

Schilddrüsetherapie

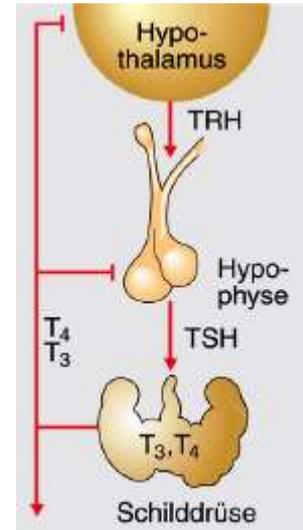
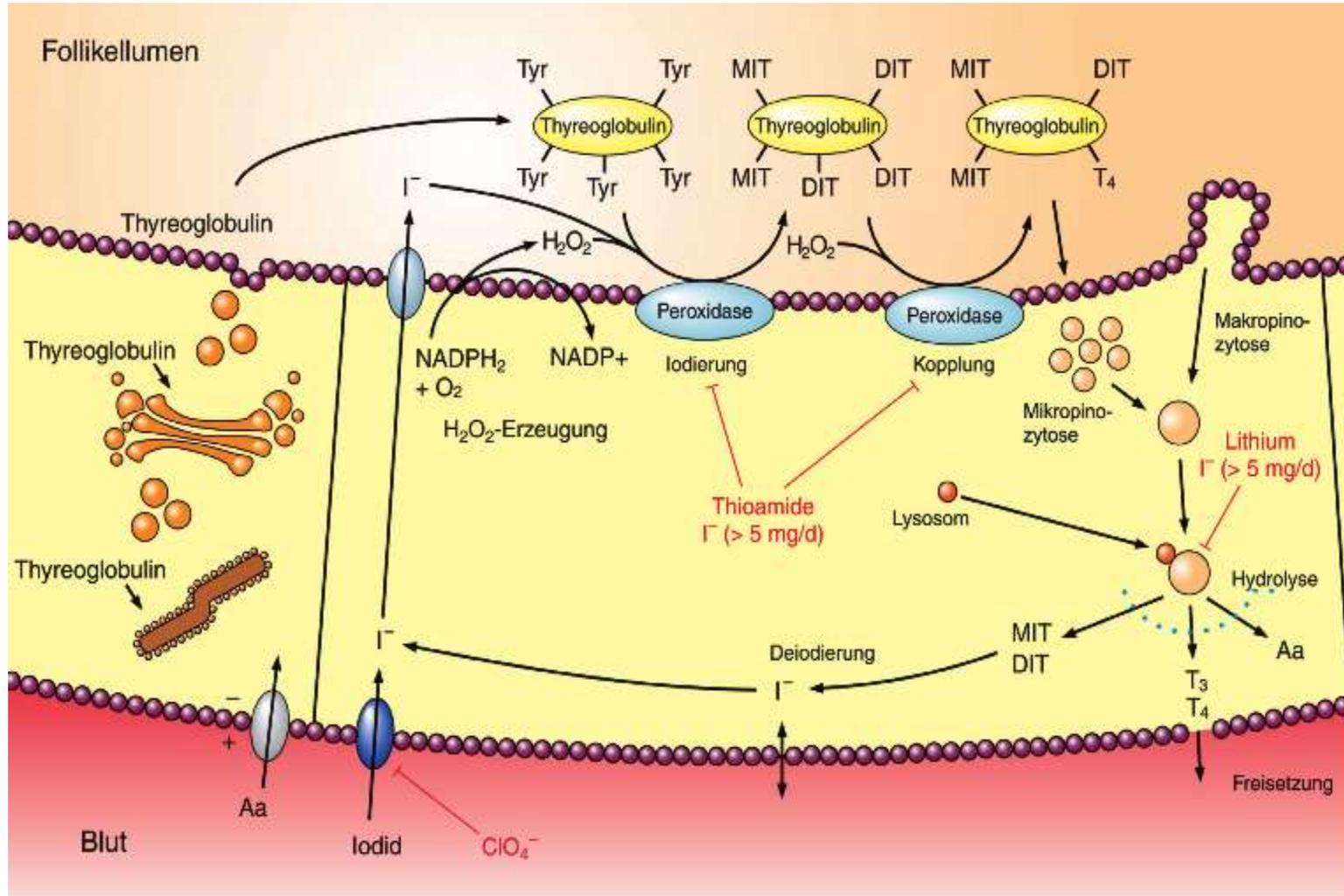
2019

L. Köles

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

semmelweis.hu/pharmacology

Biosynthese der Schilddrüsenhormone und die Regulation



Wirkungen von T₃ (und T₄)

- Nukleäre Rezeptoren, wirken als Transkriptionsfaktoren
 - vor allem T₃ ist biologisch wirksam (zehnmal höhere Affinität als T₄)
 - Umwandlung von T₄ in T₃ im peripheren Gewebe
- bei völligem Fehlen Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung
- beeinflussen den Metabolismus von Kohlenhydraten, Proteinen, Lipiden, Vitaminen, Nukleinsäuren und Ionen
- modulieren Effekte einiger Hormone
- erhöhen O₂-Verbrauch, steigern Wärmeproduktion, stimulieren die Synthese der Na⁺/K⁺-ATPase,
- Erhöhung des Grundumsatzes
- steigern Glykogensynthese und Glykogengehalt in Muskel und Leber
- Lipidänderungen: FFA ↑, Cholesterin und TG ↓
- höhere Dosen hemmen Proteinsynthese und fördern Proteolyse
- Herzfrequenz, Oxygenverbrauch ↑ wegen erhöhte Expr. von β Rezeptoren

Iod

- Alimentäres Spurenelement, Aufnahme mit Nahrung und Trinkwasser in Form anorganischer Iodsalze; Bedarf: mindestens 150 µg/T
- Ausgleich eines Iodmangels
 - Iodiertes Speisesalz - (zuviel Salz ist gesundheitsschädigend)
 - Iodtabletten (KI) 100-250 µg /T
- Indikationen
 - Iodmangel Prophylaxe
 - Behandlung von endemischer Struma
 - Radioaktive Unfälle (100 mg Iod!! – 130 mg KI)
- NW-en:
 - bis 300µg es ist meist unproblematisch,
 - über 1g/T kann es zu Haut und Schleimhautreizungen führen (Iodismus);
 - Iod induzierte Hypertyreose
 - Allergie
- hohe Dosen – vorübergehend Hemmung der Freisetzung von Schilddrüsenhormonen

Struma

- Kropf, endemische Struma
 - häufigste Schilddrüsenerkrankung
- Ursache: alimentärer Iodmangel
- Klinisches Bild: abnorm vergrößerte Schilddrüse
 - Gefahr: Einengung der Luftröhre, Schädigung des Stimmbandnerves (heisere Stimme), Entstehung von Knoten und Zysten
- Therapie:
 - Frühphase: Iodsubstitution (Tabletten)
 - sonst: Schilddrüsenhormontabletten, Schilddrüse wird entlastet, Kropf bildet sich allmählich zurück

Hyperthyreose

Symptomen

- **Subjektive Beschwerden:** Nervosität, Unruhe, Schlaflosigkeit, Tremor, Angststörungen, Palpitation, Wärmeintoleranz, erhöhte GI Motilität
- **Objektive Befunde:** Gewichtsabnahme, Blutzucker Anstieg, Tachiarhythmie, Haarausfall, Colesterinspiegel Abfall, feuchte und warme Haut; bei Basedow: Exophtalmus, Pretibial Odem

Ursachen

Immunogen-bedingte Hyperthyreose (Typ Basedow)

- TSH-Rezeptor-Antikörper stimulieren die Schilddrüse

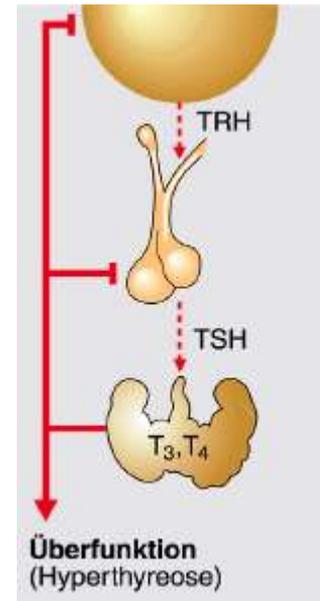
Autonome Struma (einschließlich autonomes Schilddrüsenadenom)

- autonome Zellklone können sich vermehren

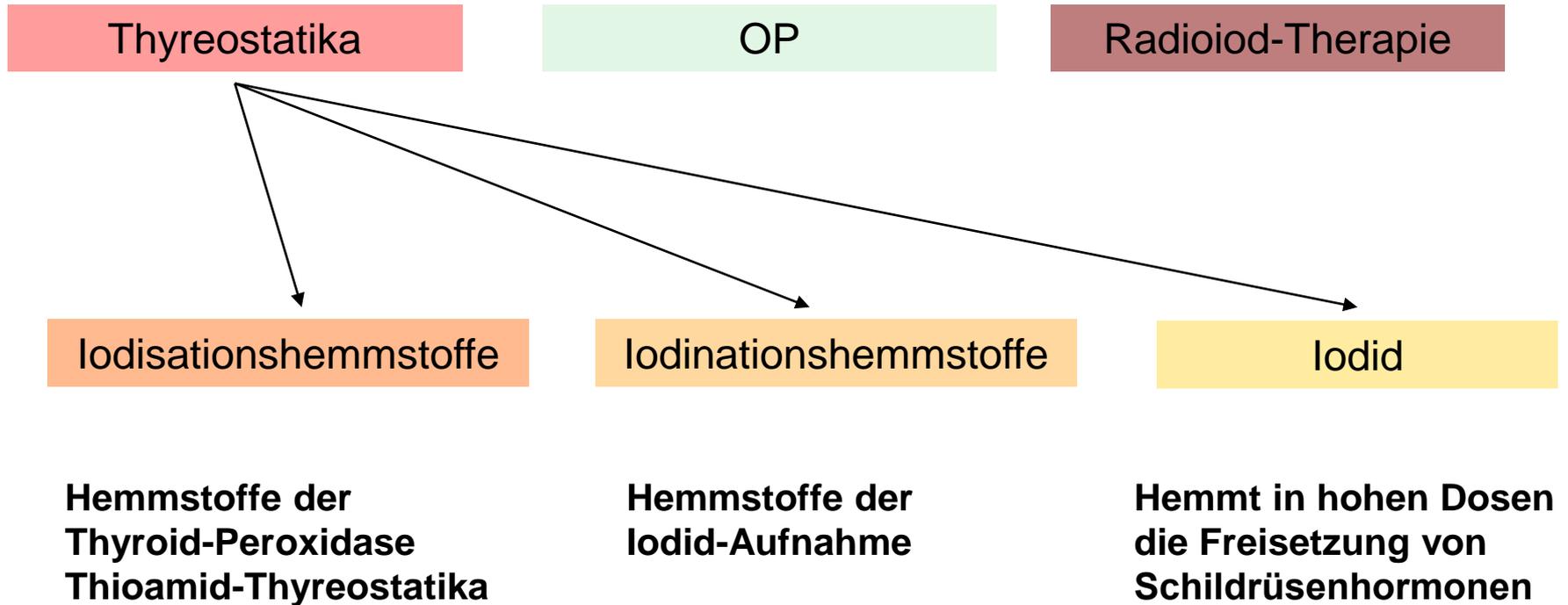
Ungesteuerte TSH-Sekretion

- Hypophysenadenome, T3-Resistenz

Schilddrüsenkarzinome mit hormonell aktiven Metastasen (selten)

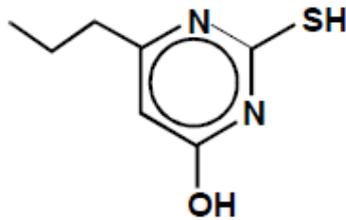


Therapie der Hyperthyreose

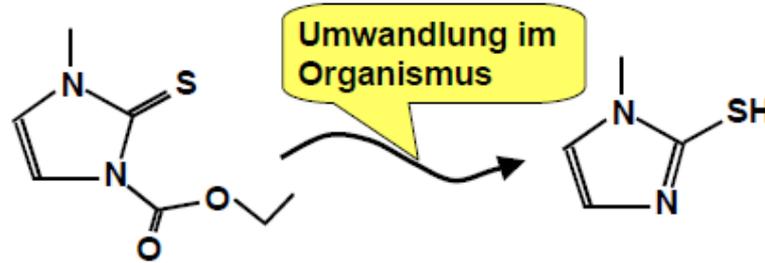


Hemmstoffe der Thyroid - Peroxidase

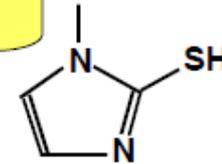
Wirkstoffe (Thioamide, Thioharnstoff-Derivate)



Propylthiouracil,



Carbamizol,



Thiamazol

- Carbimazol und Thiamazol (Methimazol) sind etwa 10 mal wirksamer als Propylthiouracil
- Wirkungsmechanismen
 - hemmen die Thyroid-Peroxidase (beide Funktionen)
 - klinische Wirkung setzt erst ein, wenn Hormondepots der Schilddrüse geleert sind (1-4 Wochen)*

Hemmstoffe der Thyroid - Peroxidase

- Kinetik:

- Inaktivierung durch Oxidation (am Schwefel) und Glucuronidierung
- HWZ von Thiamazol ist 4-6 St., aber 24 St. Wirkung in Schilddrüse
- HWZ von Propylthiouracil ist 2 St, - 6x täglich
- alle plazentagängig, Propylthiouracil weniger Milchgängig

- Unerwünschte Wirkungen

- Agranulozytose, (Leukopenie) – meist in erste 2-6 Wochen
- allergische Reaktionen
- Hypothyreose

Hemmstoffe der Iodaufnahme

- Perchlorat (ClO_4^-), Nitrat und Thiocyanat (SCN^-) sind kompetitive Hemmer des Na/I Kotransporters
- Natrium Perchlorat wird für Hypertyreose verwendet
- NW:
 - Allergische Reaktionen
 - Magenschleimhaut Irritation
 - Aplastische Anämie, Agranulozytose, Thrombopenie
 - Nephrotisches Syndrom

Iodbehandlung bei Hypertyreose

- Iod in hohe Dosen ($>5\text{mg} / \text{T}$) hemmt die Freisetzung von T_4 und T_3 .
(unbekannte Wirkmechanismus)

Die Schilddrüsezellen werden kleiner, die Kolloidspeicherung steigt und Vaskularisation vermindert sich

- Wirkungseintritt - nach 24 St. Maximum nach 10-15 T; dann es nimmt ab.

- Radioiodtherapie

- ^{131}I – β strahlend.
- Selektive Aufnahme in Schilddrüsezellen
- Behandlung von M. Basedow, Adenomen und Iod-speichernde Karzinomen
- NW: Hypothyreose (80%)
- Behandlungsdauer: 5-14 T, Wirkungseintritt: 10-12 W
- KI: Kinder, Schwangerschaft

Behandlung der Hyperthyreose

- M. Basedow:
 - Thioamid Behandlung: bis 1-1,5 Jahre (Bei Intoleranz oder NW: Perchlorat)
 - Bei Rezidiv (50%) OP oder Radioiod
 - Exophthalmus kann mit Einstrahlung behandelt werden
- Funktionelle Schilddrüsenadenom
 - Primer Behandlung: OP oder Radioiod
 - OP Vorbereitung: Thioamide + Hochdosierte Iod
- Iodinduzierte (z.B. Kontrastmittel) Hypertyreose
 - Thioamid + Perchlorat (Hochdosierte)
- Thyreotoxische Krise
 - Hochdosierte Thioamide iv.
 - β -Blocker
 - Glucocorticoide
 - Hochdosierte Iod
 - Akut OP

Hypothyreose

Ursachen

Immuntyreoditis (Hashimoto), postoperativ, Medikamente

Subjektive Beschwerden

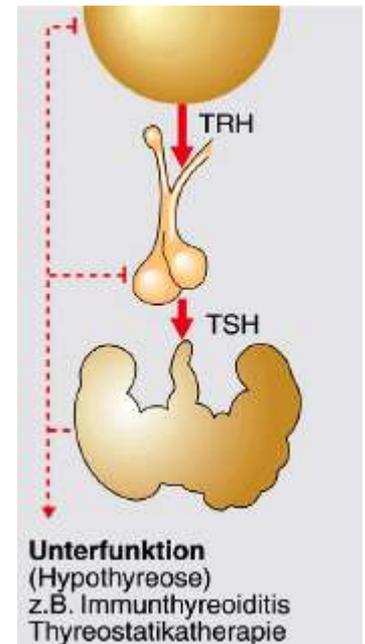
Leistungsminderung, Schwäche, Lethargie, Antriebsmangel, Müdigkeit, Kältegefühl und Frieren, Gedächtnisminderung, Obstipation, verminderte Schweißneigung

seltener: depressive Stimmungen, Gewichtszunahme, Herzbeschwerden, Haarausfall, Appetitlosigkeit, Gliederschmerzen

Objektive Befunde

trockene und raue Haut, tiefe Stimme, langsame Sprache, raues Haar, Bradycardie, verlangsamte Sehnenreflexe

seltener: große Zunge, heisere und belegte Stimme, Herzvergrößerung, hoher Blutdruck



Hormonersatztherapie - Präparate

- Thyroxin, T₄

Mittel der Wahl

einmalige Einnahme als Tagesdosis ca. 30 – 60 Minuten vor dem Frühstück

(Absorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme vermindert)

Indikationen:

- Hypothyreose: Initial: 12,5-50 µg/T, Volldose: 100-200 µg/T
Kontrolle: TSH (Zielwert ca 2 mIE/l) – Ausnahme: Secundäre Hypot.
- Konnataler Hypothyreose (Nach Geburt sofort getestet) 12,5-50 µg /T
- Myxodemen Koma: 500µg iv. sofort, dann 100µg/T iv.
- Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion
- Suppressionbehandlung bei endemischen Struma
- Suppressionbehandlung und Substitution nach Schilddrüsenkrebs OP.

Nebenwirkungen: bei Überdosierung Symptomen der Hyperthyreose (Herz!)

- Triiodthyronin, T₃

für einen ausgeglichenen Hormonspiegel wären 5 – 6 Dosen täglich erforderlich

– nur als Therapie bei Deiodinase Defekte