

Schilddrüsenfunktion, ihre Störungen und ihre Therapie

T. Hohlfeld

Institut für Pharmakologie und
Klinische Pharmakologie



Agenda

- Struma: die häufigste Schilddrüsenerkrankung
- Synthese und Regulation der Schilddrüsenhormone
- Substitution mit Jodid und L-Thyroxin
- Arzneimittelinteraktionen von L-Tyroxin
- Hyperthyreose und Thyreostatika
- Autoimmun-Thyreopathien
- Schilddrüse und Schwangerschaft

Struma = Vergößerung der Schilddrüse ("Kropf")

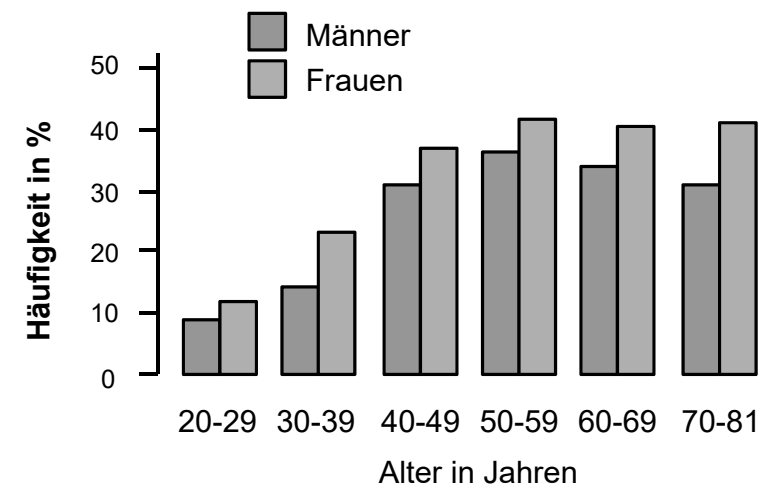
Schilddrüsen-Gewicht: Frauen: >18g, Männer >25g



Ursachen: Jodmangel (meist alimentär),
Umweltgifte (Thiocyanat, Nitrate),
Autoimmunerkrankungen (z.B. Hashimoto-T.),
Medikamente (Lithium, Thyreostatika),
Tumoren

Struma: Häufigkeit in Deutschland*

*) Mecklenburg-Vorpommern



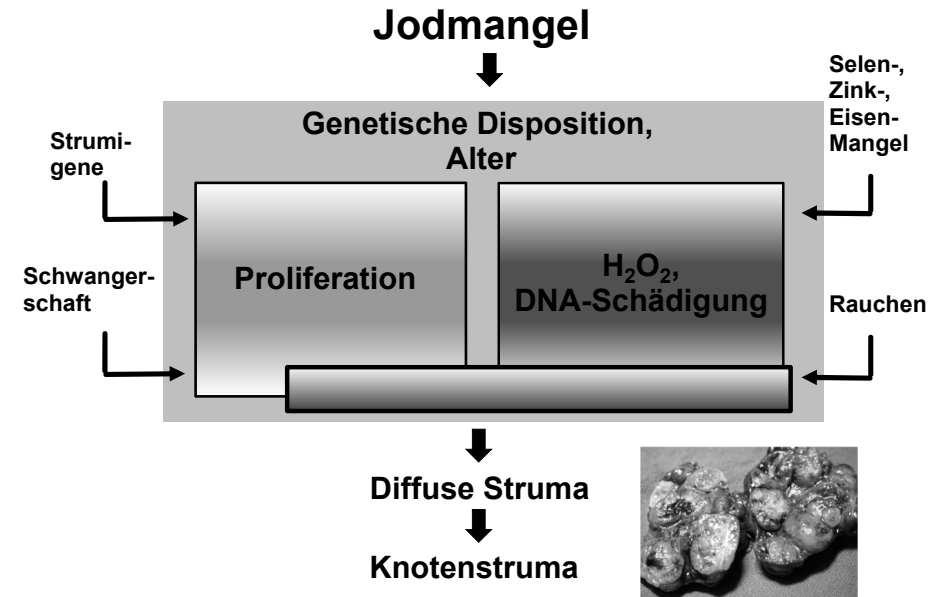
Jod in der Nahrung

Wenig

Viel



Multifaktorielle Pathogenese der Struma



Täglicher Jodidbedarf (µg/Tag)

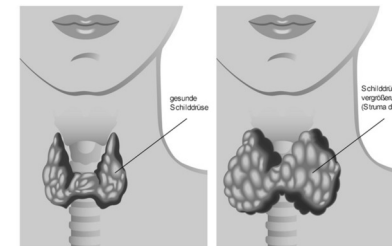
Säuglinge	50 - 80
Kinder 1 - 9 Jahre	100 - 140
Kinder > 10 Jahre	180 - 200
Jugendliche, Erwachsene	100 - 200
Schwangere	230 - 260
Stillende	260

[Dt. Gesellschaft f. Endokrinologie]



5-10 Gramm
pro Tag

Struma: Komplikationen

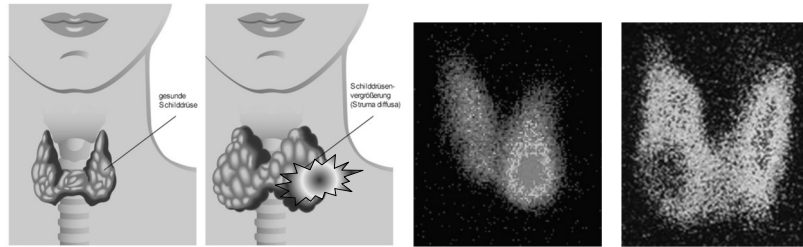


- Symptome der manifesten oder latenten SD-Unterfunktion

Müdigkeit
Obstipation
Bradykardie
Gewicht↑

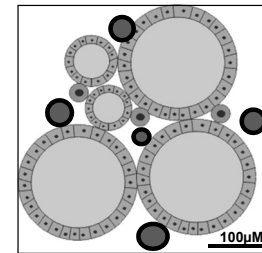
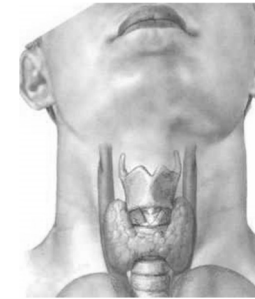
Kälteunverträglichkeit
Heiserkeit
Menstruationsstörungen
Depression

Struma: Komplikationen

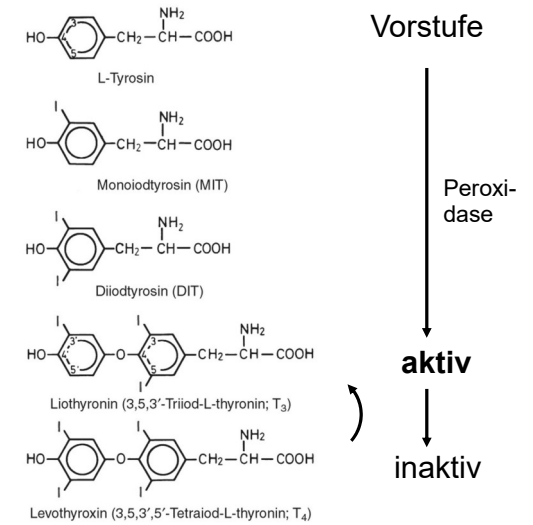


- Symptome der manifesten oder latenten SD-Unterfunktion
- Entwicklung „heißer Knoten“ (Autonomie)
→ Ungeregelte Produktion von Schilddrüsenhormon
- Entwicklung „kalter Knoten“
Karzinomrisiko ~ 4%
- Trachea: Verdrängung, Kompression, Malazie

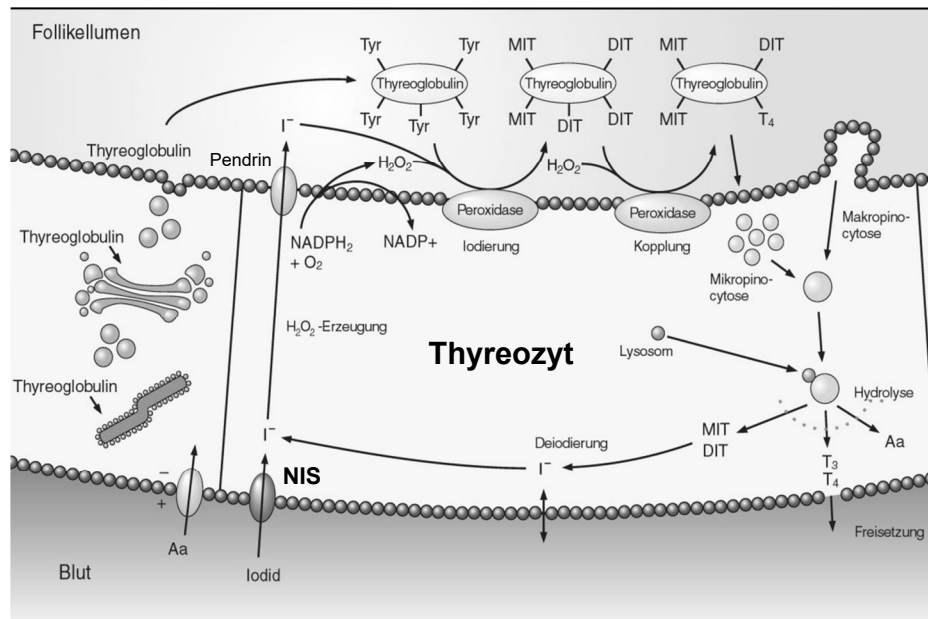
Schilddrüsenhormone: Synthese



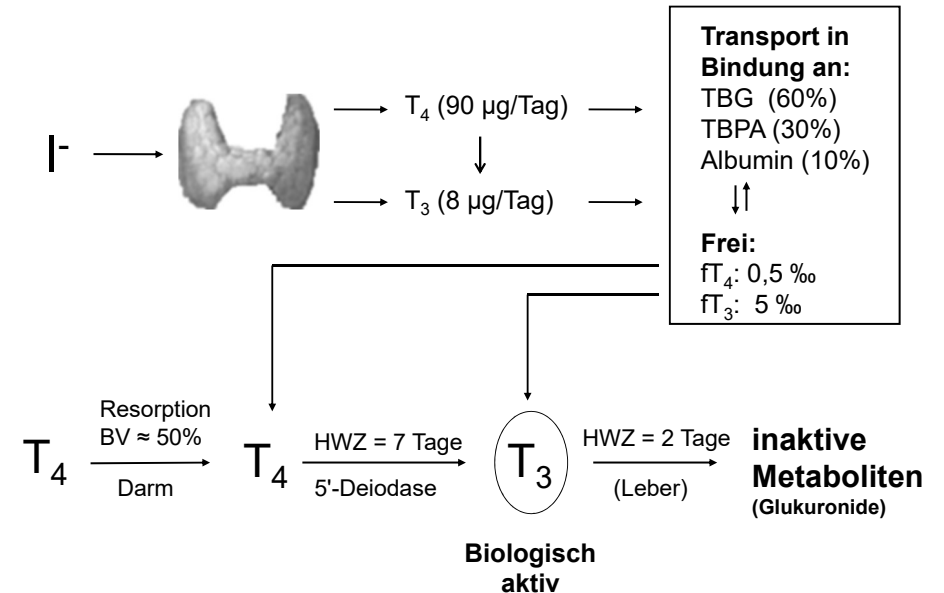
Mikrostruktur



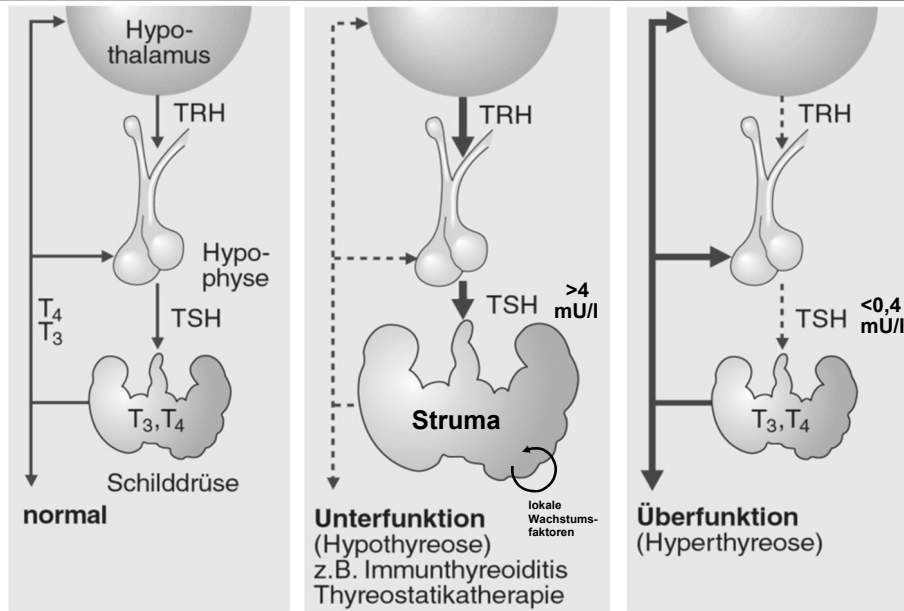
Schilddrüsenhormone: Synthese



Schilddrüsenhormone: Pharmakokinetik



Schilddrüsenhormone: Regulation

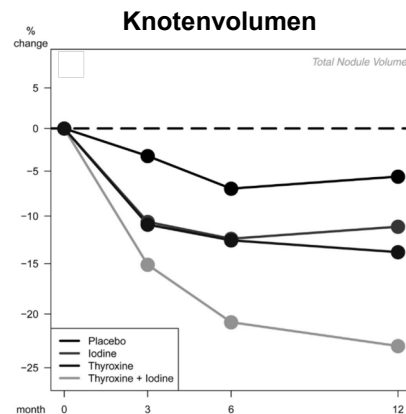


Struma: Substitutionstherapie

Iodid	Kaliumjodid-Tabletten oder jodiertes Kochsalz	<u>K-Iodid-Dosis</u>
	Säuglinge u. Kinder*:	50-100 µg/d
	Erwachsene*:	100-200 µg/d
	Schwangerschaft/Stillzeit:	100-200 µg/d
	*) alimentärer Mangel	
L-Thyroxin (T₄)	Dosis zur vollständigen Substitution = 1-2 µg/kg/Tag	
	<i>Indikationen:</i>	
	Hypothyreose (dauerhaft), Z.n. Autoimmunthyreoiditis, Z.n. chirurg. Resektion / ¹³¹ J, Thyreostatika	
	...	
	Einschleichend (50→75→100 µg/Tag), Individualisiert!	

LISA-Studie

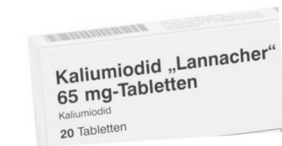
- 835 Pat. 18-65 Jahre, Struma mit ≥1 Knoten,
- Thyroxin in nicht-TSH supprimierender Dosierung (0.2 – 0.8 mU/liter)
- Vergleich mit Jodid oder Jodid+Thyroxin
- Therapiedauer 1 Jahr



[Grussendorf et al, J Clin Endocrinol Metab 96:2786-95, 2011]

Nebenwirkungen der Iodid- und Thyroxin-Substitution

Jodid Allgemein gut verträglich
Jod-bedingte Überfunktion der Schilddrüse
Cave Autonomie!



L-Thyroxin Schwitzen
Tremor
Nervosität
Hypertonie
Arrhythmien
Osteoporose

„Hyperthyreosis factitia“



Kontrolluntersuchungen z.B. Halsumfang, Palpation, Sonografie,
TSH-Zielwert: 0,5-0,8µU/ml bei normalem fT₃, fT₄



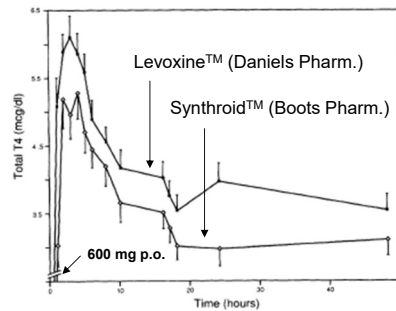
Anwendungstipps L-Thyroxin



Wochen ~ Monate bis passende Dosierung gefunden (Δ 12,5 mg!)

Passende Dosierung gut verträglich. Aber leicht unter-/überdosiert

Präparatewechsel → Neueinstellung (Substitutionsausschluss!)



[Berg & Mayor,
J Clin Pharm 33:
1135-40, 1993]



Anwendungstipps L-Thyroxin

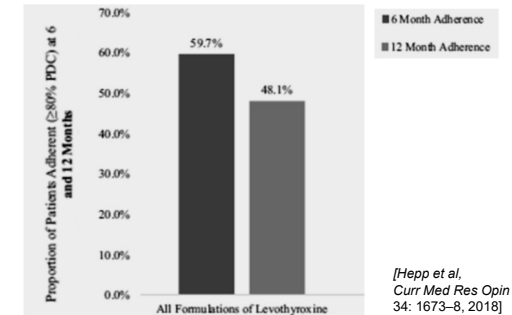


Wochen ~ Monate bis passende Dosierung gefunden (Δ 12,5 mg!)

Passende Dosierung gut verträglich. Aber leicht unter-/überdosiert

Präparatewechsel → Neueinstellung (Substitutionsausschluss!)

Unsichere Therapieadhärenz



Anwendungstipps L-Thyroxin



Wochen ~ Monate bis passende Dosierung gefunden (Δ 12,5 mg!)

Passende Dosierung gut verträglich. Aber leicht unter-/überdosiert

Präparatewechsel → Neueinstellung (Substitutionsausschluss!)

Unsichere Therapieadhärenz

Vorsicht bei Herz-Kreislaufkrankungen und alten Patienten



Anwendungstipps L-Thyroxin



Wochen ~ Monate bis passende Dosierung gefunden (Δ 12,5 mg!)

Passende Dosierung gut verträglich. Aber leicht unter-/überdosiert

Präparatewechsel → Neueinstellung (Substitutionsausschluss!)

Unsichere Therapieadhärenz

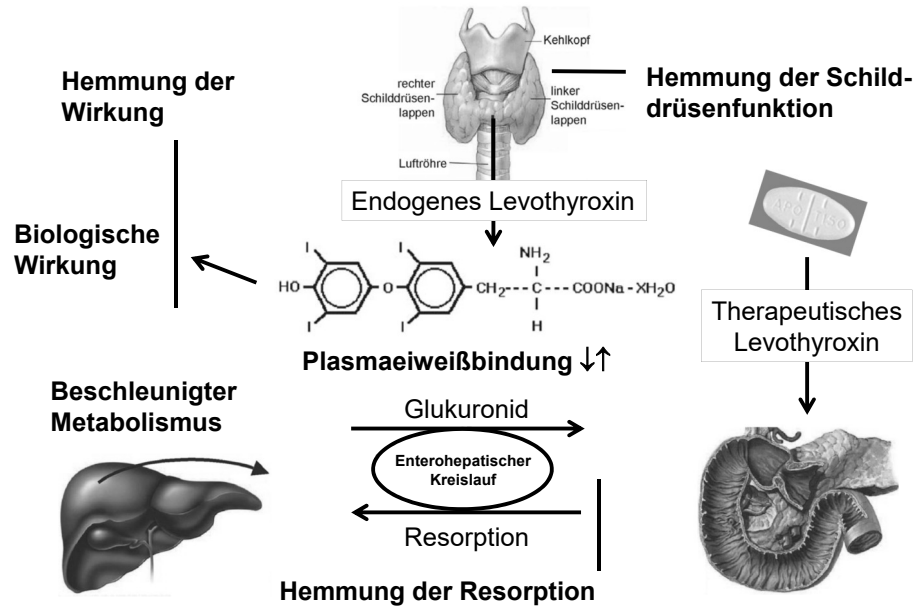
Vorsicht bei Herz-Kreislaufkrankungen und alten Patienten

Schwangere: Engmaschig kontrollieren

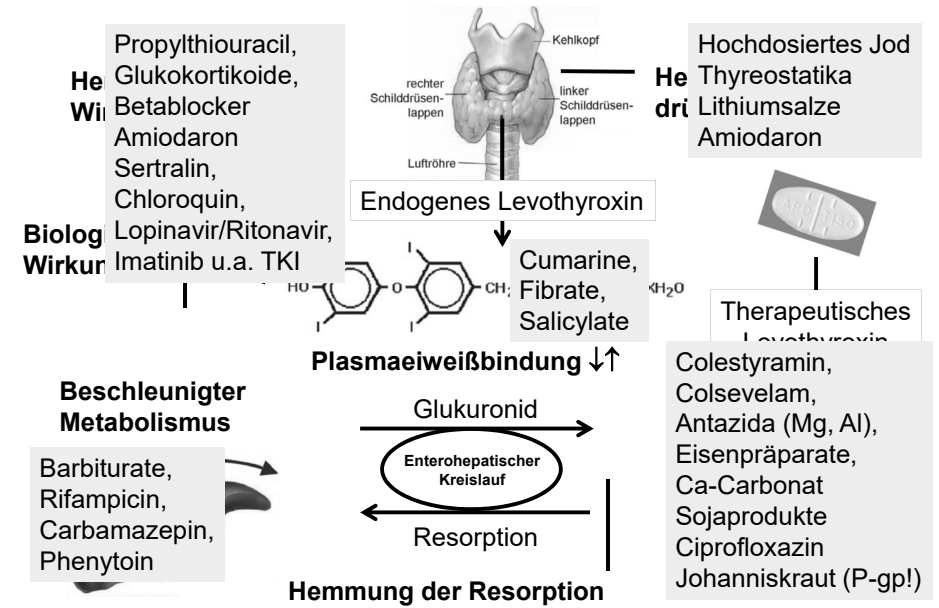
Cave Wechselwirkungen!



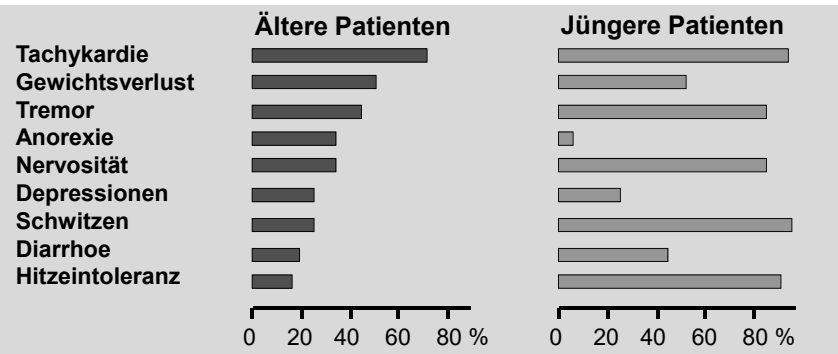
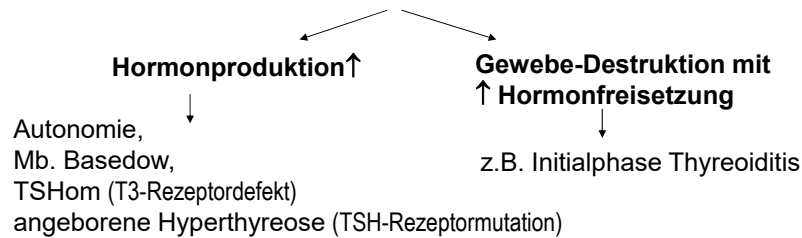
Interaktionen mit Levothyroxin (Beispiele)



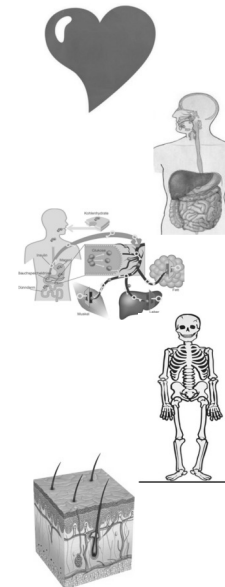
Interaktionen mit Levothyroxin (Beispiele)



Hyperthyreose



Hyperthyreose



Vorhofflimmern, Linksherz-Insuffizienz,
Angina pectoris / Myokardinfarkt

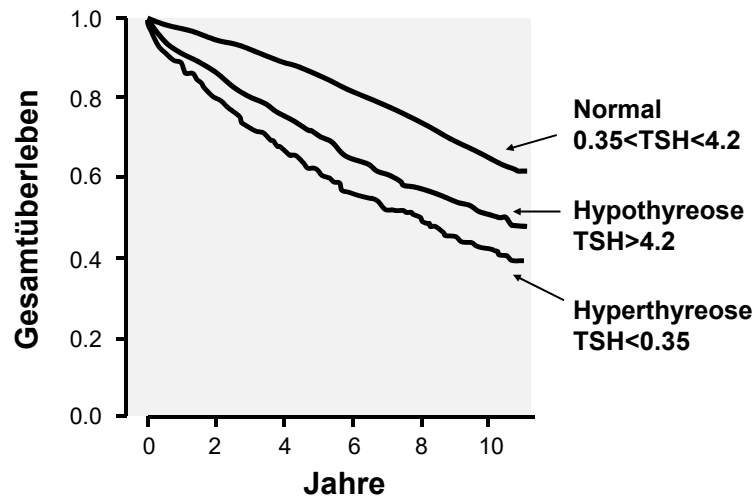
Diarrhoe, Koliken, Gewichtsverlust

Blutzucker↑, Insulinresistenz, Diabetes

Knochenumsatz↑, Osteoporose

Warm, feucht, Schwitzen, Haarausfall

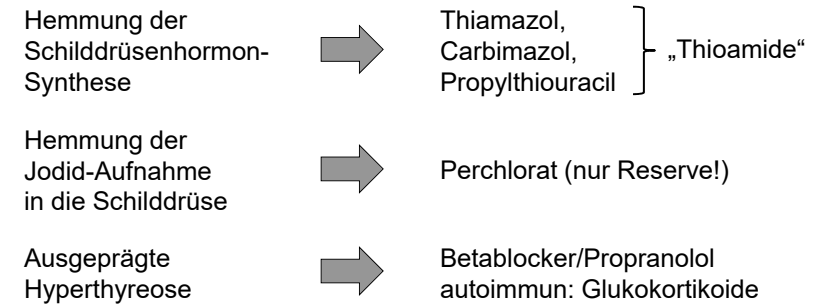
Gesamtsterblichkeit bei 23,316 Personen (>65 J.) mit normalem TSH (—), subklinischer Hypo- (—) bzw. Hyperthyreose (—)



[Grossmann et al, Am J Med 129:423-30, 2016]

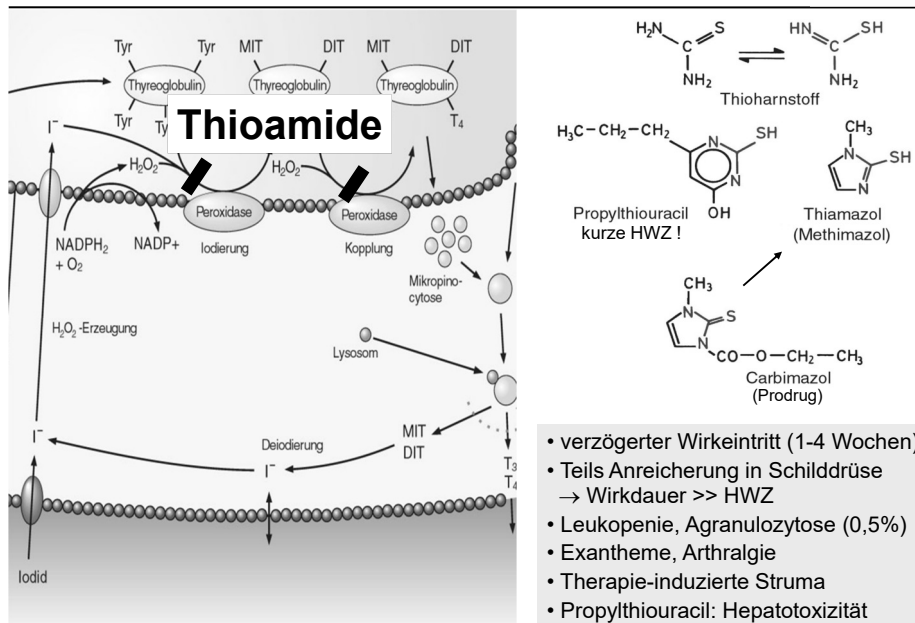
Therapie der Hyperthyreose

- Medikamentös: Jede Hyperthyreose bis zum Erreichen der Euthyreose!



- Radiojod: ¹³¹Iod in ablativer Dosis (250Gy) oder „optimierter“ Dosis (150Gy)
- Operation: Große Struma, Verdrängung, Malignomverdacht

Thioharnstoffderivate ("Thioamide")



- verzögerter Wirkeintritt (1-4 Wochen)
- Teils Anreicherung in Schilddrüse → Wirkdauer >> HWZ
- Leukopenie, Agranulozytose (0,5%)
- Exantheme, Arthralgie
- Therapie-induzierte Struma
- Propylthiouracil: Hepatotoxizität

Thyreostatische Therapie: Dosierung

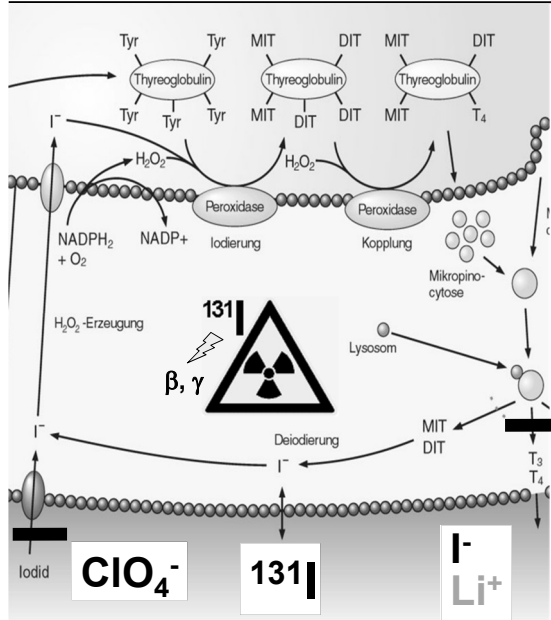
Dosierung	Initialtherapie	Dauertherapie (wenn T3/T4 ↓)
Thiamazol	10-40 mg/Tag	2,5-10 mg/Tag
Carbimazol	15-60 mg/Tag	5-15 mg/Tag
Propylthiouracil	100-500 mg/Tag	50-150 mg/Tag

Ggf. kombiniert mit Thyroxin („Block-and-replace“)



Therapiekontrollen: initial: alle 2 Wochen
Dauerther.: alle 3-4 Monate
Remission: alle 3-4 Monate

Perchlorat, Lithium, ¹³¹I



ClO₄⁻: kurze Wirkdauer (Std.),
GI-Störungen,
Exantheme,
Agranulozytose

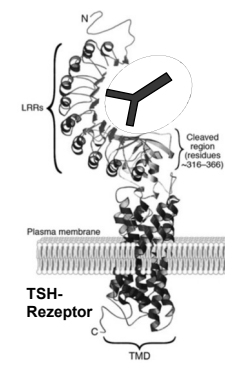
¹³¹I: überw. β-Strahlung
stationär (ca. 10 Tg.)
Wirklatenz: Monate!

I⁻: > 5 mg Jodid / Tag
Wirksamkeit zeitlich
begrenzt (Tage)

Li⁺: zur Akut-Therapie
(z.B. bei schwerer
Hyperthyreose)

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Morbus Basedow

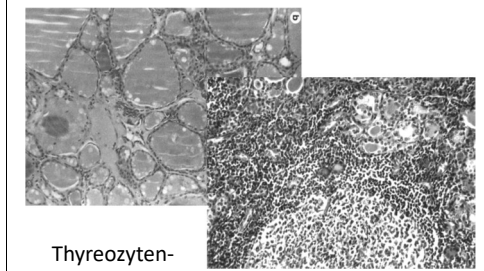


stimulierende
TSH-Rezeptor-
Antikörper

Prävalenz 2-3%,
Inzidenz/Jahr:
1/1000, überw. ♀

➔ **humorale Immunität**
Stimulation des Zielgewebes
Hyperthyreose

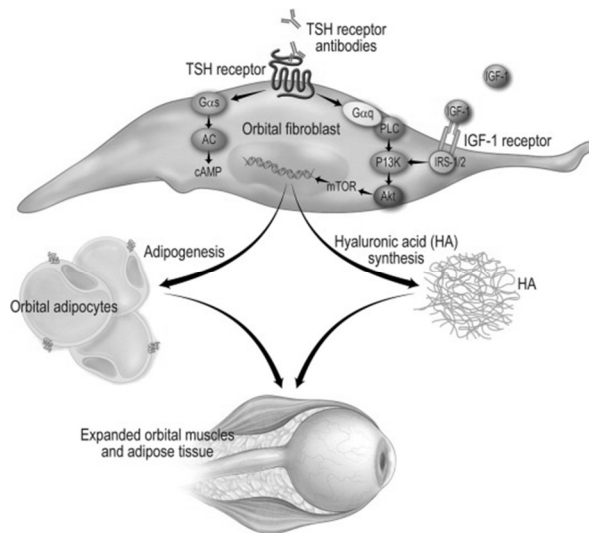
Autoimmunthyreoiditis



Thyreozyten-
spezifische
zytotoxische T-Zellen
Prävalenz: 5-10%
Inzidenz/Jahr:
0,7/1000, überw. ♀

➔ **zelluläre Immunität**
Destruktion des Zielgewebes
Hyper- → Hypothyreose

Endokrine Orbitopathie bei Mb. Basedow



[Bahn R: Horm Metab Res 2015 (modifiziert)]

Therapie bei Mb. Basedow

Thyreostatische Therapie (~1 Jahr)

Primärbehandlung
der Hyperthyreose
(ggf. „Block & Replace“)

Zusatztherapie
(Betablocker, Prednisolon)

Passagere Therapie
bei Rezidiven

Operation

Rezidiv
Große Struma

Schwangerschaft
geplant

Malignomverdacht
Ggf. bei Orbitopathie

Radiojod

Kleinere Struma
(< 40 ml)

Keine Knoten/
Malignitätsverdacht

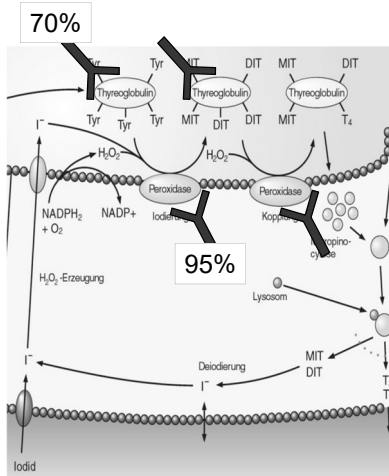
OP-Kontraindikation

Patientenwunsch

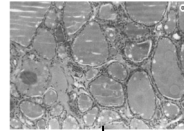
Hashimoto-Thyreoiditis

Schilddrüsenhormonsynthese / Antigen(e)

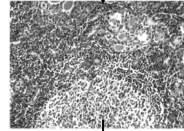
Häufigste Ursache für Hypothyreose



normale Schilddrüse

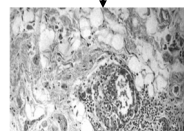


Hashimoto-Thyreoiditis



Hyperthyreose

atrophe Verlaufsform



Hypothyreose

Therapie der Hashimoto-Thyreoiditis

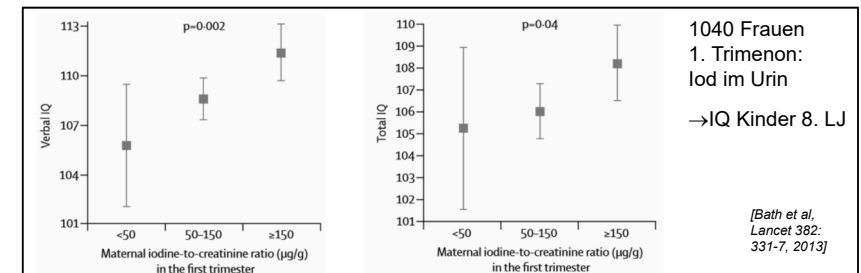
- Hyperthyreose** Thyreostatika wenig wirksam!
ggf. Glukokortikoide (z.B. 30mg/d Prednisolon)
Betablocker (Symptomkontrolle)
- Euthyreose** Selen (kaum Evidenz)
- Hypothyreose** Levothyroxin-Substitution (TSH, Wohlbefinden)
(Jodid kontrainiziert, da autoimmunogen)

Arzneimittel-induzierte Thyreoiditiden

- Amiodaron
- Lithium
- Interferon-alpha
- Ribavirin
- Alemtuzumab

Schwangerschaft und Stillzeit

Tgl. Zufuhr von 200µg Iodid notwendig (Vitamin-Kombipräparate)



Tgl. Zufuhr von 200µg Iodid notwendig (Vitamin-Kombipräparate)

Bei Jod-Vitaminpräparaten kein zusätzliches Jod

Gesamt-Tageszufuhr bis 500µg gilt als sicher

Beginn möglichst *vor* geplanter Schwangerschaft

Jodiertes Kochsalz im Haushalt genügt nicht

Jod-Anamnese:
Jodiertes Kochsalz?
Regelmäßig Milch?
Seefisch?
Vitaminpräparate?

Hypothyreose: Thyroxin-Dosis der Mutter muss i.d.R. erhöht werden
(TSH → 1 mU/l)

Hyperthyreose: Thioamide wenn erforderlich

1. Trimenon - Propylthiouracil,

2.-3. Trimenon - Thiamazol

Niedrige Dosierung! (TSH niedrig, fT4 hoch-normal)

Keine Kombi mit Schilddrüsenhormonen

Struma: Häufigste Erkrankung der Schilddrüse mit weitreichenden gesundheitlichen Folgen. Die Therapie zielt auf die Normalisierung einer Hypothyreose, Größenreduktion und Verhinderung von Komplikationen.

Bei der fein zu adjustierenden Substitution von Jodid und Thyroxin sind viele Nebenwirkungen und Interaktionen zu beachten.

Auch die Hyperthyreose bedarf der Pharmakotherapie. Wichtigste Substanzgruppe: Thioamide (z.B. Thiamazol).

Entzündungen der Schilddrüse wie Mb. Basedow oder Hashimoto-Thyreoiditis verlangen differenzierte Therapiekonzepte.

Besondere Aufmerksamkeit (und Verantwortung!) erfordert die Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft.



Danke für Ihre Aufmerksamkeit