



THY

DER AKTUELLE SCHILDDRÜSEN-REPORT

Einfluss von Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Ernährungsgewohnheiten?

Schwierigkeiten bei der L-Thyroxin-Einstellung?

Wenn Patienten sich besonders schwer auf eine stabile L-Thyroxin-Dosis einstellen lassen oder plötzlich wieder Symptome entwickeln, sollte man neben einer mangelnden Compliance bei der Tabletteneinnahme auch an mögliche Interaktionen mit Medikamenten oder Nahrungsmitteln denken. Vielfältige Wechselwirkungen sind hier möglich, die im Einzelfall durchaus klinische Relevanz haben können.



Zahlreiche Nahrungsmittel und Medikamente wirken sich auch auf die Schilddrüsenfunktion bzw. auf die Aufnahme und Verstoffwechslung von L-Thyroxin aus. Die Substitution von L-Thyroxin ist aber ein relativ träges System, das nicht so leicht akut zu stören ist, sagte Prof. Dr. Onno Janßen im Gespräch mit der THY. Daher sind Interaktionen aufgrund der hohen Verschreibungszahlen zwar sehr häufig, aber meist geringfügig und vorübergehend.

Angesichts der Häufigkeit sollte man trotzdem wissen, welche Wechselwirkungen bei der Substitutionstherapie mit L-Thyroxin zu erwarten sind. In einer Untersuchung des Qualitätszirkels „Pharmazeutische Betreuung Augsburg“ schaffte es die Interaktion zwischen Schilddrüsenhormon und polyvalenten Kationen mit 55 von 5.145 Meldungen in 107 teilnehmenden Apotheken immerhin in die Top Ten der gemeldeten Interaktionen in der Selbstmedikation. Hochgerechnet auf alle Apotheken in Bayern wären das 82.000 zumindest mittelschwere Interaktionen pro Jahr (1). Insbesondere sollte man mögliche Inter-

aktionen im Hinterkopf behalten, wenn sich Patienten schlecht einstellen lassen. Außerdem kann es sinnvoll sein, bei eigentlich stabil eingestellten Patienten bei Beginn einer Therapie mit bestimmten Medikamenten im Verlauf die Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen.

Verminderte Resorption von L-Thyroxin aus dem Darm

Was hat es mit den polyvalenten Kationen auf sich? Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Zn²⁺ und Fe^{2+/3+} sind nicht nur in freiverkäuflichen magensäurebindenden Antazida, sondern auch in zahlreichen Sportgetränken, Brausetabletten, Osteoporose-Medikamenten, Mineralwässern und Nahrungsergänzungsmitteln enthalten. Durch die Bildung von schwerlöslichen Komplexen können sie die Resorption von L-Thyroxin vermindern, sodass L-Thyroxin mindestens zwei Stunden vorher eingenommen werden sollte. Da viele Patienten die Anwendung solcher Substanzen nicht von sich aus beim Arzt angeben, sollte unter einer L-Thyroxin-Therapie immer explizit nach Brausetabletten und Nahrungsergän-

zungsmitteln gefragt werden. Auch für Ciprofloxacin wird eine Hemmung der Resorption von L-Thyroxin diskutiert (2).

Milchkaffee als „Duo infernale“

Andere Nahrungsmittel und Medikamente können die Resorption von L-Thyroxin im Dünndarm ebenfalls hemmen. Dazu gehören Ionenaustauscherharze wie Colestyramin und Colestipol, die bei Hypercholesterinämie eingesetzt werden, oder auch die bei Hyperkaliämie angewandten Salze der Polystyrolsulfonsäure. Bei diesen Substanzen, die L-Thyroxin im Gastrointestinaltrakt binden, sollte ein Abstand von vier bis fünf Stunden zur L-Thyroxin-Einnahme eingehalten werden. Auch der ebenfalls bei Fettstoffwechselstörungen eingesetzte Gallensäurenkomplexbildner Colesevelam darf erst mindestens vier Stunden nach der L-Thyroxin-Einnahme eingenommen werden (3). Sojahlaltige Produkte einschließlich sojahlaltiger Säuglingsnahrung sowie Kaffee und Milch stören ebenfalls die L-Thyroxin-Resorption aus dem Darm. „Milchkaffee kann man hier als ‚Duo infernale‘ bezeichnen“, so Prof. Janßen. Nicht umsonst wird daher empfohlen, dass Patienten nach der morgendlichen Einnahme von L-Thyroxin mindestens eine halbe Stunde nüchtern bleiben sollen – das schließt auch den Morgenkaffee mit ein.

Vorsicht bei Liebhabern veganer Ernährung

Die Frage nach besonderen Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsergänzungsmitteln kann sich beson-

Inhalt:

Schwerpunktthema:

Einfluss von Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Ernährungsgewohnheiten? Schwierigkeiten bei der L-Thyroxin-Einstellung? 1–3

Sonderfall Amiodaron 3

Von-Basedow-Preis der DGE:

Forschung zur nicht klassischen Wirkung von Schilddrüsenhormonrezeptoren ausgezeichnet 4

Aus der Literatur:

Schilddrüse in der Schwangerschaft überwachen 5

Agranulozytose-bedingter Infekt als Auslöser einer thyreotoxischen Krise 6

Thyroxin-Substitution bei hypothyreoten Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis – Positive Hinweise auf Veränderungen des oxidativen Stress 6

Wenn Schilddrüsenfunktionsstörungen lebensgefährlich werden:

Thyreotoxische Krise und Myxödemkoma rechtzeitig erkennen und behandeln 7

Verschiedenes:

Bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse auf Vitamin B₁₂ achten 8

Sonderdrucke – kostenlos zu bestellen 8



Fortsetzung von S. 1

ders bei Einstellungsschwierigkeiten lohnen. Sojaprodukte können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin vermindern. Daher können bei sojahaltiger Ernährung ungewöhnlich hohe Dosen von Levothyroxin erforderlich sein, um normale Serumspiegel von T4 und TSH zu erzielen. Während und nach Beendigung einer sojahaltigen Ernährung ist daher eine engmaschige Kontrolle der Serumspiegel von T4 und TSH notwendig, gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Wirkung von Cumarinen kann unter L-Thyroxin verstärkt sein

Ein weiterer wichtiger Interaktionsmechanismus ist die Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung. Hier muss man z. B. bei der Therapie mit Cumarinderivaten wie Marcumar® aufpassen, die durch L-Thyroxin aus der Plasmabindung verdrängt werden. Dadurch kann die Wirkung der gerinnungshemmenden Mittel und damit das Blutungsrisiko verstärkt werden. Vor allem bei Beginn oder Abbruch einer L-Thyroxin-Therapie sollte die Blutgerinnung bei Patienten unter Cumarin-Therapie daher regelmäßig kontrolliert und die Marcumar®-Dosis gegebenenfalls nach unten angepasst werden.

Verdrängung von Schilddrüsenhormon aus der Plasmaeiweißbindung

Andere Substanzen wiederum verdrängen umgekehrt L-Thyroxin aus der Plasmaeiweißbindung und erhöhen dadurch die Konzentration von biologisch aktivem freien L-Thyroxin. Dazu gehören unter anderem Salicylate (vor allem in Dosen > 2 g/d), Furosemid, Phenytoin, Dicumarol oder Clofibrat. Dadurch können anfänglich die freien Schilddrüsenhormone ansteigen – gefolgt von einer Abnahme der Gesamtschilddrüsenhormonspiegel.

Verminderte Wirksamkeit von Antidiabetika

Auch bei Diabetikern muss man etwas aufpassen, wenn man eine L-Thyroxin-Therapie startet oder absetzt. L-Thyroxin kann die blutzuckersenkende Wirkung verschiedener Antidiabetika wie Metformin, Glimperid, Glibenclamid oder Insulin vermindern. Der Blutzuckerspiegel sollte daher zu Beginn engmaschig kontrolliert und die Dosis der Antidiabetika gegebenenfalls angepasst werden.

Vorsicht bei Pille und Hormonersatztherapie

Wenn Patienten unter einer L-Thyroxin-Therapie mit einer östrogen-

haltigen Antikontrazeptiva- oder postmenopausalen Hormonsubstitutions-Therapie beginnen, gilt es, die Schilddrüsenfunktion im Auge zu behalten. Hier kommt es unter Umständen zu einem Anstieg von TBG (Thyroxin-bindendes Globulin) mit vermehrter Bindung von L-Thyroxin, wodurch der Bedarf an Schilddrüsenhormon ansteigen kann. Ähnliches kennt man auch von Clofibrat, 5-Fluorouracil und Perphenazin – und interessanterweise auch von Heroin und Methadon.

Einige Medikamente können L-Thyroxin-Bedarf erhöhen

Auch bei anderen Medikamenten muss die L-Thyroxin-Dosis möglicherweise erhöht werden. Antiepileptika wie Carbamazepin oder Phenytoin, das Antidepressivum Sertralin, Barbiturate und das Tuberkulosemedikament Rifampicin können über eine Enzyminduktion in der Leber zu einem gesteigerten Abbau von L-Thyroxin führen. Dadurch wird die Wirksamkeit von L-Thyroxin vermindert und der TSH-Wert steigt an. Andere Medikamente wie die Malaria-Mittel Chloroquin und Proguanil vermindern ebenfalls die biologische Wirksamkeit von L-Thyroxin.

Ein weiteres Problem kann die durch Medikamente bedingte Konversionshemmung von T4 zu T3 sein. Hier sind unter anderem häufig eingesetzte Arzneimittel wie Glu-

kokortikoide oder der Betablocker Propranolol zu nennen. Folge ist unter Umständen ein erhöhter L-Thyroxin-Bedarf. Das früher zum Teil auch als Thyreostatikum angewandte Lithium hemmt über verschiedene Mechanismen die endogene Schilddrüsenhormonproduktion und bewirkt ebenfalls eine Konversionshemmung. Dadurch kann der L-Thyroxin-Bedarf unter der Therapie erhöht sein. Auch unter der Therapie von Proteaseinhibitoren liegen Berichte von einem Verlust der therapeutischen Wirkung von L-Thyroxin vor, sodass hier eine sorgfältige Kontrolle der klinischen Symptome und Schilddrüsenhormonwerte erfolgen sollte.

Mögliche Probleme bei der onkologischen Therapie

Aufgepasst werden muss auch bei der onkologischen Therapie: Die immer häufiger eingesetzten Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib, Sunitinib, Sorafenib und Motesanib können die Wirksamkeit von L-Thyroxin vermindern, sodass auch hier die Schilddrüsenwerte unter einer L-Thyroxin-Therapie im Auge behalten werden müssen.

Große Hoffnungen werden bei der Behandlung von Krebserkrankungen in die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab gesetzt. Diese Therapie kann unter anderem auch zu einer Thyreoiditis

mit verminderter Schilddrüsenhormonproduktion führen. Auch unter einer laufenden L-Thyroxin-Substitution sollte daher bei diesen Therapien die Schilddrüsenfunktion routinemäßig überwacht werden.

Einnahme von L-Thyroxin auch abends möglich?

Manche Patienten empfinden die morgendliche Einnahme von L-Thyroxin mit Abstand von mindestens einer halben Stunde bis zum Frühstück als sehr unbequem. Nach den Ergebnissen einer niederländischen Studie mit 90 Patienten ist auch eine abendliche Einnahme möglich, die hier sogar zu einer besseren Resorption zu führen schien. Dies könnte z. B. dadurch bedingt sein, dass morgens der Abstand zum Frühstück nicht immer eingehalten wurde (5). Mark Vanderpump aus London weist in einem Kommentar darauf hin, dass auch bei abendlicher Einnahme L-Thyroxin auf nüchternen Magen eingenommen werden sollte, was in der Studie mit mehrstündiger Nahrungskarenz überwiegend der Fall war. Die abendliche Einnahme kann man daher nur Patienten als mögliche Alternative anbieten, die bereit sind, mehrere Stunden vor dem Zubettgehen nichts mehr zu essen. Auch Prof. Janßen hielt es unter diesen Umständen wahrscheinlich für egal, ob Patienten die Tablette morgens oder abends einnehmen (6).

Von Anfang an



Der große Unterschied steckt im Detail.

- Bestbelegte Bioverfügbarkeit*
- Zuverlässige Qualität und Service für alle Schilddrüsen-Indikationen

*Assessment of Levothyroxine, Sodium Bioavailability, L.Walter-Sack, Clin Pharmacokinet 2004; 43 (14): 1037–1053



L-Thyroxin Henning® 25–200 Tabletten. **Wirkst.:** Levothyroxin-Na. **Zusammens.:** 1 Tbl. enth.: *Arzneil. wirks. Bestand.:* 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg Levothyroxin-Na. *Sonst. Bestand.:* Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Na-Carbonat, Na-Thiosulfat, hochdisp. Siliciumdioxid, hydriertes Rizinusöl. **Anw.-geb.:** Hypothyreose jegl. Genese, Rezidivprophyl. nach Strumaresektion m. euthyreoter Fktslage, benigner Struma m. euthyreoter Funktionslage, Suppressions- u. Substitutionsther. bei SD-Malignom (v. a. nach Thyreoidektomie). *Zusätzl. 25/50/75/100:* Begleitther. bei thyreostatischer Behandl. e. Hyperthyreose nach Erreichen e. euthyreoter Fktslage. *Zusätzl. 100/150/200:* Schilddrüsen-suppressionstest. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt., unbeh. Hyperthyreose, unbeh. adrenele Insuff., unbeh. hypophysäre Insuff. (sofern diese e. therapiebedürft. adrenele Insuff. z. Folge hat), AMI, akute Myokarditis, akute Pankarditis, in der Schwangerschaft keine gleichzeitige Einnahme mit Thyreostatikum. **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Vor Behandl.beginn ausschließen: KHK, Ang. pect., Hypertonie, Hypophyse- u./od. NNR-Insuff., Schilddrüsenautonomie. Bei KHK, Herzinsuff., tachykarden Herzrhythmusstör., nicht akuter Myokarditis, lange besteh. Hypothyreose od. Pat., die bereits e. AMI hatten, auch leichtere medikamentös induzi. hyperthyreote Fktslage unbed. vermeiden (häufige Kontr. durchführen). Bei sekund. Hypothyreose klären, ob gleichzeitig NNR-Insuff. vorliegt. B. Pat. m. NNR- od. hypophysärer Insuff. kann SD-Hormonther. bei nicht ausreichender Versorgung m. Kortikosteroiden eine Addison-Krise auslösen. Äußerste Vorsicht b. Frühgeb. m. sehr niedrig. Geburtsgewicht! Postmenopausale Frauen m. erhöht. Osteoporoserisiko Dosis titration auf d. niedrigste. wirksame Dosis einst. u. Schilddrüsenfkt. häufiger kontrollieren. Schilddrüsenhormone nicht zur Gewichtsredukt. geben. Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges AM nur unter Überwachung der Labordiagnost. u. klin. Parameter. B. gleichz. Einnahme schilddrüsenfunktionsbeeinfl. AM Überwachung erforderlich! Blutzuckersenkende Wirkung von. Antidiabetika kann verm. sein. Am Beginn u. Ende Blutz.-Spiegel kontroll. u. Dosis anpassen. **Schwangersch. u. Stillz.:** Auf SD-Hormonspiegel im Normber. achten! Therapie konsequent weiterführen, Bedarf kann östrogenbed. steigen. Als Begleitther. b. d. Behandl. e. Hyperthyreose durch Thyreostatika kontraindiziert. Während SS u. Stillz. auf Suppressionstest verzichten. **Nebenw.:** Immunsyst.: Nicht bek. Überempfindlichkeit. Herz: Sehr häufig Herzklopfen. Häufig Tachykardie, nicht bek. Herzrhythmusstör., pektanginöse Beschw. Haut/Unterhaut.: Nicht bek. Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis. Psyche: Sehr häufig Schlaflosigkeit, häufig Nervosität, nicht bek. innere Unruhe. Skelett/Bindegew./Knochen: Nicht bek. Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Osteoporose unter suppress. Levothyroxin-Dosen, insbes. b. i. postmenopaus. Frauen über langen Zeitraum und LZT. Gefäße: Nicht bek. Hitzegefühl. Geschlechtsorg./Brustdrüse: Nicht bek. Menstruationsstör. GIT: Nicht bek. Diarrhö, Erbrechen. Unters.: Nicht bek. Gewichtsabn. Nerven: Sehr häufig Kopfschm., selten Pseudotumor cerebri (bes. b. Kindern), nicht bek. Tremor. Allgem.: Nicht bek. Hitzeunverträglichkeit, Fieber. **Verschreibungspflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: Henning Berlin Arzneimittel GmbH, 10898 Berlin, Mitvertrieb: Winthrop Arzneimittel GmbH, 65927 Frankfurt am Main. Zulassungsinhaber: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. Stand: November 2015 (SADE.LETHY.16.02.0362)





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 T4 zu T3,
- Hemmung der zellulären T4-Aufnahme,
- Blockade (vor allem der kardialen) T3-Rezeptoren.

Referenzen:

1. Sonja Mayer et al.; *Der Interaktions-Check in Bayern; Pharmazeutische Zeitung (2006) 29.*
2. Cooper JG et al.; *Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy; BMJ (2005); 330: 1002.*
3. *Fachinformationen L-Thyroxin Henning® 25–200; Stand November 2015.*
4. Fischli S et al.; *Endokrinologische Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie mit anti-CTLA-Antikörpern; Dtsch Med Wochenschr (2014); 139 (19); 996–1000.*
5. Nienke Bolk et al.; *Arch Intern Med (2010); 170(22): 1996–2003.*
6. Mark Vanderpump; *Nat Rev Endocrinol (2011); 7: 195–196.*

Substanz/Arzneimittel	Auswirkung	Empfehlung
Polyvalente Kationen: Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺ , Zn ²⁺ , Fe ^{2+/3+} z. B. bei • Magensäurebindende Antazida • Sportgetränke • Brausetabletten • Osteoporose-Medikamente • Mineralwasser • Nahrungsergänzungsmittel	L-Thyroxin-Wirkung vermindert	L-Thyroxin 2 Stunden vorher einnehmen
Ionenaustauscherharze wie • Colestyramin • Colestipol • Salze der Polystyrolsulfonsäure	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
Salicylate (≥ 2 g/Tag) Furosemid (hohen Dosen ≥ 250 mg) Clofibrat Dicumarol Phenytoin	Anfänglich vorübergehender Anstieg von freien Schilddrüsenhormonen, gefolgt von Abnahme des Gesamthormonspiegels	Bei Laborkontrollen beachten, evtl. Dosisanpassung nötig

Substanz/Arzneimittel	Auswirkung	Empfehlung
Antidiabetika wie • Metformin • Glimepirid • Glibenclamid • Insulin	Blutzuckersenkende Wirkung vermindert	Kontrolle des Blutzuckerspiegels, evtl. Dosisanpassung nötig
Östrogenhaltige Kontrazeptiva Hormonsubstitution Clofibrat 5-Fluorouracil Perphenazin Heroin oder Methadon Antiepileptika wie • Carbamazepin/Phenytoin Antidepressivum Sertralin Barbiturate Malariumittel • Chloroquin/Proguanil Tuberkulosemittel • Rifampicin	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 • Imatinib • Sunitinib • Sorafenib • Motesanib	L-Thyroxin-Wirkung evtl. vermindert	Laborkontrollen, evtl. erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon
Immun-Checkpoint-Inhibitoren • Ipilimumab • Pembrolizumab • Nivolumab	Verminderte Schilddrüsenhormonproduktion durch Thyreoiditis	Laborkontrollen, evtl. erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon

Tab. 1: Substanzen und Medikamente, welche die L-Thyroxin-Aufnahme bzw. -Wirkung beeinflussen bzw. selbst beeinflusst werden (Begründung der Auswirkung siehe Text)



DGE vergibt den Von-Basedow-Preis

Forschung zur nicht klassischen Wirkung von Schilddrüsenhormonrezeptoren ausgezeichnet



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel

Sebastian Hönes, Doktorand in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Lars Möller an der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen am Universitätsklinikum Essen, wurde für seine Forschung zur Funktion des Schilddrüsenrezeptors mit dem diesjährigen Von-Basedow-Preis ausgezeichnet. Es ist ihm gelungen, anhand speziell entwickelter Modelle nicht klassische Wirkungen der Schilddrüsenhormonrezeptoren aufzuzeigen. Daraus könnte ein Paradigmenwechsel im Verständnis der Wirkungsweise von Schilddrüsenhormonen und ihren Rezeptoren folgen.

Der Von-Basedow-Preis ist eine große Auszeichnung für Schilddrüsenforschung in Deutschland. Der renommierte Preis wird seit 1966 jährlich von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) auf der Jahrestagung der DGE übergeben.

Nach einem Studium der Molekularbiologie arbeitet der Nachwuchsforscher an seiner Doktorarbeit im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms SPP1629 THYROID TRANSACT zum Thema „Nicht klassische Signaltransduktion der Schilddrüsenrezeptoren α und β “. Im Gespräch mit der THY erläuterte er die Hintergründe seiner Forschungsarbeit: Klassischerweise wird die Schilddrüsenhormonwirkung als Regulierung der Expression von Zielgenen der Schilddrüsenhormone verstanden. Dies bedeutet, dass nach T₃-Bindung an die Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) α oder β die Genexpression gesteigert wird – die Rezeptoren fungieren hier als Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren. Allerdings handelt es sich dabei um einen eher trägen Mechanismus – bis zur physiologischen Wirkung des gebildeten Proteins können mehrere Stunden bis Tage vergehen.

Schnelle Effekte von Schilddrüsenhormonen nicht durch Genexpression erklärbar

Schon lang weiß man aber, dass Schilddrüsenhormone auch wesentlich schnellere TR-abhängige Effekte aufweisen, die bereits nach wenigen Minuten einsetzen. Schon vor 30 Jahren beobachtete man z. B. bei Rattenzellen, dass die Gabe von T₃ zu einer rapiden Glukoseaufnahme innerhalb von 20 min führt. Diese Effekte lassen sich nicht mit den klassischen Wirkungsmechanismen erklären, betonte Hönes. Es muss daher noch ein weiterer, nicht klassischer Mechanismus existieren. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Schilddrüsenhormonrezeptoren auch Signalwege im Zytoplasma aktivie-



Sebastian Hönes, Träger des Von-Basedow-Preises der DGE 2016

ren können – die physiologische Relevanz war bisher aber unklar. Ziel seiner Forschung war es, die über die Rezeptoren vermittelten nicht klassischen Wirkungen in vivo klar zu belegen und auf physiologische Konsequenzen zu untersuchen. Dazu entwickelte die Arbeitsgruppe zwei Mausmodelle, bei denen den Schilddrüsenhormonrezeptoren durch Mutationen die Fähigkeit genommen wurde, an DNA zu binden. Dadurch sind die klassischen Wirkungen über die Genexpression nicht mehr möglich, und die Schilddrüsenhormonrezeptoren können ihre Wirkung nur noch über die noch erhaltenen nicht klassischen Mechanismen entfalten.

Relevante Wirkungen auch über zytoplasmatische Signaltransduktion

So konnte untersucht werden, welche Schilddrüsenhormonwirkungen allein über zytoplasmatische Sig-

naltransduktion gesteuert werden. Über den TR β wird z. B. eine T₃-abhängige Senkung des Blutzuckers um 20% innerhalb von 60 min vermittelt. Auch in Bezug auf die Thermogenese und den Triglyceridstoffwechsel konnten nicht klassische Effekte beobachtet werden. Die Triglyceridkonzentration in der Leber und im Blut konnte z. B. allein über die nicht klassischen Wirkungen auf normalem Niveau gehalten werden. Erst wenn man auch diese Wirkung ausschaltete, stieg die Triglyceridkonzentration auf das Doppelte an und die Tiere nahmen an Körpergewicht zu.

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass der TR β eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Herzfrequenz spielt. Fehlt der Rezeptor, ist die Herzrate um etwa 10% erniedrigt. Im Mausmodell mit mutiertem Rezeptor und ausschließlich nicht klassischer Wirkung war die Herz-

frequenz jedoch normal. Auch hier müssen also physiologisch relevante nicht klassische Effekte des TR β existieren.

In Zukunft auch therapeutische Nutzung denkbar

Die Modelle belegen erstmals, dass nicht klassische zytoplasmatische Wirkungen der Schilddrüsenhormonrezeptoren α und β physiologisch relevant sind. Dies kommt einem Paradigmenwechsel gleich und führt zu einem deutlich besseren Verständnis der Schilddrüsenhormonwirkung, sagte Hönes. Das könnte in Zukunft durchaus von praktischer Relevanz sein. So besteht theoretisch die Möglichkeit, über eine gezielte Hemmung oder Aktivierung nur des klassischen oder des nicht klassischen Mechanismus mit entsprechenden Agonisten oder Antagonisten einzelne Parameter der Schilddrüsenhormonwirkung therapeutisch zu nutzen.

Hierzu ist es erforderlich, alle physiologischen Schilddrüsenhormonwirkungen dem klassischen oder nicht klassischen Weg sowie dem α - oder β -Rezeptor zuzuordnen. An dieser Arbeit möchte sich Hönes in weiteren Forschungsprojekten beteiligen. Ging es im ersten Projekt noch um die Generierung der Mausmodelle und eine grundlegende Phänotypisierung, ist man in einem Anschlussprojekt bereits dabei, die Auswirkungen der nicht klassischen Schilddrüsenhormonwirkung in verschiedenen Organen, z. B. auf den Triglyceridstoffwechsel in der Leber, präzise zu bestimmen. Grundsätzlich könnten die nachgewiesenen nicht klassischen Mechanismen zudem auch für andere Hormonrezeptoren relevant sein. Es gibt also noch viel zu tun, und der Von-Basedow-Preisträger möchte auch in Zukunft der Hormonforschung treu bleiben.



Schilddrüse in der Schwangerschaft überwachen

Adäquate Iodversorgung und ausreichend Schilddrüsenhormon sind wichtig für die gesunde Entwicklung

Wer Kinderwunsch-Patientinnen und Schwangere betreut, muss die Schilddrüse gut im Auge behalten. Eine gestörte Schilddrüsenfunktion kann das Eintreten einer Schwangerschaft beeinträchtigen, das Fehl- und Frühgeburtsrisiko erhöhen und nicht zuletzt die gesunde Entwicklung des Kindes gefährden. Davon abzugrenzen sind physiologische Veränderungen der Schilddrüsenparameter in der Schwangerschaft.



Jodvorsorge ist wichtig

Schon bevor es überhaupt zur Schwangerschaft kommt, kann die Schilddrüse Probleme bereiten. Bei Kinderwunsch-Patientinnen sollte die Schilddrüsenfunktion daher immer mit untersucht werden. Bei latenter Hypothyreose kann eine präkonzeptionelle TSH-Modulation mit Absenkung des TSH-Wertes $< 2,5$ mU/l (oder $< 1,5$ mU/l) das Eintreten einer Schwangerschaft begünstigen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass L-Thyroxin über eine TRH-Hemmung auch den Prolaktinwert senkt.

Schwangerschaft als Schilddrüsen-Stresstest

Die Schwangerschaft selbst ist ein „Stresstest“ für die Schilddrüse, der dazu führen kann, dass vorher noch kompensierte Störungen in eine manifeste Fehlfunktion übergehen. Physiologischerweise nimmt das Schilddrüsenvolumen um 10–40 % zu, die T4-Sekretion um 40–60 %. Damit einher geht ein deutlich erhöhter Iodbedarf, der durch eine erhöhte Iodid-Clearance zusätzlich gesteigert wird. Die alimentäre Iodzufuhr sollte daher in der Schwangerschaft etwa 250 µg/d betragen. Dies ist auch für den Fetus von Bedeutung, der etwa ab der 12. Woche mit der eigenen Schilddrüsenhormonsynthese beginnt. Der Regelkreis ist aber erst am Ende der Schwangerschaft ausgereift, sodass der Fetus während der gesamten Schwangerschaft auf eine ausreichende Hormonversorgung über die Mutter angewiesen ist.

TSH sollte in der Schwangerschaft $< 2,5$ mU/l (bzw. $< 3,1$ mU/l) liegen

Eine Hypothyreose der Schwangeren muss daher immer ernst genommen werden. Von einer latenten Hypothyreose ist auszugehen, wenn der TSH-Wert bei normalen fT4-Werten bei 2,5 bis 10 mU/l liegt – bei der manifesten Form ist zusätzlich fT4 erniedrigt oder der basale TSH-Wert liegt über 10 mU/l. In mehreren Untersuchungen ist gezeigt worden, dass sich eine manifeste Hypothyreose der Mutter ungünstig auf die kindliche Hirnentwicklung auswirkt. Ziel sollte in der Schwangerschaft immer ein TSH-Wert $< 2,5$ mU/l im 1. Trimenon und $< 3,1$ mU/l im 2. und 3. Trimenon sein. Auch eine mangelnde Jodversorgung während der Schwangerschaft war in einer britischen Studie mit einem niedrigeren IQ-Wert der Kinder im Schulalter verbunden. Ein TSH-Screening in der Frühschwangerschaft könnte daher sinnvoll sein – auf jeden Fall sollte der Wert aber bei dem geringsten Hinweis auf eine Schilddrüsenerkrankung bestimmt werden.

Erhöhtes Fehlgeburtsrisiko bei positiven TPO-Antikörpern

Auch die Bestimmung von TPO-Antikörpern kann sich lohnen. Positive Titer weisen nicht nur auf ein erhöhtes Risiko für eine manifeste Hypothyreose, sondern auch auf ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko hin, das sich in einer Studie durch die Gabe von L-Thyroxin deutlich senken ließ. Auf jeden Fall sollten Frauen mit messbaren TPO-Titern in der Schwangerschaft besonders sorgfältig überwacht werden.

Gestationshyperthyreose oder Morbus Basedow?

Bei der Hyperthyreose in der Schwangerschaft muss eine hCG-verursachte Gestationshyperthyreose von einem M. Basedow abgegrenzt werden. Die Gestationshyperthyreose findet man bei 1–3 % aller Schwangeren. Sie ist häufig mit einer Hyperemesis gravidarum assoziiert und tritt wie diese meist in der ersten Schwangerschaftshälfte

auf. Endokrine Orbitopathien, positive TSH-Rezeptor-Antikörpertiter und auffällige Echomuster in der Sonographie fehlen. Meist normalisieren sich die fT4-Werte nach 14–18 Wochen spontan wieder – behandelt wird nur symptomatisch die Übelkeit. Es werden keine Thyreostatika eingesetzt.

Im Unterschied dazu zeigt die Sonographie bei M. Basedow ein echoarmes Muster, einen positiven TSH-Rezeptor-Antikörpertiter und z. T. eine endokrine Orbitopathie. Hier wird auch in der Schwangerschaft thyreostatisch behandelt. Aufgrund des geringeren Fehlbildungsrisikos wird hierzu im 1. Trimenon PTU eingesetzt – im 2. und 3. Trimenon dann die weniger hepatotoxischen Thyreostatika Thiamazol oder Carbimazol. Da die Medikamente plazentagängig sind, sollte immer eine Monotherapie in der niedrigstmöglichen Dosis erfolgen.

An postpartale Thyreoiditis denken

Auch nach der Geburt braucht die Schilddrüse noch erhöhte Aufmerksamkeit: Etwa 8 % der Frauen entwickeln in den Monaten nach der Geburt eine postpartale Thyreoiditis, die über eine anfangs kürzere hyperthyreote Phase in eine 4–6 Monate anhaltende Hypothyreose übergeht. Ein Jahr nach der Entbindung sollte wieder eine Euthyreose vorliegen, z. T. blieben die Patientinnen aber auch dauerhaft substituierungspflichtig. Risikofaktoren sind eine TPO-Erhöhung in der Schwangerschaft, Diabetes mellitus, M. Basedow und chronisch virale Hepatitis.

Quelle: Prof. Dr. Matthias Schmidt; Schilddrüse und Schwangerschaft; Der Nuklearmediziner (2016); 39: 132–136

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.

Quelle: Korevaar, T. et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 35–43



Agranulozytose-bedingter Infekt als Auslöser einer thyreotoxischen Krise

Bei Fieber und Halsschmerzen unter Thyreostatika sollten die Alarmglocken klingen

Halsschmerzen, gerötete Mandeln, hohes Fieber – was bei einer jungen Patientin zuerst wie eine ganz normale Tonsillitis aussah, entpuppte sich als Agranulozytose und thyreotoxische Krise. Erst eine Medikamentenanamnese brachte die Kollegen auf die richtige Spur.

Bei Erstvorstellung mit Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, geschwollenen Halslymphknoten und Fieber sprach bei der 23-jährigen alles für eine bakterielle Tonsillitis und sie wurde mit Antibiotika wieder nach Hause geschickt. Am nächsten Abend war sie aber wieder in der Notaufnahme und klagte über zunehmende schmerzhaftes Schluckstörungen und Erbrechen, was zu einer stationären Aufnahme führte. Schon das Aufnahmelabor zeigte dann eine Leukopenie mit Agranulozytose, ohne dass es Hinweise für eine onkologisch-hämatologische Grunderkrankung gab. Nachdem auch eine i. v. Antibiose keine wesentliche Besserung ergab, hakt Dr. Georg Beyer und Kollegen von der Universitätsklinik Greifswald bei der Medikamenten-Anamnese noch einmal genauer nach. Jetzt gab die Patientin an, seit 2012 wegen eines

M. Basedow täglich 20 mg Thiamazol einzunehmen. Die daraufhin erfolgte Bestimmung der Schilddrüsenhormon-Parameter zeigten ein nicht nachweisbares TSH und deutlich erhöhte T3- und T4-Werte. Aufgrund dieser Konstellation diagnostizierten die Kollegen eine thyreotoxische Krise bei bakterieller Tonsillitis und Agranulozytose unter Thiamazol-Einnahme.

Thiamazol wurde sofort abgesetzt und die thyreotoxische Krise auf der Intensivstation mit Propranolol, Prednisolon und Plasmapherese sowie supportiven Maßnahmen behandelt. Nach dreitägiger Behandlung der Agranulozytose mit Granulozyten-Kolonie-

stimulierendem Faktor (G-CSF) wurde dann eine Thyreoidektomie durchgeführt, was zu einem Rückgang der Beschwerden führte.

Mit etwa 100 Fällen in Deutschland pro Jahr ist die thyreotoxische Krise eine seltene Erkrankung, die aber auch noch heute bei bis zu 20% der Fälle tödlich endet. Die

Diagnose wird nicht anhand von Laborparametern, sondern rein klinisch gestellt. Neben Tachykardie, Herzrhythmusstörungen,

Hyperthermie, Adynamie, Dehydratation und Tremor kommen in höheren Stadien auch noch Bewusstseinsstörungen, Psychosen und Desorientiertheit bis hin zum Koma hinzu.

In diesem Fall wurde die Therapie durch die Agranulozytose erschwert, die eine frühe Thyreoidektomie zu riskant erscheinen ließ. Die Plasmapherese mit Entfernung von Schilddrüsenhormon aus dem Blut kann hier einen Ausweg bieten. Die Agranulozytose ist eine bekannte Nebenwirkung von Thiamazol mit einer Häufigkeit von zehn auf eine Million Behandelte. Bei Fieber und Schluckbeschwerden unter der Behandlung mit dem Thyreostatikum sollte man daher immer hellhörig werden und das Blutbild kontrollieren.

Quelle: Dr. Georg Beyer et al.; Hyperthyreose und akute Tonsillitis bei einer 23-jährigen Patientin; Internist (2016); 57: 717–723.



Thyroxin-Substitution bei hypothyreoten Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis

Positive Hinweise auf Veränderungen des oxidativen Stress

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass die Autoimmunthyreoiditis mit einem erhöhten oxidativen Stress einhergeht. Bisher existieren allerdings keine Daten dazu, inwieweit sich dieser oxidative Stress ändert, wenn eine Substitutionstherapie mit Thyroxin eingeleitet wird. In der hier präsentierten Studie einer türkischen Arbeitsgruppe wurden diverse Parameter für den oxidativen Stress bei 36 Patienten mit einer neu diagnostizierten Hashimoto-Thyreoiditis vor, sowie 6 Monate nach Einleitung einer Thyroxin-Substitution untersucht. Begleiterkrankungen, Zustände oder Gewohnheiten, von denen bekannt ist, dass sie mit einer Erhöhung des oxidativen Stresslevels einhergehen, mussten ausgeschlossen sein. Als Kontrollen dien-

ten 36 gesunde Personen (gematcht bzgl. Geschlecht, Alter und BMI). Mit Hilfe kommerziell erhältlicher Assays wurden der totale antioxidative Status (TAS), der totale oxidative Status (TOS), Gesamt-Thiol, Paraoxonase 1 (PON 1) und die Arylesterase im Serum bestimmt. Aus dem Quotient TOS / TAS wurde zudem der oxidative Stressindex (OSI) errechnet. Der TAS-Wert zeigt an, wie gut der Organismus freie Radikale abfangen kann. Das Serum des Patienten wird mit einer definierten Menge Wasserstoffperoxid inkubiert. Je mehr H₂O₂ innerhalb eines definierten Zeitraumes abgebaut wird, desto mehr Antioxidantien enthält die Serumprobe. Es werden somit alle antioxidativ wirksamen Serumbestandteile erfasst. Analog

verhält es sich bei der Bestimmung des TOS, wodurch die Gesamtheit der oxidativ wirksamen Moleküle im Serum erfasst wird.

Bei hypothyreoten Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis waren TAS, Gesamt-Thiol, Arylesterase und PON 1 signifikant niedriger und TOS bzw. OSI signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen. Unter Thyroxin-Substitution stiegen TAS, Gesamt-Thiol, Arylesterase und PON 1 signifikant an, während TOS und OSI entsprechend abfielen. TAS, Gesamt-Thiol, Arylesterase und PON 1 vor Therapiebeginn waren positiv korreliert mit FT4 und negativ korreliert mit TSH, anti-TPO und anti-Tg. TOS und OSI waren dagegen negativ korreliert mit FT4 und posi-

tiv korreliert mit TSH, anti-TPO und anti-Tg. FT4 und anti-TPO konnten zudem in der multivariablen Regressionsanalyse als unabhängige Vorhersageparameter für den oxidativen Stresslevel identifiziert werden.

Die Studie zeigt, dass die Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose den oxidativen Stress erhöht und die antioxidative Kapazität des Organismus vermindert. Die Thyroxin-Substitution vermag diese Veränderungen positiv zu beeinflussen.

Quelle: Ates I. et al, The impact of levothyroxine sodium on oxidative stress in Hashimoto's Thyroiditis, Eur J Endocrinol (2016); 174(6): 727–734



Wenn Schilddrüsenfunktionsstörungen lebensgefährlich werden

Thyreotoxische Krise und Myxödemkoma rechtzeitig erkennen und behandeln

Störungen der Schilddrüsenfunktion wie Hypo- und Hyperthyreose verlaufen klinisch meist mild und eher schleichend. In seltenen Fällen kann unter bestimmten Voraussetzungen aus beiden Funktionsstörungen aber eine lebensbedrohliche Erkrankung wie die thyreotoxische Krise oder das Myxödemkoma entstehen. Nur durch eine frühzeitige multimodale Therapie kann der fatale Verlauf hier aufgehalten werden.

Beiden Krankheitsbildern ist gemein, dass normalerweise relativ gut tolerierte Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel auf einen besonders empfänglichen Organismus treffen. Durch das Wechselspiel mit nicht thyreoidalen Stressoren kommt es hier zu veränderten Signalwegen mit einem Netzwerk positiver Rückmeldungen, die letztendlich ähnlich wie bei der Sepsis in einem Multiorganversagen münden können.

Thyreotoxische Krise (TK)

Nur bei etwa einem Prozent der Patienten mit Hyperthyreose entwickelt sich eine thyreotoxische Krise. In Deutschland wurden zwischen 2000 und 2014 jährlich etwa 540–1100 Fälle einer TK stationär behandelt – aufgrund der unspezifischen Symptome könnte die Dunkelziffer aber auch höher sein. Die Höhe der Schilddrüsenhormonspiegel sagt wenig über das Risiko der thyreotoxischen Krise aus. So können Patienten auch bei sehr hohen Spiegeln asymptomatisch sein – andersherum kann sich das lebensgefährliche Krankheitsbild sogar bei einer latenten Hyperthyreose entwickeln. Die Diagnose lässt sich daher nur anhand klinischer Kriterien stellen, die im Burch-Wartofsky-Score oder in den Akamizu-Kriterien zusammengestellt und gewertet sind. Zu den Symptomen gehören eine erhöhte Körpertemperatur, zentralnervöse (Agitation, Delir, Psychose, Krampfanfall, Bewusstseinsstörung), hepato-gastrointestinale und kardiale Störungen (erhöhte Herzfrequenz, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern).

Bei der Therapie geht es vor allem darum, die Serumkonzentration freier Schilddrüsenhormone so rasch wie möglich zu normalisieren und die verschiedenen Manifestationen

in den Griff zu bekommen. Bei jedem Verdacht sollten die Patienten auf die Intensivstation kommen und Kreislauf, Herzrhythmus, Atmung, Körpertemperatur und Flüssigkeitshaushalt überwacht werden.

Thyreostatika nur bei M. Basedow und Schilddrüsenautonomie

Bei „echter“ Hyperthyreose wie M. Basedow oder Schilddrüsenautonomie werden Thyreostatika eingesetzt. Bevorzugt wird hier zu Beginn Thiamazol, das als einziges Thyreostatikum intravenös zur Verfügung steht. Liegt eine Freisetzungsthyreotoxikose vor – z. B. bei Thyreoiditis oder Amiodaron-induzierter Thyreoiditis –, sind Thyreostatika wirkungslos und es werden NSAR oder Kortikosteroide verabreicht. Bei einer Überdosierung von L-Thyroxin (Thyreotoxikosis factitia) reicht es meist, mit der L-Thyroxin-Substitution zu pausieren. In verzweifelten Fällen kann bei allen Formen auch eine Plasmapherese oder eine Notthyreoidektomie erwogen werden.

Die Gabe von Beta-1-selektiven Betablockern (100 bis 400 mg/d Metoprolol) und eine Antikoagulation gehören immer mit zum Therapiekonzept. Durch all diese Maßnahmen konnte die Sterblichkeit von früher 90% auf heute 10 bis 30% gesenkt werden.

Myxödemkoma (hypothyreotes Koma)

Das Myxödem als Komplikation einer Hypothyreose ist noch seltener als die thyreotoxische Krise. Hier wurden bundesweit zwischen 2000 und 2014 nur zwischen 58 und 126 Fälle jährlich stationär behandelt, wobei auch hier von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen ist. Unspezifische Faktoren und Allgemeinerkrankungen spielen dabei eine wichtige auslösende Rolle. Dazu gehören z. B. Infektionen, Schlaganfälle, Hypothermie, Drogen, Anästhesie, Sedativa, Traumata, Hypoglykämien, Hypoxämie und Elektrolytentgleisungen. Charakteristisch ist die Symptomtrias von Hypothermie, CO₂-Narkose und Bradykardie. Anders als der Name vermuten lässt, ist ein Koma aber kein obligater Bestandteil. Lebensbedrohlich wird das Myxödemkoma

durch ein kardiales Myxödem mit Kardiomyopathie, Perikarderguss, Rhythmusstörungen und kardiogenem Schock – außerdem drohen hyperkapnisches Atemversagen, schwere Hyponatriämie und Blutungskomplikationen.

Multimodale Behandlung auf der Intensivstation

Auch das Myxödemkoma ist ein intensivpflichtiges Krankheitsbild, das multimodal behandelt werden muss. Unverzichtbar ist dabei die Substitution von Schilddrüsenhormon, die aufgrund des intestinalen Myxödems (mit intestinaler Motilitätsstörung) zu Beginn intravenös erfolgen sollte (Bolus von 300 bis 500 µg LT₄ – dann 50 bis 100 µg über 24 Stunden). Nach einigen

Tagen kann dann auf eine orale Substitution umgestellt werden. In einigen Fällen ist eine Beatmung notwendig, bei Hypothermie auch eine Erwärmung mit erwärmten Infusionslösungen oder erwärmter Beatmungsluft. Eine Hyponatriämie muss vorsichtig ausgeglichen werden.

Auch die Prognose des Myxödemkomas ist ernst – die Letalität liegt auch heute noch bei 20–25%. Eine frühe Diagnosestellung und ein rechtzeitiger Therapiebeginn sind hier lebensrettend.

Quelle: Dr. Johannes W. Dietrich; *Der Nuklearmediziner* (2016); 39: 124–131.



Schilddrüse 2017

12. – 14. Okt. 2017
Henning-Symposium Heidelberg

Save the Date
Online-Anmeldung ab Mai 2017 unter:
www.infoline-schilddruese.de

SCHILDDRÜSE 2017

HENNING-Symposium

23. Konferenz über die menschliche Schilddrüse

Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

unter Beteiligung der
Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

der
Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie – CAEK – der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

und der
Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

in Zusammenarbeit mit
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

mit Gelegenheit zur Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse.
Hörsaal der Chemischen Institute der Universität Heidelberg
Präsident: Herr Professor Peter Goretzki, Neuss

Die Veranstaltung wird voraussichtlich mit 21 CME-Punkten zertifiziert (Do-Sa)



Bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse auf Vitamin B₁₂ achten

Die unspezifischen Symptome und potenziell ersten Folgen eines Vitamin-B₁₂- Mangels lassen ein Screening bei Risikopersonen sinnvoll erscheinen. US-amerikanische Forscher gingen in einer Literaturrecherche der Frage nach, ob Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise dazugehören. Vitamin B₁₂ findet man vor allem in tierischen Lebensmitteln wie Fleisch, Fisch, Geflügel, Eiern und Milchprodukten. Menschen mit überwiegend vegetarischer oder veganer Ernährung sind daher durch einen Mangel gefährdet. Für die Aufnahme aus dem Dünndarm ist der von den Belegzellen des Magens gebildete Intrinsic-Faktor erforderlich. Patienten mit atrophischer Gastritis, Ältere, langdauernde PPI-Therapie oder Helicobacter-pylori-Infektion stellen somit weitere Risikogruppen dar. Klassische Manifestationen des B₁₂- Mangels sind Glossitis, megaloblastische Anämie und Myelin-Deformierung. Symptome sind u.a. Myelo-

pathie, Neuropathie, Gedächtnisstörungen, Depressionen und Demenz, die bei ausbleibender Behandlung auch irreversibel sein können. Einige der Symptome findet man ähnlich auch bei der Hypothyreose, sodass diese einen Vitamin-B₁₂-Mangel maskieren könnte. Im Rahmen ihrer Literaturrecherche werteten Aryn B. Collins et al. aus Greenville, USA, insgesamt sechs Studien aus, die sich mit der Prävalenz des Vitamin-B₁₂-Mangels bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen beschäftigten.

Kein generelles B₁₂-Screening bei Hypothyreose

In drei Studien aus Indien, der Türkei und Pakistan zeigten sich bei Patienten mit Hypothyreose sehr unterschiedliche Prävalenzen des B₁₂-Mangels (10%; 18,6% und 40,5%) bei ebenfalls unterschiedlichen Schwellenwerten. Da dies überwiegend mit den Ernährungsgewohnheiten der untersuchten Bevölkerungsgruppen korrelierte,

kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Hypothyreose allein kein generelles Screening rechtfertigt.

Vitamin B₁₂ bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse im Auge behalten

Anders als bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (AITD) wie Hashimoto-Thyreoiditis oder M. Basedow. Auch hier waren die ermittelten Prävalenzen des B₁₂-Mangels in drei Studien sehr unterschiedlich (6,3%; 28% und 55,5%). Da die AITD aber mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie perniziöser Anämie und atrophischer Gastritis assoziiert sind, empfehlen die Autoren bei diesen Patienten ein Screening auf B₁₂-Mangel bei Diagnosestellung und regelmäßig im weiteren Verlauf.

Quelle: Aryn B. Collins et al.; Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction; Asia Pac J Clin Nutr (2016); 25(2): 221–226.

Impressum

Herausgeber:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Abteilung Henning Schilddrüse
Potsdamer Str. 8, 10785 Berlin



Verantwortl. i. S. d. P.:
Brigitte Knopp, Gerlinde Uslu
Sanofi

Text/Redaktion:
Maria Weiss, Berlin

Entwurf und Satz:
Klein & Halm, Berlin

Druck:
Harfe Verlag und Druckerei GmbH,
07422 Bad Blankenburg

Zitierte Aussagen oder namentlich gekennzeichnete Artikel können Einzelmeinungen widerspiegeln, die nicht mit der Auffassung der Redaktion übereinstimmen müssen.

Sonderdrucke – kostenlos zu bestellen

Hier können Sie als THY-Leser unter dem Motto „Henning informiert“ wieder kostenlos aktuelle Sonderdrucke unter medinfo.de@sanofi.com oder per Fax 0180 2222011* bestellen:

1. Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen im Kindes- und Jugendalter sind zwar selten – die Auswirkungen eines Hormonmangels können aber Entwicklung und Wachstum empfindlich beeinträchtigen. Die Abgrenzung einer behandlungsbedürftigen Funktionsstörung von Normvarianten der Laborwerte ist nicht immer einfach, und auch die Durchführung und Kontrolle der Therapie kann eine Herausforderung darstellen. Der Experte für experimentelle pädiatrische Endokrinologie Prof. Heiko Krude von der Berliner Charité bietet im Rahmen einer CME-zertifizierten Fortbildung einen umfassenden Überblick über die Differenzialdiagnose erhöhter TSH-Werte, Diagnostik und Therapie von Hashimoto-Thyreoiditis und M. Basedow sowie die Abklärung von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter.

Quelle: H Krude; Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter; Monatsschr Kinderheilkd (2015); 163: 601–615.

2. Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Eine repräsentative Expertengruppe unter der Federführung von Prof. Dr. Markus Dietlein vom Universitätsklinikum Köln hat im informellen Konsens eine Verfahrensweisung zur Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom zusammengetragen. Diese S1-Leitlinie ergänzt die S2-Leitlinie zur operativen Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. Es werden u. a. Handlungskorridore zur Indikationsstellung für die Radiojodablation bei kleinen papillären und nicht invasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen, zur Bemessung der notwendigen ¹³¹I-Aktivität und der endogenen oder exogenen TSH-Stimulation in der Nachsorge vorgestellt.

Quelle: M Dietlein et al.; Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom – Verfahrensanleitung Version 4; Nuklearmedizin (2016); 55: 77–89.

3. Nicht-toxische Struma – L-Thyroxin Henning® behebt den Mangel

Anhand der Kasuistik eines 36-jährigen Patienten mit einer euthyreoten Struma nodosa links stellt Dr. Heiner Pasch die differenzialdiagnostischen Schritte und die damit verbundenen Abrechnungsmöglichkeiten in der Hausarztpraxis vor. Dabei wird auch auf mögliche Fallstricke hingewiesen, die zu Problemen mit den Kassen führen könnten.

Quelle: Pasch H; Nicht-toxische Struma – L-Thyroxin Henning® behebt den Mangel; Arzt & Wirtschaft (2016); 6.

*0,06 €/Anruf dt. Festnetz; Mobilfunkpreise max. 0,42 €/min.

