



# 6. Endokrinologisch – Nuklearmedizinisches Symposium

Diagnostische Probleme bei Schilddrüsenerkrankungen

## Schilddrüsenhormonsubstitution Vorgehen und follow-up

N. Tiling



## Physiologie der Schilddrüsenhormone

- Regelkreislauf
- Hormonsynthese, Hormontransport
- Rezeptoraktivierung
- Hormonwirkung

## Substitutionstherapie

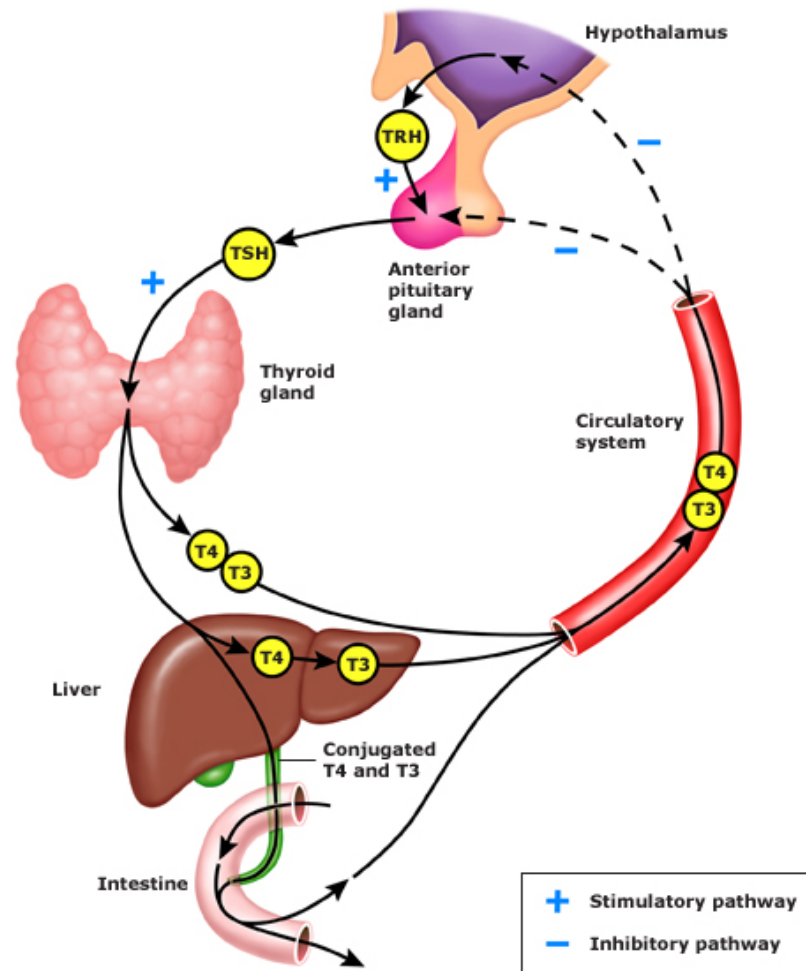
- Prinzipien
- Präparate und Pharmakokinetik
- Zielwerte

## Kontrolle

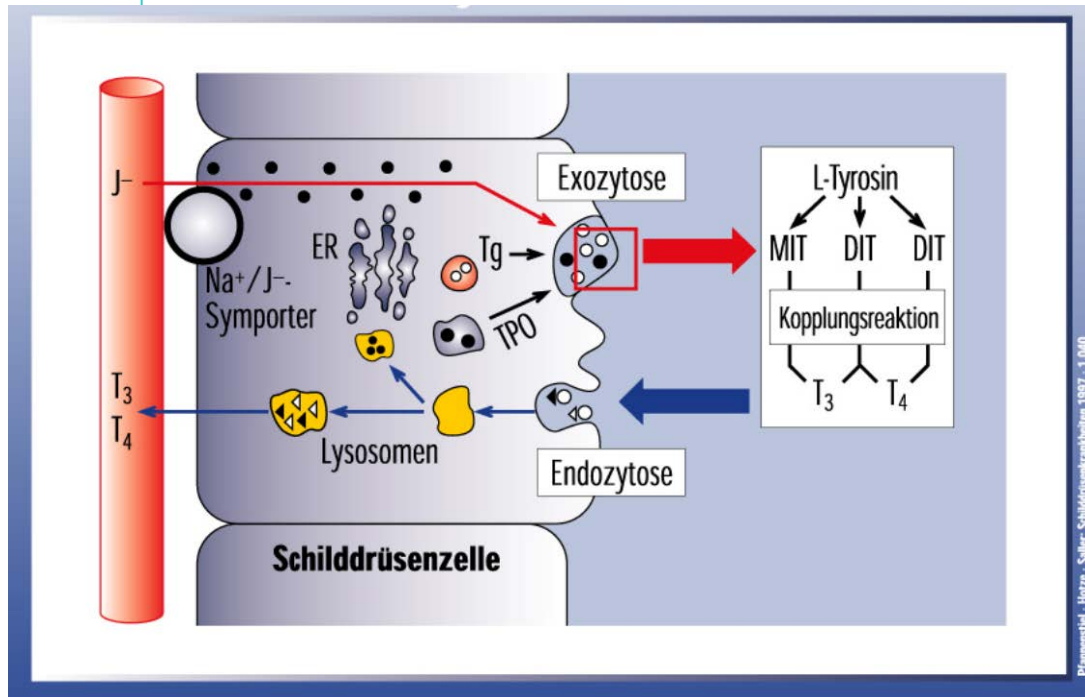
- Laborverfahren
- Intervalle

## Sondersituationen

- Schwangerschaft, älterer Patient
- Medikamente, SD-Ca



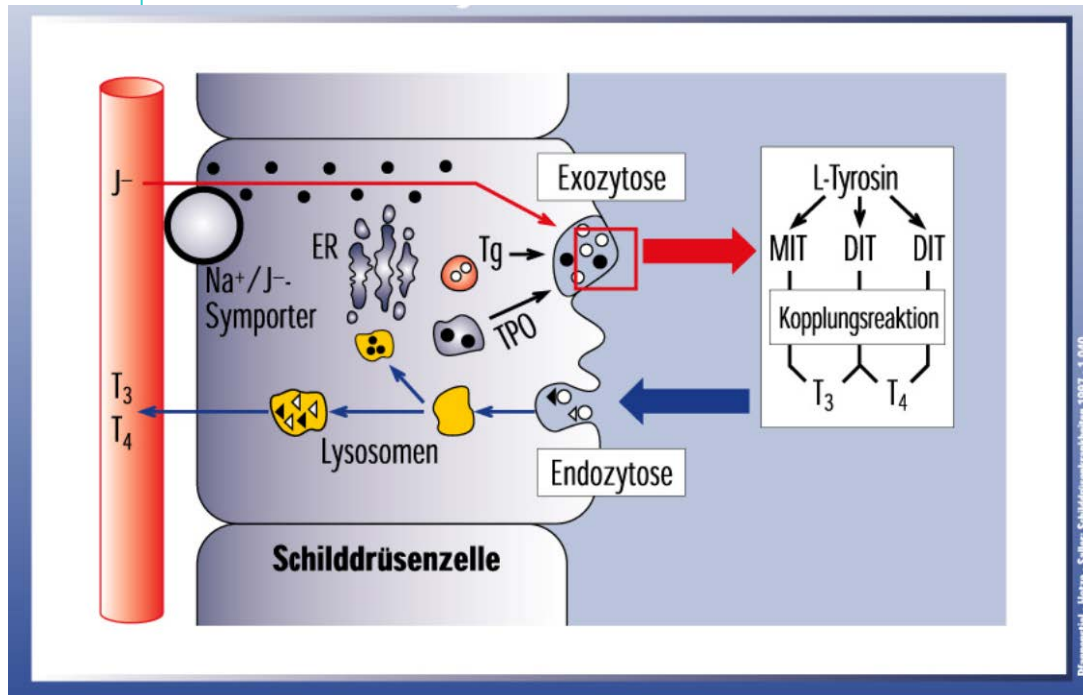
## Thyreoidale Synthese und Sekretion von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) TSH-abhängig



Pfannenstiel et. al 1994

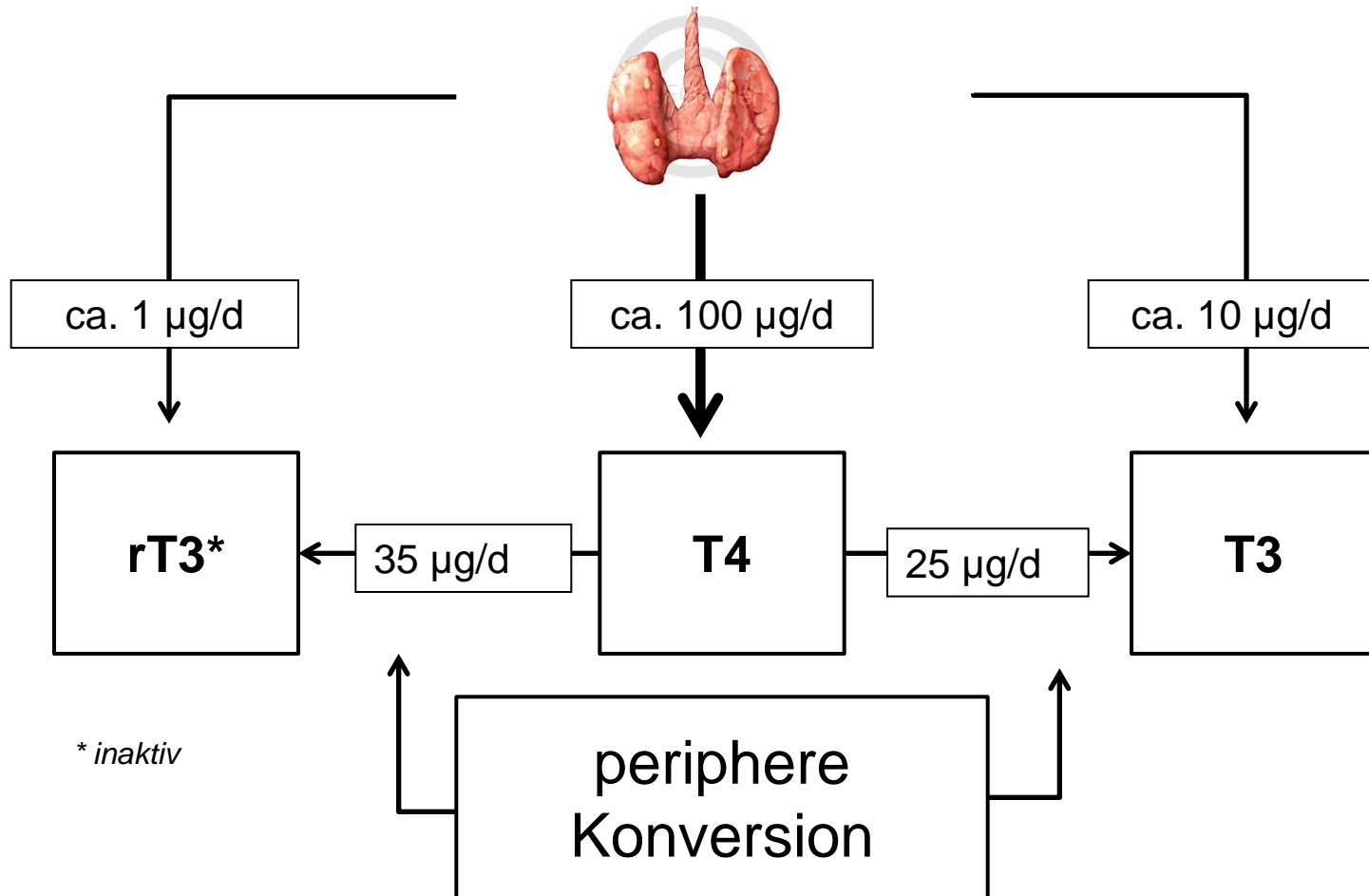
- Jodidtransport gegen Konzentrationsgefälle (NIS) (Jodination)
- Exozytose TG u. TPO (ER → apikale M.)
- →apikale Zellmembran  
→oxidiert ( $H_2O_2$ ), zu elementarem Jod durch Peroxidase (Iodisation)
- Einbau in Tyrosinreste des Thyroglobulin (katalysiert durch TPO) - Iodierung
- → Zwischenprodukte Monoiodtyrosin (MIT) und Diiodtyrosin (DIT)
- TPO katalysiert Kopplungsreaktion
- Speicherung  $T_3$  und  $T_4$  an Tg gebunden (Follikellumen)

## Thyreoidale Synthese und Sekretion von Thyroxin (T<sub>4</sub>) und Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) TSH-abhängig



- Endozytose TSH-gesteuert
- Kolloidanteile verbinden sich mit Lysosomen → Phagolysosomen
- Enzymatische Spaltung TG-Moleküle → Freisetzung T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>
- Abgabe über Basalmembran ins Blut
- Jod und Jodthyrosinmoleküle erneut in intrathyreoidalen Kreislauf

*Pfannenstiel et. al 1994*





T4 99,9% gebunden,  
0,03% frei

TBG > Transthyretin > Albumin

TBG:T4 1:1

HWZ T4 5-8 d

TBG erhöht

Gravidität/E2

Hunger

akute Hepatitis, komp Leberz.

genetisch

TBG erniedrigt

Androgene/GC

dekomp. Leberzirrhose

nephrotisches Syndrom

Akromegalie



T3

99,9% gebunden  
0,3% frei (10x↑)

TBG > Albumin  
Affinität 10-20x niedriger

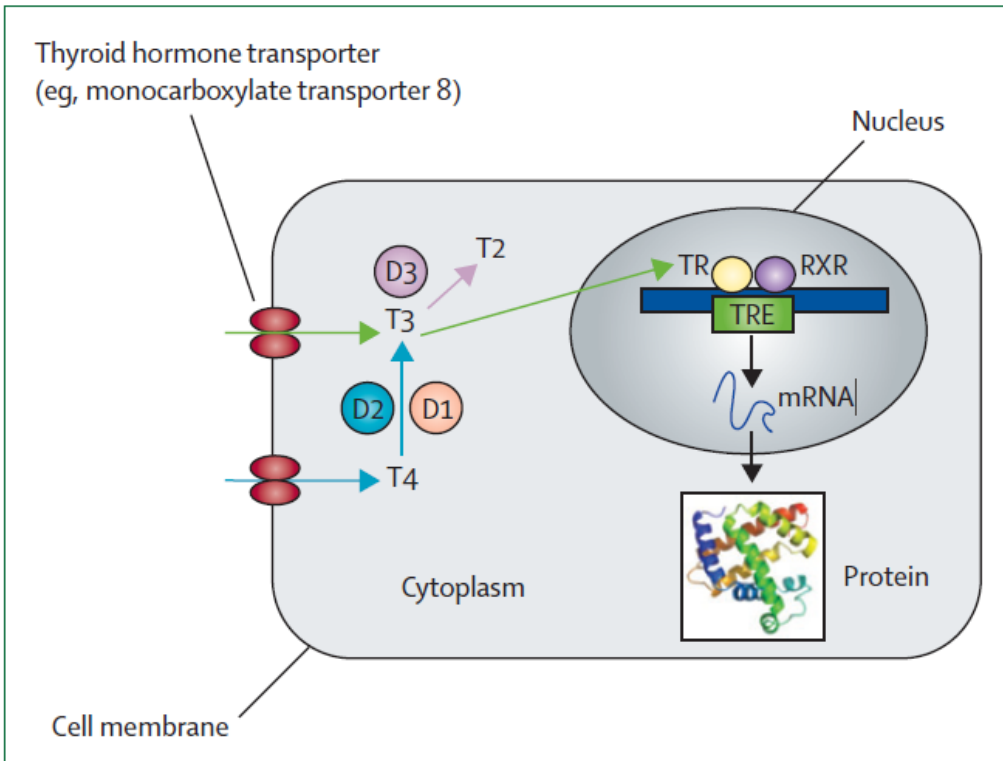
HWZ T3

19 h

85% intrazellulär gebunden (Proteine, Rezeptoren)

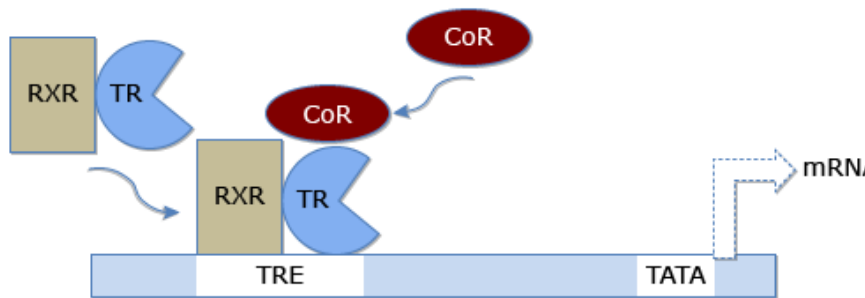


## Schilddrüsenhormonrezeptor

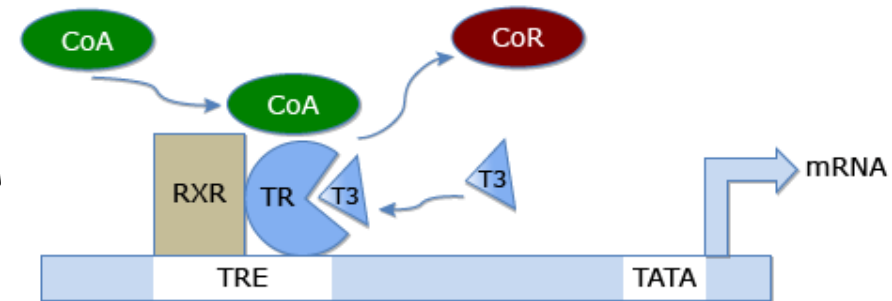


- im Zellkern; besitzt DNA-bindende und Hormon-bindende Region (strukturelle Verwandtschaft mit Steroidrezeptoren)
- T<sub>3</sub> durch Diffusion und spezielle Transportsysteme in Zellkern (+ Deiodinierung von T<sub>4</sub>)
- T<sub>3</sub> bindet an Zellkernrezeptor → Inhibierung/Stimulation der Transkription von Genen (durch Aktivierung/Hemmung der RNA-Polymerase) → mRNA → Protein → Effekte

## Schilddrüsenhormonrezeptor



no T3: thyroid hormone receptor (TR) heterodimerizes with retinoid X receptor (RXR), binds to a thyroid hormone response element (TRE) and recruits co-repressor (CoR), ⇒ gene silencing



Binding of T3 disrupts binding of co-repressor (CoR) to the thyroid hormone receptor (TR) retinoid X receptor (RXR) heterodimer ⇒ promotes binding of co-activator (CoA), and increases mRNA expression



- ↑ Grundumsatz , ↑ O<sub>2</sub>-Verbrauch, ↑ Wärmeproduktion
- Stimulation der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase
- β-adrenerge Stimulation, pos. Inotrop/chronotrop
- ↑ Sensitivität für Katecholamine am Myokard
- Aufrechterhaltung Atemregulation
- ↑ Erythropoietin-Konzentration und ↑ Erythropoese
- ↑ Stimulation der Darmmotilität (glatte Muskulatur)
- ↑ Knochen-turnover, ↑ Kalzium (P), (U)
- ↑ Protein-turnover ⇒ Verlust von Muskelgewebe
- ↑ Muskelkontraktion und –relaxation, stimulierende Wirkung auf ZNS
- ↑ hepatische Glukoneogenese , Glykogenolyse, intestinale Glukoseabsorption
- ↑ Cholesterin-Synthese (↑ LDL-Rezeptoren Leber), Lipolyse
- ↑ Umsatz von Hormonen und Medikamenten



## Indikation

- Primäre Hypothyreose (Autoimmunthyreoiditis Hashimoto)
- Sekundäre Hypothyreose
- Postoperativ, RJT
- Latente Hypothyreose? (TSH > 10 mU/l, >3Mo)
- Suppressiv bei SD-Ca

## Einsatz synthetisches T4 (Levothyroxin)

- Therapieziel: Euthyreose



## LT4

- 80-90 % Resorption (Dünndarm)
  - Einfluss von Nahrung / Medikamenten
  - strenge nüchtern-Gabe 30 (-60) min vor d. Frühstück
  - bei morgdl. hypothyreoten Symptomen Abendgabe möglich
- 6-8 d HWZ, nach steady state stabile T3 und T4 Spiegel
  - periphere Deiodierung zu T3 (80% d. Tagesproduktion), deshalb ausreichend T3 Spiegel unter T4-Substitution (Prohormon)
  - Unterschiedliche Galenik der Generika – Austausch ungünstig
  - Seit 01/15 Substitutions-Ausschlussliste durch GBA
  - Markenprodukte und Generika bioäquivalent

*Jonklaas J, et al. JAMA 2008; 299:769.*

*Grünwald F, Derwahl K-M; lehmanns media 2014*



## Dosis

- Mittlere Dosis: **1,6** µg/kg KG (70 kg: 112 µg/d)
- Range 50 -200 µg/d, Männer > Frauen
- Beginn junge, gesunde Patienten: **1,6** µg/kg KG
- langsam bei kardialer Vorerkrankung, alten Patienten: 25µg T4
  - klinische Verbesserung nach 2 Wo, Ziel nach Monaten bei schwerer Hypothyreose
- TSH steady-state nach 6 Wo (HWZ T4: 7d!)
  - Ggf. ↑ T4 um 12-25 µg/d; → TSH-Kontrolle in 6 Wo
    - bei Symptompersistenz Steigerung / Kontrolle nach 3 Wo
- Langzeit: 1x/ Jahr Kontrolle
- Therapieziel: TSH in unterer Hälfte Normbereich
  - Übersubstitution mit TSH 0,04-0,4 mU/l ohne erhöhtes Risiko für Arrhythmien und Frakturen (17.684 Pat); aber bei TSH <0,03

Ross D .S. Uptodate 2016

Flynn RD. Et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:186.



## Präparate

- Monotherapie mit Levothyroxin (T4) ist Standard
- Bioverfügbarkeit der Präparate ähnlich
- Kein Vorteil für Liothyronin (T3)- T4 –Mischpräparate oder T3 –Mono
  - Metaanalyse 1216 Pat. / 1 Jahr
  - Vergleichsstudie 697 Pat: GHQ-Score nicht unterschiedlich
  - Kein Unterschied: Stimmung, Fatigue, psychologische Sympt., neurokognitive Test
  - Kurze HWZ (19h) bedingt starke Schwankungen
  - Nicht retardierter T3-Anteil macht kardiale NW (Palpitationen, HRST)
- Geringer Patientenanteil mit Konversionsstörung T4→ T3 (Polymorphismus der zellulären Deiodase Typ 2) profitiert von zusätzlichem T3

*Johnclaas J, et al. Thyroid 2014; 24 (12); 1670-1751.  
Grünwald F, Derwahl K-M; lehmanns media 2014  
Ross D .S. Uptodate 2016*

*Johnclaas J, et al. JAMA. 2008;299(7):769.  
Appelhoff BC. Et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:2666.*



Levothyroxin-Na 25/-50/-75/-88/-100/-112/-125/-137/-150/-175/-200

Levothyroxin plus Kaliumiodid 75/100/150 µg

Levothyroxin 500 µg i.v.

Levothyroxin-Na 1 mg (Test)

Levothyroxin-Na Tropfen (1 Trpf. = 5 µg)

Levothyroxin-Natrium 75 µg/100 µg, Liothyronin-Natrium 15 µg/20 µg

Levothyroxin-Natrium 0,1 mg, Liothyronin-HCl 0,01 mg



# Elektro Chemolumineszenz Immuno-Assay - ECLIA

## Bestimmung Quantitativ

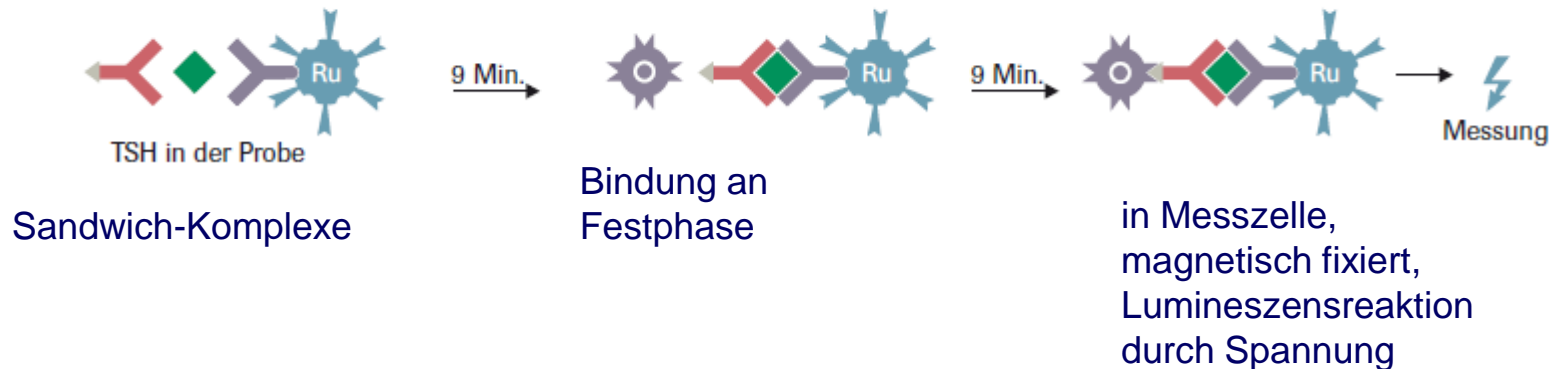
(Radioimmunoassay – RIA)

### Testprinzip: einstufiger Sandwich-Assay

Biotinylierter monoklonaler Antikörper gegen humanes TSH

Ruthenylierter chimärer Human/Maus-Antikörper gegen humanes TSH

Streptavidin-Mikropartikel



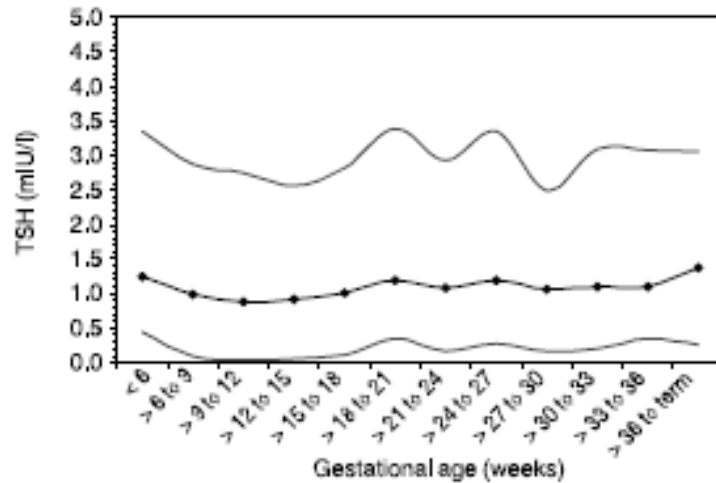
Roche Elecsys TSH Datenblatt  
Labor Berlin, Leistungsverzeichnis



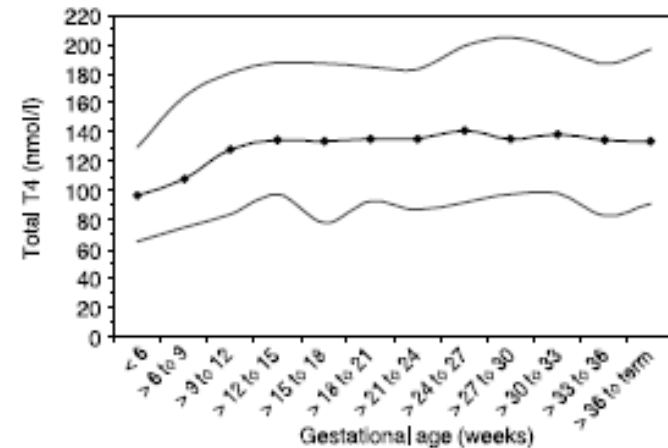
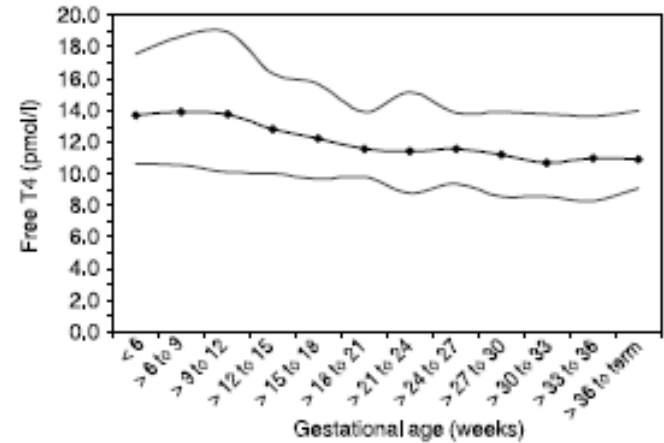
- Erhöhtes Abortrisiko bei Hypothyreose
- Störung kognitive Entwicklung
- Dosierhöhung LT4 ~30-50 % (Anstieg Bindungsprotein)
- HCG-Peak in Frühschwangerschaft kann TSH auf 1 erniedrigen
- TSH-Referenzwerte Trimenon-abhängig:
  1. Trimenon 0,09 bis 2,8 mU/l
  2. Trimenon 0,20 bis 2,8 mU/l
  3. Trimester 0,30 bis 2,9 mU/l
- TSH-Ziel um 1,0 mU/l
- Latente Hypothyreose kann Ursache für Infertilität sein
  - Therapieversuch LT4 25-75 µg auch bei Symptommfreiheit
- postpartal Rückgang auf ursprüngliche Dosis

*Grünwald F, Derwahl K-M; lehmanns media 2014  
Labor Berlin, Leistungsverzeichnis*

## Serumproben von 2272 Schwangeren



97,5 –  
2,5 – Perzentile  
Median



Stricker RT, et al. European Journal of Endocrinology 2007



- Physiologisch fallende T3 Werte im Alter, T4 konstant da Abbau auch sinkt
- >75-80 J: niedriges T4 und leicht erhöhtes TSH mit besserer Prognose bzgl. Mortalität und Morbidität
  - Kardiovaskulär
  - Demenz
  - allgem. Gebrechlichkeit
- TSH-Zielwertwerte 4-6 mU/l (-10 mU/l?)
- Dosisreduktion der Substitution mit T4

*Grünwald F, Derwahl K-M; lehmanns media 2014*



## TSH-Rezeptorexpression vieler differenzierter SD-Ca

- bleiben posttherapeutisch TSH-responsiv
- Indikation für TSH-Suppression durch LT4-Therapie
- eindeutiger therapeutischer Nutzen; fehlende prospektive Studien für optimalen Bereich der Suppression

Ziel: TSH Suppression soweit wie möglich ohne NW

- Hyperthyreose, VHF, Osteopenie, Angespanntheit

## Risikostratifizierung

- geringes Rezidivrisiko: TSH niedrig, noch nachweisbar (0,1-0,5 mU/l)
- hohes Rezidivrisiko / Metastasen: vollständige Suppression (cave KI für Hyperthyreose, fT4 überwachen)

Hörmann R. Harrison's Innere Medizin, 18. Auflage, Kapitel 341.

*Substance*

**Increase TBG concentration**

Estrogens<sup>a</sup>  
Heroin and methadone<sup>206</sup>  
Clofibrate<sup>207</sup>  
5-Fluorouracil<sup>208</sup>  
Perphenazine<sup>209</sup>

**Decrease TBG concentration**

Androgens and anabolic steroids<sup>a</sup>  
Glucocorticoids<sup>a</sup>

L-Asparaginase<sup>210</sup>  
Nicotinic acid<sup>210a, 210b</sup>

**Interfere with thyroid hormone binding to TBG and/**

Salicylates and salsalate<sup>a</sup>

Diphenylhydantoin and analogs<sup>a</sup>

Furosemide<sup>211</sup>  
Sulfonylureas<sup>a</sup>  
Heparin<sup>a</sup>  
Dinitrophenol<sup>a</sup>  
Free fatty acids<sup>212, 213</sup>  
o,p'-DDD<sup>214</sup>  
Phenylbutazone<sup>215</sup>  
Halofenate<sup>216</sup>  
Fenclofenac<sup>217</sup>  
Orphenadrine<sup>218</sup>  
Monovalent anions (SCN<sup>-</sup>, C104<sup>-</sup>)<sup>a</sup>  
Thyroid hormone analogs, including dextroisomers<sup>219</sup>

*Scare D, 2010; Chemicals and Drugs*



## **Inhibit conversion of T4 to T3**

PTU<sup>a</sup>

Glucocorticoids (hydrocortisone,  
prednisone, dexamethasone)<sup>a</sup>

Propranolol<sup>a</sup>

Iodinated contrast agents [ipodate  
(orgrafin), iopanoic acid  
(Telepaque)]<sup>a</sup>

Amiodarone<sup>a</sup>

Clomipramine<sup>234</sup>

## **Stimulators of hormone degradation or**

Diphenylhydantoin<sup>a</sup>

Carbamazepine<sup>235</sup>

Phenobarbital<sup>a</sup>

Cholestyramine<sup>236</sup> and colestipol<sup>237</sup>

Soybeans<sup>151 152</sup>

Rifampin<sup>238a</sup>

Ferrous Sulfate<sup>238</sup>

Aluminum hydroxide<sup>238b</sup>

Sucralfate<sup>238c</sup>

Imatinib<sup>384</sup>

Bexarotene<sup>387</sup>

Sevelamer<sup>389</sup>

Colesevelam<sup>390</sup>

Lanthanum Carbonate<sup>390</sup>

Coffee<sup>391</sup>

*Scare D, 2010; Chemicals and Drugs*



*Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!*