

# **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

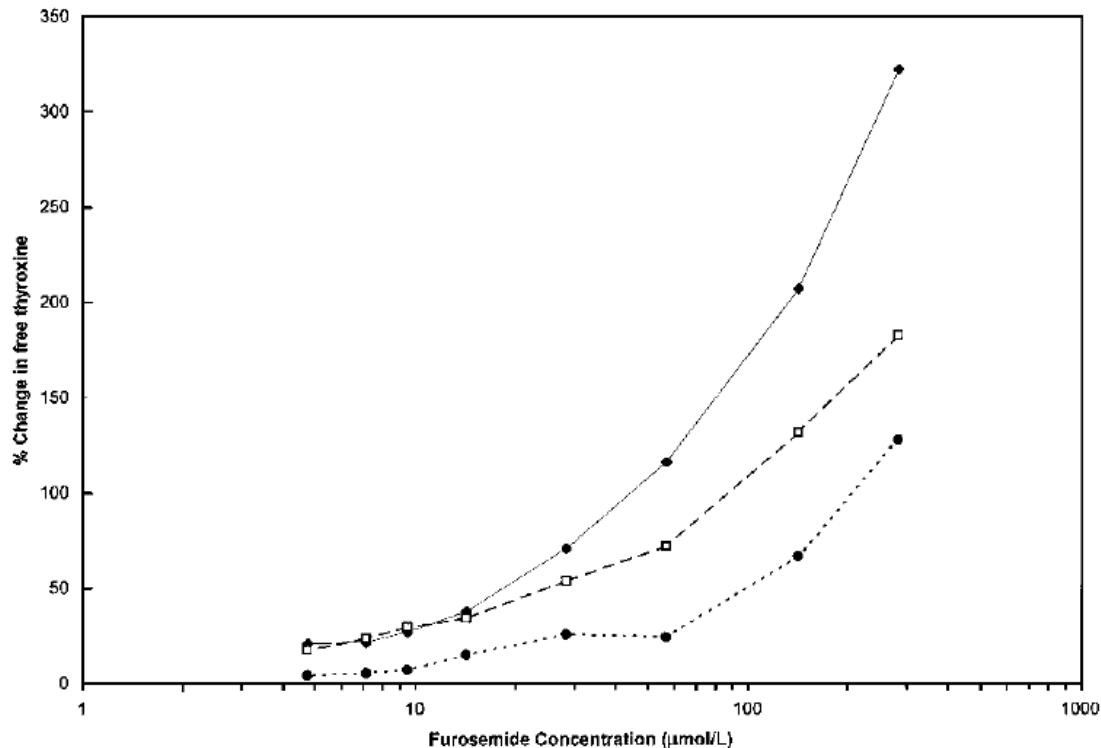


# LABOR: HORMONE-BINDUNGSPROTEINE

- **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.							
■ <b>A Strong inhibitor</b> is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.							
■ <b>A Moderate inhibitor</b> is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.							
■ <b>A Weak inhibitor</b> 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 <sup>2</sup> and acceptable <sup>2</sup> 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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	phenytoin		secobarbital	pentobarbital			enzalutamide
modafinil	rifampin		St. John's Wort	prednisone			glucocorticoids
nafcillin				rifampicin <sup>1</sup>			modafinil
beta-naphthoflavone <sup>1</sup>				ritonavir			oxcarbazepine
omeprazole <sup>1</sup>				St. John's Wort			phenobarbital <sup>2</sup>
rifampin							phenytoin <sup>2</sup>
tobacco							pioglitazone
							rifabutin
							rifampin <sup>1</sup>
							St. John's Wort
							troglitazone <sup>1</sup>

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

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



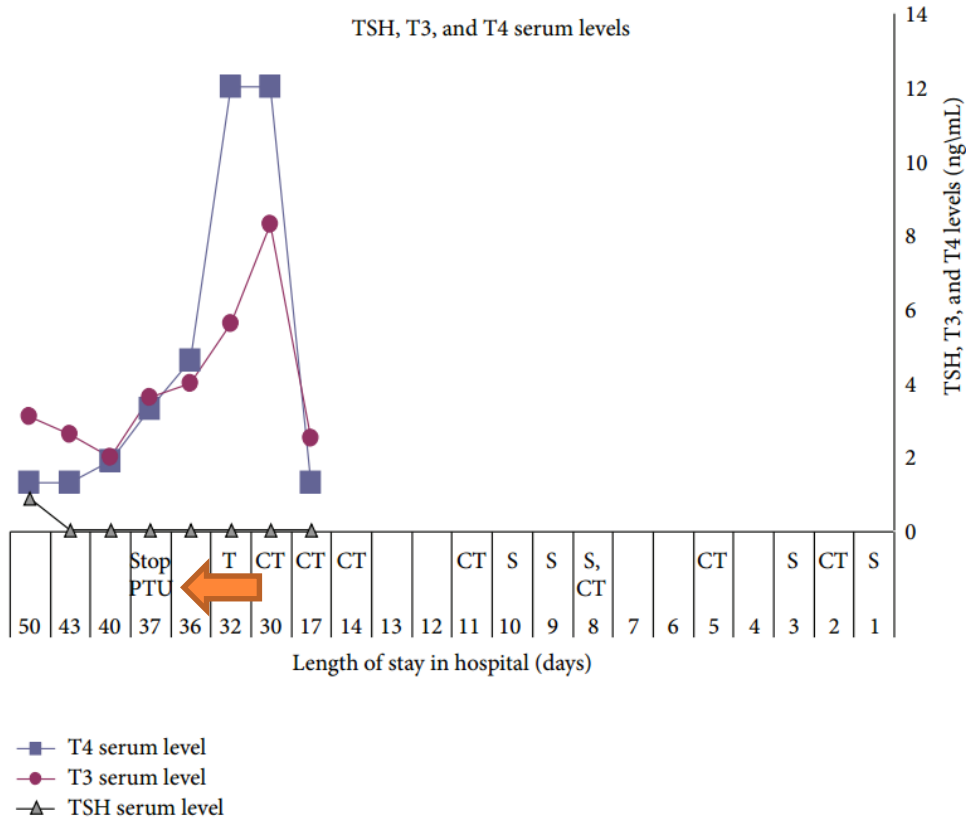
# REGELKREIS: TRH-TSH-T4/T3 (T4 ABBAU)

## Cytochrome P-450 Induktion

- **Johanniskraut** (St. John's Wort)
- Serotonin Aufnahme Inhibitoren
  - Sertalin
- hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)
  - Efavirenz
  - Nevirapine
  - Ritonavir
- Imatinib (**Gleevec<sup>R</sup>**)
- **+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** ( $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ )
- **Komplexe Anionen**
  - Monofluorsulfonat, Difluorphosphonat, Fluorborat
- **Minerale**
  - Bromide
  - Fluoride
- **Jod**
  - Wolff-Chaikoff-Effekt
- **Lithium**
- **Ethionamid** (Thionamid; Tuberkulostatikum)

## ○ TG IODISATION gestört

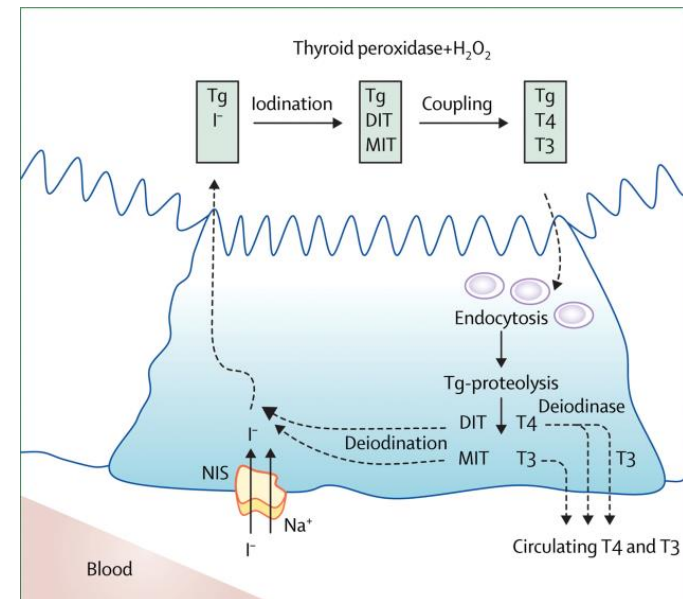
- **PTU, Methimazol, Carbimazol**
- **Sulfonamide** (Azetazolamid, ...)
- **Sulfonylharnstoffe**
- **Phenazone**
- **Amphenidon** (Tranquilizer)
- **Ketokonazol**
- **Thiocyanatgabe** (Natrium-Nitroprussid):  
T3- und T4-Verminderungen

## ○ HORMONSEKRETION gestört

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

## ○ UNKLARER MECHANISMUS

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



# INTRA-/ EXTRATHYREOIDALE STÖRUNG (KONVERSIONSSTÖRUNG)

- PTU, Methimazol
- Betablocker
  - Propranolol > 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
  - **Phenobarbital**
  - **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

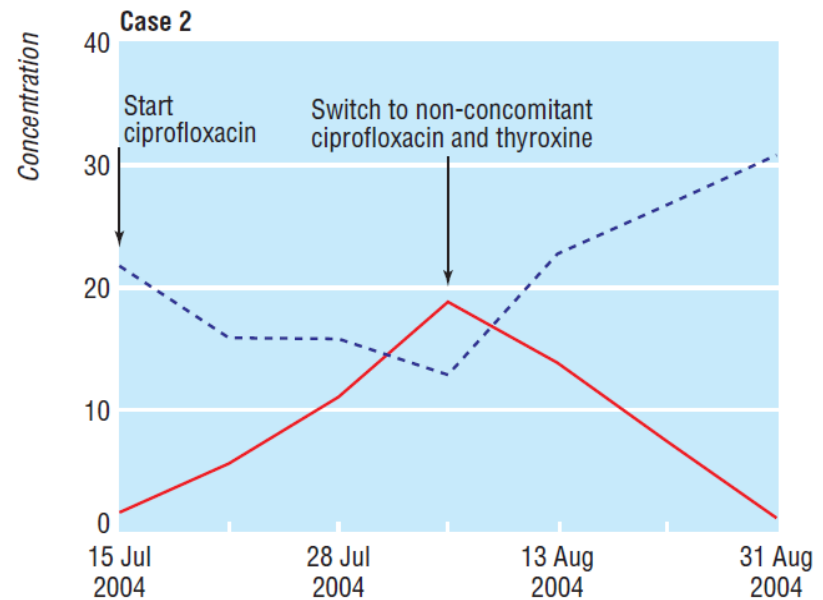
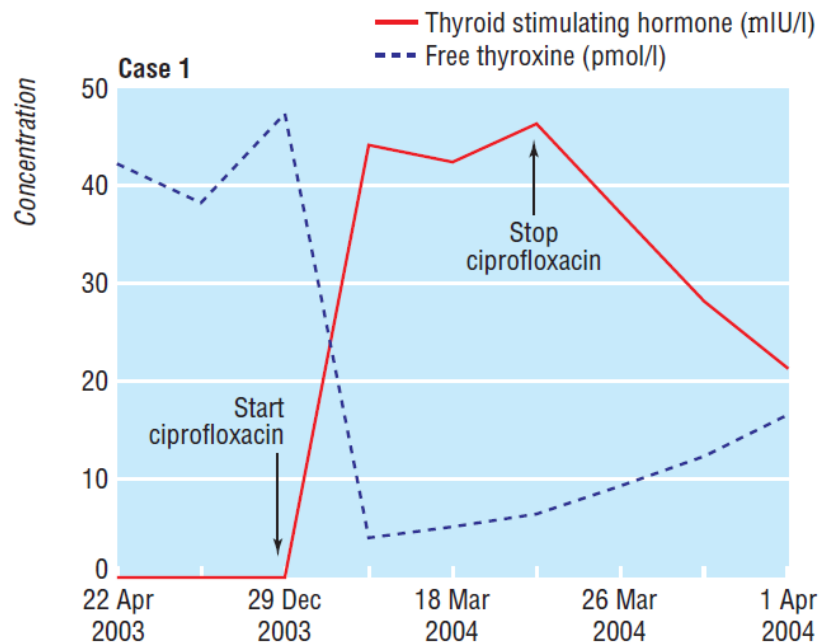
- **Kalzium**
- **Eisensulfat**
- **Phosphatbinder**
- **Gallensäurebinder (Resine, Colestipol)**
  - Resorption
  - enterohepatischer Kreislauf
- **Antazida**
  - Protonenpumpen Inhibitoren
  - **Aluminium** (Sucralfat, Aluminium sodium polystyrene sulfonate)
- **Didanosin** (**Videx<sup>R</sup>**, HIV-1)
- **Raloxifene** (**Evista<sup>R</sup>**, 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

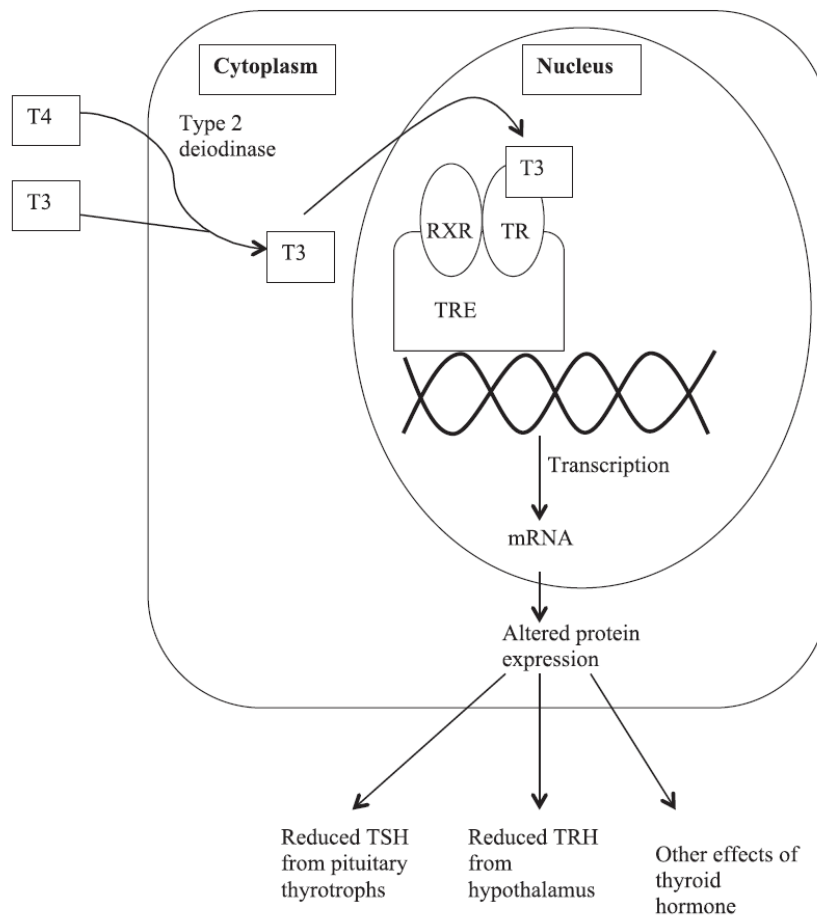


# IMMUNMODULATION: ANTINEOPLASTISCHE MEDIKAMENTE II

- **Alemtuzumab** (Lemtrada<sup>R</sup>) *MS*
  - Anti-CD52 AK
  - 10 – 30% M. Basedow
  - 6 – 31 Monate
- **Interleukin-2, Thalidomid, Lenalidomid** (Revlimid<sup>R</sup>)  
*Multiples Myelom, Erythema nodosum*
  - Stimulation der Autoimmunität
  - 5-50% Hashimoto
  - 1-6 Monate
- **J-131 Tositumab** (Bexxar<sup>R</sup>)/ **J-131 mIBG** *NHL, Neuroblastom*
  - **Betastrahlung**
  - **10-60% Hypothyreose**
  - **1 – 6 Jahre nach Therapie**
- **Bexaroten** (Targretin<sup>R</sup>)/ *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<sup>R</sup>), **Tremelimumab**
  - 0-14% Hypophysitis
  - 5-17% zentrale Hypothyreose
  - selten schmerzhafte Thyroiditis, 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

