

SCHILDDRÜSE & MEDIKAMENTE

Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Leitha

DAS THEMA

- Seit Jahren bekannt und geklärt ...
- Seit Jahren bekannt und immer wieder geklärt ...
- Vermutet aber ungeklärt ...
- und der große Rest ...

John's Wort

Arzneipflanze des Jahres 2015



Beim Zerreiben der Knospen tritt Hypericin aus
(„Blut des heiligen Johannes“)



PHENYTOIN

- LABOR (meist)
 - fT3, TSH: normal
 - fT4: -60%
 - Konventioneller Assay (1:5 Verdünnung): fT4 erniedrigt
 - (Ultrafiltration): fT4 konstant
- *DIREKTE KOMPETITION UM SERUMPROTEIN*
 - *fraglich bei konventionellen Spiegel*
- *p450 ENZYM INDUKTION – KATABOLISMUS*
- VERMEHRTE HARNAUSSCHEIDUNG VON fT4
- *DIREKTE WIRKUNG AUF ZELLAUFNAHME ?*
- *DIREKTE WIRKUNG REGELKREIS ?*
 - *vermindert TSH Respons im TRH-Test*

Finucane JF, Griffiths RS Effect of phenytoin therapy on thyroid function. Br. J. clin. Pharmac. (1976), 3, 1041-1044

Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. **A paradox resolved**. JAMA. 1996 May 15;275(19):1495-8.

Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text 10th edition 2013

Sherifa Ahmed Hamed (2015) The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications, Expert Review of Clinical Pharmacology, 8:6, 741-750



MEDIKAMENTÖSER EINFLUSS

- **Laborbestimmung**
- **Regelkreis**
- **intrathyroidale Funktionsstörung**
- **extrathyreoidale Interferenz**
- **Immunmodulation**
- **Grunderkrankung**



LABOR-BINDUNGSPROTEINE

Plasmaprotein	T4 (%)	T3 (%)
Albumin	4	33
Transthyretin	18	27
Thyroxin-bindendes Globulin	78	40
Freies Hormon	0,02-0,05	0,1-0,3

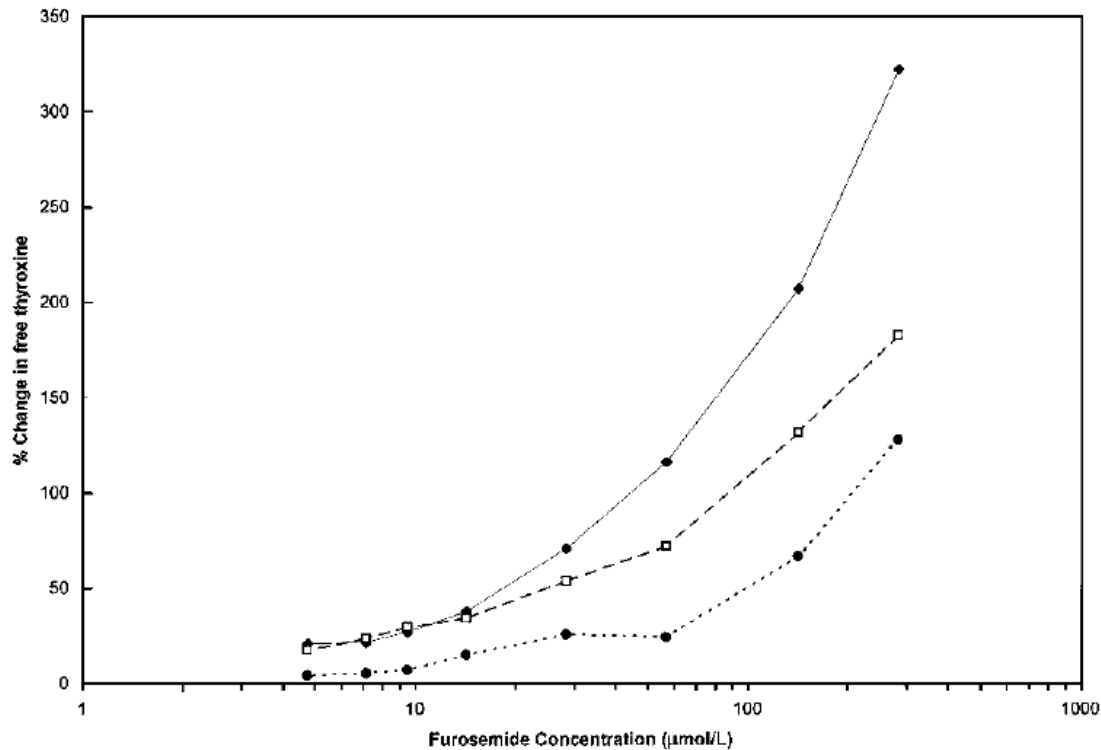


LABOR: HORMONE-BINDUNGSPROTEINE

- **Erhöhung von T3 und T4 durch Zunahme der Transportproteine**
 - Östrogene, SERMs (Raloxifen)
 - Tamoxifen (Antiöstrogen)
 - Opium, Heroin und Amphetamin, Methadon
 - Fluouracil, Mitotan (Zytostatikum NN Karzinome)
 - Nikotinsäure
 - Clofibrat
- **Verminderung von T3 und T4 durch Abnahme der Transportproteine**
 - Kortikosteroide
 - Androgene, anabole Steroide
 - Glukokortikoide, Mineralokotokoide
 - innerhalb von 24h, ab 34 mg Hydrocortison
 - Gonadotropin-suppressive Steroide (früher: Danazol)
- **Veränderungen durch kompetitive Effekte an Transportproteinen (oft passager)**
 - direkt:
 - Salicylate, NSAR: T4 Abfall, fT4 Anstieg
 - Salicylate > 2g/d
 - Salsalate > 1,5- 3 g/d
 - Furosemid: T4 Abfall, fT4 Anstieg (konv. Test)
 - iv. Furosemid > 80 mg/d
 - Phenytoin, Carbamazepine
 - Coumarine ????
 - indirekt:
 - Heparine (inkl LMW): LPL aktiviert, FFS >> fT4 Anstieg initial >100% !



INTENSIVSTATION: MEDIKAMENTÖSE PROBENKONTAMINATION



Unterschiede Verdünnungen

Ortho Vitros: chemiluminescent assay
Abbott AxSYM:
Chiron ACS:180:
microparticle enzyme immunoassay

Fig. 1. Change in free thyroxine measurement (%) vs furosemide concentration ($\mu\text{mol/L}$).

◆, Vitros; □, AxSYM; ●, ACS:180.



REGELKREIS: TRH-TSH-T4/T3 (INTERFERENZEN)

Veränderungen der TSH-Sekretion

- TSH-Anstieg
 - nach Gabe von **Dopamin-Antagonisten**
 - **Organisches Jod**
 - **Hypothermie (Neugeborene)**
 - **Hypoxie in großer Höhe**
- TSH-Abfall
 - nach Gabe
 - **Organische**
 - Ausnahme

Veränderungen der T4/T3

- Antikonvulsiva
- **Barbiturate**
- **Rifampicin**
- **HAART**
- **i.v. Azol-Antimykotika**
- **Grapefruitsaft**
- **Echtes Johanniskraut**
- **Äthanol**

Veränderungen der TSH

- **Propranolol: T3**
- **Glukokortikoide**
- **Jodhaltige Kontrastmittel**
- **Amiodaron**

Schwere systemische Nebenwirkungen

- multifaktoriell

Akute psychiatrische Krankheitsbilder:

- Hyperthyroxinämie („**High-T4 Syndrome**“) 1/3
- TSH nicht supprimiert

INHIBITORS							
Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.							
■ A Strong inhibitor is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.							
■ A Moderate inhibitor is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.							
■ A Weak inhibitor is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.							
FDA preferred ² and acceptable ² inhibitors for in vitro experiments.*							
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7

INDUCERS							
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
broccoli	artemisinin	rifampin ¹	carbamazepine	carbamazepine	dexamethasone	ethanol	HIV Antivirals:
brussel sprouts	carbamazepine		enzalutamide	efavirenz	rifampin	isoniazid	efavirenz
carbamazepine	efavirenz		nevirapine	enzalutamide			nevirapine
char-grilled meat	nevirapine		phenobarbital	norethindrone			barbiturates
insulin	phenobarbital		rifampin	NOT			carbamazepine
methylcholanthrene ¹	phenytoin		secobarbital	pentobarbital			enzalutamide
modafinil	rifampin		St. John's Wort	prednisone			glucocorticoids
nafcillin				rifampicin ¹			modafinil
beta-naphthoflavone ¹				ritonavir			oxcarbazepine
omeprazole ¹				St. John's Wort			phenobarbital ²
rifampin							phenytoin ²
tobacco							pioglitazone
							rifabutin
							rifampin ¹
							St. John's Wort
							troglitazone ¹

midodrine	mibefradil
moclobemide	mifepristone
perphenazine	norflouxacin
promethazine	norflouxetine
ranitidine	starfruit
reduced-haloperidol	telaprevir
ritonavir	voriconazole
ticlopidine	
tripelennamine	

REGELKREIS (TSH)

○ Erniedrigung TSH

- **Dopamin, Levodopa, Bromocriptine**
 - stimuliert über D2 TRH Sekretion (Ratte)
 - senkt über D2 TSH Amplitude in HVL
- **Glucocortikoide**
 - Akutwirkung auf Hypothalamus
 - (> 0,5 mg/d Dexa, 100 mg/d Hydrocortison)
- **Octreotide**
 - SST Rezeptorvermittelte Blockade an HVL
- **Amphetamine, Kokain**
 - Dopamin
- Hohe Dosierung **NSAR**
- **Metformin**
 - nur in Hypothyreose
 - keine T4 Absorptionsstörung
- **Retinoide**
 - multiple Effekte
- Carbamazepine ?
- Calcium-Antagonisten ?

○ Erhöhung TSH

- **Metoclopramide > 1mg/kg**
Domperidon, Haloperidol
 - DA2 Rezeptoren Blocker
- **Amiodarone**
- **Lithium**
- **Beta-Blocker**
- **Opioide**
- **Jod-KM**
- **Jod-Desinfektionsmittel**

○ TSH Wirkungsverstärkung

- **Theophyllin**
 - Blockade der Phosphodiesterase
 - Anstieg intrazelluläres cAMP



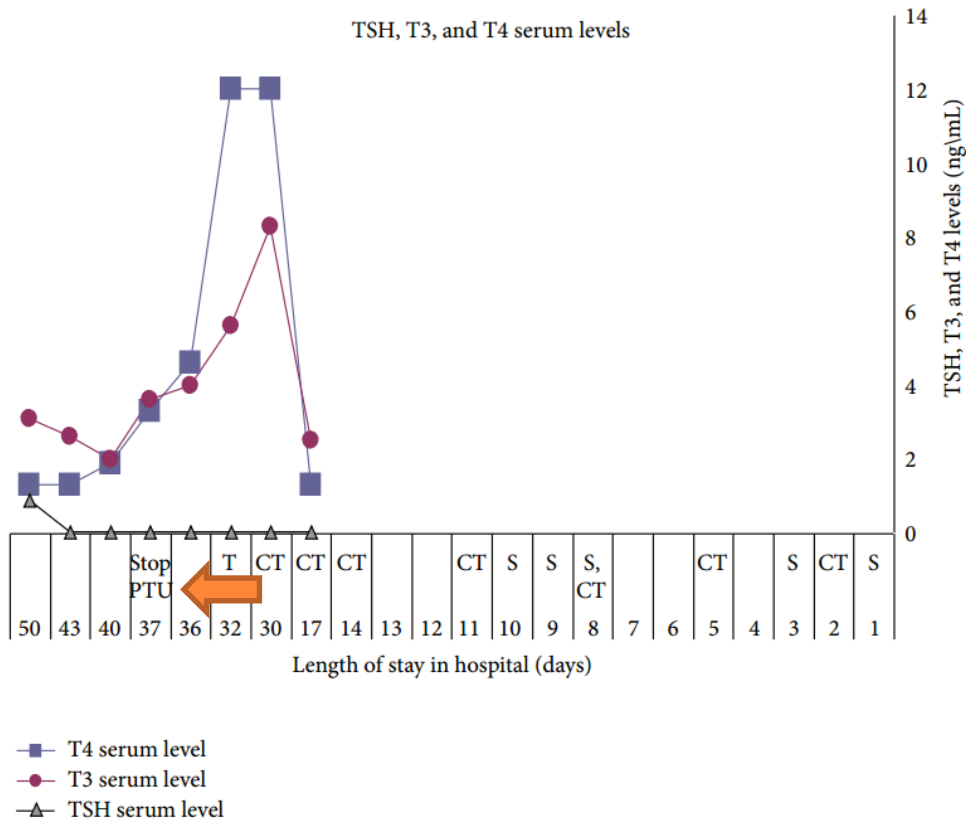
REGELKREIS: TRH-TSH-T4/T3 (T4 ABBAU)

Cytochrome P-450 Induktion

- **Johanniskraut** (St. John's Wort)
- Serotonin Aufnahme Inhibitoren
 - Sertalin
- hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)
 - Efavirenz
 - Nevirapine
 - Ritonavir
- Imatinib (**Gleevec^R**)
- **+20% Bedarf**
 - Rifampin
 - Rifabutin
 - Phenytoin
 - Carbamazepine
 - Phenobarbital
 - Primidone
- **+100% Bedarf**
Cytochrome P-450 Inhibition + Induktion Glucuronidation
 - Ritonavir



JODINDUZIERTE HYPERTHYREOSE



E. Brotfain et al. Iodine-Induced Hyperthyroidism—An Old Clinical Entity That Is Still Relevant to Daily ICU Practice: A Case Report. Case Reports in Endocrinology Volume 2013, Article ID 792745



INTRATHYREOIDALE FUNKTIONSTÖRUNG (HORMONSYNTHESE)

○ JODINATION gestört

- **Monovalente Anionen** (SCN^- , ClO_4^- , NO_3^-)
- **Komplexe Anionen**
 - Monofluorosulfonat, Difluorphosphonat, Fluorborat
- **Minerale**
 - Bromide
 - Fluoride
- **Jod**
 - Wolff-Chaikoff-Effekt
- **Lithium**
- **Ethionamid** (Thionamid; Tuberkulostatikum)

○ TG IODISATION gestört

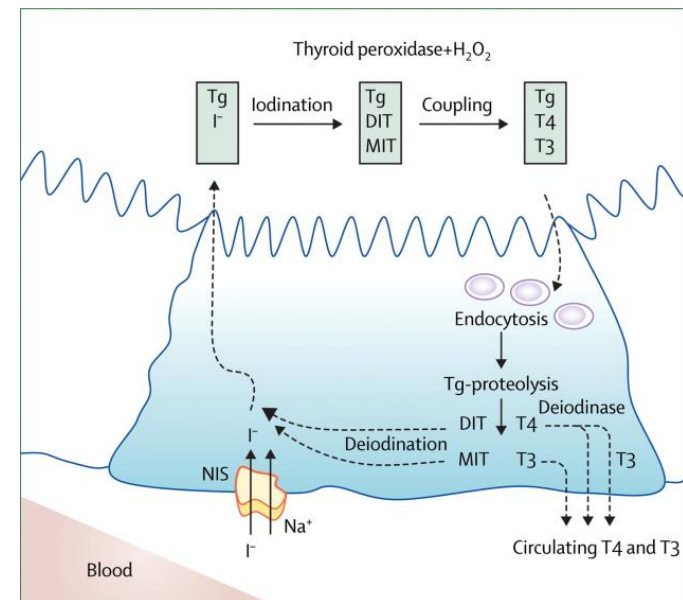
- **PTU, Methimazol, Carbimazol**
- **Sulfonamide** (Azetazolamid, ...)
- **Sulfonylharnstoffe**
- **Phenazone**
- **Amphenidon** (Tranquilizer)
- **Ketokonazol**
- **Thiocyanatgabe** (Natrium-Nitroprussid):
T3- und T4-Verminderungen

○ HORMONSEKRETION gestört

- **Jod**
- **Lithium**

○ UNKLARER MECHANISMUS

- **p-Bromdylamin Mealt** (Antihistaminikum)
- **Phenylbutazone**
- **Interferon**
- **Minocyclin**
als Langzeittherapeutikum: Hypothyreose



INTRA-/ EXTRATHYREOIDALE STÖRUNG (KONVERSIONSSTÖRUNG)

- PTU, Methimazol
- Betablocker
 - Propanolol > 160 mg/d
 - Atenolol
 - Metoprolol
- Corticosteroide
 - > 4 mg/d
- Amiodaron
- Jod-KM (organische Jodverbindungen)
- Clomipramin (Antidepressivum)



EXTRATHYREODALE INTERFERENZ (HORMONAUSSCHIEDUNG)

○ Gesteigerte Deiodierung

Typ I: 5'-Dejodierung (Aktivierung), 5-Dejodierung

Typ II: 5'-Dejodase: Thyroxin zu Trijodthyronin aktiviert

Typ III: 5-Dejodase: Thyroxin und Trijodthyronin inaktiviert

- **Diphenylhydantoin** (Rattenhypophyse!!)
- **Phenobarbital**
- **Rifampicin ?**

○ Hepataler Metabolismus

- **Glucuronidierung**
- **Oxidative Desaminierung/Decarboxilierung**
- **bakterielle Glucuronidasen – enterohepatischer KL**
- Gesteigert
 - **Phenobarbitol**
 - **Phenytoin**
 - **Carbamazepine**
 - **Rifampicin** (T_4 , FT_4 , rT_3 -14%, T_3 + 25%).
 - **TKI**
 - **Imatinib, axitinib, motesanib, vandetanib**
 - **Rexinoide**
- Vermindert
 - **Metformin**



EXTRATHYREODALE INTERFERENZ

GESTÖRTE T4 RESORPTION

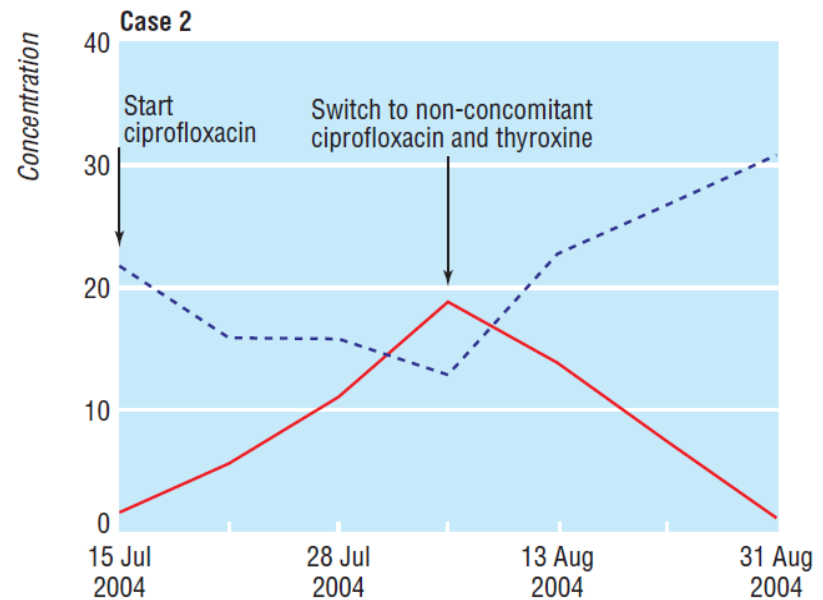
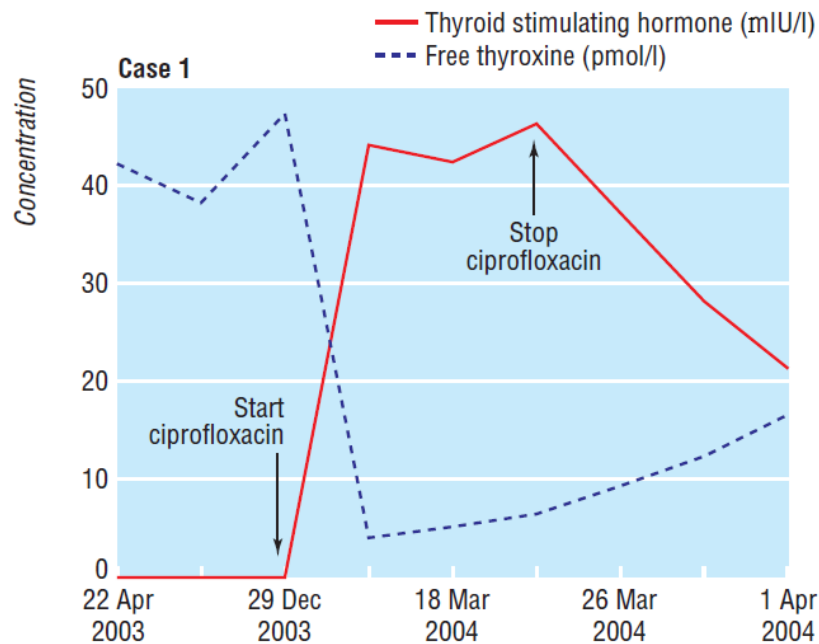
- **Kalzium**
- **Eisensulfat**
- **Phosphatbinder**
- **Gallensäurebinder (Resine, Colestipol)**
 - Resorption
 - enterohepatischer Kreislauf
- **Antazida**
 - Protonenpumpen Inhibitoren
 - **Aluminium** (Sucralfat, Aluminium sodium polystyrene sulfonate)
- **Didanosin** (**Videx^R**, HIV-1)
- **Raloxifene** (**Evista^R**, SERM)
- **Antibiotika**
 - Flouroquinolone (Ciprofloxacin)
 - Grapefruit



EXTRATHYREODALE INTERFERENZ

GESTÖRTE T4 RESORPTION: CIPROFLOXAZIN

Cooper JG et al. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy *BMJ* 2005;330:1002



IMMUNMODULATION: ANTINEOPLASTISCHE MEDIKAMENTE I

- betrifft im Mittel 20-50% der Patienten
- meist Hypothyreose, seltener Hyperthyreose
- klinisch wegen Grunderkrankung maskiert
- Zusätzliche Faktoren
 - Jod KM (!)
 - RTX (immunologische Sensibilisierung)
 - Direkte toxische Effekte auf Schilddrüse
 - lomustine
 - vincristine
 - cisplatin

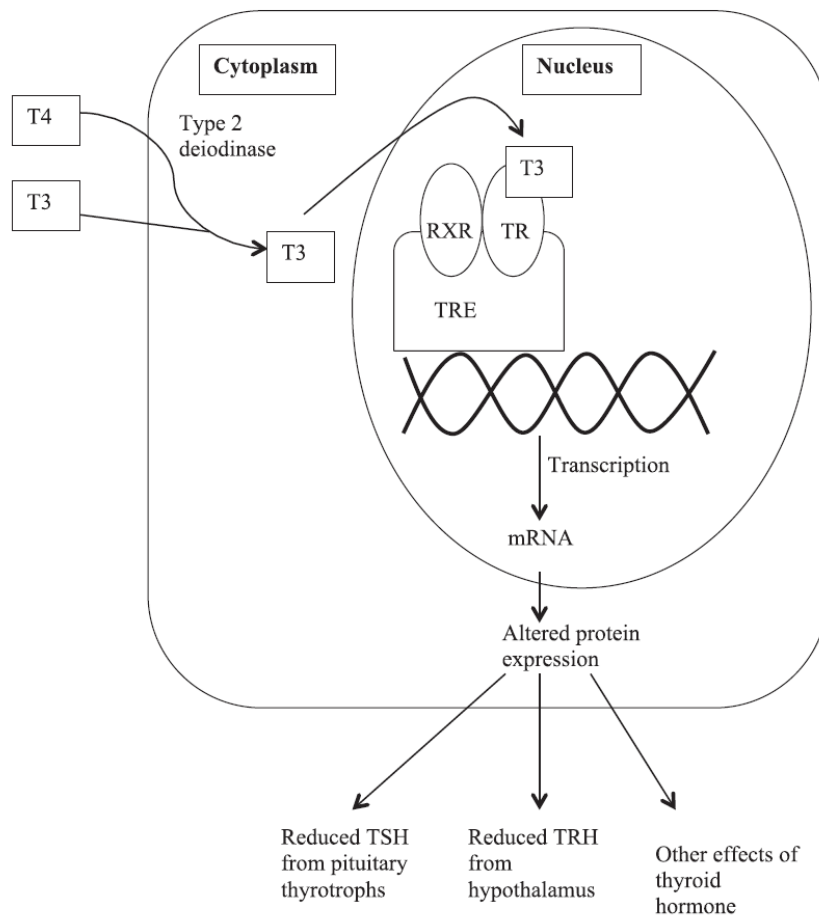


IMMUNMODULATION: ANTINEOPLASTISCHE MEDIKAMENTE II

- **Alemtuzumab** (Lemtrada^R) *MS*
 - Anti-CD52 AK
 - 10 – 30% M. Basedow
 - 6 – 31 Monate
- **Interleukin-2, Thalidomid, Lenalidomid** (Revlimid^R)
Multiples Myelom, Erythema nodosum
 - Stimulation der Autoimmunität
 - 5-50% Hashimoto
 - 1-6 Monate
- **J-131 Tositumab** (Bexxar^R)/ **J-131 mIBG** *NHL, Neuroblastom*
 - **Betastrahlung**
 - **10-60% Hypothyreose**
 - **1 – 6 Jahre nach Therapie**
- **Bexaroten** (Targretin^R)/ *cutanes T-Zell Lymphom*
 - selektiver Agonist des Retinoid X Rezeptors
 - > 90% zentraler Hypothyreose
 - Stunden bis Tage nach Therapiekonzept



INTRAZELLULÄRE HORMONWIRKUNG



TR: T₃ Hormone Receptor
RXR: Retinoid X Receptor
TRE: Thyroid Response Element

IMMUNMODULATION: ANTINEOPLASTISCHE MEDIKAMENTE III

- **TKI** (*Imatinib, Sunitinib, ...*) *CML, GIST, Nierenca, HCC*
 - Aktivierung der Typ 3 (!) Deiodase (**bei substituionspflichtigen Patienten**)
 - 21-100% Hypothyreose (2x T4 Bedarf)
 - < 2 Wochen nach Therapiebeginn
 - Vaskularisierung, direkt toxisch? (**bei SD Gesunden**)
 - 18-85% Hypothyreose (passagere Zerfallshyperthyreose)
 - 4-16 Wochen Sorafenib; 4-94 Wochen Sunitinib
 - **Sorafenib**
 - erhöhtes rhTSH evtl durch verminderte TSH Clearance
- **Denileukin (difitox)** *cutanes T-Zell Lymphome*
 - Zytokinfreisetzung aus intrathyr. Lymphozyten toxisch für Thyreozyten
 - ??? % Thyreoiditis, Hypothyreose
 - 1- 2 Monate nach Therapiebeginn
- **Interferon-alpha** *Hepatitis B/C, Haarzelleukämie, CML, Melanom, Kaposi, Foll Lymphome*
 - autoimmunologisch, immunologische Dysregulation
 - 40% Hep C AutoAK, 1-(15%) Funktionsstörungen
 - AIH, AIT
 - 4-9 Monate nach Therapiebeginn
 - nicht-autoimmunologisch
 - destruktive Thyreoiditis (negativer Scan)
 - Hypothyreose
- **Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4-Receptor-AK** *Melanom*
 - CTLA4-AK; **Ipilimumab** (Yervoy^R), **Tremelimumab**
 - 0-14% Hypophysitis
 - 5-17% zentrale Hypothyreose
 - selten schmerzhaftes Thyreoiditis, Basedow
 - 9-24 Wochen nach Therapiebeginn



AMIODARON



○ Labor:

- Steigerung von
 - T4 +20-40%
 - rT3+ 20%
 - TSH stadienabhängig
- Senkung von
 - T3 -20-25%

○ Wirkungsmechanismen:

- **Ähnliche Struktur** zu SD Hormonen
- 200-mg-Tablette enthält 74,4 mg **Jodid**, 10 % pro Tag freigesetzt und verstoffwechselt
 - (30-100x) Tagesbedarf 150µg
- **Hemmung Typ I Deiodase**: -50% Konversionsrate T4 zu T3
- **Hemmung Typ II Deiodase**: (HVL) TSH Anstieg 1-3 Monate
- T4- und rT3- **Clearance**: -20-25%
- Verminderte (hepatische) **Gewebtaufnahme** von T3 und T4
- Verminderung der **Rezeptorbindung** von T3
- direkte **zytotoxische** Wirkung
- Metabolit Desethylaminodarone **kompetitiver Antagonist** des T3 in Herzmuskelzelle

○ Lange Speicherung im Organismus

- **Lipophilie**: t $\frac{1}{2}$ 40-60d



AMIODARON

○ Folgeerkrankungen

- **in 14-18% aller Langzeitbehandelten**
Low dose 150-33 mg/die nur 3,7%
- amiodaroninduzierten Hypothyreose (AIH)
 - 5-15%
 - multifaktorielle Ursachen (Wolff-Chaikoff)
- amiodaroninduzierten Hyperthyreose (AIT)
 - 2-12%
 - Typ I
 - Jodbelastung + Autonomie, + Scan
 - Typ II
 - Autoimmunprozess
 - Mischformen



PSYCHOPHARMAKA

SD Funktionsstörung < > Psychiatrische Erkrankung

- **Lithium**
 - -40% Struma, -20% manifeste Hypothyreose
 - Lithiumanreicherung in SD - Verarmung der Schilddrüse an Jod - Struma - Hypothyreose
 - gestörte Jodfreisetzung -Struma
 - Autoimmunthyreopathien
 - gestörte Hormonbildung, -freisetzung
- **Neuroleptika (Phenothiazine)**
 - intrazellulärer Jodstoffwechsel/Deiodase
 - Autoimmunthyreopathie
 - -TSH auf TRH
- **Atypische Neuroleptika**
 - zentrale Dopaminrezeptorblockade
 - vermehrter Lebermetabolismus
 - vermehrte Dejodaseaktivität
- **Carbamazepin, Phenytoin (Antiepileptikum)**
 - Cytochrom-P450 Induktion (>T3/4 Abbau)
- **Trizyklische Antidepressiva**
 - intrazellulärer Jodstoffwechsel/Deiodase
 - Noradrenerge/Serotonerge Wirkung



JODKONTRASTMITTEL

Ursachen

- Jodüberschuss:
 - trijodierte, nierengängige RöKM: 15-100 g Gesamtjod
 - relevant nur freies Jod durch
 - herstellungsbedingtes freies anorganisches Jod (auch bei nichtionischen KM !)
 - intravital abgespaltenes Jod – Elimination
 - Renal = GFR = 90%/24h
 - Faecal = 1-2%/ 6d

Tabelle 1
Freies, anorganisches Jodid in ionischen Röntgenkontrastmitteln

Kontrastmittel		Freies anorganisches Jodid µg/ml	Freies anorganisches Jodid % Gesamtjod	Gesamtjod mg/ml
Handelsname	Wirkstoff			
Angiografin	0,65 g Megluminamidotrizoat	9,36 ± 0,18	0,03	306
Conray EV	0,24 g Meglumin- 0,36 g Natrium-Iotalamat	19,01 ± 0,08	0,06	328
Conray FL	0,24 g Megluminotalamat	14,12 ± 0,23	0,12	113
Conray FL36	0,36 g Megluminotalamat	15,78 ± 0,06	0,09	170
Conray 30	0,30 g Megluminotalamat	20,28 ± 0,11	0,14	141
Conray 60	0,60 g Megluminotalamat	36,17 ± 0,37	0,13	282
Conray 70	0,71 g Meglumin- 0,629 g Natrium-Iotalamat	5,35 ± 0,07	0,01	410
Hexabrix 320	0,393 Meglumin- 0,196 g Natrium-Ioxaglat	17,83 ± 0,27	0,06	320
Telebrix Gastro	0,660 g Megluminioxitalamat	32,40 ± 0,56	0,11	300

Tabelle 2
Freies, anorganisches Jodid in nichtionischen Röntgenkontrastmitteln

Kontrastmittel		Freies anorganisches Jodid µg/ml	Freies anorganisches Jodid % Gesamtjod	Gesamtjod mg/ml
Handelsname	Wirkstoff			
Imeron 300	0,612 g Iomeprol	2,32 ± 0,33	0,008	300
Isovist 300	0,641 g Iotrolan	17,02 ± 0,37	0,06	300
Omnipaque 240	0,518 g Iohexol	8,27 ± 0,08	0,03	240
Omnipaque 300	0,647 g Iohexol	10,82 ± 0,37	0,04	300
Omnipaque 350	0,755 g Iohexol	15,19 ± 0,07	0,04	350
Optiray 240	0,509 Ioversol	30,16 ± 0,16	0,13	240
Optiray 300	0,509 g Ioversol	23,29 ± 0,12	0,08	300
Optiray 320	0,509 g Ioversol	15,21 ± 0,05	0,05	320
Optiray 350	0,509 g Ioversol	6,99 ± 0,16	0,02	350
Solutrast 300	0,408 g Iopamidol	0,50 ± 0,001	0,002	300
Ultravist 240	0,499 Iopromid	2,45 ± 0,04	0,01	240
Ultravist 300	0,623 g Iopromid	2,33 ± 0,01	0,008	300
Ultravist 370	0,769 g Iopromid	3,39 ± 0,07	0,009	370

JODKONTRASTMITTEL

○ Mechanismen

- Jodüberschuss – Wolff-Chaikoff (TPO – Blockade)
- Inhibition von Typ I & II 5'-Deiodase – Konversionshemmung – Senkung von T3/T4
- Senken hepatale T4-Aufnahme
- Blockieren Rezeptorbindung von T3
- TSH zuerst Abfall dann Anstieg (Gesunde: 18% pts 3-5d (-6,4 mIU/L))
- geringer Anstieg fT3, fT4 innerhalb der Normalwerte

○ Folgen

- Jodversorgung (Harn > 100µg/l): eher Hypothyreose 2-3 Wo
- Jodversorgung (Harn > 100µg/l): meist Hyperthyreose Monate klinisch bis zu 2 Wo danach



TAKE HOME

- Multiple **Interferenzen**,
viele aber ohne klinische Folgen
- **Cave:** Patienten **unter T4 Substitution**
verhalten sich **anders** als SD-Gesunde
- Neben den alten Bekannten (KM, Amiodaron, ...)
heute zusätzlich
onkologische/immunologische Therapieschemata
- **SD Basisabklärung vor Therapiebeginn**
mit potentiell interferierender Therapie

