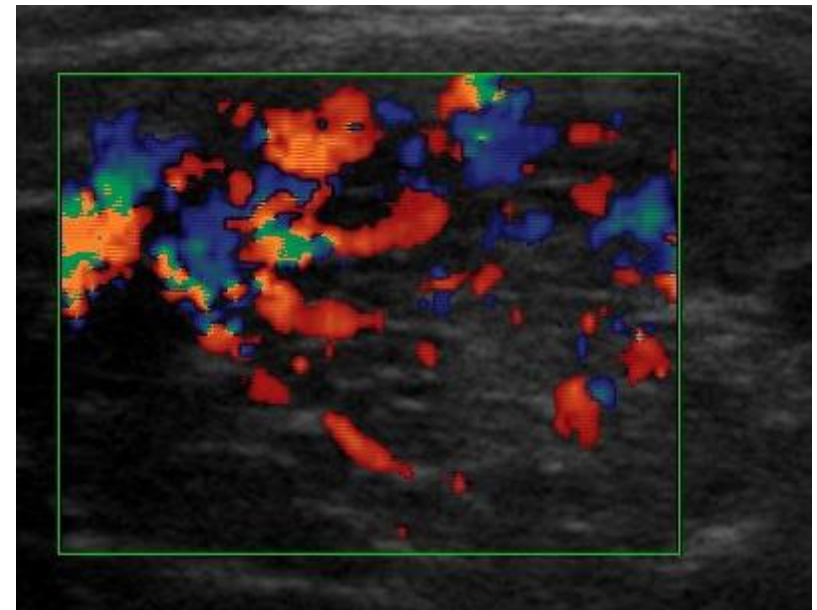
# Überfunktion (Hyperthyreose)



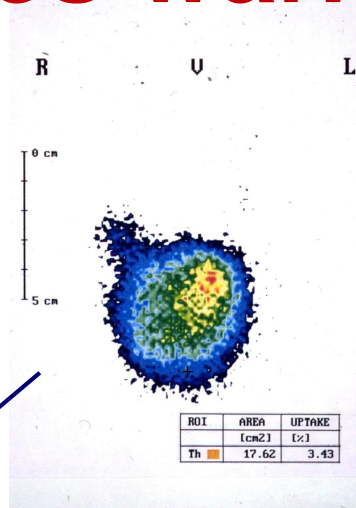
warmer Knoten (Autonomie)



Entzündung (Morbus Basedow)



# Therapie des warmen Knotens



**Radiojodtherapie**



**Thyreostatika**



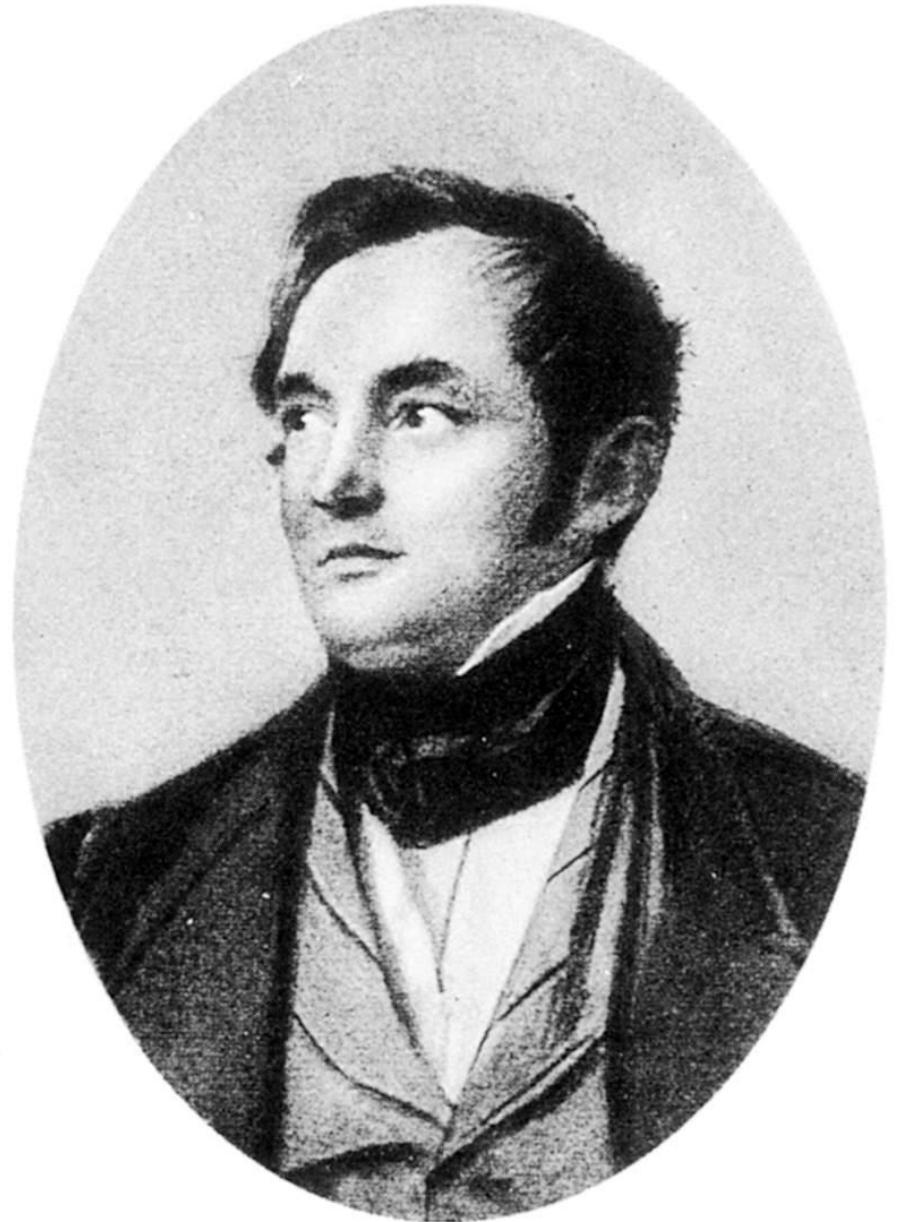
**Operation**







**Graves**  
**1796 – 1853**

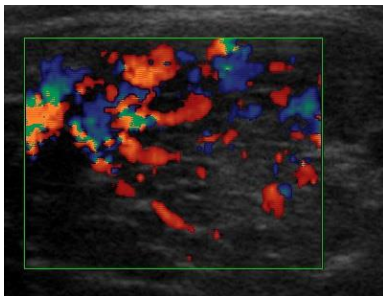


Karl von Basedow



# Diagnose des Morbus Basedow

## Ultraschall

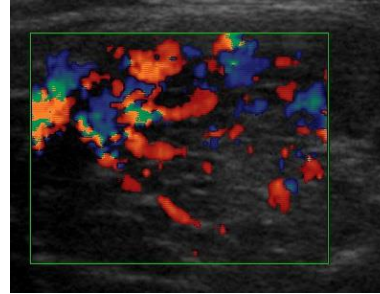


## Blutuntersuchung: TSH, T4, (T3)



**TSH-Rezeptor-Antikörper  
(TRAK)**

# Therapie des Morbus Basedow



**Radiojodtherapie**



**Thyreostatika**



**Ca. 1-1,5 Jahre  
Behandlung**

**Operation**



## **Thyreostatika (= Schilddrüsenblocker)**

- **Carbimazol 5, 10 mg HEXAL<sup>®</sup> von Hexal**
- **Carbimazol 5 mg Henning; 10 mg Henning von Sanofi-Aventis**
- **Favistan<sup>®</sup> Tabletten; -Injektionslösung von Temmler Pharma**
- **Irenat<sup>®</sup> Tropfen von Bayer Vital**
- **Methizol<sup>®</sup> SD 5 von Philopharm**
- **Propycil<sup>®</sup> 50 von Admeda**
- **Thiamazol 5, 10, 20 mg HEXAL<sup>®</sup> von Hexal**
- **Thiamazol 5 mg, 20 mg Henning; 40 mg inject. Henning von Sanofi-Aventis**
- **Thyrozol<sup>®</sup> 5, 10, 20 mg von Merck**

# Thyreostatika

**Propylthiouracil** 3 x tgl.

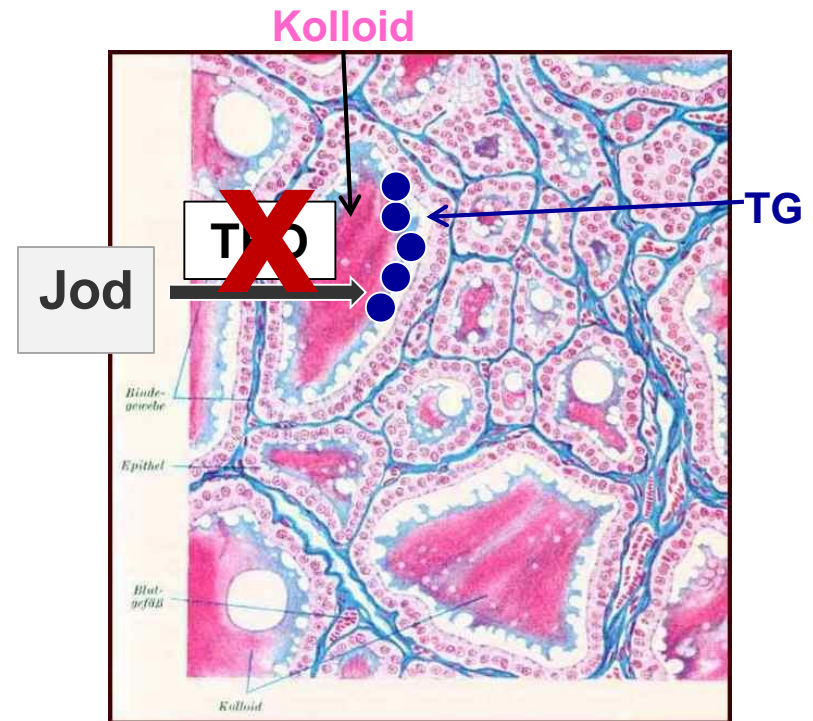
**Thiamazol** 1 x tgl.

**Carbimazol** 1 x tgl.

Carbimazol ist ein «Prodrug» von Thiamazol.

Es wird im Körper vollständig zu Thiamazol  
umgewandelt.

15 mg Carbimazol = 10 mg Thiamazol.



Dies beruht auf einer reversiblen Blockierung der Schilddrüsen- Peroxydase, des für den Einbau von Jodid in das Thyreoglobulin verantwortlichen Enzymes.

In hohen Dosen vermindert **Propylthiouracil** zudem die periphere Konversion von Thyroxin (T<sub>4</sub>) zu Trijodthyronin (T<sub>3</sub>).

T<sub>4</sub>  $\xrightarrow{\text{Dejoxasen}}$  T<sub>3</sub>

# NW: Thyreostatika

---

## Leichte Nebenwirkungen

### Häufig (1-5%)

Exantheme

Gelenkschmerzen

Fieber

Passagere Leukopenie

### Selten (<0,5%)

Gastrointestinale Beschwerden

Arthritis

Geschmackstörungen (Thiamazol)

## Gefährliche Nebenwirkungen

### Selten (<0,5%)

Agranulozytose

### Sehr selten (<0,2%)

Aplastische Anämie

Thrombozytopenie

Hepatitis (Propylthiouracil)

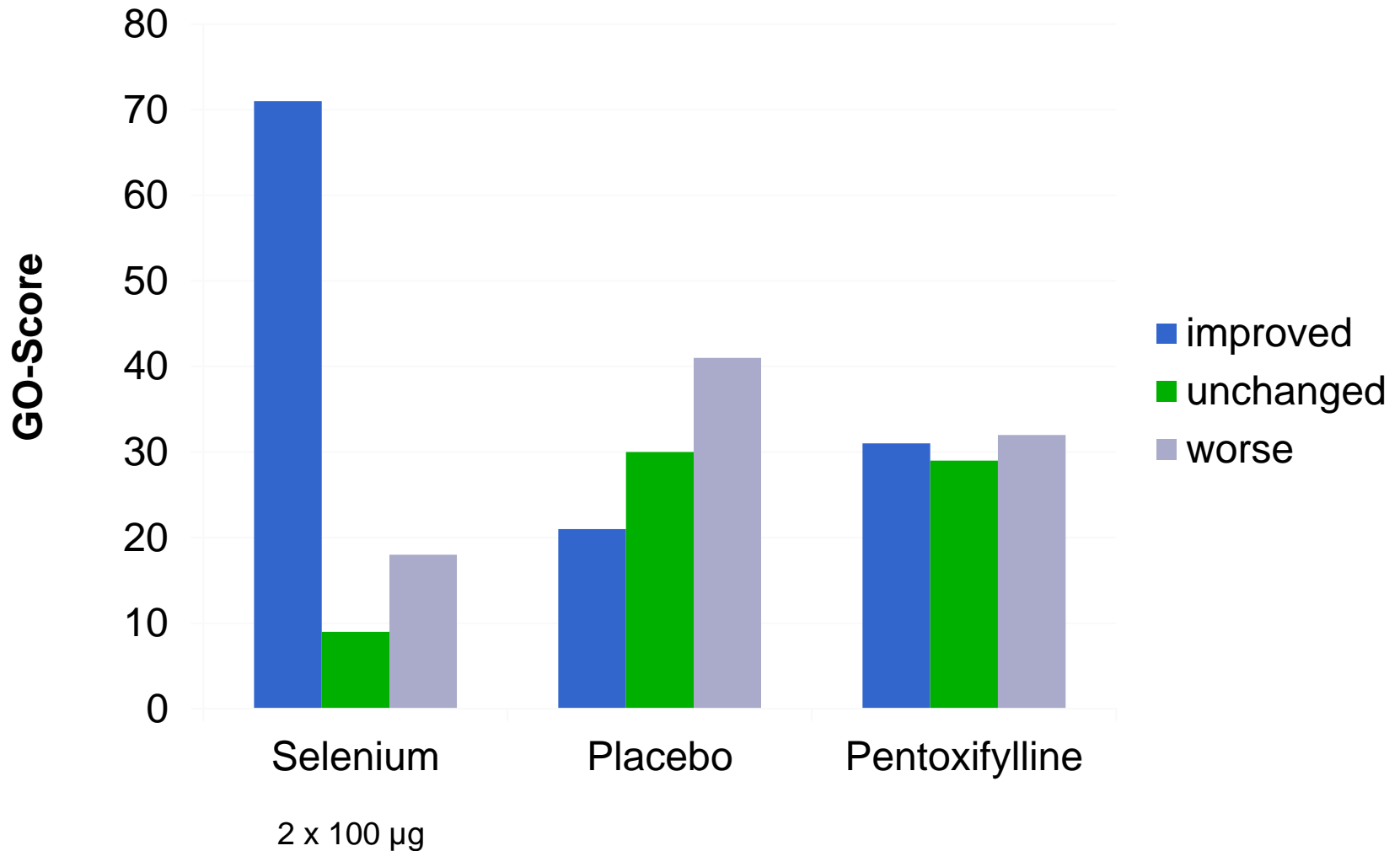
Cholestatischer Ikterus (Thiamazol)

Vaskulitis

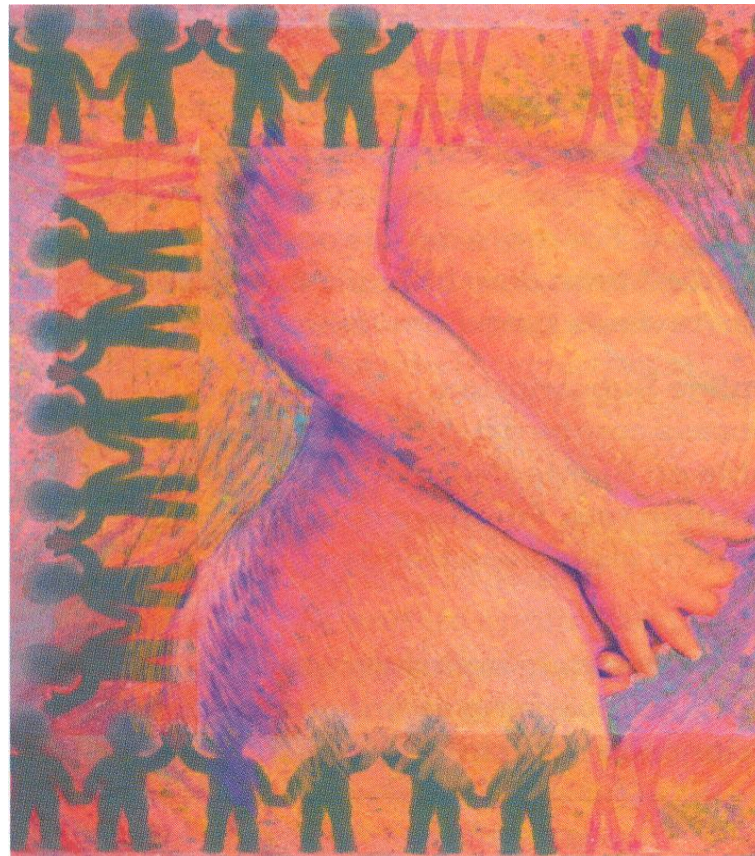
Hypoglykämie (Anti-Insulin-Antikörper)

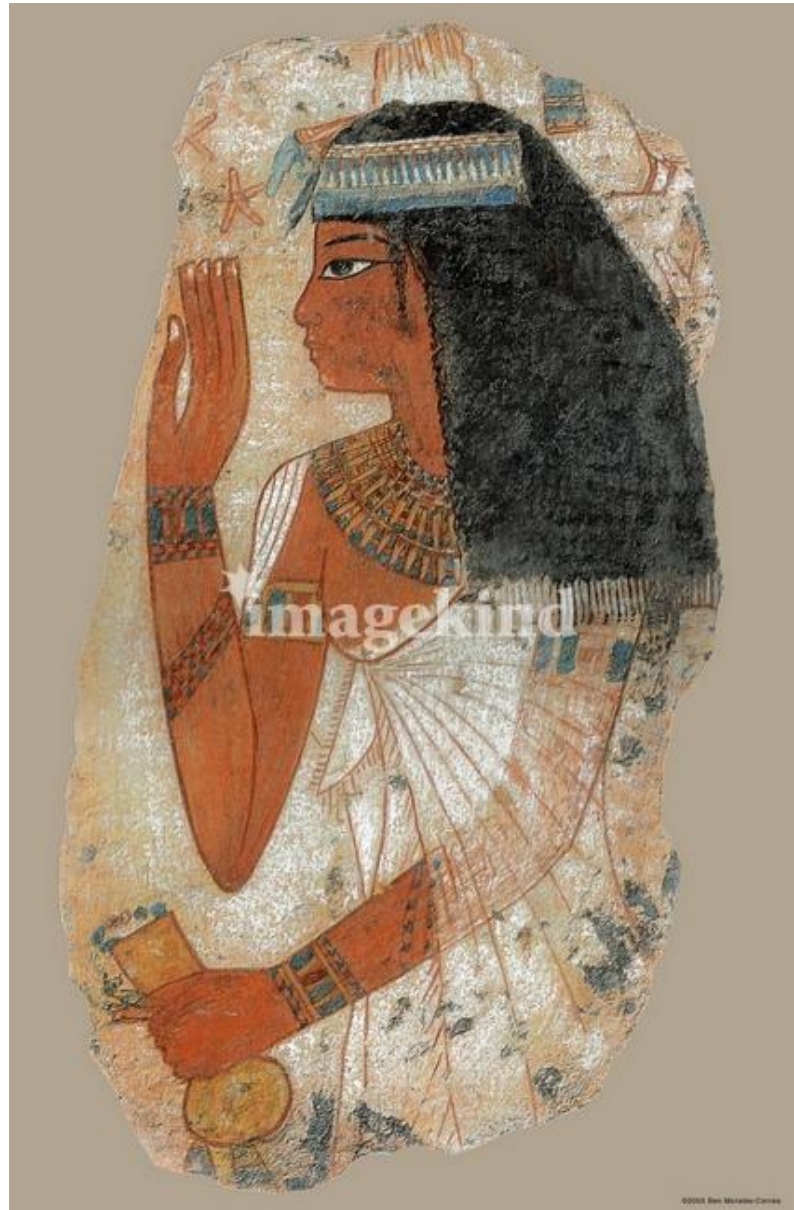
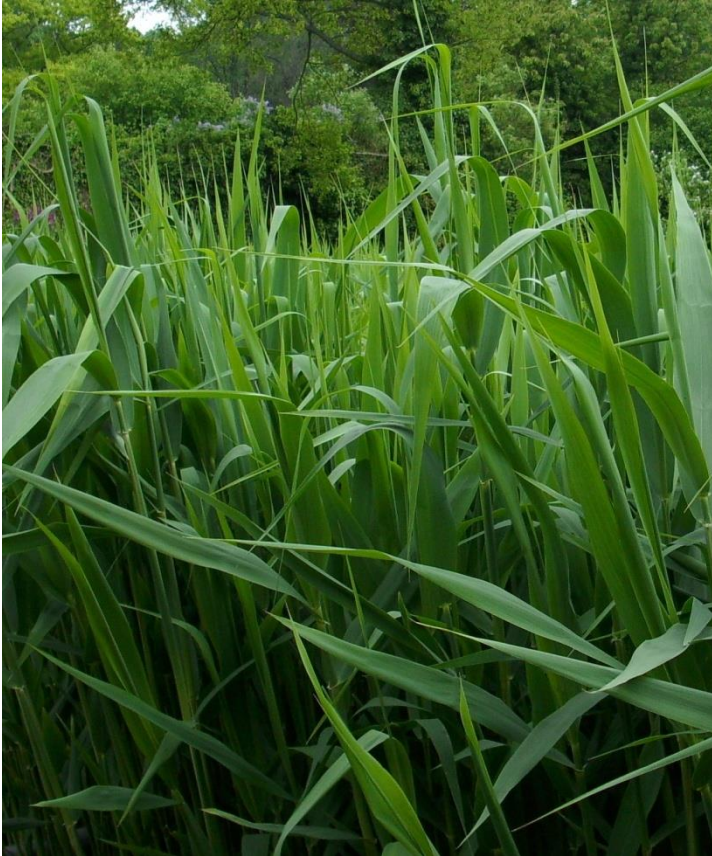
---

# Selen verbessert die Augensymptomatik (E.O.) bei M. Basedow

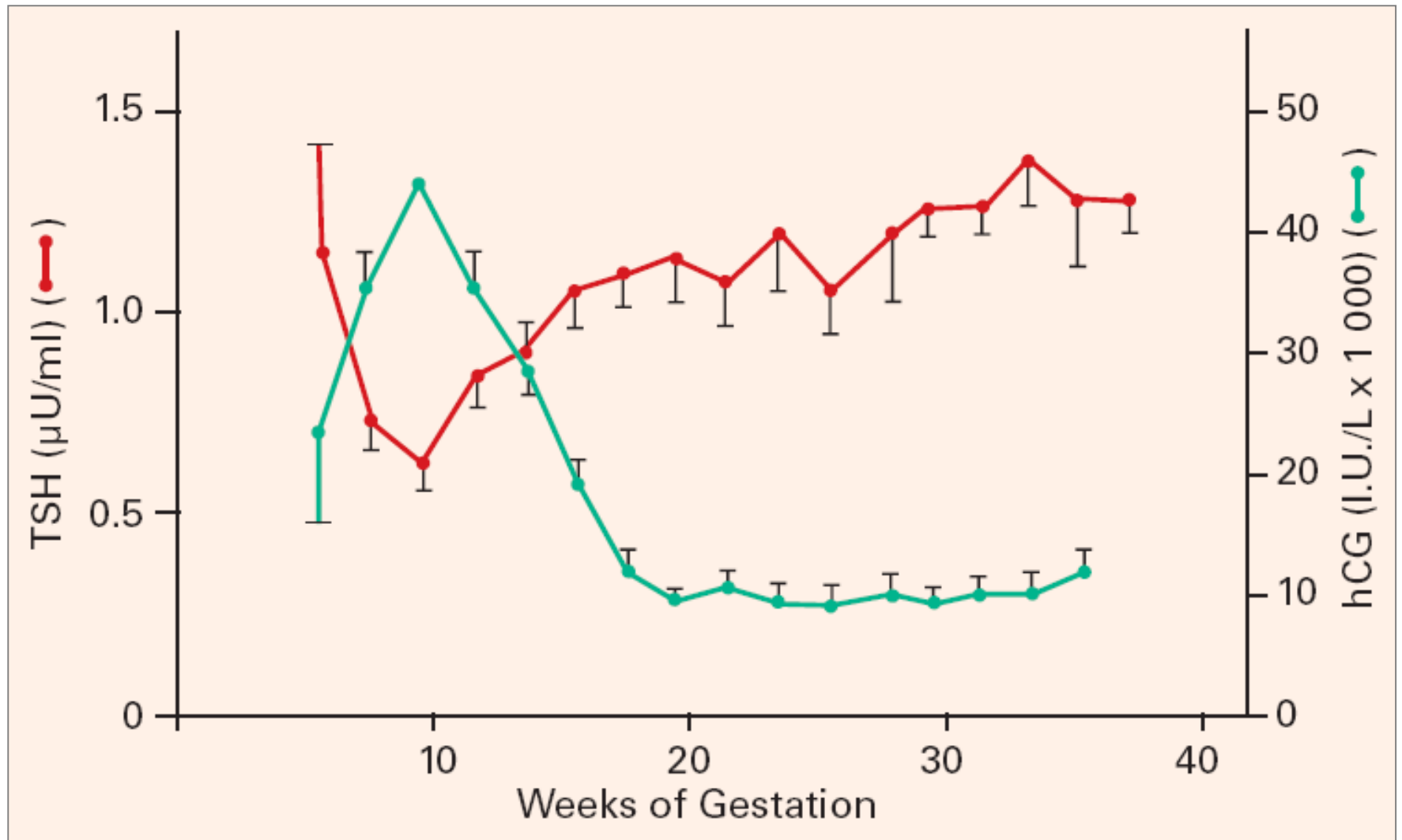


# Schwangerschaft und Schilddrüse

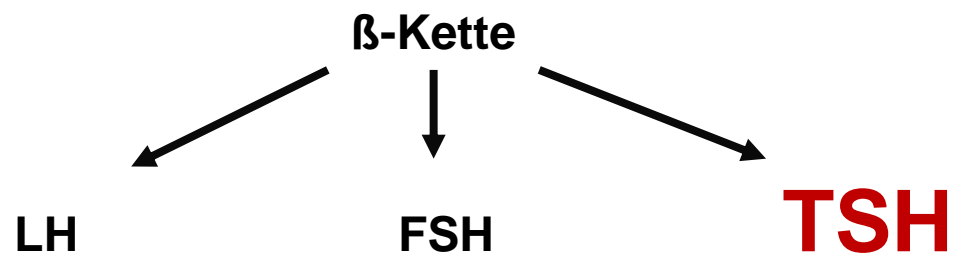
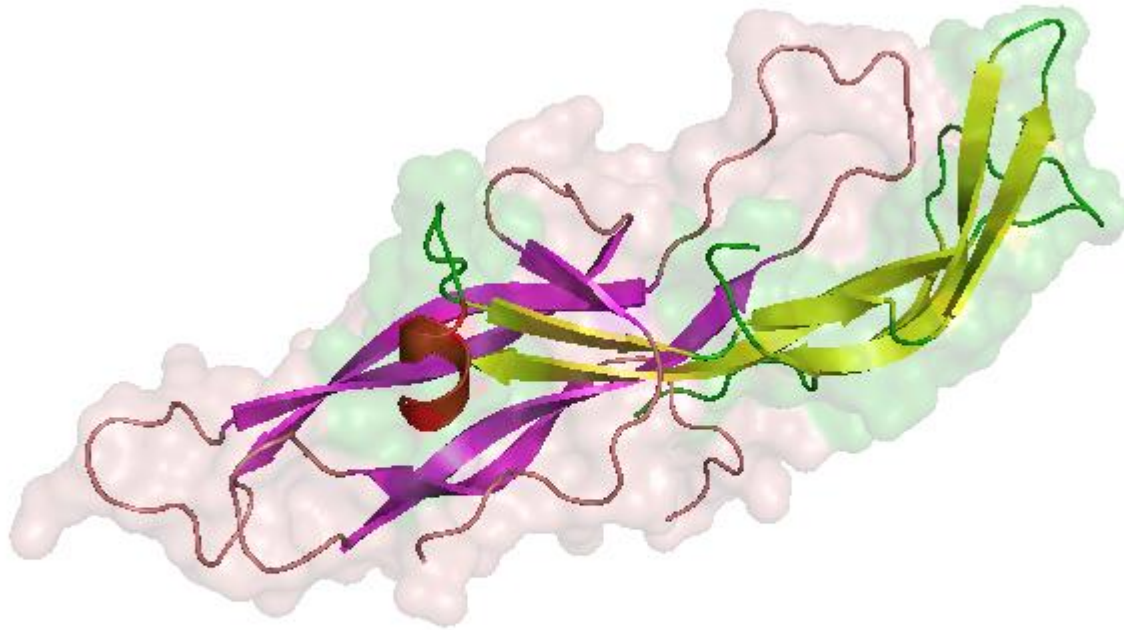








# $\beta$ -HCG



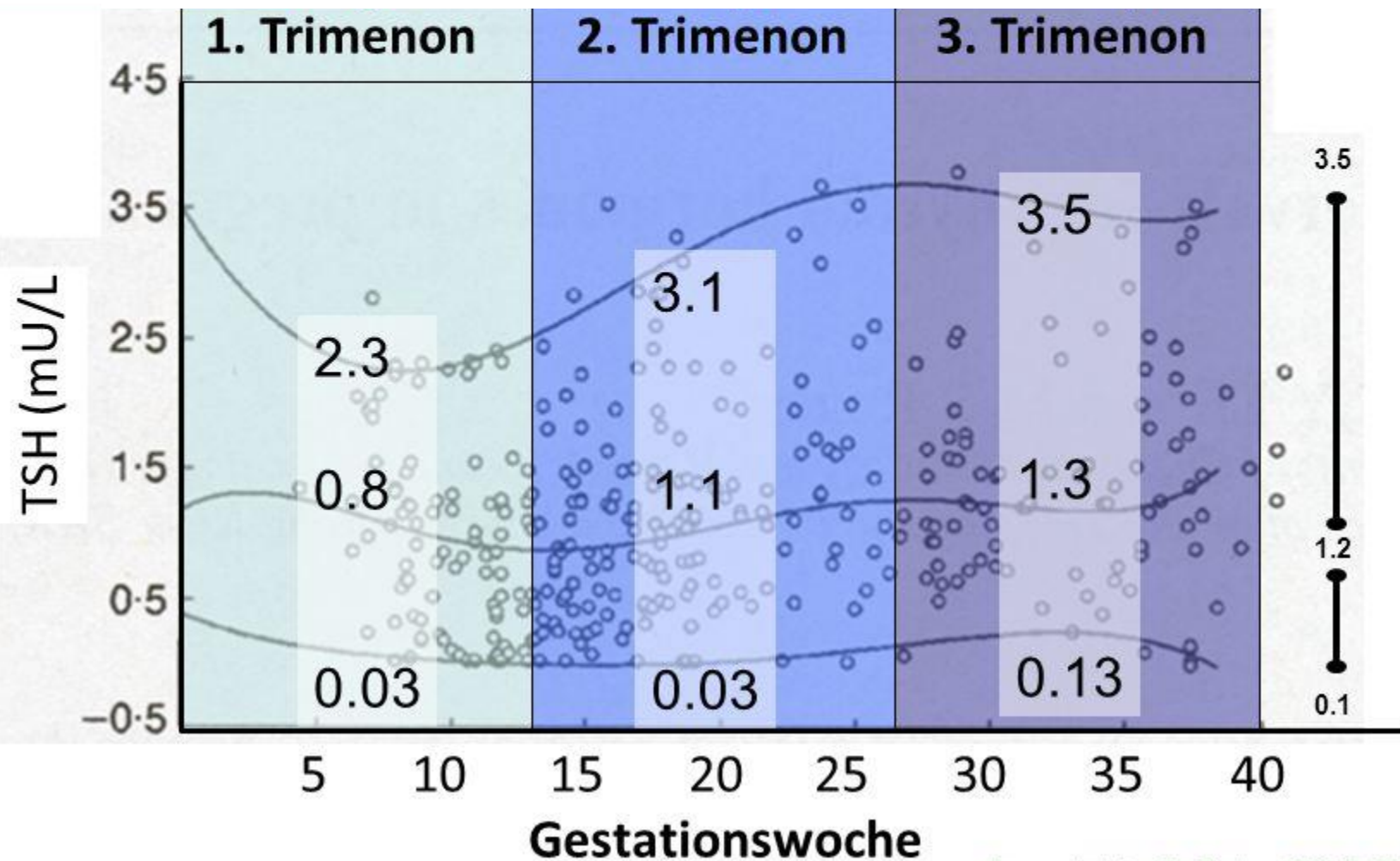
# TSH-Referenzwerte in der Schwangerschaft

0.1 - 2.5

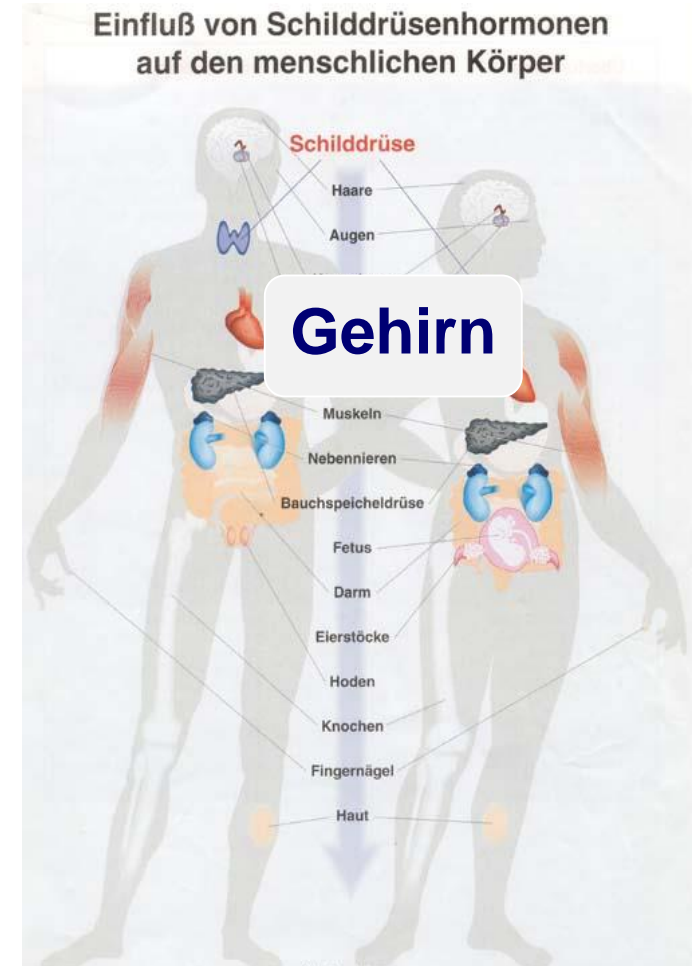
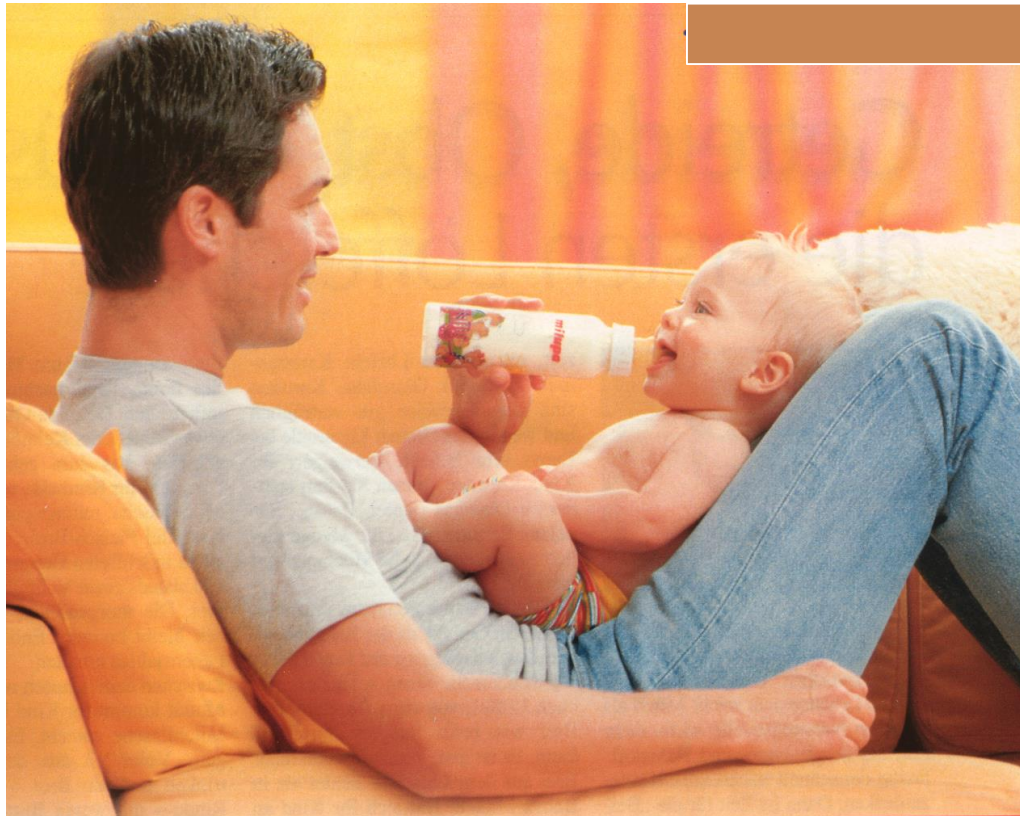
0.2 - 3.0

0.3 - 3.0

mU/l



# Zusätzliche Jodgabe in der Schwangerschaft und Stillzeit ist wichtig



# Neuropsychologische Entwicklung der Kinder von Müttern mit Hypothyreose während der Gravidität

## IQ Scores von 7 – 9 -jährigen Kindern...

	... <b>gesunder Mütter</b>	... <b>hypothyreoter Mütter (TSH &gt; 4,5 mU/l)</b>	<i>p-Wert</i>
IQ Punkte (Wechsler) Ø	<b>107</b>	<b>100 (unbehandelt)</b>	<b>0.004</b>
IQ Punkte (Wechsler) Ø	<b>107</b>	<b>111 (insuff. T<sub>4</sub> Substitution)</b>	<b>0.259</b>
IQ Punkte (Wechsler) < 85	<b>5 %</b>	<b>19 % (unbehandelt)</b>	<b>0.08</b>
n =	<b>124</b>	<b>48 (unbehandelt) 14 (insuff. T<sub>4</sub> Substitution)</b>	

## Auch zu viel Schilddrüsenhormon in der Schwangerschaft kann Hirnentwicklung beeinträchtigen

Der Fetus und sein wachsendes Gehirn sind bis zur 18.–20 SSW vollständig auf mütterliches Schilddrüsenhormon angewiesen. Dass ein Hormonmangel in der Schwangerschaft die kindliche Hirnentwicklung und die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt, ist schon länger bekannt – jetzt wurde in einer Studie gezeigt, dass auch ein Zuviel an Schilddrüsenhormon Schaden anrichten kann.

**Methoden:** Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit Messung der Schilddrüsenparameter und TPO-Antikörper in der Frühschwangerschaft (< 18. SSW), IQ-Test bei den Kindern im Alter von 6 Jahren und zum Teil MRT des Gehirns (n = 646).

**Studienteilnehmer:** 3.839 Mutter-Kind-Paare (Entbindung 2002–2006)

**Ergebnisse:** Sowohl niedrige als auch hohe fT4-Konzentrationen der Mutter waren mit einer Reduktion des mittleren kindlichen IQ-Wertes um 1,4 bis 3,8 Punkte sowie einem geringeren Volumen der grauen Substanz und des

Cortex assoziiert. Für den mütterlichen TSH-Wert konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Die Assoziation blieb auch dann bestehen, wenn Frauen mit manifester Hypo- oder Hyperthyreose ausgeschlossen wurden, und war unabhängig von der Konzentration von hCG, TPO-Antikörpern sowie kindlichen TSH- und fT4-Werten.

**Schlussfolgerung:** Offensichtlich kann auch eine subklinische Hyperthyreose in der Schwangerschaft die Hirnentwicklung negativ beeinflussen. Dies sollte bei der Einstellung Schwangerer auf L-Thyroxin bedacht werden.

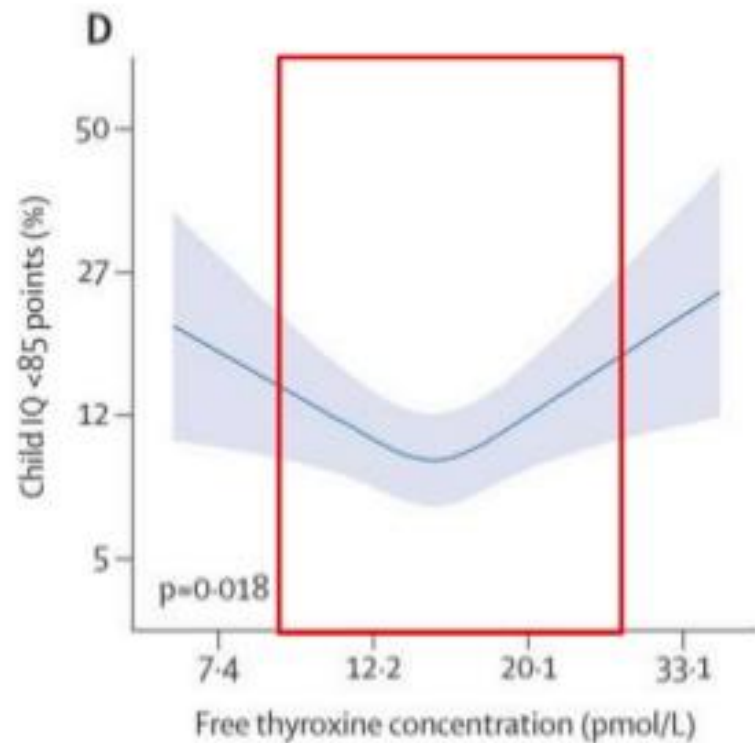
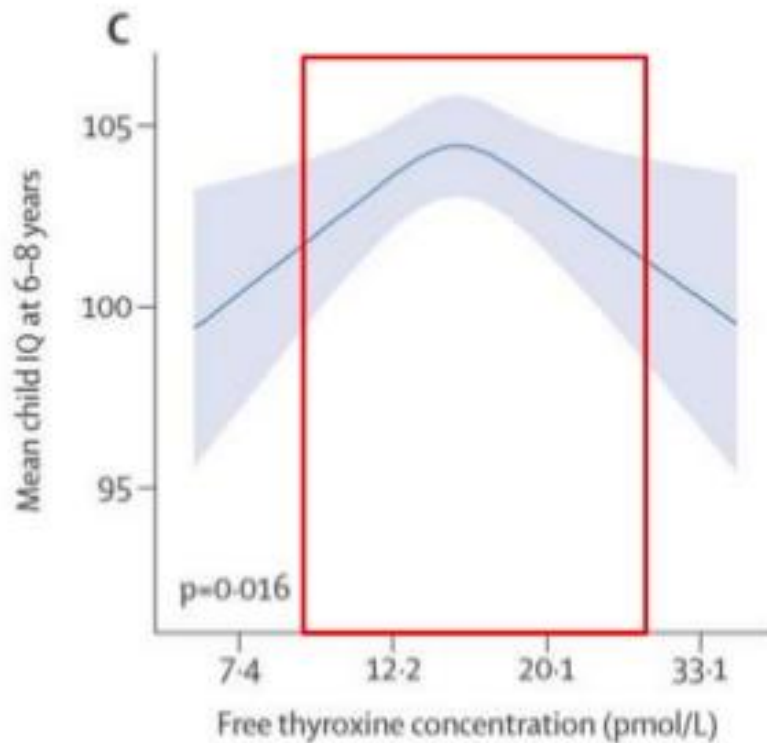
### FINDINGS:

Data for child IQ were available for 3839 mother-child pairs, and MRI scans were available from 646 children. Maternal free thyroxine concentrations showed an inverted **U-shaped association with child IQ** ( $p=0.0044$ ), child grey matter volume ( $p=0.0062$ ), and cortex volume ( $p=0.0011$ ). For both low and high maternal free thyroxine concentrations, this association corresponded to a 1.4-3.8 points reduction in mean child IQ. Maternal thyroid-stimulating hormone was not associated with child IQ or brain morphology. All associations remained similar after the exclusion of women with overt hypothyroidism and overt hyperthyroidism, and after adjustment for concentrations of human chorionic gonadotropin, child thyroid-stimulating hormone and free thyroxine or thyroid peroxidase antibodies (continuous or positivity).

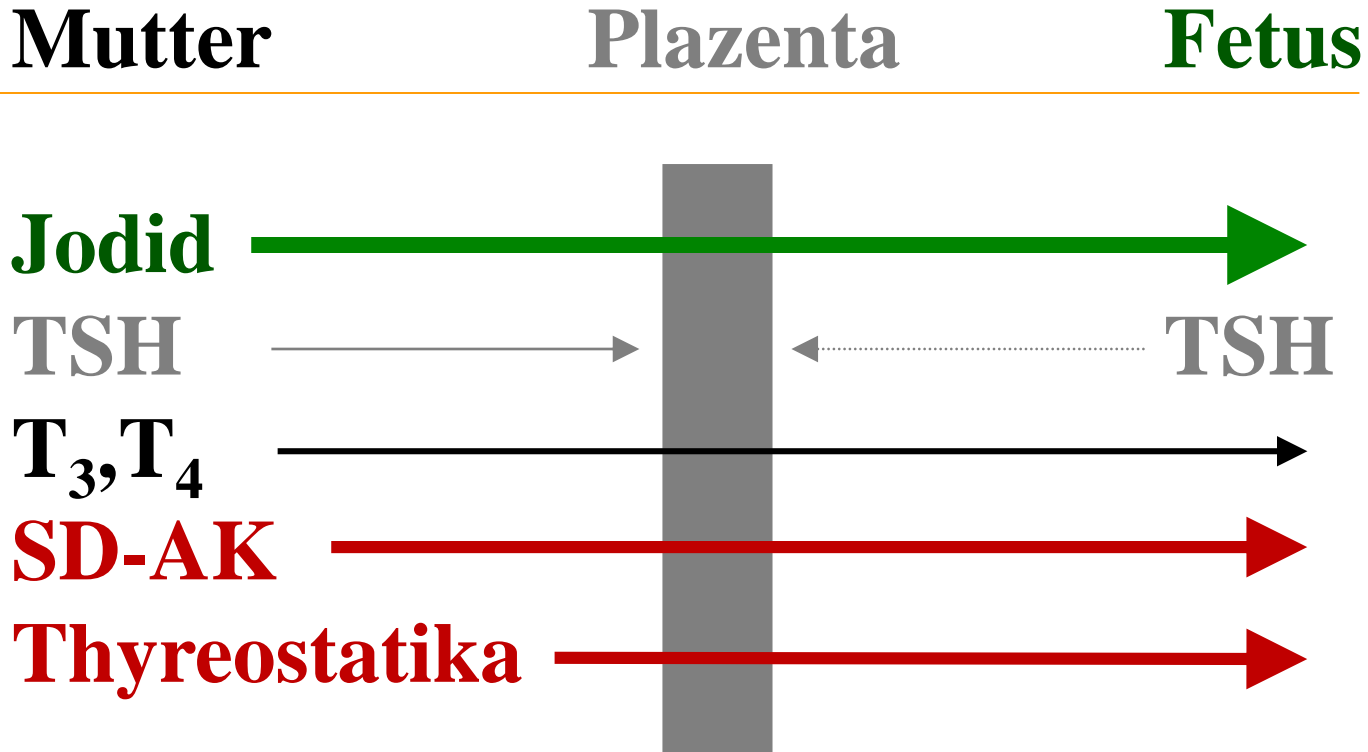
# Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study

(Korevaar T, Lancet Diabetes Endocrinol. 2016)

3,839 mother-child pairs, serum sample at early pregnancy (<18 weeks)



# Diaplazentarer Austausch



1. Der Fetus ist während der gesamten Schwangerschaft auf die Versorgung mit Jodid durch die Mutter angewiesen.
2. Die Reifung des thyreoidalen Regelkreises dauert bis in die ersten Lebensmonate, **Beginn der Hormonsynthese ab ~10. SSW**



**Neonatale Hyperthyreose durch unbehandelte Mutter mit Morbus Basedow  
(TRAK 56 U/l; Norm <2)**



# Pharmakotherapie von Schilddrüsenerkrankungen

*Apotheker, 28.Juni 2017 in Dortmund*



***Prof. Dr. med. B. L. Herrmann***

*Endokrinologie /// Diabetologie /// Innere Medizin*  
Facharztpraxis und Labor  
Springorumallee 2 – 44795 Bochum  
***www.endo-bochum.de***