

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Medikamente

Wolf P, Winhofer Y, Krebs M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (2), 58-63*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Medikamente

P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krebs

**Kurzfassung:** Die Funktion der Schilddrüse unterliegt einem strengen Regelkreis, der zahlreiche Angriffspunkte für unerwünschte Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten und Wirkstoffklassen bietet, teilweise mit klinisch relevanten Folgen. In dieser Übersichtsarbeit sollen daher einerseits die häufigsten Medikamentenwirkungen auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben sowie andererseits auch auf die Folgen einer gestörten Resorption bei bereits bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie hingewiesen werden.

Während diese Wechselwirkungen beispielsweise für Amiodaron oder Lithium schon lange bekannt sind, kommt es vor allem durch die Entwicklung neuer immunmodulierender Wirkstoffklassen, wie Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonaler Autoantikörper, zu gehäuften Beobachtungen von Schilddrüsenfunktionsbeeinträchtigungen.

Neben Lithium wird auch auf die Wechselwirkung anderer Psychopharmaka eingegangen sowie der Einfluss von Wirkstoffklassen wie Gallensäurebinder, Antazida und Phosphatbinder auf die Resorption von Levothyroxin bei bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie näher beschrieben.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, einen für den praktisch tätigen Arzt tauglichen Überblick über Medikamentenwirkungen auf die Schilddrüse zu schaffen.

**Schlüsselwörter:** Schilddrüse, amiodaroninduzierte Hypothyreose, amiodaroninduzierte Thyreotoxikose, Thyroxinresorption, Lithium, Medikamentennebenwirkungen

**Abstract: Drugs Interfering with Thyroid Function.** The complex regulation of thyroid function offers many ways for pharmacological

interference, some of them with relevant consequences for the patients.

Whereas the effects of amiodarone or lithium have been recognized for a long time, novel treatment strategies including tyrosine kinase inhibitors or monoclonal autoantibodies have recently been reported to interfere with thyroid function.

Besides lithium, side effects of other psychotropic drugs will be discussed, as well as potentially malabsorptive effects induced by bile acid sequestrants, antacids, and phosphate binders.

This review aims to provide an overview of several drugs reported in the literature to interfere with thyroid function. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (2): 58–63.**

**Key words:** thyroid, interfering drugs, levothyroxine absorption, amiodarone-induced hypothyroidism, amiodarone-induced thyreotoxicose, immune modulators, lithium

## ■ Einleitung

Die Funktion der Schilddrüse sowie ihrer hypothalamo-hypophysär-peripheren Hormonachse obliegt einem strengen Regelkreis, der maßgeblich durch die autoregulatorische Wirkung der „freien“, nicht an ein Transportprotein gebundenen Schilddrüsenhormone L-Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) kontrolliert wird. Im Rahmen des mehrstufigen Syntheseprozesses gibt es zahlreiche Angriffspunkte für Medikamente auf die Schilddrüsenfunktion [1]. Während diese beispielsweise von Thyreostatika gezielt als Therapieansatz genutzt werden, führen auch unbeabsichtigte unspezifische Nebenwirkungen anderer Pharmaka zu klinisch relevanten Schilddrüsenfunktionsveränderungen, auf welche im folgenden Beitrag näher eingegangen werden soll.

In dieser Übersichtsarbeit sollen daher einerseits klinisch relevante Medikamentennebenwirkungen auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben werden sowie andererseits auch auf die Folgen möglicher Wechselwirkungen und Interaktionen verschiedener Medikamente bei bereits bestehender Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie hingewiesen werden.

## ■ Amiodaron

Amiodaron, ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, ist ein häufig eingesetztes Medikament zur Behandlung verschiedener Herzrhythmusstörungen. Bei 15–20 % der Patienten entwickeln sich jedoch als Folge der Behandlung Funktionsstörungen der Schilddrüse [2]. Die Angriffspunkte einer möglichen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion sind vielfältig, wobei es sowohl zu einer amiodaroninduzierten Hypothyreose (AIH) als auch zu einer amiodaroninduzierten Hyperthyreose (AIT) kommen kann [3, 4].

Die AIH wird mit einer Häufigkeit von 5–15 % etwas öfter beobachtet. Die Ursachen sind multifaktoriell. Ein häufig beobachteter leichter Anstieg der TSH-Konzentration kurzzeitig nach Therapiebeginn lässt sich durch die strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron zu den Hormonen der Schilddrüse erklären, was einen antagonistischen Effekt am Schilddrüsenhormonrezeptor auslöst. Dieser wird zusätzlich durch die Abschwächung der Typ-I 5'-Dejodinase-Aktivität mit in der Folge gehemmter Umwandlung von T4 zu T3 und damit erniedrigten Konzentrationen von T3 bei Konzentrationsanstiegen von T4 und reversem T3 verstärkt [5]. Diese zu erwartenden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter zu Therapiebeginn bedürfen in der Regel keiner Behandlung und sind klinisch nicht relevant [4].

Einer therapiebedürftigen AIH liegt wahrscheinlich eine Beeinträchtigung der Überbrückung des durch die hohe Jodbelastung ausgelösten Wolff-Chaikoff-Effekts zugrunde, die vor allem bei Frauen in jodreichen Gebieten mit vorhandenen Schilddrüsenautoantikörpern auftritt. Jede 200-mg-Tablette Amiodaron enthält 74,4 g Jodid, wovon ungefähr 10 %

Eingelangt am 2. Jänner 2014; angenommen am 12. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 29. Jänner 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Michael Krebs, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michael.krebs@meduniwien.ac.at

pro Tag freigesetzt und verstoffwechselt werden. Bei einem täglich nötigen Jodbedarf von 150 µg überschreitet die aufgenommene Dosis somit den vorgeschlagenen Bedarf um die 30–100-fache Menge. Was außerdem eine Abschätzung der möglichen Auswirkungen von Amiodaron auf die Schilddrüse selbst nach Absetzen schwierig macht, ist die durch die Lipophilie des Medikaments und das dadurch große Verteilungsvolumen sehr lange Halbwertszeit von 40–60 Tagen [2, 4].

Eine manifeste oder schwerere latente AIH (TSH > 10 mU/l) sollte mit Levothyroxin behandelt werden, wobei aufgrund der antagonistischen Effekte von Amiodaron auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel meistens eine höhere Dosis zur Normalisierung der TSH-Werte notwendig ist. Vonseiten der Schilddrüse besteht somit kein Grund zur Beendigung der Amiodaron-Behandlung. Falls ein Absetzen von Amiodaron aus kardiologischer Sicht indiziert ist, lässt sich 3–4 Monate nach Therapieende in mehr als der Hälfte der Patienten eine spontane Remission der Schilddrüsenfunktion beobachten. Vor allem bei Patienten mit bereits vor Therapiebeginn bestimmbar Schilddrüsenantikörpern kann eine permanente Levothyroxin-Substitution nötig sein [6].

Die AIT wird mit 2–12 % etwas seltener beobachtet, wobei Männer in jodarmen Gebieten häufiger betroffen sind. Die AIT entwickelt sich in der Regel einige Monate nach Beginn der Therapie, wobei es durch die lange Halbwertszeit selbst mehrere Monate nach dem Absetzen von Amiodaron zu einer AIT kommen kann [7]. Prinzipiell können 2 Formen der AIT unterschieden werden (Tab. 1). Als Ursache der Schilddrüsenüberfunktion bei der Typ-1-AIT wird die hohe Jodbelastung bei bereits vorbestehender Schilddrüsenenerkrankung (meist latente Autonomie) angenommen, während die Typ-2-AIT durch direkte destruktive Effekte von Amiodaron ausgelöst wird [4]. Bei Auftreten der Erkrankung früh nach Beginn der Amiodaron-Behandlung, veränderter Schilddrüsenmorphologie (Knoten), erhöhter Technetium-Speicherung (in einem Knoten) in der Szintigraphie, sowie einer durch Farbdopplersonographie festgestellten gesteigerten Vaskularisierung ist von einer Typ-1-AIT auszugehen [6, 8]. In der Praxis ist eine sichere Diagnosestellung allerdings nicht immer möglich, da die durch Amiodaron bedingten hohen Joddosen die Radionuklid Aufnahme und in der Folge die Interpretation der Szintigraphie erschweren. Das zusätzliche Auftreten von Mischformen erschwert eine genaue Differenzierung [4, 6].

Die Therapie der Typ-1-AIT beruht auf einer Hemmung der exzessiven Schilddrüsenhormonsynthese durch Thyreostatika. Aufgrund der hohen Jodsättigung der Schilddrüse ist die Wirkung oft abgeschwächt, was eine höhere Dosis (z. B. 40–60 mg Thiamazol) oder eine Kombination mit Natriumperchlorat nötig macht [6, 9]. Da aufgrund der vorbestehenden Schilddrüsenenerkrankung (meist funktionelle Autonomie) nicht mit einer spontanen Heilung gerechnet werden kann, sollte eine definitive Sanierung geplant werden. Dafür kommt eine Operation oder – falls aus kardiologischer Sicht vertretbar – eine Radiojodtherapie nach längerem Absetzen von Amiodaron infrage. Die Therapie der Wahl der Typ-2-AIT sind Glukokortikoide (z. B. 25–50 mg Prednisolon) [6, 10–12], wobei eine aus kardiologischer Sicht meistens nicht sinnvolle Beendigung der Amiodaron-Therapie nicht zu einer verbesserten Heilungsra-

**Tabelle 1:** Pathogenese, Diagnose und Therapie der amiodaroninduzierten Thyreotoxikose Typ 1 und 2.

	AIT 1	AIT 2
Pathogenese	Gesteigerte Hormonsynthese aufgrund hoher Jodbelastung	Gesteigerte Hormonfreisetzung aufgrund destruktiver Effekte
Vorbestehende Pathologie	Ja	Nein
Ultraschall	Knotige Veränderungen	Meistens unauffällig
Vaskularisierung	Gesteigert	Normal
Therapie	Thiamazol	Glukokortikoide

te führt und daher nicht generell empfohlen werden kann [11]. Vor allem bei initial hohen Konzentrationen von freiem T4 und einem großen Schilddrüsenvolumen bleiben 15–20 % der Patienten selbst 3 Monate nach Beginn der Glukokortikoidtherapie hyperthyreot [12]. Bei diesen therapieresistenten Formen der AIT sowie bei akuter Verschlechterung der kardialen Grunderkrankung steht als Ultima Ratio die Thyroidektomie zur Verfügung [13]. Falls eine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-AIT nicht möglich ist, wird in der Praxis auch eine Kombinationstherapie aus Thyreostatikum und Glukokortikoid gewählt.

## ■ Psychopharmaka

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüse und psychiatrischen Erkrankungen ist deshalb so bedeutend, da zwischen einer gestörten Schilddrüsenfunktion und einer beeinträchtigten geistigen Gesundheit ein Zusammenhang bestehen kann. So kann sowohl die Hypo- als auch die Hyperthyreose mit psychiatrischen Symptomen wie Depression, Gereiztheit, Ängstlichkeit und sogar Psychosen einhergehen. Psychiatrische Krankheitsbilder können ihrerseits wiederum durch eine gestörte Schilddrüsenfunktion verstärkt werden.

Auch im Rahmen der medikamentösen Therapie einer psychiatrischen Erkrankung kann es zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion kommen, was sich wiederum rückwirkend auch auf den Schweregrad neuropsychiatrischer Symptome auswirken kann [14].

## Lithium

Am besten beschrieben wurde der Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Psychopharmaka und einer darauffolgenden Störung der Schilddrüsenhormonregulation für Lithium, das sich schon seit Jahren für die Behandlung einer bipolaren Störung als eine der wirksamsten Therapieoptionen erwiesen hat.

In bis zu 20 % der Patienten entwickelt sich unter Lithium-Therapie allerdings eine manifeste Hypothyreose [15]. Lithium wird aktiv in die Schilddrüsenfollikelzellen transportiert und erreicht dort das 3–4-Fache der Plasmakonzentration. Weiters ist die Freisetzung von Jod aus der Schilddrüse eingeschränkt, was zu einer Jodüberladung mit Folgen ähnlich dem

Wolff-Chaikoff-Effekt führen könnte [4]. Auch direkt inhibitorische Effekte von Lithium auf die Schilddrüsenhormonfreisetzung in euthyreoten und hyperthyreoten Patienten wurden beschrieben [16].

Die durchaus potente hemmende Wirkung von Lithium auf den Schilddrüsenhormonstoffwechsel wurde sogar in klinischen Studien zur Behandlung einer Thyreotoxikose getestet, wobei im Vergleich zu Thiamazol keine bessere Wirksamkeit festgestellt werden konnte [17, 18].

Auch einige Fälle von neu auftretender Schilddrüsenüberfunktion im Zusammenhang mit Lithium-Therapie wurden beschrieben [15], der ursächliche Mechanismus ist jedoch unklar. Sowohl die Verstärkung der Symptome eines vor Therapiebeginn bestehenden latenten Morbus Basedow als auch eine destruktive Schilddrüsenentzündung wurden als mögliche Ursachen genannt [4]. Letztere scheint allerdings die weitaus wahrscheinlichere Grundlage einer – seltenen – Schilddrüsenüberfunktion bei Lithium-Therapie zu sein [15].

Die Therapie einer durch Lithium induzierten Hypothyreose unterscheidet sich nicht von der einer primären Schilddrüsenunterfunktion. Aufgrund der Gefahr einer Verstärkung der depressiven Symptome der bipolaren Störung wird allerdings bereits bei latenter Hypothyreose eine L-Thyroxin-Substitution angeraten. Ein Absetzen der Lithium-Therapie ist aus endokrinologischer Sicht in der Regel nicht nötig [4].

### Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika können sowohl zentral über eine Dopaminrezeptorblockade als auch über periphere Mechanismen, wie eine Beeinträchtigung des Abbaus in der Leber oder der Dejodinaseaktivität, interferieren. Das wurde besonders bei den Wirkstoffen Quetiapin und Clozapin beobachtet. So zeigte sich in klinischen Studien 6 Wochen nach Therapiebeginn mit Quetiapin bei Schizophrenie ein signifikanter Abfall der T4-Konzentration, während es unter Therapie mit Clozapin zu einer verminderten TRH-induzierten TSH-Sekretion kommt. Die Wechselwirkungen bei beiden Wirkstoffen sind allerdings als mild einzustufen, sodass es meist nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion kommt [19, 20].

### Carbamazepin

Bei Therapie mit dem Antiepileptikum Carbamazepin wurde eine Abnahme der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration beobachtet. Als Ursache wird eine durch Carbamazepin verstärkte Cytochrom-P450-Induktion und ein infolgedessen gesteigerter Abbau von T3 und T4 in der Leber angenommen [19]. Während dieser Effekt bei primär euthyreoten Patienten kompensiert werden kann, scheint dies bei Patienten mit bereits gestörter Schilddrüsenfunktion nur abgeschwächt möglich zu sein, was teilweise eine Erhöhung der substituierten L-Thyroxin-Dosis notwendig macht [21].

### Antidepressiva

Auch bei Einnahme antidepressiver Medikamente werden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter beobachtet. Diese sind jedoch unspezifisch und betreffen in der Regel nur die peripheren Schilddrüsenhormone, während die TSH-

Konzentration gleich bleibt. In der Literatur werden sowohl erhöhte als auch verminderte Konzentrationen an T4, T3, fT3 und fT4 erwähnt, ohne jedoch tatsächlich eine klinische Auswirkung auf die Schilddrüsenfunktion zu haben [19].

Zusammenfassend werden sowohl unter antidepressiver als auch unter antipsychotischer Therapie regelmäßig Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter beobachtet, wobei die Kenntnis über eine laufende Einnahme dieser Medikamente für die richtige Interpretation der Laborbefunde unerlässlich ist. Vorsicht und regelmäßige endokrinologische Kontrollen scheinen nur bei bereits vorbestehender oder bei bekannter Neigung zu Schilddrüsenfunktionsstörungen nötig zu sein [19].

## ■ Antineoplastische Medikamente/ Immunmodulatoren

### Tyrosinkinasehemmer

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben sich als vielversprechende Chemotherapieoption bei verschiedenen Arten von Malignomen erwiesen. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion erfolgt sowohl bei primär euthyreoten Patienten, bei denen vor allem die TKIs Imatinib und Sunitinib mit gehäuftem Auftreten einer Hypothyreose assoziiert sind, als auch bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenhormonsubstitution, bei denen in der Regel eine Erhöhung (Verdopplung) der L-Thyroxin-Dosis erforderlich ist.

Während die Notwendigkeit der Dosisanpassung vermutlich aufgrund des verstärkten T4-Abbaus in der Leber verursacht ist, sind die Auslöser der Schilddrüsenunterfunktion bei primär euthyreoten Patienten noch nicht vollständig geklärt [4].

In Fallberichten wurde beobachtet, dass die Hypothyreose unter Sunitinib-Therapie mit einer verminderten Vaskularisierung und einem dadurch reduzierten Blutfluss in der Schilddrüse einhergeht [22]. Als Erklärung könnte die direkte Hemmung zentraler Signalwege der Angiogenese dienen. Speziell Sunitinib hemmt die die Vaskularisation fördernden Rezeptoren *vascular endothelial growth factor receptor 1 & 2* (VEGFR 1 & 2), sowie den *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) wesentlich stärker als andere TKIs. Die dadurch reduzierte Gefäßneubildung vermindert den Blutfluss und führt zu einer Ischämie der Schilddrüse, was wiederum zur Apoptose und einer destruktiven Schilddrüsenentzündung führt, selten mit den anfänglichen Zeichen der destruktiven Hyperthyreose, gefolgt von einer Schilddrüsenunterfunktion und Atrophie [23].

Obwohl bis jetzt, wie bereits erwähnt, nicht bei allen TKIs Schilddrüsenfunktionsstörungen beschrieben wurden, ist eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter bei allen Patienten zu empfehlen. Bei Auftreten einer Hypothyreose im Rahmen der TKI-Therapie ist eine Substitution mit Levothyroxin ausreichend [4].

### Interferon- $\alpha$

Die therapeutische Anwendung von Interferon-alpha (INF- $\alpha$ ) hat sich wegen der antiviralen, immunmodulatori-

schen, antiangiogenen und antiproliferativen Eigenschaften bei zahlreichen malignen wie auch nichtmalignen Erkrankungen etabliert. Am häufigsten wird INF- $\alpha$  zur Behandlung von akuter und chronischer Hepatitis C eingesetzt. Bereits seit Mitte der 1980er-Jahre wurde ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen unter INF- $\alpha$ -Therapie beschrieben und untersucht [24].

Bei bis zu 40 % der Patienten mit Hepatitis C kommt es unter Therapie mit INF- $\alpha$  zur Bildung von Schilddrüsenautoantikörpern, bei bis zu 15 % werden klinisch relevante Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet, die wiederum je nach Pathogenese und Vorhandensein von Autoantikörpern auf eine autoimmune oder nicht autoimmune Ursache zurückgeführt werden können [25]. Die verschiedenen Formen der durch INF- $\alpha$  induzierten Schilddrüsenfunktionsstörungen und möglichen Mechanismen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Generell sollte vor Beginn einer Therapie mit INF- $\alpha$  der TSH-Wert bestimmt werden, um bereits vorab keine Schilddrüsenfunktionsstörung zu übersehen, deren Symptome möglicherweise durch die der Hepatitis C überlagert werden könnten. Weiters sollten Schilddrüsenautoantikörper bestimmt werden [25]. Bei Vorhandensein von Antikörpern bereits vor Therapiebeginn ist das Risiko für eine Schilddrüsenfunktionsstörung um ein Vielfaches erhöht [26]. Die TSH-Konzentration sollte im Therapieverlauf alle 3 Monate bzw. bei bestimmaren Autoantikörpern alle 2 Monate kontrolliert werden [25].

Während sich eine im Rahmen der Therapie mit INF- $\alpha$  neu aufgetretene Hypothyreose mit Levothyroxin-Supplementierung relativ einfach und meist gut behandeln lässt, gibt es für die INF- $\alpha$ -induzierte Hyperthyreose bei Patienten mit Lebererkrankungen keine optimale medikamentöse Therapieoption. Betablocker können zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden. Mittels Schilddrüsenzintigraphie sollte zwischen einer Destruktionshyperthyreose (verminderte Tracerspeicherung in der Schilddrüse im Rahmen einer INF-induzierten Thyroiditis) und einer Produktionshyperthyreose (gesteigerte Speicherung bei INF-induziertem M. Basedow) unterschieden werden.

Während eine Destruktionshyperthyreose bei Thyroiditis generell selbstlimitierend verläuft und in eine Hypothyreose übergehen kann, sollte bei M. Basedow und bestehender Lebererkrankung eine definitive Therapie der Schilddrüsenüberfunktion mittels Radioiodtherapie oder einer Thyreoidektomie in Betracht gezogen werden, da aufgrund der potenziell leberschädigenden Wirkung Thyreostatika möglichst kurz und niedrig dosiert verschrieben werden sollen [4]. Die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit während eines neuen INF- $\alpha$ -Therapiezyklus sowie die niedrige Remissionsrate nach Beendigung der INF- $\alpha$ -Therapie unterstützen diese Vorgangsweise [25].

**Tabelle 2:** Auswirkungen von Interferon-Alpha auf die Schilddrüsenfunktion. Mod. nach [25].

	Pathogenese	Klinik
Autoimmune Genese	Zytotoxische T-Zellen $\uparrow$ MHC1-Antigenexpression auf Thyreozyten $\uparrow$ Lymphozyten, Makrophagen, NK-Zellen, Monozyten $\uparrow$ IL-6-Aktivität $\uparrow$ Regulatorische T-Zellen $\downarrow$	Morbus Basedow Hashimoto-Thyroiditis Schilddrüsen-Antikörper ohne Klinik
Nichtautoimmune Genese	Jodisation $\downarrow$ T4-Freisetzung $\downarrow$ Genexpression von TG, TPO und Na-Iodid-Symporter $\downarrow$	Destruktive Thyroiditis Hypothyreose

### Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4-Receptor-Antikörper

Während die Aktivierung des Immunsystems und die immunmodulatorische Wirkung von INF- $\alpha$  relativ unselektiv sind, zielen neuere Wirkstoffklassen, wie zum Beispiel die Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Antigen-4-Receptor-Antikörper (CTLA4-AK; Ipilimumab, Tremelimumab), auf spezifische immunologische Zwischenschritte, um die körpereigene Tumorabwehr zu verstärken [27]. Diese Induktion von Autoimmunität ist allerdings auch von unerwünschten endokrinen Nebenwirkungen begleitet, wie einer Hypophysitis oder – etwas seltener – auch von Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Hypophysitis variiert in Studien von 0–17 % und scheint vor allem dosisabhängig zu sein. Die gleichzeitige Behandlung mit CTLA4-AK und zytotoxischer Chemotherapie sowie mit CTLA4-AK und Radiotherapie scheint das Auftreten einer Hypophysitis zu verhindern. Durch die Entzündung kommt es zu einer in der Magnetresonanztomographie sichtbaren Vergrößerung der Hypophyse von 60–100 % mit variablen Veränderungen der Konzentrationen von ACTH, TSH, GH, Prolaktin, LH und FSH.

Bereits wenige Tage nach Absetzen der CTLA4-AK und dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie sowie gegebenenfalls zusätzlich L-Thyroxin und Geschlechtshormonsupplementierung bessern sich bei den meisten Patienten die Symptome deutlich. Allerdings kommt es bei < 50 % der Patienten zu einer vollständigen Ausheilung der Hypophysenfunktion mit lebenslangem Bedarf an Supplementierung mit Hydrokortison [28].

Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden mit 0–4 % seltener beobachtet, wobei hauptsächlich von Hypothyreose und transientser Hyperthyreose berichtet wird. Die meisten der beschriebenen Fälle waren subklinisch. Bei manifester Hypothyreose ist eine Behandlung mit L-Thyroxin notwendig [28].

### Alemtuzumab

Der monoklonale Autoantikörper Alemtuzumab, beispielsweise bei der Behandlung von multipler Sklerose eingesetzt, wurde wiederum mit einem gehäuftem Auftreten von Morbus Basedow in Verbindung gebracht. Der zugrunde liegende Mechanismus ist allerdings unklar, vor allem da der Einsatz von Alemtuzumab bei anderen Krankheitsbildern, wie rheumati-

scher Arthritis oder chronisch lymphatischer Leukämie, kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Basedow zeigte [4].

### ■ Gestörte Levothyroxinresorption

Die Resorption von L-Thyroxin ist am besten bei Einnahme 60 Minuten vor dem Frühstück auf nüchternen Magen bzw. vor dem Schlafengehen 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit und kann von zahlreichen Medikamenten beeinträchtigt werden [29].

### Gallensäurebinder

Die Gallensäurebinder Cholestyramin sowie auch das neuere Colesevelam reduzieren die L-Thyroxin-Absorption und können damit auch den entero-hepatischen Kreislauf dieses Hormons unterbrechen. Ersteres wurde in Fallberichten schon zur Therapie einer Hyperthyreose nach überdosierter Schilddrüsenhormoneinnahme eingesetzt [30]. Studien mit markiertem I<sup>131</sup>-Thyroxin zeigten eine Verdoppelung der I<sup>131</sup>-Thyroxin-Ausscheidung über den Stuhl und eine infolgedessen reduzierte Ausscheidung im Harn unter Therapie mit Gallensäurebindern [31].

### Antazida

Auch bei der Anwendung von Antazida wurden Abschwächungen der Levothyroxinresorption berichtet. Magensäure scheint ein wesentlicher Faktor für eine möglichst vollständige Resorption zu sein, wobei aluminiumhaltende Antazida wie Sucralfat die L-Thyroxin-Aufnahme beeinträchtigen können [32]. Auch im Zusammenhang mit der Einnahme von Protonenpumpenhemmern wurden Veränderungen der Levothyroxinresorption mit Anstieg der TSH-Konzentration beschrieben [33], wobei diesbezüglich vor allem die Dauer der Therapie mit Protonenpumpenhemmern wesentlich sein dürfte, da keine Effekte nach einer Woche [34], sondern erst nach 6 Monaten beobachtet werden konnten [31, 33].

### Eisensulphat und Phosphatbinder

Weiters führte auch die Einnahme von Eisensulphat bei primär hypothyreoten Patienten unter laufender Schilddrüsenhormonsubstitution zu einem Anstieg der TSH-Konzentration, jedoch ohne Auswirkungen auf die periphere Schilddrüsenhormonkonzentration [35] und auch der Einsatz von Phosphatbindern, wie Kalziumkarbonat oder Sevelamer, scheint die Resorption von L-Thyroxin negativ zu beeinflussen [31].

### ■ Zusammenfassung

Die komplexe Regulation des Schilddrüsenhormonstoffwechsels bietet eine Vielzahl von Angriffspunkten für unerwünschte Nebenwirkungen verschiedener Medikamente und Wirkstoffklassen. Eine im Therapieverlauf auftretende Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion kann einerseits durch die Symptome der Grunderkrankung maskiert werden sowie andererseits die ursprünglichen Beschwerden noch verstärken. Insofern ist eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter bei Einsatz von Medikamenten mit bekannter Wechselwirkung auf die Schilddrüsenfunktion von besonderer Bedeutung.

### ■ Relevanz für die Praxis

Veränderungen von Schilddrüsenfunktionsparametern aufgrund von Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten und Wirkstoffklassen stellen im klinischen Alltag ein häufig zu beobachtendes Phänomen dar. Eine ausführliche Medikamentenanamnese ist folglich bei einer neu aufgetretenen Schilddrüsenfunktionsstörung unerlässlich und möglicherweise entscheidend für die adäquate Behandlung der Patienten.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

### Literatur:

- Kaserer K, Kraupp M, Wilhelm M, et al. Schilddrüse. In: Bischof M, Kraupp M, Luger A (Hrsg). MCW Block 10 – Endokrinologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Facultas, Wien, 2008; 142–8.
- Eskes S, Wiesinga W. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 735–51.
- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511–9.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010; 20: 763–70.
- Amico JA, Richardson V, Alpert B, et al. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Int Med* 1984; 144: 487–90.
- Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 115–26.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26: 158–71.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541–5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–35.
- Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556–62.
- Eskes SA, Ender A, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 499–506.
- Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757–62.
- Farwell AP, Abend SL, Huang SKS, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263: 1526–8.
- Greenspan A, Gharabawi G, Kwentus J. Thyroid dysfunction during treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1334–5.
- Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723–33.
- Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F, et al. The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 905–11.
- Kristensen O, Andersen H, Pallisgaard G. Lithium carbonate in the treatment of thyrotoxicosis. A controlled trial. *Lancet* 1976; 1: 603–5.
- Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4490.
- Khalil RB, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 248–55.
- Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 80–4.
- Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317–21.
- Makita N, Miyakawa M, Fujita T, et al. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 2010; 20: 323–6.
- Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 2013; 23: 151–9.
- Burman P, Tötterman T, Öberg K, et al. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1086–90.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661–72.
- Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; 7: 891–6.
- Sharma P, Wagner K, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent success and next steps. *Nat Rev Cancer* 2012; 11: 805–12.
- Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1361–75.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Asso-

ciation of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028.

30. Shakir MK, Michaels RD, Hays JH, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993; 118: 112–3.
31. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781–92.
32. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 1994; 96: 531–5.

33. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori, infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787–95.

34. Dietrich J, Gieselbrecht K, Holl R, et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* 2006; 38: 57–9.
35. Campbell N, Hasinoff BB, Stalts H, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1010–3.

#### **Dr. Peter Wolf**

Geboren 1988. Studium der Humanmedizin von 2006–2012, derzeit PhD-Studium an der Medizinischen Universität Wien mit Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechsel.



#### **Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs**

Leiter der Endokrinologischen Ambulanz und Schilddrüsenambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



#### **Dr. Yvonne Winhofer, PhD**

Geboren 1983. Studium der Humanmedizin und PhD-Studium an der Medizinischen Universität Wien, seit 2008 Facharztausbildung an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)