

**Diplomarbeit**

# **Therapie von Schilddrüsenerkrankungen**

eingereicht von

**Martin Embacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler**

und

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med. univ. Thomas Griesbacher**

Graz, 12.07.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12.07.2023*

*Martin Embacher eh.*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Zusammenfassung.....	3
Abstract.....	5
1 Einleitung .....	6
1.1 Anatomie .....	6
1.2 Histologie .....	7
1.3 Physiologie.....	8
1.3.1 Regulation der Schilddrüse.....	8
1.3.2 Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone .....	9
1.3.3 Wirkungen von T <sub>3</sub> und T <sub>4</sub> .....	10
1.4 Pathophysiologie.....	12
1.4.1 Hypothyreose.....	12
1.4.2 Hyperthyreose .....	14
2 Material und Methoden.....	15
3 Schilddrüsenerkrankungen und deren Therapien .....	16
3.1 Diagnostische Grundlagen .....	16
3.2 Euthyreote Struma .....	20
3.3 Hyperthyreote Erkrankungen .....	28
3.3.1 Morbus Basedow .....	28
3.3.2 Autonomes Adenom .....	41
3.3.3 Subakute granulomatöse Thyreoiditis (Thyreoiditis de Quervain).....	43
3.4 Hypothyreose .....	44
4 Ergebnisse und Diskussion .....	59
Literaturverzeichnis .....	61

## Abkürzungen

<sup>131</sup> I	Radioaktives Iod
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
DIT	Diiodtyrosyl-Rest
fT <sub>3</sub>	Freies Triiodthyronin
fT <sub>4</sub>	Freies Thyroxin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HZV	Herzzeitvolumen
I <sup>-</sup>	Iodid
L-Thyroxin	Levothyroxin
MCT8	Monocarboxylattransporter 8
MIT	Monoiodtyrosyl-Rest
Na <sup>+</sup>	Natrium
NIS	Na <sup>+</sup> -I <sup>-</sup> -Symport-Carrier
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PPIs	Protonenpumpeninhibitoren
STH	Somatotropin
T <sub>3</sub>	Triiodthyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TBPA	Thyroxin-bindendes Präalbumin
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptorantikörper
TRE	T <sub>3</sub> -hormonresponsive Elemente
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topografische Lage der Schilddrüse.....	7
Abbildung 2: Regelkreis der Schilddrüse.....	9
Abbildung 3: Ultraschallbild einer normalen Schilddrüse.....	19
Abbildung 4: Bild einer riesigen Knotenstruma.....	21
Abbildung 5: Ultraschallbild bei Hashimoto-Thyreoiditis.....	47

## Zusammenfassung

Schilddrüsenmedikamente gehören zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln, da Schilddrüsenerkrankungen weit verbreitet sind. Es ist wichtig, dass die Behandlungsmethoden auf dem aktuellen Wissensstand basieren, um die vielen betroffenen Patient\*innen angemessen versorgen zu können, da die Symptome, die durch diese Erkrankungen verursacht werden, sehr unterschiedlich sein können und die Lebensqualität teils stark beeinträchtigen. Daher ist es nicht überraschend, dass ständig Versuche unternommen werden, die Behandlungsmethoden zu verbessern. Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuellen Therapieformen von ausgewählten Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich zu den neuesten Studienergebnissen darzustellen und zu untersuchen, ob die aktuellen Therapien noch angemessen sind oder ob die Behandlungsmethoden geändert werden sollten. Dabei werden die bestehenden Unterschiede aufgezeigt und bewertet. Da es sich um eine Arbeit im Bereich der Pharmakologie handelt, werden hauptsächlich medikamentöse Therapien beschrieben, mit dem Schwerpunkt auf den häufigsten Erkrankungen und ihren Behandlungen, inklusive genauer Beschreibungen von Indikationen, Dosierungen, Wirkmechanismen, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der am häufigsten verwendeten Präparate.

**Methoden:** Die Fragestellung zu diesem Thema lautet: „Sind die derzeit durchgeführten Therapien von Schilddrüsenerkrankungen bezüglich des aktuellen Wissensstandes noch vertretbar?“ Dies ist von großer Bedeutung, da sich sowohl das vorhandene Wissen als auch die Therapien ständig weiterentwickeln. Um diese Fragestellung zu beantworten, wird mittels Literaturrecherche relevante Fachliteratur gesammelt und die Ergebnisse anschließend dargestellt. Zunächst wird ein Überblick über die Anatomie, Histologie und Physiologie der Schilddrüse gegeben, bevor die verschiedenen Erkrankungen und deren Therapien im Detail vorgestellt werden. Zusätzlich wird der österreichische Arzneimittelmarkt genau untersucht und die verschiedenen Präparate, die in Österreich für die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen zugelassen sind, werden hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften beschrieben und miteinander verglichen.

**Ergebnisse und Diskussion:** Das Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuellen Therapien von Schilddrüsenerkrankungen mit den neuesten Studienergebnissen zu vergleichen und Unterschiede aufzuzeigen. Die Ergebnisse werden in Bezug auf die Forschungsfrage bewertet und es werden Schlussfolgerungen gezogen. Die Ergebnisse sind sowohl für Frauen als auch für Männer von Bedeutung.

## **Abstract**

Thyroid medications are among the most prescribed drugs, as thyroid disorders are widespread. It is important that treatment methods are based on current knowledge in order to provide appropriate care for the many patients affected, as the symptoms caused by these disorders can vary widely and can affect quality of life. Therefore, it is not surprising that there are constant attempts to improve treatment methods. The aim of this paper is to present the current therapies of selected thyroid diseases in comparison with the latest study results and to investigate whether the current therapies are still appropriate or whether the treatment methods should be changed. In doing so, the existing differences will be pointed out and evaluated. Since this is a work in the field of pharmacology, mainly drug therapies are described, with emphasis on the most common diseases and their treatments, including detailed descriptions of indications, dosages, mechanisms of action, interactions, side effects, and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the most used agents.

**Methods:** The question on this topic is: "Are the currently performed therapies for thyroid diseases still justifiable with respect to the current state of knowledge?" This is of great importance, since both the existing knowledge and the therapies are constantly evolving. In order to answer this question, relevant literature is collected by means of a literature search and the results are subsequently presented. First, an overview of the anatomy, histology and physiology of the thyroid gland is given before the various diseases and their therapies are presented in detail. In addition, the Austrian drug market is examined in detail and the various preparations approved in Austria for the treatment of thyroid diseases are described and compared regarding their pharmacological properties.

**Results and discussion:** The aim of this paper is to compare the current therapies of thyroid diseases with the latest study results and to show differences. The results are evaluated in relation to the research question and conclusions are drawn. It should be noted that the results are relevant to both women and men.

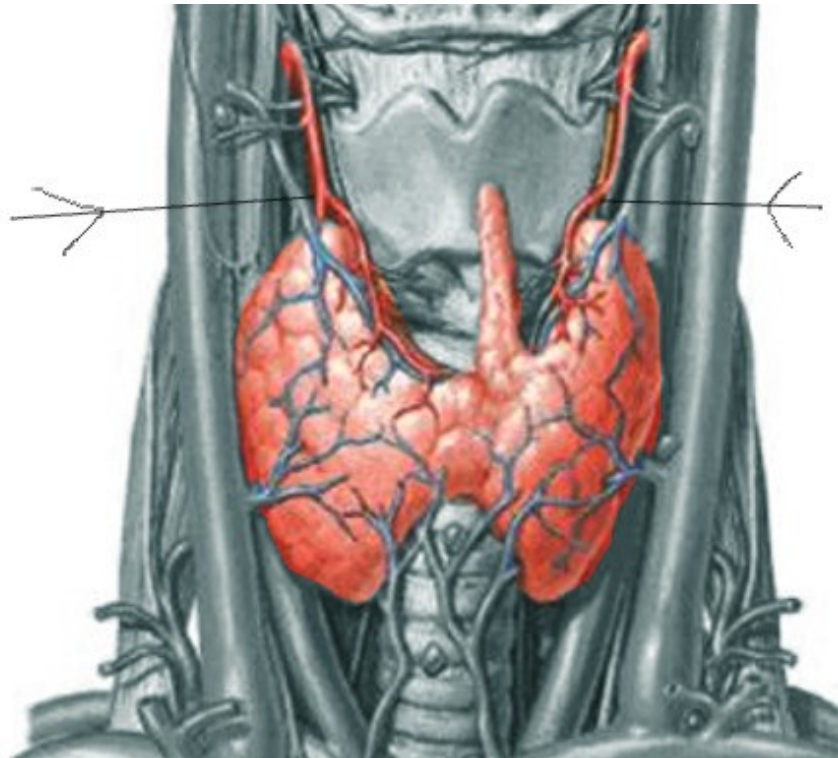
# 1 Einleitung

Im ersten Teil dieser Arbeit werden vorerst noch keine Erkrankungen der Schilddrüse und deren Therapien dargestellt, sondern zunächst die Grundlagen des Organs veranschaulicht. Dabei handelt es sich um die Anatomie, Histologie, Physiologie und Pathophysiologie, die nun allesamt in den folgenden Kapiteln beschrieben werden.

## 1.1 Anatomie

Zu Beginn der Arbeit wird zunächst beschrieben, wo sich die Schilddrüse anatomisch überhaupt befindet und wie sie grob aufgebaut ist. Sie besteht prinzipiell aus zwei Lappen jeweils seitlich der Trachea, die durch den schmalen Isthmus ventral der Luftröhre verbunden sind. Die Form wird dabei oftmals mit einem Schmetterling oder einem H verglichen, jedoch weist die Form viele Variationen speziell im Bereich des Isthmus auf und verändert sich bei pathologischen Zuständen oftmals. [1]

Topografisch befindet sich der Isthmus vor dem zweiten bis vierten Trachealring und die beiden Lappen bedecken jeweils seitlich den Schildknorpel, den Ringknorpel und die oberen sechs Trachealringe. Zusätzlich wird die Schilddrüse vorne und seitlich vom mittleren Blatt der Halsfaszie und seitlich vom Musculus sternocleidomastoideus bedeckt, wodurch sich eine elastisch-muskulöse Gurtung bildet, die einer pathologischen Vergrößerung des endokrinen Organes entgegenwirkt und zur lokalen Befestigung beiträgt. Die Schilddrüse, die in rotbrauner Farbe und leicht höckeriger Oberfläche erscheint, ist gut durchblutet und wird im Wesentlichen von vier Arterien versorgt: Die beiden Arteriae thyroideae superiores gelangen an beiden Seiten an den oberen Pol der Lappen und verzweigen sich hauptsächlich auf der vorderen Seite des Organes (siehe Abbildung 1), während die beiden Arteriae thyroideae inferiores an den unteren Pol treten und vorwiegend für die Versorgung der hinteren Seite verantwortlich sind. Innerviert wird die Schilddrüse von Ästen des Nervus vagus, des Truncus sympathicus und in manchen Fällen des Nervus glossopharyngeus, welche auf der Oberfläche ein Netzwerk bilden und für eine reichhaltige Innervation sorgen. [2]



**Abbildung 1: Topografische Lage der Schilddrüse und Darstellung der beiden Arteriae thyroideae superiores mit dem Gefäßgeflecht an der Vorderseite des Organs. (White, Lasrado, 2021) [3]**

## **1.2 Histologie**

Nachdem nun beschrieben wurde, wo sich die Schilddrüse anatomisch befindet, folgt nun die Erläuterung der Histologie. Beginnend von außen ist das Organ in eine zweischichtige Bindegewebskapsel eingehüllt. Von der inneren Schicht ziehen Trabekel in die Schilddrüse hinein, trennen das Organ dadurch in ungleich große Läppchen und führen Nerven und Gefäße mit sich, wodurch auch das innere Gewebe versorgt wird. Innerhalb dieser Läppchen befinden sich kugelförmige Follikel, die mit Kolloid gefüllt sind und später eine wichtige Rolle bei der Ausscheidung von Schilddrüsenhormonen spielen. Die Follikel sind von einer Schicht aus follikulären Schilddrüsenepithelzellen umgeben, welche sich je nach Aktivität und Bedarf verändern können, denn im aktiven Zustand, also in jenem, in dem die Hormone gebildet bzw. rückresorbiert und abgegeben werden, zeigen die Zellen ein kubisches bis hochprismatisches Muster und in der inaktiven Phase ist das Epithel abgeplattet. Die Follikel sind jeweils von einem Netz aus Kapillaren umhüllt, wodurch die Schilddrüsenhormone direkt ins Blut sezerniert werden. Die C-Zellen sind sowohl größer als auch mikroskopisch heller als die

Schilddrüsenepithelzellen und befinden sich im Bindegewebe zwischen den Follikeln sowie im Follikelepithel, aber stehen nicht im Kontakt mit dem Lumen der Follikel. [4]

### **1.3 Physiologie**

Um später die Störungen der Schilddrüse und die Mechanismen hinter den Erkrankungen besser verstehen zu können, wird in den nächsten Kapiteln genauer auf die physiologischen Eigenschaften der Schilddrüse eingegangen. Dazu zählt etwa der Regelkreis des Organes sowie die Synthese und Wirkungen der Schilddrüsenhormone.

#### **1.3.1 Regulation der Schilddrüse**

Die Schilddrüse und ihre Hormonsekretion werden durch das Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System reguliert. Prinzipiell wird hierbei ausgehend vom Hypothalamus das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH, Thyreoliberin) sezerniert, welches in weiter Folge in der Hypophyse die Biosynthese und Sekretion von Thyreotropin (TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon) stimuliert. Dieses wiederum kontrolliert schlussendlich die Funktionen der Schilddrüse. [5]

TRH ist somit das Start-Hormon in diesem Regulationssystem. Dabei handelt es sich um ein Tripeptid, das dank seiner Struktur vor dem Abbau durch Peptidasen geschützt ist. Es wird in Nervenzellen des Hypothalamus produziert, wo es aus dem Vorläufermolekül Pro-TRH abgespalten und in weiterer Folge durch Enzyme modifiziert wird. Reguliert wird dieser Vorgang mittels noradrenergen Verbindungen und durch die negative Rückkopplung der bereits zirkulierenden Schilddrüsenhormone (siehe Abbildung 2). An der Hypophyse angekommen, bindet das TRH an seinen membranständigen Rezeptor der Hypophysenzelle und bewirkt dadurch eine Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) Ausschüttung intrazellulär sowie einen  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom in die Zelle. Initial erfolgt die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, wodurch die Freisetzung von TSH oder Prolaktin stimuliert wird. [5]

TSH ist nun jenes Hormon, das alle Funktionen der Schilddrüse kontrolliert. Es ist ein heterodimeres Hormon und besteht aus einer  $\alpha$ -Untereinheit und einer  $\beta_1$ -Untereinheit. Vor allem mittels Aktivierung des cAMP-Systems (zyklisches Adenosinmonophosphat) werden die Aufgaben des Organes gesteuert, nämlich unter anderem die Iodidaufnahme, die Thyreoglobulinsynthese, die Synthese und

Ausschüttung der Schilddrüsenhormone sowie die Durchblutung und das Wachstum der Schilddrüse. [6] Die Produktion von TSH wird mittels negativer Rückkopplung durch die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Thyroxin ( $T_4$ ) gehemmt. [7]

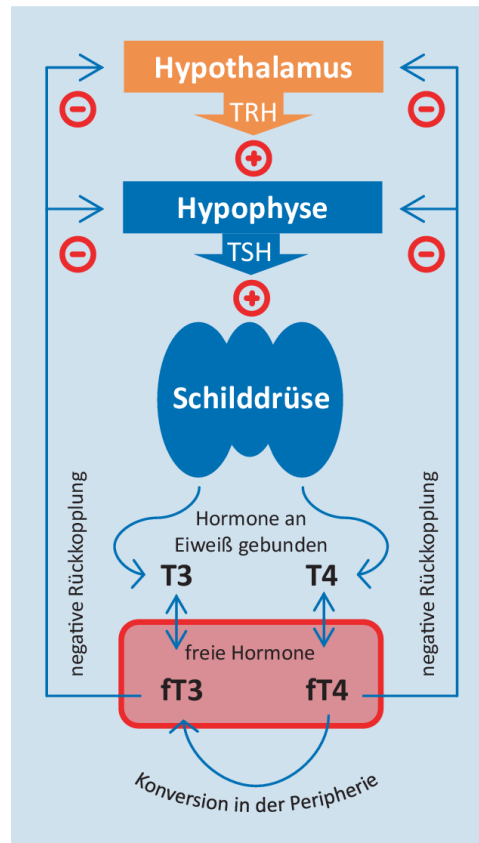


Abbildung 2: Regelkreis der Schilddrüse. (Graefe et al., 2018) [8]

### 1.3.2 Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone

Die Biosynthese der Hormone erfolgt in den Follikeln der Schilddrüse und wird durch TSH stimuliert.  $T_3$  und  $T_4$  sind dreifach ( $T_3$ ) bzw. vierfach ( $T_4$ ) iodierterivate der Aminosäure Tyrosin. [7] Das hierbei benötigte Iod wird von der Schilddrüse in Form von Iodid ( $I^-$ ) über einen  $Na^+I^-$ -Symport-Carrier (NIS) aus dem Blut aufgenommen und ca. 25-mal angereichert. Für die Hormonsynthese wird das intrazelluläre  $I^-$  über Pendrin ( $I^-/Cl^-$ -Austauscher) in das Kolloid innerhalb der Follikel transportiert, wo es durch die Thyreperoxidase (TPO) an den Mikrovilli zum elementaren Iod oxidiert wird und in weiterer Folge mit den Tyrosylresten des Thyreoglobulins reagiert. Dadurch wird der Phenolring der Tyrosylreste an der 3- oder 5-Position oder an beiden Stellen iodiert und es entstehen Diodtyrosyl- (DIT) sowie Monoiodtyrosyl-(MIT)Reste. Aufgrund der

Struktur des Thyreoglobulins können die iodierten Tyrosylreste miteinander reagieren und dadurch entstehen innerhalb der Thyreoglobulinkette mittels Etherbindung Tetraiodthyronyl- und Triiodthyronylreste, indem der Phenolring eines DIT- oder MIT-Restes mit einem weiteren DIT oder MIT in Verbindung tritt. In überwiegendem Maße entstehen die Tetraiodthyronylreste, bei denen es sich gemeinsam mit den weniger häufig vorkommenden Triiodthyronylresten um die Speicherform der Schilddrüsenhormone handelt. [6]

Nach der Stimulation durch TSH wird das Thyreoglobulin, zusammen mit den iodierten Resten, durch Endozytose wieder in die Follikelzellen aufgenommen. Durch lysosomale Proteasen wird das Thyreoglobulin abgebaut, bis schlussendlich vor allem  $T_4$  und in geringerem Maße  $T_3$  freigesetzt und ins Blut abgegeben werden. Die dabei übrig gebliebenen DIT und MIT werden danach deiodiert, damit das Iod durch die Dehalogenase zur erneuten Hormonsynthese transportiert werden kann. Der größte Teil von  $T_3$  entsteht später aus  $T_4$  durch Deiodierung, da ca. 90% der sezernierten Hormone  $T_4$  sind, welches biologisch weniger wirksam ist als  $T_3$ . [5] In der Schilddrüse selbst entstehen dabei nur 20% des im Blut zirkulierenden  $T_3$ , der Rest wird in Leber, Nieren und Zielzellen aller Organe mit Hilfe der 5'-Deiodase gebildet. [6]

Nach der Sekretion befinden sich über 99% von  $T_3$  und  $T_4$  an Transportproteinen gebunden. Es handelt sich hierbei um drei verschiedene Proteine: Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Albumin und Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA). TBG transportiert den größten Teil von  $T_4$ . Aufgrund der Bindung der Hormone an Plasmaproteine ergibt sich die Halbwertszeit derselben, für  $T_3$  beträgt sie ungefähr einen Tag und für  $T_4$  sieben Tage. [7]

### **1.3.3 Wirkungen von $T_3$ und $T_4$**

Die biologischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $T_4$  sind sehr vielfältig und betreffen beinahe alle Gewebe und Organe. Die zirkulierenden Hormone werden durch Transportproteine aktiv intrazellulär eingeschleust,  $T_3$  mithilfe des Monocarboxylattransporter 8 (MCT8) und  $T_4$  durch den speziellen Anionentransporter OATP1C1. Direkt im Zellkern liegt der Schilddrüsenhormonrezeptor, welcher nach Bindung mit  $T_3$  ein Heterodimer mit dem Retinoid X-Rezeptor bildet und sich dadurch mit  $T_3$ -responsiven Elementen

(TRE) der DNA verbinden kann, was schließlich zur Beeinflussung der Genregulation in den peripheren Zellen führt. [7]

Eine besondere Rolle spielen die Schilddrüsenhormone beim Wachstum und bei der Entwicklung, denn sie haben gemeinsam mit dem Wachstumshormon Somatotropin (STH) einen permissiven sowie synergistischen Effekt auf das Knochenwachstum und viele weitere Reifungsvorgänge, die mit der Proteinsynthese verbunden sind.  $T_3$  steigert auch die Biosynthese von STH, was wichtig ist, da bei Fehlen von Schilddrüsenhormonen auch weniger STH produziert wird, was zu allgemeinen Wachstumsstörungen führen kann.  $T_3$  beeinflusst auch direkt das Knochenwachstum und ist für eine normale Reifung und Entwicklung des Nervensystems essenziell. [5]

Eine weitere wichtige Wirkung betrifft den Grundumsatz: Schilddrüsenhormone steigern den Energieverbrauch, was zu einer Erhöhung des Grundumsatzes und einer gesteigerten Wärmebildung führt, die wiederum durch verstärkte Wärmeabgabe reguliert werden muss. Insbesondere die aktivierende Wirkung der Hormone auf das Enzym  $Na^+/K^+$ -ATPase trägt zu einem erhöhten Energieumsatz bei. [7]

Beim Kohlenhydratstoffwechsel bewirkt  $T_3$  die Stimulation aller Schritte des Kohlenhydratmetabolismus, wie die Aufnahme des Zuckers im Gastrointestinaltrakt, den Glykogenabbau und die Gluconeogenese intrahepatisch sowie die Oxidation der Kohlenhydrate in Leber, Muskeln und Fett. Im Fettstoffwechsel wirken die Hormone je nach Stoffwechselsituation permissiv auf die Lipolyse ein und fördern die Lipogenese in der Leber. [5]

Schilddrüsenhormone wirken auch permissiv auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems, insbesondere auf die Effekte, die durch  $\beta$ -Adrenozeptoren vermittelt werden. Diese sympathomimetischen Wirkungen sind von großer klinischer Bedeutung, da sie bei schweren Störungen der Schilddrüsenfunktion zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. Am Herzen und anderen Geweben, wie Muskulatur, Fettgewebe und Lymphozyten, bewirken die Schilddrüsenhormone eine erhöhte Expression von  $\beta$ -Adrenozeptoren und verringerte Expression von  $\alpha$ -Rezeptoren. [5] Dies führt zu einer gesteigerten Herzfrequenz und verstärkter myokardialer Kontraktionskraft, was zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und zu einer Verringerung des diastolischen Blutdrucks führt. [7]

An anderen Organen, wie z.B. der Niere, bewirken die Schilddrüsenhormone einen gesteigerten renalen Blutfluss und erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie die tubuläre Transportkapazität. Sie aktivieren zudem Schweiß- sowie Talgdrüsen in der Haut, steigern die Darmmotilität und fördern eine neuromuskuläre Übererregbarkeit. [7]

## **1.4 Pathophysiologie**

Schilddrüsenhormone haben viele verschiedene Wirkungen im Körper und beeinflussen viele Organe und Gewebe. Ein Mangel oder Überschuss an  $T_3$  kann zu einer Vielzahl von Symptomen führen, die sich auf die verschiedenen Organe und Gewebe beziehen, die von den Hormonen beeinflusst werden. Es ist wichtig zu verstehen, wie diese Störungen entstehen und welche Symptome auftreten können, um die richtige Diagnose und Behandlung zu ermöglichen, daher wird dies in den nächsten beiden Kapiteln angeführt.

### **1.4.1 Hypothyreose**

Die Hypothyreose tritt aufgrund von zwei verschiedenen Störungsformen auf: einem Hormonmangel durch verminderte Stimulation durch TSH (sekundäre Hypothyreose) oder Störungen an der Schilddrüse selbst (primäre Hypothyreose). Ursachen für die primäre Hypothyreose können ein Iodmangel, defekte oder gehemmte Enzyme, die für die Hormonsynthese wichtig sind, oder Entzündungen des Schilddrüsengewebes sein. Es kommt auch zu einer erhöhten Ausschüttung von TRH und TSH, da der Körper versucht, die Hormonproduktion dadurch anzukurbeln. [7]

Die Schilddrüsenunterfunktion hat eine Reihe von Auswirkungen auf den Körper. Dazu gehören:

- ein verringerter Grundumsatz, der bis zur Hälfte sinken kann
- verminderte Wärmeproduktion, die zu einer Kälteintoleranz führt
- verringerter Sauerstoffverbrauch, Ventilation und Erythropoese
- Begünstigung der Entwicklung einer Anämie, da weniger Eisen, Folsäure und Vitamin B12 aufgenommen werden
- eingeschränkte Lipolyse, was zu Gewichtszunahme und erhöhten Lipoproteinen führt

- verringerter Abbau von Cholesterin zu Gallensäuren, was das Risiko einer Atherosklerose erhöht. [9]

Bei einer Schilddrüsenunterfunktion ist auch der Kohlenhydratstoffwechsel beeinträchtigt. Es kommt zu einer Hemmung der Glykogenolyse und der Gluconeogenese, was zur Hypoglykämie führen kann. Durch die Hemmung des Abbaus von Wasser-bindenden Glykosaminoglykanen kann es zur Ablagerung dieser im Gewebe und in der Haut kommen, was zu einer teigigen Konsistenz der Haut und dem typischen Myxödem-Bild führt. Andere Symptome bei Hypothyreose sind Karpaltunnelsyndrome, geschwollene Augenlider, Schwellungen der Stimmbänder mit Heiserkeit, Volumenzunahme der Zunge und Sprachstörungen. Aufgrund der reduzierten Umwandlung von Karotin in Vitamin A kann es zu Hyperkeratose und gelblicher Verfärbung der Haut kommen. Trockene und kalte Haut sowie Haarausfall sind weitere typische Symptome der Hypothyreose. [9]

Die Schilddrüsenunterfunktion kann auch Auswirkungen auf Herz und Lungen haben. Ein Mangel an  $T_3$  und  $T_4$  führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und der Herzkraft, was zu einem sinkenden systolischen Blutdruck, einem reduzierten Schlagvolumen und Herzzeitvolumen führen kann. Dies kann insbesondere bei schwerem und nicht behandeltem Schilddrüsenhormonmangel zu Herzversagen und sogar zum Tod führen. In Bezug auf die Lungen kann es bei Hypothyreose häufiger zu Pleuraergüssen sowie einer Verlangsamung der Atmung und einer verzögerten respiratorischen Reaktion auf Hypoxie und Hyperkapnie kommen. [9]

Insgesamt kann die Schilddrüsenunterfunktion also zu einer Vielzahl von körperlichen Symptomen und Beschwerden führen, die sowohl den Stoffwechsel als auch das Herz-Kreislauf-System, die Lungen, die Nieren, die Leber, den Verdauungstrakt und die Haut betreffen. Es sind jedoch auch psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Depressionen möglich. Besonders schwerwiegend sind die Folgen bei unbehandelter Hypothyreose bei Feten und Neugeborenen, die zu irreversiblen Schäden des Gehirns und zum Kretinismus führen können. Es ist daher wichtig, dass Patient\*innen mit vermuteter Hypothyreose frühzeitig untersucht und behandelt werden, um mögliche Folgeschäden zu vermeiden. [9]

Die soeben aufgezählten Folgen eines Schilddrüsenhormonmangels werden in weiterer Folge noch weiter verstärkt, indem es zu einer verminderten Expression von  $T_3$ - und  $T_4$ -Rezeptoren an den Zielzellen kommt. Zusätzlich entsteht aufgrund der vermehrten Produktion von TRH nicht nur eine gesteigerte TSH Synthese,

sondern auch eine erhöhte Produktion von Prolaktin, womit eine Hyperprolactinämie ausgelöst werden kann, die zu Folgen wie Galaktorrhoe, Hemmung der Gonadotropinausschüttung und eingeschränkter Fertilität führt. Die gesteigerte TSH-Synthese regt die Schilddrüse zum Wachstum an und führt somit zu einer pathologischen Vergrößerung des Organs. [9]

### **1.4.2 Hyperthyreose**

Die Symptome der Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) sind in erster Linie auf die gesteigerte Hormonproduktion zurückzuführen. Auch hierbei kann die Störung entweder durch veränderte, in diesem Fall gesteigerte, TSH Stimulation (sekundäre Hyperthyreose) oder aufgrund von Störungen am Organ selbst (primäre Hyperthyreose) entstehen. Eine der häufigsten Ursachen ist der Morbus Basedow, eine Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper ausgelöst wird. Diese Antikörper sind gegen den TSH-Rezeptor in der Schilddrüse gerichtet, was jedoch zu einer Aktivierung des Rezeptors und dadurch zu einer vermehrten Hormonproduktion und zu einer Vergrößerung der Schilddrüse führt. [7] Die genauen Aspekte des Morbus Basedow werden später im allgemeinen Teil dieser Arbeit detailliert dargestellt.

Wie bereits erwähnt, treten bei der Hyperthyreose ähnliche Störungen auf wie bei der Hypothyreose, jedoch jeweils in die gegenüberliegende Richtung. So kommt es zu einer Erhöhung des Grundumsatzes, Wärmeproduktion, Herzfrequenz, Blutdruck, Nierenfunktion, Darmaktivität und neuromuskulärer Erregbarkeit. Auch der Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen wird verstärkt angekurbelt, sowie die Regelblutung bei Frauen und das Wachstum bei Kindern. Diese Symptome können, durch die in weiterer Folge entstehende erhöhte Rezeptordichte an den Zielzellen, verstärkt werden. [9]

## 2 Material und Methoden

Um die Kernfrage dieser Arbeit zu beantworten, wurde eine systematische Literaturrecherche zu diesem Thema durchgeführt. Bei der gefundenen Literatur handelt es sich um Fachbücher oder um Publikationen aus der online-Datenbank PubMed. Die gefundenen Quellen wurden sorgfältig ausgewählt und in Hinblick auf ihre Qualität, Relevanz und Glaubwürdigkeit kritisch beleuchtet. Aufgrund der breiten Masse der gefundenen Literatur wurden Abstracts, Inhaltsverzeichnisse oder Zusammenfassungen gelesen und mit anderen Quellen verglichen, um den Inhalt der Publikationen bezogen auf ihre Brauchbarkeit einschätzen zu können. Zusätzlich wurde darauf geachtet, ob sich zwischen den einzelnen Publikationen inhaltliche Unterschiede zeigten. Das Ziel war stets, den Fokus der Recherche auf die Forschungsfrage zu richten, um die relevantesten Quellen bestmöglich zu filtern. Die Auswahl der beschriebenen Erkrankungen erfolgte anhand von der Häufigkeit und der klinischen Relevanz derselben. Außerdem wurde auf die Beschreibung von malignen Tumoren verzichtet, um den Rahmen dieser Arbeit einzugrenzen.

Bei der Beschreibung der einzelnen Arzneipräparate wurde jeweils die Fachinformation des beschriebenen Arzneimittels herangezogen. Aufgesucht und durchgearbeitet wurden diese im Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen. Der erste Schritt bei der Suche nach geeigneten Medikamenten bestand darin, das Arzneispezialitätenregister online aufzurufen und nach den relevanten Wirkstoffen zu suchen. Danach wurden jene Präparate ausgewählt, die für die Humanmedizin bestimmt sind und eine passende Indikation für die beschriebenen Erkrankungen aufweisen. Zusätzlich wurde auch auf homöopathische Präparate verzichtet, um den Fokus auf Medikamente zu legen, die auch in der Klinik angewendet werden. Weiters erfolgte eine Analyse des österreichischen Arzneimittelmarktes, in welcher unter anderem die einzelnen Präparate miteinander verglichen wurden und etwaige Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile ermittelt wurden. Es wurden auch Schlussfolgerungen gezogen und Überlegungen zu den Ursachen für die gefundenen Unterschiede angeführt. Dies wird am Ende der Arbeit im Kapitel Ergebnisse und Diskussion dargestellt.

### **3 Schilddrüsenerkrankungen und deren Therapien**

Nachdem die grundlegenden Aspekte der Schilddrüse bereits erläutert wurden, wendet sich dieser Abschnitt der Arbeit den Erkrankungen der Schilddrüse und ihren medikamentösen Behandlungen zu. Im Fokus stehen zusätzlich die verwendeten Medikamente, die im Detail beschrieben werden. Die Erkrankungen werden nach ihrer Stoffwechsellage - euthyreot, hypothyreot oder hyperthyreot - unterteilt. Darüber hinaus werden auch die Pathologie und die Diagnostik der Erkrankungen behandelt, beginnend mit einem Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten.

#### **3.1 Diagnostische Grundlagen**

Wie bei den meisten anderen Krankheiten, stellt auch bei Schilddrüsenerkrankungen die Anamnese den ersten Schritt der Diagnostik dar, gefolgt von der körperlichen Untersuchung. Es ist wichtig zu erfragen, ob die Patient\*innen Größenveränderungen der Schilddrüse bemerkt haben und dadurch lokale Beschwerden wie Druck- oder Kloßgefühl, Heiserkeit, Atemprobleme oder Geräusche beim Einatmen (Stridor) auftreten. Auch typische Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose sollten abgefragt werden, da dies die differentialdiagnostischen Möglichkeiten bereits in eine deutliche Richtung führen kann. Familienanamnestische Fragen, die Einnahme von Medikamenten, Ernährungsgewohnheiten (ausreichende Iodzufuhr?) sowie ob in den letzten Monaten eine Kontrastmittelapplikation erfolgt ist, sind weitere relevante Punkte für die Anamnese. [10]

Bei der körperlichen Untersuchung wird zunächst die Schilddrüse visuell und durch Palpation untersucht. Dabei achtet man auf eine sichtbare oder tastbare Vergrößerung der Schilddrüse. Die Palpation erfolgt dabei von hinten am sitzenden Patienten, wobei ein gesundes Organ nicht tastbar sein sollte. Ein Ertasten einer Struma würde somit bereits das Vorhandensein einer Erkrankung bedeuten. Sollten Knoten vorhanden sein, sind deren oberflächliche Anteile gut palpierbar, tiefer liegende Anteile jedoch kaum oder teilweise nur bei der Schluckbewegung tastbar. Falls der Verdacht besteht, dass ein Tumor vorliegt, müssen zusätzlich die Lymphknoten entlang der vorderen seitlichen Halslymphbahnen abgetastet werden. In manchen Fällen ist bei einer stark

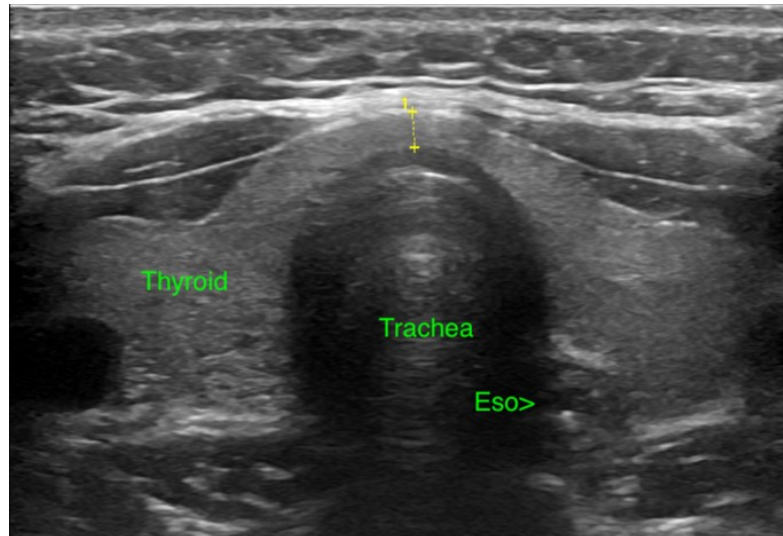
ausgeprägten Durchblutung ein Schwirren bei der Palpation spürbar sowie ein Gefäßrauschen bei der Auskultation hörbar. Auch ein möglicher Stridor kann auskultiert werden, falls aufgrund der Schilddrüsenvergrößerung eine Verengung der Trachea vorliegt. [11]

Die Laborparameter sind bei der Schilddrüsendiagnostik ein unerlässliches Instrument. Speziell das TSH ist hierbei ein sehr sensitiver Parameter, denn allein dadurch ist bereits eine Aussage darüber möglich, ob eine primäre oder sekundäre Funktionsstörung vorliegt. Ist das basale TSH, also jenes, das nicht durch Stimulationsverfahren angeregt wurde, nämlich im Normbereich, bedeutet dies, dass es sich um keine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung handeln kann, denn in diesem Fall wäre das TSH verändert: Ein erhöhtes TSH bedeutet primäre Hypothyreose, ein erniedrigtes TSH primäre Hyperthyreose. Zusätzlich ist das TSH deswegen der wichtigste Laborparameter, weil dadurch eine Funktionsstörung bereits dann erkennbar ist, wenn die peripheren Schilddrüsenhormone noch im Normbereich liegen. Diesen Zustand nennt man latente Funktionsstörung. Bei der latenten Hyperthyreose beispielsweise wird der vermehrten Produktion von Schilddrüsenhormonen zunächst durch ein Absinken des TSH-Spiegels gegengesteuert. In diesem Fall ist das TSH bereits erniedrigt und eine latente Hyperthyreose somit nachgewiesen, während die peripheren Hormone noch im Normbereich liegen. Sollte das TSH auffällige Werte zeigen, werden in weiterer Folge die peripheren Schilddrüsenhormone bestimmt. Dadurch kann zwischen einer latenten oder bereits manifesten Form der Funktionsstörung unterschieden werden, je nachdem ob die freien Schilddrüsenhormone ( $fT_3$  und  $fT_4$ ) noch im Normbereich liegen oder nicht.  $fT_3$  und  $fT_4$  können jedoch auch verändert sein, obwohl keine Funktionsstörung der Schilddrüse vorliegt. Erhöht werden die Hormone beispielsweise durch Salizylate, Heparin, Iod oder Lebererkrankungen und erniedrigt können sie durch Antiepileptika oder Phenylbutazon sein. In diesen Fällen ist wiederum die Kombination aus TSH und  $fT_3/fT_4$  entscheidend für die Diagnostik. Das gleiche gilt bei Verdacht auf eine sekundäre Funktionsstörung, denn hierbei liegt das TSH zum Großteil im Referenzbereich. [11]

Darüber hinaus gibt es noch weitere Laborparameter, die bei der Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen von Bedeutung sein können. Dies sind die Schilddrüsenantikörper, die gegen verschiedene Bestandteile der Schilddrüse

gerichtet sind und bei den Autoimmunerkrankungen zu diagnostischen Zwecken bestimmt werden. Dabei handelt es sich um drei verschiedene Antikörper: Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) richten sich gegen das Thyreoglobulin, können aber bei gesunden Menschen auch erhöht sein und sind somit diagnostisch unspezifischer als die anderen Antikörper. Die Autoantikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK) richten sich gegen das Enzym und sind beispielsweise bei der Hashimoto-Thyreoiditis nachweisbar. Der Nachweis von TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK) bei der Hyperthyreose ist in den meisten Fällen auf einen Morbus Basedow zurückzuführen. [11]

Zusätzlich zu den bereits genannten diagnostischen Möglichkeiten gibt es eine Reihe weiterer Untersuchungen. Wie in vielen anderen Bereichen der Medizin ist auch bei der Schilddrüsendiagnostik der Ultraschall unerlässlich für eine standardmäßige Schilddrüsenuntersuchung. Durch die Sonografie sind Strukturveränderungen, wie z.B. Schilddrüsenknoten, gut erkennbar und bereits morphologisch in solide oder zystische Knoten einteilbar. Weiters kann das Echomuster des Organes beurteilt werden (siehe Abbildung 3) und im Zuge dessen charakteristische Veränderungen für bestimmte Erkrankungen sichtbar gemacht werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens und somit die Größe der Schilddrüse. Durch die Messung der Maße und mit Hilfe der Formel  $\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} \times 0,5$  wird das Volumen errechnet, welches bei Frauen maximal 18ml und bei Männern maximal 25ml betragen sollte. Außerdem dient die Sonografie als Steuerung und Kontrolle bei der Feinnadelbiopsie, die etwas später beschrieben wird. [10]



**Abbildung 3: Ultraschallbild einer normalen Schilddrüse mit homogenem grauem Erscheinungsbild. Die gelben Symbole zeigen den Isthmus, Eso = Ösophagus. (Russell, Orloff, 2022) [12]**

Die Szintigrafie ist eine Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Funktionszustands der Schilddrüse. Dabei werden radioaktive Substanzen, meist  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat, injiziert und die Aufnahme in die Follikelzellen gemessen. Dies ergibt ein indirektes Maß der Iodaufnahme und ermöglicht die Lokalisierung von Funktionsstörungen. Ein kalter Knoten ist ein Bereich, in dem kein Technetium aufgenommen wird und somit eine verminderte Schilddrüsenfunktion vorliegt, wie z.B. bei Zysten oder Karzinomen. Ein warmer Knoten ist ein Bereich, in dem das Technetium intensiv aufgenommen wird und somit eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion vorliegt. Ein heißer Knoten ist ein Bereich, in dem das Technetium in noch stärkerem Ausmaße gespeichert wird, wobei es sich zumeist um ein hormonproduzierendes Adenom handelt. Eine diffuse Mehrspeicherung des ganzen Organes kann auch vorliegen. Für die Beurteilung von autonomen Geweben kann das Suppressionsszintigramm durchgeführt werden, welches jedoch mehrere Wochen vorher geplant werden muss und die Einnahme von Thyroxin erfordert. Bei dieser Untersuchung wird das TSH medikamentös supprimiert, um Areale sichtbar zu machen, die auch ohne TSH-Regulierung funktionieren und somit autonomen Gewebsteilen entsprechen, die unabhängig vom Regelkreis der Schilddrüse arbeiten. [10]

Am Ende dieses Kapitels wird die Feinnadelpunktion behandelt. Diese Methode dient der zytologischen Untersuchung von Knoten, die möglicherweise bösartig sind und durch Ultraschall oder Szintigrafie entdeckt wurden. Sie wird

insbesondere bei Knoten angewendet, die auf Ultraschallaufnahmen schlecht sichtbar und auf Szintigrafien kalt sind und einen Durchmesser von mehr als 1 cm haben. Die Feinnadelpunktion sollte immer unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden, um die Treffgenauigkeit zu maximieren. In 61% der Fälle, in denen maligne Tumoren vorliegen, kann die Feinnadelpunktion den Tumor nachweisen. In 33% der Fälle liegt zumindest ein verdächtiger Befund vor und in 6% der Fälle handelt es sich um einen falsch negativen Befund. Das bedeutet, dass durch die Feinnadelpunktion kein sicherer Tumorausschluss möglich ist, sie hilft jedoch bei der Planung der Operation (z.B. bei verdächtigen Befunden längere Operationszeit) und bei der Verkleinerung von Zysten durch Aspiration des Zysteninhalts. [11]

### **3.2 Euthyreote Struma**

Eine Struma ist eine Vergrößerung der Schilddrüse, die dann vorliegt, wenn die Schilddrüse ihre geschlechtsspezifische Normgröße überschreitet. Es gibt zwei Arten von Strumen: diffuse Strumen, die das gesamte Organ betreffen, und knotige Strumen, die in einem oder beiden Lappen auftreten können. Der häufigste Grund für das Auftreten von Strumen ist ein Iodmangel, der hauptsächlich in Gebirgsregionen und Gebieten ohne Zugang zum Meer auftritt. In Österreich wird seit 1963 iodiertes Kochsalz verwendet, um das Auftreten von Strumen zu reduzieren. Eine ausreichende Iodaufnahme ist wichtig, um eine ausreichende Hormonproduktion der Schilddrüse zu ermöglichen und die Entstehung von Strumen zu verhindern. Wenn der Iodmangel jedoch jahrelang anhält, kann es zu irreversiblen Veränderungen kommen, die zu Knotenbildung und Entstehung von autonomen Arealen führen und nicht mehr von der Regulation durch die Hypophyse und TSH beeinflusst werden können. [13]

**Morphologie:** Zu Beginn handelt es sich zunächst um eine reversible diffuse Struma, bei der es zuerst zur Hypertrophie und in weiterer Folge zur Hyperplasie der Follikel epithelzellen kommt. Dies führt dazu, dass die Schilddrüse beidseits diffus vergrößert erscheint und das Gewicht des Organs auf Werte von bis zu 150g ansteigen kann (vgl. Normalgewicht Frauen bis 18g, Männer bis 25g). Dieser Mechanismus hat das Ziel, einen euthyreoten Stoffwechszustand zu erreichen. Wenn die diffuse Struma über einen längeren Zeitraum besteht, kann es zur

Entstehung einer irreversiblen Knotenstruma kommen, bei der unterschiedlich große Knoten mit variablen Ausprägungen von Fibrosen, Blutungen, Verkalkungen oder Zysten entstehen und das Gewicht des Organs bis auf 2kg ansteigen kann (siehe Abbildung 4). [13]



**Abbildung 4: Bild einer riesigen Knotenstruma mit einem Gewicht von ungefähr 1700g. (Roth et al., 2020) [14]**

**Diagnostik und Klinik:** Sobald eine Struma durch Inspektion und Tastbefund bestätigt wurde, werden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um die Ursache und mögliche andere Erkrankungen einzugrenzen. Zunächst wird durch eine Blutprobe der TSH-Wert bestimmt, der bei einer Struma aufgrund von Iodmangel im normalen Bereich liegt und somit einen normalen Stoffwechselzustand bestätigt. Auch das Ausmaß der Vergrößerung wird mit Ultraschall bestimmt und gegebenenfalls mit CT, um auch retrosternale oder thorakale Strumaanteile sichtbar zu machen. Bei starken Vergrößerungen kann es zu einer Einengung der Luftröhre kommen, die durch spezielle Röntgenaufnahmen nachgewiesen werden kann. Schließlich werden durch Ultraschall, Szintigrafie und Bestimmung von Schilddrüsen-Antikörpern Entzündungen, gutartige Tumoren, bösartige Tumoren und Immunerkrankungen als Ursachen der Struma ausgeschlossen. Bei unklaren oder verdächtigen Befunden steht auch eine Feinnadelbiopsie zur Verfügung. Oft wird die Schilddrüsenvergrößerung vor allem wegen kosmetischen Gründen behandelt, insbesondere bei Strumen, die keine Symptome verursachen, ist es lediglich eine ästhetische Indikation. Sollten jedoch Beschwerden auftreten, sind diese in der Regel auf die Größenzunahme zurückzuführen und äußern sich zunächst durch

Druck- oder Kloßgefühl im Hals und bei weiterer Vergrößerung durch Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen. In seltenen Fällen und bei lang bestehenden stark ausgeprägten Vergrößerungen kann sich ein Atemgeräusch beim Einatmen entwickeln, aufgrund der verengten Luftröhre. [10]

**Therapie:** Wenn eine Struma durch einen Iodmangel verursacht wird, ist die Einnahme von Iod (in Form von Kaliumiodid) die wichtigste Therapie. Dies kann das Auftreten von Strumen verhindern oder die Größe einer bereits vorhandenen Struma reduzieren. [15] Es ist jedoch wichtig, die Therapie frühzeitig zu beginnen, da bei länger bestehenden Strumen, die bereits verändertes Gewebe enthalten, eine medikamentöse Therapie weniger wirksam sein kann und eine Operation oder Radioiodtherapie notwendig wird. Es gibt auch die Möglichkeit, Kaliumiodid mit Levothyroxin (L-Thyroxin) zusammen zu verordnen, was die Produktion von TSH reduziert und somit das Wachstum der Schilddrüse verlangsamt. Diese Therapieform wird besonders bei schwangeren Frauen angewendet. [10]

Im nächsten Abschnitt werden die Medikamente, die in Österreich zugelassen und für die Behandlung von euthyreoten Strumen geeignet sind, genauer vorgestellt. Dabei handelt es sich um die Präparate mit Kaliumiodid und Kombinationspräparate mit L-Thyroxin. Die reinen L-Thyroxin-Medikamente werden später bei der Behandlung von hypothyreoten Erkrankungen besprochen. Die Suche nach geeigneten Medikamenten hatte schlussendlich zur Folge, dass lediglich zwei Präparate übriggeblieben sind, jeweils ein Kaliumiodid-Präparat und ein Kombinationspräparat mit Levothyroxin. Es befindet sich zwar ein weiteres Kaliumiodid-Präparat in der Liste, das Medikament *Kaliumjodid G.L. 65 mg-Tabletten*, jedoch wird es lediglich bei nukleartechnischen Unfällen verwendet und wird erst nach Aufforderung durch die Behörden eingenommen. [16] Im Gegensatz dazu steht das Medikament *Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten* für die Therapie der Iodmangelstruma zur Verfügung und dieses Medikament wird nun genauer dargestellt.

### ***Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten***

Inhaber der Zulassung ist die Merck GmbH in Wien und das Medikament ist bereits seit 1995 zugelassen. Eine Tablette beinhaltet 130,8 µg Kaliumiodid, was einer Menge von 100 µg Iod entspricht. [17]

**Indikation:** Behandlung von Iodmangelstruma bei Neugeborenen und Kindern. [17]

**Kontraindikationen:** Das Medikament darf bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen nicht gegeben werden. Außerdem ist es bei hyperthyreoten Stoffwechselzuständen, wie der manifesten Hyperthyreose, latenten Hyperthyreose bei einer Dosierung über 150µg Iodid pro Tag sowie bei autonomen Adenomen und fokalen oder diffusen Schilddrüsenautonomien, kontraindiziert. [17]

**Dosierung:** Wie bereits früher erwähnt, ist die Iodversorgung von geografischen Gegebenheiten geprägt, zusätzlich müssen bei der Dosierung individuell die Ernährungsgewohnheiten und damit verbunden die Iodaufnahme berücksichtigt werden. Speziell jedoch bei Neugeborenen und Kindern ist eine ausreichende Iodversorgung von größter Wichtigkeit, um Wachstum und Entwicklung zu gewährleisten. Somit wird nur eine Dosierungsempfehlung von 100-200µg Iodid pro Tag als Richtgröße angegeben, die in weiterer Folge auf die individuellen Gegebenheiten abgestimmt werden muss, um den täglichen Iodbedarf zu decken. [17]

**Wirkungsmechanismus:** Durch die Iodsubstitution wird der intrathyreoidale Iodmangel beseitigt und somit die zugrundeliegende Ursache behandelt. Damit sind die physiologischen Vorgänge innerhalb der Schilddrüse, für die das Iod benötigt wird, wieder ausreichend möglich und die Mechanismen, die zur Entstehung der Struma führen, finden nicht mehr statt. [17]

**Wechselwirkungen:** Thyreostatika hemmen die Reaktion von Iodid in organische Bindungen innerhalb des Organs und können somit eine weitere Größenzunahme der Struma verursachen, da in diesem Fall das Iodid nicht verwertet werden kann. Weiters wird die Iodidaufnahme in die Schilddrüse kompetitiv durch Substanzen gehemmt, die über denselben Mechanismus in das Organ eingeschleust werden, Perchlorat wäre ein Beispiel dafür. Außerdem werden die Iodidaufnahme und der Iodidumsatz durch TSH stimuliert, daher interagieren sämtliche Wirkungen, die zu einer relevanten Verminderung des TSH-Spiegels führen, indirekt auch mit dem Iodstoffwechsel der Schilddrüse. [17]

**Nebenwirkungen:** Falls bereits große Areale in der Schilddrüse vorliegen, die autonom wirken und sich dem Regelkreis entzogen haben, kann eine tägliche Iodidgabe von mehr als 150µg aus einer latenten Hyperthyreose eine manifeste

Hyperthyreose entstehen lassen. Weiters kann es zu einer Entwicklung von TPO-Antikörpern kommen, wenn eine Disposition für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse vorhanden ist. [17]

**Pharmakodynamik:** Wie bereits erwähnt wurde, ist eine ausreichende Iodidversorgung unerlässlich sowohl für die endogene Synthese von Schilddrüsenhormonen als auch für die normale Funktion und Morphologie des Organes. Sollte der benötigte Iodidbedarf nicht gedeckt werden, kann dies zur vorhin beschriebenen Iodmangelstruma führen und speziell bei Neugeborenen schwere Folgen wie den Kretinismus nach sich ziehen. Daher ist es wichtig, dass die physiologischen täglichen Iodidmengen (bis ca. 300µg) zugeführt werden, weil dadurch der Iodmangelstruma vorgebeugt wird und bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen die Größe der Schilddrüse normalisiert wird. Außerdem beeinflusst das Iodid auch noch eine Reihe weiterer biochemischer Parameter, wie z.B. den TSH-Spiegel. [17]

**Pharmakokinetik:** Das anorganische Iodid wird nach oraler Einnahme nahezu vollständig im Dünndarm aufgenommen und das Verteilungsvolumen bei gesunden Menschen beträgt dabei im Schnitt ungefähr 23 Liter. [17] Das Verteilungsvolumen allgemein ist eine imaginäre Größe und beschreibt, auf was für ein Volumen sich eine bestimmte Menge einer Substanz verteilen würde, wenn der menschliche Körper ein gleichmäßig beschaffenes Medium wäre. Bei vielen Arzneistoffen übersteigt das Verteilungsvolumen das Körpervolumen, was bedeutet, dass die Substanz in bestimmten anatomischen Bereichen des Körpers, wie z.B. dem Fettgewebe, angereichert wird. [18]

Im Normalfall beträgt die Serumkonzentration von anorganischem Iodid 0,1 – 0,5 µg/dl. Angereichert wird das Iodid nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in weiteren Geweben und Organen, darunter die Parotis, Brustdrüsen und der Magen, wobei die Iodidkonzentration im Speichel, Magensäure und Muttermilch um ungefähr 30fach höher ist als im Plasma. Die Iodidausscheidung über den Urin wird dazu verwendet, um die Iodversorgung zu beurteilen, weil sie im Normalfall mit der täglichen, nahrungsbedingten Iodidaufnahme korreliert. Es ist wichtig zu beachten, dass die Aufnahme und Ausscheidung von Iodid von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden können, wie z.B. von der Nierenfunktion, dem Alter und dem Gesundheitszustand der Patient\*innen. Eine korrekte Beurteilung der Iodversorgung erfordert daher eine umfassende Betrachtung verschiedener

biochemischer und hormoneller Parameter, sowie gegebenenfalls eine Bestimmung der Iodidkonzentration in Gewebeproben. [17]

Nun folgt das zweite Medikament zur Strumatherapie. Dabei handelt es sich um das Kombinationspräparat von Kaliumiodid und Levothyroxin-Natrium.

### ***Jodthyrox – Tabletten***

Auch hierbei ist der Inhaber des Medikamentes die Merck GmbH in Wien und dieses Präparat gibt es sogar schon seit 1991 auf dem Markt, also vier Jahre früher als die *Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten*. Dieses Präparat beinhaltet pro Tablette wieder 131 µg Kaliumiodid, entsprechend 100 µg Iod, jedoch zusätzlich auch noch 100 µg Levothyroxin-Natrium. [19]

**Indikationen:** Das Medikament wird zur Behandlung der Struma mit bestehendem Iodmangel verwendet sowie zur Rezidivprophylaxe nach erfolgter Operation einer Iodmangelstruma. [19]

**Kontraindikationen:** Die Therapie mit diesem Präparat darf nicht begonnen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Medikament bekannt ist oder der Verdacht darauf vorliegt. Schilddrüsenpezifische Kontraindikationen wären autonome Areale oder Adenome der Schilddrüse, die Struma nodosa und die Hyperthyreose jeglicher Genese. Weiters darf bei einer unbehandelten Nebennierenrindeninsuffizienz sowie bei kardialen Problemen wie Angina pectoris, tachykarde Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, akuter Myokardinfarkt, akute Myokarditis und akute Perikarditis nicht therapiert werden. Außerdem stellen auch die echte Iodallergie und die Dermatitis herpetiformis Duhring Kontraindikationen dar. [19]

**Dosierung:** Die Dosierung von Kaliumiodid und Levothyroxin-Natrium muss individuell angepasst werden und sollte unter regelmäßiger Kontrolle der Schilddrüsenparameter stehen. Generell anzumerken ist aber, dass Patient\*innen über 60 Jahre um ca. ein Viertel weniger Schilddrüsenhormone benötigen als jüngere Erwachsene und dass für Kinder unter zehn Jahren keine speziellen Daten vorliegen und somit keine Dosierungsempfehlung möglich ist. Die Initialdosis sollte in der Regel mit einer halben Tablette pro Tag begonnen und nach ein paar Wochen, je nach Alter, Körpergewicht und Schilddrüsenparameter auf die Erhaltungsdosis von einer Tablette täglich erhöht werden. [19]

**Wirkungsmechanismus:** Das L-Thyroxin in diesem Präparat hat dieselbe Wirkung wie das endogen hergestellte T<sub>4</sub> und entfaltet somit die gleichen Wirkungen mit denselben Mechanismen wie das körpereigene Hormon. Auf zellulärer Ebene beruht der Wirkmechanismus der Schilddrüsenhormone auf einer gesteigerten Proteinsynthese und Enzymaktivierung und die grundlegenden physiologischen Wirkungsweisen der Hormone betreffen die Zelldifferenzierung und Zellwachstum, Steigerung des Energieumsatzes, Temperaturregulation und Beschleunigung der Stoffwechselprozesse. *(Die genauen physiologischen Wirkungen wurden bereits im Kapitel 1.3.3 Wirkungen von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> beschrieben. S. 13)* Zusätzlich ist hierbei durch die erhöhte Hormonkonzentration der supprimierende Effekt auf den TSH-Spiegel wirkungsvoll, weil dadurch die Vergrößerung der Schilddrüse gehemmt bzw. eine Rückbildung der Struma bewirkt wird. Die Rolle des Iodids bei der Strumatherapie wurde bereits beim vorherigen Medikament beschrieben. [19]

**Wechselwirkungen:** Es ist wichtig zu beachten, dass es verschiedene Wechselwirkungen zwischen L-Thyroxin und anderen Medikamenten gibt. Cumarinderivate, Antidiabetika, Proteasenhemmer und Digitalis werden von L-Thyroxin beeinflusst und können zu einem erhöhten Risiko für Blutungen oder erhöhten Blutzuckerspiegeln führen. Es gibt eine Reihe von weiteren Medikamenten, die die Wirkung von Levothyroxin beeinflussen können. Einige dieser Medikamente können die Wirkung von Levothyroxin verstärken, während andere die Wirkung vermindern können. Zu den Medikamenten, die die Wirkung von Levothyroxin verstärken, gehören Salicylate, Dicumarol, hohe Dosen von Furosemid und Clofibrat, da sie die Schilddrüsenhormone aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und somit einen erhöhten Anteil von fT<sub>4</sub> verursachen. Phenytoin kann ebenfalls die Wirkung von Levothyroxin verstärken, jedoch hat es auch die Möglichkeit, den hepatischen Metabolismus von L-Thyroxin zu verstärken. Daher müssen die Schilddrüsenwerte unbedingt kontrolliert werden. Zu den Medikamenten, die die Wirkung von Levothyroxin vermindern können, gehören Colestyramin und Colestipol, welche die Resorption von L-Thyroxin verringern, Aluminium-, Eisen- und Calciumhaltige Präparate, Propylthiouracil, Glukokortikoide, Beta-Sympatholytika und iodhaltige Kontrastmittel, Orlistat, Sevelamer, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Sertralin, Chloroquin/Proguanil, Arzneimittel, die das Enzymsystem in der Leber induzieren, Östrogenhaltige

Präparate und Amiodaron. Es ist wichtig, dass die Schilddrüsenfunktion kontrolliert wird und die Dosis von Levothyroxin gegebenenfalls angepasst wird, um eine optimale Wirkung zu erzielen. [19]

Die Interaktionen bezüglich Kaliumiodid wurden bereits bei den Iodidtabletten von "Merck" (100 µg) beschrieben. Daher folgen nun die Interaktionen mit Nahrungsmitteln. Es ist wichtig zu beachten, dass sojehaltige Lebensmittel die Absorption von L-Thyroxin im Darm vermindern können. Dieser Effekt tritt besonders zu Beginn oder nach dem Absetzen einer sojehaltigen Ernährung stärker auf. In diesen Fällen kann es manchmal erforderlich sein, die Dosierung anzupassen. [19]

**Nebenwirkungen:** Wie immer können Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Wirkstoffe oder die sonstigen Bestandteile auftreten. Im Allgemeinen sind Nebenwirkungen bei der Therapie mit Levothyroxin jedoch nicht zu erwarten, wenn die Dosierung korrekt ist und die Kontrolle der klinischen Befunde und Laborparameter adäquat durchgeführt wird. Sollte dies nicht der Fall sein und die Dosierung nicht vertragen oder es liegt eine Überdosierung vor, können, insbesondere zu Beginn der Therapie bei einer zu schnellen Dosissteigerung, Symptome einer Hyperthyreose auftreten. Diese Nebenwirkungen verschwinden in der Regel durch eine Dosisminderung oder ein Absetzen der Tabletten für mehrere Tage. Sobald die Nebenwirkungen nachgelassen haben, kann die Therapie langsam wieder aufgenommen werden. Bei einer Iodüberempfindlichkeit können Symptome wie Fieber, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, Rötung, Juckreiz und Brennen in den Augen, Reizhusten, Durchfall oder Kopfschmerzen auftreten. [19]

**Pharmakodynamik:** Das Levothyroxin in diesem Medikament hat die gleiche Wirkung wie das körpereigene Hormon Thyroxin und der Körper kann nicht zwischen dem zugeführten und dem eigenen Hormon unterscheiden. Es handelt sich jedoch um die weniger wirksame Form T<sub>4</sub>, die erst in den Zielzellen in die wirksamere Form T<sub>3</sub> umgewandelt werden muss, um seine Wirkung über die T<sub>3</sub>-Rezeptoren zu entfalten. Wenn das Medikament adäquat angewendet wird, treten daher auch normalerweise keine Nebenwirkungen auf, da auch körpereigene Hormone nur dann Symptome verursachen, wenn sie aus dem Gleichgewicht geraten und somit nicht mehr ihre physiologischen Wirkungen entfalten können. [19]

**Pharmakokinetik:** Levothyroxin sollte auf nüchternen Magen eingenommen werden, um die bestmögliche Absorption zu gewährleisten. Es ist hauptsächlich an Serumproteine gebunden und hat eine Halbwertszeit von ungefähr sieben Tagen, jedoch wird die Halbwertszeit bei einer Hyperthyreose verkürzt und bei einer Hypothyreose verlängert. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. zehn bis zwölf Liter und in der Leber befindet sich ungefähr ein Drittel des gesamten extrathyreoidalen Levothyroxins, wo es auch vorwiegend durch Konjugation inaktiviert wird. Die mit der Galle ausgeschiedenen Konjugate werden im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufes weitgehend wieder rückresorbiert, während die Abbauprodukte im Allgemeinen über den Urin und den Stuhl ausgeschieden werden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Kaliumiodids wurden bereits bei den *Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten* beschrieben. [19]

### **3.3 Hyperthyreote Erkrankungen**

Nun folgt der nächste große Teil dieser Arbeit, nämlich die Krankheiten, in Rahmen dessen eine Überfunktion der Schilddrüse auftreten kann und die jeweiligen Therapien inklusive der verwendeten Medikamente. Bei den beschriebenen Erkrankungen wird es sich um den Morbus Basedow, dem autonomen Adenom und der subakuten granulomatösen Thyreoiditis de Quervain handeln, wobei letztere stellvertretend zur allgemeinen Beschreibung von Entzündungsprozessen herangezogen wird, bei denen ein Hormonüberschuss im Blut auftreten kann.

#### **3.3.1 Morbus Basedow**

Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die Schilddrüse und auch andere extrathyreoidale Gewebe betroffen sind. Die genauen Ursachen sind noch ungeklärt, aber es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition, immunologische Mechanismen, psychosoziale Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Ein wichtiger Faktor ist die Bildung von Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor, welche jedoch den Rezeptor aktivieren und dadurch zur Stimulierung der Iodaufnahme, der Bildung und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen und dem Wachstum der Schilddrüse führen. Eine häufige Komplikation des Morbus Basedow ist die endokrine Orbitopathie, die durch Schilddrüsenantikörper und

stimulierten Lymphozyten ausgelöst wird und zu Entzündungen in der Augenhöhle, Sehstörungen und Exophthalmus führen kann. [13]

**Morphologie:** Es kommt zur Entstehung einer diffusen Struma und zu einer verstärkten Durchblutung der Schilddrüse mit einer weichen und rotbraunen Schnittfläche. Im Mikroskop erkennt man eine diffuse Hyperplasie des Parenchyms mit kleinen Follikeln und hochzylindrischem Follikelepithel. Das Lumen der Follikel enthält spärlich Kolloid und im Stroma der Schilddrüse befinden sich manchmal lymphozytäre Infiltrate und Lymphfollikel. [13]

**Diagnostik und Klinik:** Die Diagnose kann durch eine Kombination aus klinischen Symptomen, Laborwerten und bildgebenden Untersuchungen gestellt werden. Bei stark ausgeprägten Fällen kann eine Blickdiagnose möglich sein, aufgrund des Exophthalmus in Kombination mit anderen Symptomen. In jedem Fall wird jedoch eine Blutabnahme durchgeführt, um die Diagnose zu bestätigen. Laborwerte, wie erhöhte fT3 und fT4 sowie erniedrigtes TSH, können auf eine manifeste Hyperthyreose hinweisen. Ein Nachweis von TRAK ist in 80-90% der Fälle möglich und kann die Diagnose sichern, zudem sind die TPO-Antikörper ebenfalls häufig positiv. Ultraschalluntersuchungen können ein diffuses, echoarmes Bild der Schilddrüse zeigen und durch CT oder MRT kann man feststellen, ob die äußeren Augenmuskeln verdickt sind, was auf eine Orbitopathie hinweist. Es ist jedoch zu beachten, dass ein negativer Antikörpernachweis nicht automatisch einen Ausschluss des Morbus Basedow bedeutet und dass bei unklaren Befunden regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenparameter notwendig sind. [11]

Typisch für die Immunhyperthyreose ist die sogenannte Merseburger-Trias, die sich aus Exophthalmus, vergrößerter Schilddrüse und Tachykardie zusammensetzt. Weiters kann eine diffuse Struma bei der Palpation fühlbar schwirren, rauschende Geräusche bei Auskultation hörbar sein sowie ein prätibiales Myxödem auftreten. Es ist wichtig, diese charakteristischen Symptome zu kennen, um die Erkrankung von anderen Schilddrüsenerkrankungen differentialdiagnostisch abzugrenzen. Eine Komplikation des Morbus Basedow kann eine thyreotoxische Krise sein, die lebensbedrohlich ist und eine hohe Letalität hat. Sie kann durch Iodexposition, Manipulation am Halsbereich, Exsikkose oder Operationen ausgelöst werden. Um diese Komplikation zu vermeiden, ist es wichtig, vor jeder Schilddrüsenoperation eine thyreostatische

Therapie durchzuführen. Symptome einer thyreotoxischen Krise sind Gewichtsabnahme durch Flüssigkeitsverlust bei Erbrechen und Durchfällen, Schweißausbrüche, erhöhte Herzfrequenz und Körpertemperatur sowie mögliche Beteiligung des ZNS in Form von Erregungszuständen, Halluzinationen und deliranten Zuständen bis hin zum thyreotoxischen Koma. [11]

**Therapie:** Der Morbus Basedow wird in der Regel zunächst mit medikamentöser Therapie behandelt, da hierbei über einen Zeitraum von 12 – 18 Monaten die Remissionsrate bei 40 – 60% liegt und dadurch in vielen Fällen eine Operation oder eine Radiojodtherapie verhindert werden kann. [20] Die verwendeten Wirkstoffe sind Thiamazol oder Propylthiouracil, diese hemmen die Synthese von Schilddrüsenhormonen durch Hemmung der TPO. Sie sind Derivate des Thioharnstoffs und werden deshalb auch Thionamide genannt. Carbimazol wird nach der Resorption sehr schnell und vollständig in Thiamazol umgewandelt und ist somit ein Prodrug dessen. Es hat heutzutage in Österreich lediglich eine Zulassung im veterinärmedizinischen Bereich zur Behandlung von Katzen, daher wird dieser Wirkstoff im weiteren Verlauf dieser Arbeit keine Rolle mehr spielen. Die Hemmung der TPO ist jedoch abhängig von der Iodkonzentration, denn bei einer niedrigen Iodkonzentration verläuft die Hemmung irreversibel und bei höheren Konzentrationen reversibel und kompetitiv und damit insgesamt schwächer. Im Normalfall überwiegt die reversible Hemmung und die Wirkung hält aber auch dabei länger an, als sich dies von der Halbwertszeit ableiten lässt (Propylthiouracil 2h, Thiamazol 3-6h), aufgrund der Tatsache, dass sich die Thionamide in der Schilddrüse ansammeln und weil der Wirkungseintritt verzögert ist, weil sie lediglich in die Synthese der Hormone eingreifen, jedoch keinen Effekt auf bereits zirkulierende oder im Kolloid gespeicherte Mengen von  $T_3$  und  $T_4$  haben. Die Wahl des Medikaments hängt in erster Linie von der individuellen Verträglichkeit ab, Thiamazol ist etwa 10-mal potenter als Propylthiouracil. In seltenen Fällen, wie bei Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Thiamazol und Propylthiouracil, kann Natriumperchlorat verwendet werden. [21]

Natriumperchlorat wirkt, indem es die Aufnahme von Iod durch den NIS blockiert und dadurch die Iodaufnahme in die Schilddrüse unmöglich macht. Dies hat den Vorteil, dass es sich bei iodinduzierter Hyperthyreose um eine kausalen Therapieansatz handelt, jedoch überwiegen die Nachteile einer langfristigen Therapie mit Natriumperchlorat, da gefürchtete Nebenwirkungen wie die

aplastische Anämie möglich sind. Zusätzlich kann eine Radioiodtherapie erst nach einigen Wochen nach der Einnahme von Natriumperchlorat durchgeführt werden und bei einer überschießenden Blockade der Iodaufnahme kann es zur Bildung einer Struma kommen. Daher ist Natriumperchlorat nur ein Wirkstoff der zweiten Wahl bzw. wird es häufig nur kurzfristig bei akutem Hormonüberschuss verabreicht. [21]

Wenn nach 12-18 Monaten keine Besserung eintritt oder wenn die Krankheit wieder auftritt, wird eine Radioiodtherapie oder eine Operation zur Entfernung der Schilddrüse notwendig sein. Dies muss dann durch eine lebenslange Hormonersatztherapie begleitet werden. Aufgrund von schweren Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen auf die verwendeten Medikamente kann es auch erforderlich sein, frühzeitig eine andere Therapieform zu wählen. Es ist zu beachten, dass die meisten Nebenwirkungen der Thionamide in den ersten drei Monaten auftreten. Zusätzlich kann Propranolol, ein Betablocker, symptomatisch zur Reduktion der Herzfrequenz und zur Blockade der peripheren Umwandlung von  $T_4$  in  $T_3$  verabreicht werden. [20] Eine Radioiodtherapie ist eine andere Behandlungsmöglichkeit, bei der radioaktives Iod ( $^{131}I$ ) verwendet wird. Das Iod wird von der Schilddrüse aufgenommen und durch radioaktiven Zerfall wird Beta-Strahlung abgegeben. Diese Strahlung zerstört und schädigt das Schilddrüsengewebe und führt dadurch zur Verkleinerung der Schilddrüse. Der Effekt dieser Therapie tritt innerhalb von sechs bis zwölf Monaten ein. Die Radioiodtherapie hat den Vorteil, dass keine Operation notwendig ist und dadurch die Risiken und Komplikationen eines chirurgischen Eingriffs vermieden werden. Sie gilt als eine komplikationsarme Behandlungsmöglichkeit. [22] Wenn eine Operation als Therapie gewählt wird, muss die Schilddrüsenfunktion vor der Operation in einem normalen Zustand sein, um das Risiko einer thyreotoxischen Krise zu verringern. Dies wird oft durch die Verabreichung von hohen Dosen von Iod (10-20mg/Tag) für 7-10 Tage vor der Operation erreicht, was die Hormonsynthese und die Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse blockiert. [20] Es muss beachtet werden, dass diese Methode bei einer Therapie mit Natriumperchlorat nicht möglich ist, da dieses die Iodaufnahme in die Schilddrüse blockiert. [21] Wenn trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine thyreotoxische Krise auftritt, wird diese mit hohen Dosen von Thiamazol, Propranolol und Prednisolon behandelt. [20]

Nachdem der Morbus Basedow oftmals bei jungen Frauen auftritt, kann die Situation eintreten, dass eine Schwangere eine Therapie der Erkrankung benötigt. Somit werden in diesem Fall Thiamazol oder Propylthiouracil in sehr niedriger Dosis verabreicht, sodass das ungebundene Serum-T<sub>3</sub> bei der Schwangeren in einem hoch normalen Bereich liegt und möglichst keine fetale Hypothyreose durch die Thyreostatika entsteht. [20] Die Behandlung bei schwangeren Frauen stellt jedenfalls eine Herausforderung dar, da sowohl Thiamazol als auch Propylthiouracil das Risiko von Fehlbildungen um ca. 20% erhöhen. Es ist wichtig, eine Balance zu finden, um sowohl eine fetale Hypothyreose als auch eine Struma zu vermeiden, um Komplikationen während der Geburt, durch die fehlende Möglichkeit des Kindes zum Beugen des Kopfes aufgrund der Struma im Geburtskanal, zu verhindern. Die Fehlbildungen durch Thiamazol sind schwerwiegender, daher sollte eher Propylthiouracil verwendet werden, jedoch ist die Umstellung der Medikation fraglich, wenn bereits eine Schwangerschaft vorliegt, denn hierbei wäre der Fetus zwei verschiedenen potenziell schädlichen Arzneimitteln ausgesetzt. Somit ist es oftmals schwierig, die Balance zu finden. [21] Es ist auch wichtig zu beachten, dass eine zusätzliche Gabe von T<sub>4</sub> zur Behandlung der fetalen Hypothyreose wenig wirksam ist, da es kaum, im Vergleich zu den Thyreostatika, plazentagängig ist. Eine enge Überwachung der Schilddrüsenfunktion und der fetalen Entwicklung ist erforderlich, um die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten. [20]

### ***Studie zu Morbus Basedow***

Das Review von Azizi et al. [23] von Februar 2022 beschäftigt sich mit der Therapie des Morbus Basedow und legt nahe, dass eine längere Gabe von Thionamiden zu langfristig besseren Remissionsraten im Vergleich zu kürzeren Therapien führt. Es wird berichtet, dass bei randomisierten kontrollierten Studien Remissionsraten von ungefähr 85% innerhalb von vier Jahren nach Therapiestopp bei Patient\*innen erreicht wurden, die Thiamazol mehr als fünf Jahre lang erhalten haben. Verglichen mit einer Remissionsrate von 50% bei Patient\*innen mit einer Therapiedauer von 18 Monaten, ist dies eine weitaus effektivere Therapie. Weiters wurde auch die langfristige Thionamidgabe mit der Radioiodtherapie verglichen, mit dem Ergebnis, dass die Thionamidtherapie günstigere Effekte bezogen auf die Euthyreose-Rate, die Cholesterinwerte und die Kosten der Therapie aufweist, bei

einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren. Es wird auch berichtet, dass die Sorge von vermehrt auftretenden Nebenwirkungen bei längeren Therapien unbegründet ist, da die Ergebnisse eines systematischen Reviews zeigen, dass bei langfristigen Therapien mit Thionamiden lediglich 3,5% der unerwünschten Wirkungen nach dem ersten Jahr der Verabreichung auftreten und von 14 schweren Nebenwirkungen trat nur eine nach einer sechsjährigen Therapie mit Propylthiouracil auf. Somit weist laut diesem Review eine langfristige Therapie mit Thionamiden bessere Remissionsraten als kürzere Therapien auf, mit gleichzeitig vorhandener Sicherheit und langfristig günstigeren Effekten als eine Radioiodtherapie, die dadurch, gleich wie die chirurgische Entfernung der Schilddrüse, in vielen Fällen verhindert werden könnte. Die Autoren der Arbeit führen jedoch zusätzlich an, dass noch weitere Studien aus Ländern mit verschiedenen genetischen und umweltbezogenen Voraussetzungen erforderlich sind. Weiters sollten auch Studien durchgeführt werden, welche die Auswirkungen der langfristigen Gabe von Thyreostatika auf kardiovaskuläre Ereignisse, sowie die Rate der lebenslangen vollständigen Heilung nach einer solchen Therapie, untersuchen. [23]

Im folgenden Abschnitt werden nun die Medikamente der verwendeten Wirkstoffe im Detail vorgestellt. Sowohl bei Thiamazol, Propylthiouracil und auch Natriumperchlorat gibt es jeweils nur ein einziges Medikament mit einer Zulassung in der Humanmedizin in Österreich.

### ***Thiamazol Sandoz 20 mg – Tabletten***

Dieses Medikament hat schon seit dem Jahre 1957 eine Zulassung und Inhaber derselben ist die Sandoz GmbH aus Tirol. Eine Tablette enthält 20mg Thiamazol. [24]

**Indikationen:** Das Medikament wird zur Behandlung aller Formen der Hyperthyreose verwendet, einschließlich konservativer Behandlung der Hyperthyreose speziell bei kleiner oder fehlender Struma, Operationsvorbereitung bei hyperthyreoten Funktionszuständen, Vorbereitung einer Radioiodtherapie vor allem bei Patient\*innen mit schwerer Hyperthyreose und Intervalltherapie nach einer Radioiodtherapie. Zusätzlich findet es eine prophylaktische Anwendung bei einer latenten Hyperthyreose, autonomen Adenomen sowie bei bekannter

Hyperthyreose im Rahmen von einer Iodexposition, wie sie z.B. bei einer Untersuchung mit iodhaltigem Kontrastmittel stattfindet. Weiters wird es zur Therapie der thyreotoxischen Krise angewendet. [24]

**Kontraindikationen:** Dieses Medikament darf nicht verwendet werden, wenn die behandelten Patient\*innen eine Allergie gegen Thiamazol oder andere Thioharnstoff-Derivate haben, bei mittelgradigen bis schweren Veränderungen im Blutbild, wenn bereits eine Leberfunktionsstörung vorliegt, die nicht durch die Überfunktion der Schilddrüse verursacht wurde, sowie bei früheren Schäden am Knochenmark oder akuter Pankreatitis während einer Therapie mit Thiamazol oder Carbimazol. Außerdem darf während der Schwangerschaft keine Kombinationstherapie mit Thiamazol und Schilddrüsenhormonen durchgeführt werden. [24]

**Dosierung:** Die empfohlene Dosierung variiert je nach Indikation. Im Allgemeinen liegt die Anfangsdosis zwischen 10 und 40mg, abhängig von dem Schweregrad der Hyperthyreose und der Iodversorgung. In der Regel reicht eine Dosierung von 20-30mg Thiamazol aus, um die Hormonproduktion zu unterdrücken. Bei schweren Fällen kann es notwendig sein, höhere Dosierungen von 40mg täglich zu verwenden, während bei leichteren Fällen niedrigere Dosierungen von weniger als 20mg ausreichend sein können. Die Dosierung wird an die Schilddrüsenhormonwerte angepasst und nach erfolgreicher Einleitung der Therapie werden als Erhaltungsdosis entweder 5-10mg täglich in Kombination mit L-Thyroxin gegeben, um eine Unterfunktion zu vermeiden, oder als Monotherapie mit einer Dosis zwischen 2,5 und 10mg Thiamazol. Bei Formen der Hyperthyreose, die durch Iodüberschuss ausgelöst werden, können eventuell höhere Dosierungen erforderlich sein. [24]

Es gibt Einschränkungen bezüglich bestimmter Patient\*innen, wie bei jenen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und bei älteren Personen über 65 Jahren. Kinder und Jugendliche bis 17 Jahren erhalten ihre Dosierung am Anfang der Therapie je nach Körpergewicht. [24]

**Wirkungsmechanismus:** Thiamazol wirkt, indem es die Aktivität der TPO hemmt, was den Einbau von Iod in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins verhindert und somit die Synthese von Schilddrüsenhormonen blockiert. Dies führt zu einer Verringerung der Hormonproduktion und somit zur Ausgleiche einer

Schilddrüsenüberfunktion. Da weniger Hormone produziert werden, sind auch weniger Hormone im Blut vorhanden. [24]

**Wechselwirkungen:** Prinzipiell erhöht ein Iodmangel das Ansprechen der Schilddrüse auf Thiamazol, während ein Iodüberschuss die Wirkung abschwächt. Es ist auch wichtig zu beachten, dass die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion die metabolischen Prozesse im Körper beeinflussen kann und daher die Wirkung anderer Medikamente, die von diesen Prozessen abhängen, beeinflussen kann. Es ist daher wichtig, die Medikamenteneinnahme engmaschig zu überwachen und gegebenenfalls Dosisanpassungen durchzuführen. [24]

**Nebenwirkungen:** Häufige Nebenwirkungen sind Hauterscheinungen wie Juckreiz oder Ausschläge, gastrointestinale Beschwerden und Schmerzen in Gelenken und Muskeln. Seltener und schwerere Nebenwirkungen können Agranulozytose, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut einschließlich generalisierter Dermatitis und Stevens-Johnson-Syndrom, Thrombozytopenie, Pankreatitis, Lupus erythematosus, Arthritis und Nephritis sein, die ein Absetzen des Medikaments nach sich ziehen sollten. Kinder und Jugendliche können ähnliche Nebenwirkungen haben wie Erwachsene. [24]

**Pharmakodynamik:** Die Wirkung von Thiamazol setzt erst nach einigen Wochen ein, da es zunächst notwendig ist, dass die vorhandenen Hormondepots in der Schilddrüse aufgebraucht werden und die peripheren Hormonkonzentrationen abnehmen. Dies ist der Grund, warum die Therapie mit Thiamazol in der Regel erst nach mehreren Wochen die gewünschte Wirkung zeigt. [24]

**Pharmakokinetik:** Thiamazol hat eine lange Wirkdauer, da es sich in der Schilddrüse anreichert und nur langsam metabolisiert wird. Daher wird es in der Regel ein- bis zweimal täglich eingenommen, um eine konstante Wirkung zu gewährleisten. Es wird über die Nieren ausgeschieden, wobei die Eliminationshalbwertszeit zwischen 3 und 6 Stunden liegt. Bei Patient\*innen mit Leber- oder Niereninsuffizienz kann die Eliminationshalbwertszeit jedoch verlängert sein. [24]

### ***Prothiucil-Tabletten***

Dieses Medikament ist bereits seit 1949 zugelassen, hat sich also schon seit einer Ewigkeit am Markt gehalten. Inhaber der Zulassung ist die Phafag Pharma

Research & Trading GmbH aus Linz und eine Tablette enthält 20mg Propylthiouracil. [25]

**Indikationen:** Das Arzneimittel wird generell für die Therapie von Schilddrüsenüberfunktionen verwendet, darunter auch für den Morbus Basedow, sowie zur Vorbereitung von Patient\*innen für die Thyreoidektomie, wenn eine Überfunktion besteht. [25]

**Kontraindikationen:** Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Propylthiouracil sind bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen dieses oder einen anderen Bestandteil der Tabletten. Weiters darf es bei substernaler Struma, schweren Leberfunktionsstörungen oder Knochenmarksdepressionen und bei bekannten schweren Nebenwirkungen bei früheren Behandlungen nicht gegeben werden. Propylthiouracil kann auch nicht bei Patient\*innen mit schwerer Herzinsuffizienz, bei Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für Pneumonie oder bei Patient\*innen mit schwerer Niereninsuffizienz verabreicht werden. Es sollte auch vorsichtig bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus, wegen der möglichen Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel, sowie bei Schwangeren und Stillenden angewendet werden. [25]

**Dosierung:** Bei Erwachsenen und Jugendlichen über zwölf Jahren ist die Anfangsdosis bei geringer klinischer Symptomatik der Hyperthyreose 100 – 300mg pro Tag aufgeteilt in zwei bis drei Einzeldosen, während bei schweren Fällen oder nach Iodkontamination höhere Anfangsdosen von 300 – 600mg täglich eingenommen werden sollten, aufgeteilt auf vier bis sechs Einzeldosen. In weiterer Folge beträgt die Erhaltungsdosis 60 – 160mg pro Tag und kann morgens nach dem Frühstück als Einzeldosis eingenommen werden. Bei Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren ist die Anfangsdosis 60 – 160mg täglich auf drei Einzeldosen aufgeteilt und die Erhaltungsdosis beträgt je nach Patient\*in ein Drittel bis zwei Drittel der Anfangsdosis und wird aufgeteilt in zwei bis drei Einzeldosen, mit einem Abstand von acht bis zwölf Stunden, eingenommen. [25]

Es ist wichtig, dass die Dosierung von Propylthiouracil individuell auf die Bedürfnisse der Patient\*innen angepasst wird, unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Nieren- und Leberfunktion sowie Schweregrad der Schilddrüsenüberfunktion. Es sollte immer engmaschig kontrolliert werden, ob die gewählte Dosis die gewünschte Wirkung erzielt und ob es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt. Es ist wichtig, dass das Medikament in regelmäßigen

Abständen eingenommen wird, um eine konstante Wirkstoffkonzentration im Körper zu gewährleisten. [25]

**Wirkungsmechanismus:** Propylthiouracil gehört zu den Thyreostatika und hemmt die Produktion von Thyroxin und Triiodthyronin, indem es die Aktivität der Thyreoperoxidase in der Schilddrüse unterdrückt, gleich wie Thiamazol. Dadurch wird der Iodeinbau in das Thyreoglobulin gehemmt und die Kupplungsreaktion von Tyrosyl-Resten in diesem Molekül gehemmt. Dies führt zu einer Reduktion der Thyroxin- und T<sub>3</sub>-Produktion und einer Linderung der Hyperthyreose. [25]

**Wechselwirkungen:** Bei zusätzlicher Gabe von Thyroxin wird die Aufnahme von Propylthiouracil in die Schilddrüse verringert und die Dosis müsste erhöht werden, um eine ausreichende thyreostatische Wirkung zu erzielen. Weiters vermindert die Gabe von Iod, iodhaltigen Medikamenten und Röntgenkontrastmitteln den Effekt von Propylthiouracil und das Eintreten der gewünschten Euthyreose wird dadurch deutlich verzögert. Aber auch Propylthiouracil wirkt auf andere Arzneimittel, denn die Wirkung von Cumarin-Derivaten und von Propranolol wird verstärkt. [25]

**Nebenwirkungen:** Die unerwünschten Wirkungen von *Prothiucil-Tabletten* ähneln jenen von Thiamazol, sind jedoch nicht identisch und haben unterschiedliche Häufigkeiten. Die Nebenwirkungen treten besonders zu Beginn der Therapie auf und sind nach dem Absetzen der Medikamente reversibel oder verschwinden oft während der Therapie. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme, allergische Reaktionen, Magen-Darm-Symptome und Hautausschläge. Seltener Nebenwirkungen sind Agranulozytose, Geschmacks- und Geruchsempfindungsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskel- und Gelenksbeschwerden. Sehr seltene, schwere Nebenwirkungen können Lymphadenopathie, hämolytische Anämie, Lupus erythematodes-ähnliche Symptome und Strumabildung beim Neugeborenen umfassen. Es besteht auch das Risiko von Leber- und Nierenschäden. [25]

**Pharmakodynamik:** Ebenso wie Thiamazol hemmt Propylthiouracil nicht die Freisetzung bereits produzierter Schilddrüsenhormone. Dies führt dazu, dass es eine Zeit dauern kann, bis eine spürbare Wirkung eintritt, da die Serumkonzentration der Schilddrüsenhormone sich noch nicht normalisiert hat. Es beeinflusst auch nicht die Freisetzung von Hormonen, die durch die Zerstörung von Schilddrüsenzellen verursacht werden, wie es bei Entzündungen oder nach einer Radioiodtherapie der Fall ist. [25]

**Pharmakokinetik:** Nach oraler Einnahme wird das Medikament mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 80% gut resorbiert und erreicht innerhalb von ein bis zwei Stunden den maximalen Serumspiegel. Es wird in der Schilddrüse durch einen aktiven Transportmechanismus angereichert und die Wirkdauer einer Einzeldosis hält sechs bis acht Stunden an. Propylthiouracil ist plazentagängig und kann in niedrigen Konzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen werden. Es wird hauptsächlich intrahepatisch metabolisiert und mit dem Harn ausgeschieden. [25]

### ***Irenat – Tropfen***

Hierbei handelt es sich um ein Arzneimittel, das flüssig eingenommen wird in Form von Tropfen. Dabei enthält 1ml Lösung (ca. 21 Tropfen) 300mg Natriumperchlorat. Das Medikament wurde bereits 1959 zugelassen und Inhaber der Zulassung ist die Sigmapharm Arzneimittel GmbH in Wien. [26]

**Indikationen:** Es wird verwendet zur Behandlung von iodinduzierter Schilddrüsenüberfunktion, Amiodaron-verursachter Überfunktion und zur Blockade der Schilddrüse bei Szintigrafien von anderen Organen mit radioaktiv markiertem Iod oder Technetium. Es wird auch in der Immunszintigrafie zur Tumorsuche mit Radioiod-markierten Antikörpern eingesetzt. Darüber hinaus kann es bei latenten Hyperthyreosen nützlich sein, wenn die kurzzeitige Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel notwendig ist, sowie zur Diagnostik angeborener Störungen der Iodverwertung. [26]

**Kontraindikationen:** Gegen die Verwendung des Medikaments spricht eine Überempfindlichkeit gegen Natriumperchlorat oder einen anderen Bestandteil des Medikaments. Auch bei bestehender basedowischer Knotenstruma oder retrosternaler Struma sollte das Medikament nicht verwendet werden. Blutbildveränderungen, insbesondere Agranulozytose, die während früherer Therapien aufgetreten sind, stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar. [26]

**Dosierung:** Die Höhe der Dosis variiert je nach Indikation und ob es sich um die Initialdosis oder Erhaltungsdosis handelt. Bei Kindern werden geringere Dosierungen verabreicht. Bei der Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion bei Erwachsenen beträgt die Initialdosis drei bis fünf Mal täglich 21 Tropfen (300mg Natriumperchlorat), bis sich der Grundumsatz normalisiert hat. Die Erhaltungsdosis beträgt dann einmal täglich sieben bis zwei Mal täglich 14 Tropfen. Bei der Vorbehandlung von Szintigrafien, die nicht die Schilddrüse

betreffen, erhalten Erwachsene 28 Tropfen eine halbe bis eine Stunde vor dem Applizieren des radioaktiven Tracers. Kinder im Alter von zwei bis zwölf Jahren erhalten 14 Tropfen, Kinder unter zwei Jahren sieben Tropfen. Im Rahmen der Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel erhält man 40 Tropfen zwei bis vier Stunden vor und nach der Kontrastmittelgabe, gefolgt von drei Mal täglich 21 Tropfen bis zu zwei Wochen. Für den Perchlorat-Discharge-Test werden nach der Gabe des Radioiod-Tracers einmalig 40-70 Tropfen verabreicht, bei Kindern 300-600mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. [26]

**Wirkungsmechanismus:** Der Wirkmechanismus von Natriumperchlorat beruht auf seiner Wirkung auf den Iodaufnahme-Mechanismus der Schilddrüse. Es hemmt die Aufnahme von Iod durch die Schilddrüse, indem es den Iodaufnahme-Mechanismus kompetitiv hemmt. Darüber hinaus führt es zu einer Veränderung der Iodisation, indem es das akkumulierte, aber noch nicht im Thyreoglobulin eingebaute Iodid ausschwemmt. Es hemmt auch die Wiederverwendung von freiwerdendem Iodid bei der Deiodierung von Schilddrüsenhormonen und die Aufnahme von abgespaltenem Iodid bei der Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln sowie die Aufnahme von Technetium-Perotechnetat. [26]

**Wechselwirkungen:** Die Verabreichung von Perchlorat kann dosisabhängig die Aufnahme von Radioiod und Technetium hemmen. Darüber hinaus kann bei gleichzeitiger Einnahme anderer Thyreostatika, wie Thiamazol oder Propylthiouracil, ein verstärkter thyreostatischer Effekt beobachtet werden, da Perchlorat einen anderen Mechanismus nutzt als die Thioharnstoffderivate. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiamazol führt auch zu einem positiven Perchlorat-Discharge-Test. Andererseits kann die gleichzeitige Gabe von Iodid zu einer Abschwächung der Wirkung von Perchlorat führen. [26]

**Nebenwirkungen:** Grundsätzlich hängt das Auftreten von Nebenwirkungen von der Dosierung ab. Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) treten Leukopenien, Lymphadenopathien, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Rachenreizungen, eine vorübergehende Hautrötung, Purpura, fieberhafte Gelenkschmerzen, Arzneimittelfieber und Unterfunktion der Schilddrüse auf. Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) treten leichte Muskelkrämpfe, Brennen in den Füßen, Schwere im Kopf, Durchfall, Gelbsucht sowie Juckreiz, die sich nach Absetzen des Medikaments schnell und ohne Konsequenzen zurückbilden. Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) treten eine Panzytopenie oder allergische Reaktion auf, und sehr

selten (<1/10.000) treten schwerwiegende Nebenwirkungen wie Agranulozytose mit tödlichem Ausgang, Thrombozytopenie oder aplastische Anämie mit fatalem Ausgang, Durchbruch eines Duodenalgeschwürs, Leberschäden mit akutem Leberversagen, generalisierte Dermatitis, Urtikaria, Erythema nodosum mit Fieberschüben, antinukleären und antierythrozytären Antikörpern und Eosinophilie sowie ein nephrotisches Syndrom auf, das teilweise oder vollständig reversibel ist. Sollte es zu einer Strumabildung kommen, kann dies durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen verhindert werden. [26]

**Pharmakodynamik:** Perchlorat hat eine kurze Wirkdauer und seine kurzfristige blockierende Wirkung ist besonders nützlich, um eine unnötige Strahlenbelastung der Schilddrüse zu vermeiden und die Beurteilung von Szintigrammen zu erleichtern. Das Medikament wirkt auch dort, wo es einen aktiven Iod-Transportmechanismus gibt, wie z.B. in der Speicheldrüse. Außerdem wird auch die Ausscheidung von Iod über die Nieren erhöht. Der thyreostatische Effekt wird durch den Mangel an Iod erzielt und nicht, wie bei Thioharnstoff-Derivaten, durch die Blockade der Schilddrüsenhormonsynthese. [26]

**Pharmakokinetik:** Der Wirkstoff wird schnell und vollständig über den Verdauungstrakt aufgenommen und die Resorption dauert nur wenige Minuten. Die Wirkung ist schnell einsetzend und die Iodaufnahme wird nur für ein paar Stunden unterbrochen, deshalb müssen bei einer Hyperthyreose mehrere tägliche Einnahmen erfolgen, um einen konstanten Wirkspiegel zu erreichen. Bei der Verwendung von Perchlorat bei Szintigrammen muss darauf geachtet werden, dass die Blockade der Radionuklidaufnahme nach dem Abfall der Perchlorat-Konzentration weiterhin besteht, da die Elimination am Wirkort mehrere Wochen dauert. Daher muss nach einer Perchlorat-Gabe ausreichend Zeit verstreichen, bevor eine Radioiodtherapie sinnvoll durchgeführt werden kann. Die Halbwertszeit des Arzneimittels ist nicht genau bekannt, aber es ist bekannt, dass die höchsten Gewebespiegel in der Schilddrüse nach vier Stunden erreicht werden. Perchlorat wird an Albumin gebunden, aber nicht metabolisiert und danach schnell und fast vollständig unverändert über die Nieren ausgeschieden, wobei 95% bereits nach 72 Stunden eliminiert sind. [26]

### 3.3.2 Autonomes Adenom

Das autonome Adenom, auch als toxisches Adenom bezeichnet, ist ein gutartiger Tumor der Schilddrüse, der aus Follikelzellen entsteht. Es produziert Schilddrüsenhormone übermäßig, unabhängig von der regulierenden Wirkung des TSH, weil die Tumorzellen aktivierte TSH-Rezeptoren besitzen. Es wurden mehr als 55 verschiedene aktivierende Mutationen des TSH-Rezeptor-Gens identifiziert, einschließlich autosomal dominant vererbter oder somatischer Punktmutationen. In selteneren Fällen wird der Tumor durch Mutationen des GNAS1-Gens verursacht, was zu einer unkontrollierten Produktion von cAMP und überschüssiger Herstellung und Freisetzung von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> führt. [13]

**Morphologie:** Das toxische Adenom ist morphologisch nicht eindeutig von einem nicht-toxischen follikulären Adenom zu unterscheiden. Allerdings ist das umliegende Gewebe der Schilddrüse beim toxischen Adenom inaktiv und erscheint daher atroph. Aufgrund erhöhter Hormonkonzentrationen im Blut kommt es zu einer teilweisen Unterdrückung der TRH- und TSH-Ausschüttung im Hypothalamus und der Hypophyse. Dadurch werden die stimulierenden Effekte des TSH auf die Schilddrüse gehemmt. [13]

**Diagnostik und Klinik:** Nachdem sich bei dieser Erkrankung die Hormonspiegel im Blut verändern, ist für die Diagnostik die Bestimmung der Hormonkonzentration und des TSH unumgebar, wo sich erhöhte Werte von fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> zeigen, während das TSH erniedrigt ist. Weiters ist die Untersuchung auf Schilddrüsenantikörper besonders differentialdiagnostisch wichtig, denn beim autonomen Adenom fallen sie im Regelfall negativ aus, wodurch man es von einem Morbus Basedow abgrenzen kann. Im Ultraschall erscheint das Adenom echoarm und in einigen Fällen zusätzlich mit einem zentralen echofreien Bezirk, entsprechend einer zystischen Veränderung, jedoch kann das Adenom in manchen Fällen auch echogleich erscheinen. Wird in weiterer Folge eine Szintigraphie durchgeführt, erkennt man das toxische Adenom als warmen oder heißen Knoten, je nach Aktivität des Tumors. Sollte eine diffuse Mehrspeicherung des gesamten Organes vorliegen und somit die Diagnostik erschwert sein, wird die Suppressionsszintigraphie durchgeführt, bei der schlussendlich nur die autonomen Areale dargestellt werden. Eine weitere Möglichkeit, um das toxische

Adenom zu diagnostizieren, ist die Durchführung einer Feinnadelbiopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung. [11]

Klinisch präsentiert sich das autonome Adenom je nach Menge der produzierten Hormone und der Größe des Tumors. So kann er zu Beginn und bei nicht ausgeprägter Hormonsekretion zwar bereits vorhanden sein, ohne jedoch mit jeglichen Symptomen einherzugehen. Größere Tumore können sich dadurch äußern, dass sie damit beginnen, ein lokales Druckgefühl zu verursachen. Die hormonellen Beschwerden beginnen dann aufzutreten, wenn sich eine Hyperthyreose einstellt, daher sollte bei Symptomen wie Tachykardie, Arrhythmie und vegetativen Störungen das autonome Adenom als mögliche Ursache nicht außer Acht gelassen werden. Wenn der Tumor so weit fortgeschritten ist, dass sich die peripheren Hormonspiegel deutlich erhöhen und es zur Ausbildung einer ausgeprägten Hyperthyreose kommt, treten die klassischen Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion auf, wie sie bereits im Kapitel 1.4.2 genauer beschrieben sind. Speziell bei älteren Menschen treten oft wenige bis kaum subjektive Beschwerden auf, deshalb sollte in jedem Fall bei einer Arrhythmie in Form von Vorhofflimmern die Schilddrüse untersucht und eine Funktionsstörung derselben ausgeschlossen werden. [11]

**Therapie:** Die definitive Behandlung dieser Krankheit entspricht keiner primären medikamentösen Therapie, sondern mittels Radioiodtherapie oder der operativen Entfernung des Tumors wird die Hyperthyreose behoben. Die medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika spielt hierbei nur präoperativ eine Rolle, denn die Operation wird ausschließlich in euthyreoter Stoffwechsellage durchgeführt, um die Gefahr einer lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise zu verhindern. Weitere allgemeine Maßnahmen, die die Patient\*innen mit einem autonomen Adenom einhalten müssen, sind das Vermeiden von iodhaltigen Medikamenten und Kontrastmittel, denn dies kann bei euthyreoten Patient\*innen zur Hyperthyreose führen, oder eine bestehende Überfunktion weiter verschlimmern. Sollte eine Iodgabe jedoch unbedingt erforderlich sein, muss zum Schutz 500mg Natriumperchlorat zwei bis vier Stunden vor und nach der Iodgabe und zusätzlich dreimal täglich 300mg für sieben bis zehn Tage gegeben werden. Außerdem muss auch am Tag vor und ebenfalls sieben bis zehn Tage nach der Iodgabe 20mg pro Tag Thiamazol eingenommen werden. [20]

### 3.3.3 Subakute granulomatöse Thyreoiditis (Thyreoiditis de Quervain)

Diese granulomatöse Entzündung der Schilddrüse ist gekennzeichnet durch histiozytäre Granulome, die kolloidphagozytierende Riesenzellen enthalten. Sie ist für 0,5-3% aller Schilddrüsenerkrankungen verantwortlich. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer und die Krankheit tritt fast immer im Alter zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr auf. Kinder und alte Menschen sind kaum von dieser Krankheit betroffen. Die Ursache der Thyreoiditis ist noch nicht vollständig geklärt, aber die Vermutung steht im Raum, dass eine virale Genese dafür verantwortlich ist. Die Entzündung tritt häufig im Zusammenhang mit Virusinfektionen des oberen Respirationstrakts auf, wie bei Influenza, Mumps, Adeno- oder Coxsackieviren. In ca. 50% der Fälle kann ein Antikörpernachweis gegen Viren festgestellt werden. Als Entstehungsprozess der Thyreoiditis wird eine zytokinvermittelte Entzündungsreaktion in der Schilddrüse vermutet, die sich gegen virale Proteine oder Glykoproteine an der Oberfläche der Follikelepithelzellen richtet. [13]

**Morphologie:** Die Schilddrüse ist bei einer granulomatösen Entzündung meistens asymmetrisch vergrößert und weist feste, weiß-gelbe Herde auf, die sich klinisch wie Tumore präsentieren können. Die Entzündung betrifft jedoch nur einen begrenzten Bereich des Organs und verwächst nicht mit der Umgebung, da sie sich nicht über die Schilddrüse hinaus ausbreitet. Im Mikroskop zeigt sich zu Beginn der Erkrankung eine Zerstörung der Follikel mit Infiltration durch neutrophile Granulozyten, gefolgt von den charakteristischen riesenzellhaltigen Granulomen. Diese Granulome entwickeln sich im Bereich zerstörter Follikelgruppen und enthalten vielkernige Riesenzellen, die phagozytiertes Kolloid beinhalten. Ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat tritt ebenfalls auf und im späten Stadium der Entzündung kann es zu einer fokalen Narbenbildung aufgrund einer ausgebildeten Fibrose kommen. [13]

**Diagnostik und Klinik:** Diagnostisch wertvoll ist hierbei vor allem die Anamnese, denn häufig erfährt man dadurch einen vorausgehenden Virusinfekt des oberen Respirationstraktes. Im Labor imponiert die deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Autoantikörper sind jedoch negativ. Der Funktionszustand der Schilddrüse ist zu Beginn der Erkrankung leicht hyperthyreot, aufgrund der Follikelzerstörung. Alle Arten von Schilddrüsenentzündungen verursachen durch diesen Mechanismus eine initiale

Hyperthyreose, weil durch die Schädigung und Zerstörung der Schilddrüsenzellen und der Follikelstruktur aufgrund der Entzündung es zur Freisetzung von Schilddrüsenhormonen ins Blut kommt und der Anteil an  $fT_3$  und  $fT_4$  dadurch ansteigt. In der Folge stellt sich aber wieder eine euthyreote Stoffwechsellage ein und in seltenen Fällen sogar kurzzeitig eine Hypothyreose. In der Histologie sind die histiozytären Granulome mit Riesenzellen charakteristisch für diese Erkrankung. Klinisch verläuft die Entzündung akut bis subakut mit oftmals sehr schmerzhafter und derber Schwellung, jedoch gibt es auch Fälle, in denen die Krankheit schmerzlos verläuft. Außerdem treten allgemeine Krankheitssymptome wie Abgeschlagenheit und Fieber auf. [10]

**Therapie:** Das Ausmaß der Behandlung richtet sich je nach Schwere der Symptome. Es handelt sich jedoch in jedem Fall lediglich um eine symptomatische Therapie und keine kausale Therapie. Bei einem leichten Krankheitsverlauf werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) verwendet und bei schwereren Verläufen kommen Glukokortikoide zum Einsatz. Es wird dabei ein Prednisolonstoß von 50mg pro Tag verabreicht, der alle ein bis zwei Wochen um 5mg reduziert und in weiterer Folge über eine Dauer von mehreren Wochen ausgeschlichen wird. Weiters werden Betablocker zur symptomatischen Behandlung der Tachykardie im Rahmen der Hyperthyreose verwendet. In schweren Fällen, bei denen die Therapie mit Glukokortikoiden und NSAR nicht ausreichend wirkt, kann es zur Anwendung von immunsuppressiven Therapien wie Methotrexat oder Azathioprin kommen. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass im akuten Stadium eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion erfolgen muss, um mögliche Hyper- oder Hypothyreosen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. In der Regel verschwinden jedoch die Symptome und der Funktionszustand der Schilddrüse normalisiert sich wieder nach Abschluss der Therapie. Es ist jedoch wichtig, eine regelmäßige Kontrolle durchzuführen, um mögliche Rezidive frühzeitig zu erkennen. [11]

### **3.4 Hypothyreose**

Als Ursache für eine Schilddrüsenunterfunktion unterscheidet man einerseits funktionelle Störungen der Hormonsynthese und Sekretion und andererseits eine Reduktion des Schilddrüsenparenchyms. Ganz selten ist eine periphere Resistenz gegen Schilddrüsenhormone die Ursache. Die Iodmangelstruma mit

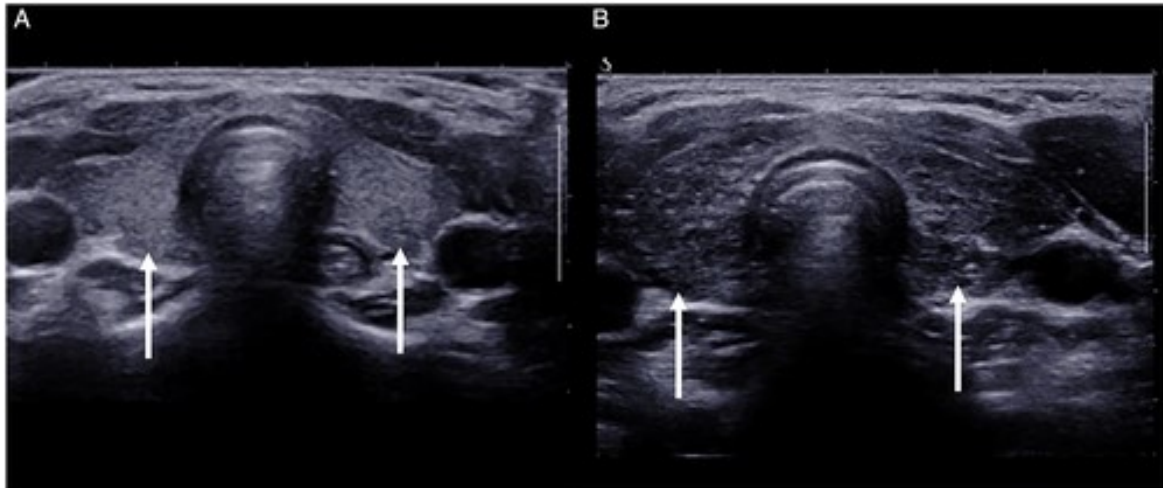
einhergehender Hypothyreose ist die häufigste Form der funktionellen Störungen, während die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, auch chronisch lymphozytäre Thyreoiditis genannt, der häufigste Vertreter der Ursachen mit einer Reduktion von funktionsfähigem Gewebe ist. Epidemiologisch ist letztgenannte insgesamt der häufigste Grund für eine Hypothyreose, deswegen wird im folgenden Teil ausführlich auf diese Erkrankung eingegangen. [13]

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine autoimmune, zunehmend progrediente Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms, die vorwiegend bei 30 – 50-jährigen Menschen auftaucht und Frauen ungefähr 10-mal so oft betrifft als Männer. Die genaue Ursache der Erkrankung ist noch unklar, jedoch ist bekannt, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der das Schilddrüsengewebe zugrunde geht. Dafür verantwortlich sind zytotoxische T-Zellen, TPO-AK und Tg-AK sowie in selteneren Fällen Antikörper gegen die Follikel epithelzellularmembran oder gegen die Schilddrüsenhormone. Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis weist auch eine Assoziation mit dem HLA-DR5-Genotyp auf, somit besitzt die Erkrankung eine genetische Komponente, weswegen sie auch familiär gehäuft auftritt und dadurch weitere autoimmune Störungen mit Gewebsuntergang von anderen Organen, wie z.B. den Nebennieren, Langerhans-Inseln und Belegzellen der Magenkorpusschleimhaut, bei Menschen mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto öfters auftreten als in der Normalbevölkerung. [13]

**Morphologie:** Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu einer deutlichen, meist symmetrischen Vergrößerung des Organes, aufgrund des dichten entzündlichen Infiltrates. Die Schilddrüse erscheint dabei derb, jedoch ohne Verwachsung mit der Umgebung, mit vergrößerten Lappen und grau-weißer Schnittfläche. Im Mikroskop erkennt man ein sehr dichtes, diffuses lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit Makrophagen und oftmals Entwicklung von Lymphfollikeln mit Keimzentren, während die Schilddrüsenfollikel zunehmend zerstört werden und zu Zellsträngen zusammenfließen und eventuell noch vorhandenes Follikellumen zumeist noch Kolloid enthält. Weiters ist eine onkozytäre Metaplasie der Follikel epithelzellen im restlichen Parenchym charakteristisch, die sich durch eine Zellvergrößerung und Entwicklung eines feingranulären eosinophilen Zytoplasmas auszeichnet. Im späten Stadium der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto kommt es aufgrund der weit ausgeprägten Zerstörung des Parenchyms zu einer Verkleinerung der Schilddrüse

und in ca. 10% der Fälle zu einer so weit fortgeschrittenen Fibrose, dass auch die entzündlichen Infiltrate weitgehend verschwunden sind. [13]

**Diagnostik und Klinik:** Da es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, werden diagnostisch speziell die Autoantikörper bestimmt, dabei sind vor allem die TPO-AK in 90% der Fälle nachweisbar sowie oftmals speziell zu Beginn der Krankheit die Tg-AK, die jedoch im späteren Verlauf nicht mehr nachweisbar sind. Seltener finden sich auch die TRAK und in vereinzelt Fällen wurde ein Übergang in den Morbus Basedow beschrieben. Im Ultraschall imponiert die Krankheit mit einem homogenen, echoarmen Muster (siehe Abbildung 5), ähnlich dem Bild des Morbus Basedow, jedoch ist die klinische Unterscheidung im Normalfall ohne größere Probleme möglich. Falls notwendig, kann eine Szintigraphie durchgeführt werden, im Zuge derer man bei der Hashimoto Thyreoiditis eine verminderte Radionuklid Aufnahme erkennt, während der Morbus Basedow mit exzessiver Aufnahme und Speicherung imponiert. Sollte der Befund weiterhin unklar sein, wird eine Feinnadelbiopsie durchgeführt und die Diagnostik erfolgt mittels Histologie. Klinisch präsentieren sich die Betroffenen zumeist sehr lange beschwerdefrei und je nach Stadium der Erkrankung eventuell mit einer Vergrößerung oder Verkleinerung der Schilddrüse, die jedoch immer ohne Schmerzen auftritt. Die resultierende Hypothyreose mit den klassischen Symptomen tritt oft erst nach Jahren auf, daher bleibt die Krankheit davor oftmals lange Zeit unentdeckt oder wird als Zufallsbefund diagnostiziert. Auch bei dieser Form der Thyreoiditis entwickelt sich aufgrund der Follikelzerstörung zu Beginn eine Hyperthyreose, jedoch mit dem großen Unterschied zu den anderen Entzündungsformen, dass sich im Regelfall mit Fortdauer der Krankheit, aufgrund der zunehmenden Fibrosierung der Schilddrüse, eine dauerhafte Hypothyreose entwickelt, daher wird sie auch zu den hypothyreoten Erkrankungen gezählt. [10]



**Abbildung 5:** Im Bild A ist eine gesunde Schilddrüse mit normaler Echogenität zu sehen, während im Bild B das echoarme Muster bei einer Hashimoto-Thyreoiditis erkennbar ist (weiße Pfeile). (Agarwal et al., 2021) [27]

**Therapie:** Die Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion erfolgt mittels lebenslanger oraler Substitution der fehlenden Hormone, was sich als sichere und wirksame Therapie bei jeglicher Form der Hypothyreose bewiesen hat. Dabei wird das Thyroxin hauptsächlich in Tablettenform verwendet, jedoch ist es auch in anderen Darreichungsformen verfügbar. Aufgrund der Tatsache, dass es zumeist lebenslang eingenommen wird, die Hypothyreose in der Bevölkerung häufig auftritt und die Behandlung mit T<sub>4</sub> zufriedenstellende Ergebnisse erzielt, ist es eines der meistverschriebenen Arzneimittel weltweit. Trotzdem stellt sich die Dosierung oftmals als schwierig heraus, weil L-Thyroxin ein enges therapeutisches Fenster aufweist und somit in einigen Fällen durch die Initialdosis keine stabile Substitution erreicht wird. Die von Patient\*innen benötigte Dosis lässt sich mit dem Gesamtkörpergewicht, dem Body-Mass-Index, dem idealen Körpergewicht und der fettfreien Körpermasse vorhersagen, wobei damit nicht immer eine exakte Schätzung möglich ist. Die Herausforderung bei der Therapie besteht also darin, die jeweils individuelle Dosis zu ermitteln, die die Symptome der Hypothyreose lindert und zu einer Normalisierung des TSH-Spiegels führt. Bei oraler Einnahme in Form von Levothyroxin-Natrium löst es sich durch den niedrigen pH-Wert des Magens auf und wird danach hauptsächlich im Jejunum und Ileum innerhalb von drei Stunden nach der Einnahme absorbiert, mit einer Bioverfügbarkeit von 65 – 80%, wenn die Einnahme auf nüchternen Magen erfolgt. Sobald das T<sub>4</sub> aus dem Dünndarm ins Blut gelangt, wird es fast vollständig an Plasmaproteine gebunden. Durch die Deiodierung entsteht später der wichtigste biologisch aktive Metabolit in

Form von T<sub>3</sub>. Sollte nun die niedrige Anfangsdosis eine unzureichende Wirksamkeit aufweisen, wird unter der Berücksichtigung der individuellen Faktoren die tägliche Dosis erhöht, bis eine suffiziente Wirkung erreicht wird. [28]

### ***Studie zur Therapie der Hypothyreose***

Beim Review von Chaker et al. [29] von Mai 2022 geht es um die Hypothyreose und ihre Therapie. Dabei dreht sich auch viel um die Problematik, dass einige Patient\*innen trotz Normalisierung der TSH- und fT<sub>4</sub>-Spiegel unter T<sub>4</sub>-Gabe weiterhin Symptome aufweisen mit folgend beeinträchtigter Lebensqualität und verringerter Patientenzufriedenheit, einhergehend mit niedrigerer Compliance. Die Autoren des Reviews erwähnen, dass eine mögliche Lösung die Kombinationstherapie von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> sein könnte. Bis jetzt haben Meta-Analysen jedoch keinen Unterschied im Vergleich zur Levothyroxin-Monotherapie gezeigt. Die Evidenz war dabei jedoch von geringer bis mäßiger Qualität, denn die meisten randomisiert kontrollierten Studien wurden durch kleine Stichprobengrößen limitiert und in vielen Studien waren Männer unterrepräsentiert. Weiters wurde nur in wenigen Studien die Lebensqualität oder die schilddrüsenpezifische Lebensqualität als primärer Endpunkt verwendet. Daher ist für die Forscher\*innen die mögliche Wirksamkeit einer Kombinationstherapie noch ungeklärt und sie hoffen, dass eine geplante nationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie in den Niederlanden zur kombinierten Therapie der beiden Hormone, mit einer voraussichtlichen Zielgröße von 600 Personen mehr Aufschluss über den möglichen Nutzen der Therapie sowie der Sicherheit einer Langzeittherapie geben könnte. [29]

Im folgenden und letzten Abschnitt des Hauptteils dieser Arbeit werden nun die in Österreich zugelassenen Thyroxin Präparate erarbeitet. Diese unterscheiden sich untereinander zumeist lediglich von vorhandenen Dosierungen und anderen einzelnen Eigenschaften. Zusätzlich wurden einige pharmakologische Aspekte zum Thyroxin bereits früher in dieser Arbeit bei den *Jodthyrox – Tabletten* beschrieben, in dem Fall wird auf dieses Medikament verwiesen.

### ***Euthyrox – Tabletten***

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um Levothyroxin-Natrium Präparate, die es in vielen verschiedenen Dosierungen zwischen 25µg und 200µg gibt. Inhaber der Zulassung ist die Merck GmbH in Wien und für den Zeitpunkt der Zulassung sind zwei verschiedene Termine zu nennen: Die Dosierungen 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 und 200µg erhielten bereits 2001 ihre Zulassung, während die Varianten mit 88, 112 und 137µg erst im Jahre 2007 zugelassen wurden und zusätzliche Alternativen für die Dosierung bieten. Jede Tablette der jeweiligen Dosis enthält diese Menge an Levothyroxin-Natrium. [30]

**Indikationen:** Dieses Medikament wird neben der Substitutionstherapie bei Hypothyreose zur Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage, zur Prophylaxe eines Rezidivs nach Entfernung einer Struma mit euthyreoter Funktionslage und zur Suppressionstherapie bei einem Schilddrüsenkarzinom verwendet. Weiters wird das Arzneimittel mit Dosen zwischen 25 und 100µg für die Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose eingesetzt und die Dosierungen 100, 150 und 200µg für den diagnostischen Schilddrüsen-suppressionstest angewendet. [30]

**Kontraindikationen:** *Euthyrox – Tabletten* dürfen nicht gegeben werden, sofern eine Allergie gegen das Arzneimittel bekannt ist, bei unbehandelter Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelter Hypophyseninsuffizienz und unbehandelter Hyperthyreose. Weitere Gegenanzeigen sind der akute Myokardinfarkt, akute Myokarditis, akute Pankarditis sowie bei bestehender Schwangerschaft darf keine Begleittherapie mit Thyroxin zu den Thyreostatika im Rahmen einer Hyperthyreose durchgeführt werden. [30]

**Dosierung:** Der individuelle Bedarf an Thyroxin ist sehr unterschiedlich, daher ist das Arzneimittel auch in vielen verschiedenen Dosierungen erhältlich, dadurch muss in den allermeisten Fällen nur eine Tablette am Tag eingenommen werden. Um die individuelle Dosis feststellen zu können, sind labordiagnostische und klinische Untersuchungen notwendig. Dabei sollte als zuverlässiger Parameter, vor allem als Basis für die weitere Therapie, die basale TSH Konzentration bestimmt werden. Zu Beginn sollte mit niedriger Dosis angefangen und alle zwei bis vier Wochen erhöht werden, bis die individuelle Erhaltungsdosis erreicht wurde. Bei Neugeborenen mit Hypothyreose ist eine schnelle Substitution essenziell, hierbei sollte mit 10 bis 15µg pro kg Körpergewicht pro Tag in den

ersten drei Monaten begonnen und danach je nach Klinik, TSH Wert und Hormonkonzentration angepasst werden. Bei Risikopatient\*innen mit koronarer Herzerkrankung, bei sehr lange bestehender Unterfunktion und bei älteren Patient\*innen muss vorsichtig dosiert werden, daher startet man niedrig mit 12,5µg pro Tag und steigert langsam und in längeren Abständen mit häufiger Kontrolle der Hormonspiegel. Weiters ist erfahrungsgemäß auch bei niedrigem Körpergewicht sowie bei einer großen Struma nodosa eine niedrigere Dosierung genügend. [30]

**Wirkungsmechanismus:** Das L-Thyroxin in diesem Präparat wirkt gleichermaßen wie das körpereigene Hormon. [30]

**Wechselwirkungen:** Die große Anzahl an Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurde bereits bei den *Jodthyrox – Tabletten* (S. 28) angeführt. Als einzige Ergänzung sind die Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) zu nennen, die eine verringerte Absorption der Hormone, durch den erhöhten pH-Wert im Magen, bewirken. Dies hat zur Folge, dass eine höhere Dosis an Schilddrüsenhormonen notwendig sein kann, je nach Funktionszustand des Organs und Beschwerden der Patient\*innen. [30]

**Nebenwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten* (S. 29).

**Pharmakodynamik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten* (S. 29).

**Pharmakokinetik:** Auch hier wurde das meiste bereits beim Arzneimittel *Jodthyrox – Tabletten* (S. 30) beschrieben, somit folgen hier nur ein paar Ergänzungen. Da Levothyroxin fast ausschließlich an Plasmaproteine gebunden ist, kann es nicht durch Verfahren wie Hämodialyse oder Hämo-perfusion aus dem Blut entfernt werden. Eine Überdosierung sollte unbedingt vermieden werden, obwohl die akute Toxizität von L-Thyroxin sehr niedrig ist. Die Hormone werden hauptsächlich in der Leber, Niere, Gehirn und Muskeln metabolisiert, und die Metaboliten werden über den Harn und Stuhl ausgeschieden. [30]

### ***Levohelm – Lösung***

Dieses Medikament wird von der Helm AG in Hamburg, Deutschland hergestellt und unterscheidet sich von bisherigen Hormonpräparaten dadurch, dass es sich um eine Lösung zum Einnehmen handelt und nicht um Tabletten. Es ist in den Dosierungen von 25µg, 50µg und 100µg Levothyroxin-Natrium pro 5ml Lösung

erhältlich und ist ein neueres Medikament, das in Österreich im Jahr 2019 zugelassen wurde. [31]

**Indikationen:** Im Vergleich zu *Euthyrox-Tabletten* (S. 51) weist dieses Arzneimittel eine geringere Anzahl an Indikationen auf. Es wird lediglich zur Behandlung von Hypothyreose, benigner Struma und Struma im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis sowie zur Suppressionstherapie bei Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt. [31]

**Kontraindikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten* (S. 51).

**Dosierung:** Siehe *Euthyrox – Tabletten* (S. 51). Der wichtigste Aspekt bei der Dosierung dieses Arzneimittels ist auch hier, dass die individuelle Erhaltungsdosis sehr unterschiedlich sein kann. Daher sind regelmäßige Laboruntersuchungen in Kombination mit der Beurteilung der klinischen Präsentation der Patient\*innen notwendig, um die geeignete Dosierung zu erreichen. [31]

**Wirkungsmechanismus:** Entspricht wiederum dem vom Körper selbst produzierten Thyroxin. [31]

**Wechselwirkungen:** Zur bereits langen Liste von Interaktionen mit Levothyroxin bei Jodthyrox-Tabletten kommen nun einige Ergänzungen hinzu. Offensichtlich wurden bis zum Jahr 2019 weitere Wechselwirkungen entdeckt oder sind neu aufgetreten. Beispielsweise hat Lovastatin bei einmaliger Gabe jeweils eine Hypo- und Hyperthyreose ausgelöst und bei gleichzeitiger Einnahme von Entzündungshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Phenylbutazon sind falsch erniedrigte Gesamtplasmaspiegel aufgetreten. Weiterhin bewirkt Levothyroxin eine beschleunigte Metabolisierung von Propranolol und umgekehrt führt die zeitgleiche Einnahme von Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon und Rifampicin zu einer verstärkten Metabolisierung von L-Thyroxin. Die Hormonsubstitution sollte besonders vorsichtig erfolgen, wenn gleichzeitig Sympathomimetika verwendet werden, um das Herz nicht zu überlasten. Zusätzlich kann Levothyroxin die Empfindlichkeit von Katecholamin-Rezeptoren steigern und die Kombination mit Ketamin kann zu ausgeprägter Hypertonie und Tachykardie führen. Weiterhin kann Thyroxin bei zeitgleicher Einnahme die antidepressive Reaktion von Imipramin, Amitriptylin und anderen trizyklischen Antidepressiva beschleunigen. Lithium wirkt direkt auf die Schilddrüse und kann die Freisetzung von Hormonen mit darauffolgender Hyperthyreose verursachen. Ferner reduzieren die Wirkstoffe Sucralfat, Natriumpolystyrolsulfonat, Cholestyramin und Cimetidin die

gastrointestinale Resorption, daher sollte das T<sub>4</sub> mindestens zwei Stunden vorher eingenommen werden. Auch Colesevelam führt bei gleichzeitiger Einnahme oder Einnahme innerhalb einer Stunde zu verringerten Plasmakonzentrationen von Levothyroxin, daher sollte es frühestens vier Stunden danach eingenommen werden. Schließlich können Androgene und Kortikosteroide die Serumkonzentration von TBG reduzieren. [31]

**Nebenwirkungen:** Unerwünschte Nebenwirkungen treten auch hierbei prinzipiell nur bei einer Überdosierung auf und äußern sich durch Symptome einer Hyperthyreose. Dabei kann es beispielsweise zu Kopfschmerzen, pseudotumor cerebri, Gesichtsrötung oder bei Frühgeborenen mit wenig Geburtsgewicht sogar zum Kreislaufkollaps kommen, um die Vielseitigkeit dieser Beschwerden nochmals zu verdeutlichen. Wie immer können auch dosisunabhängig allergische Reaktionen auftreten mit den typischen Symptomen wie Hautausschläge, Urtikaria, Juckreiz sowie Ödem- und Angioödembildung. Speziell erwähnenswert sind auch pektangiöse Beschwerden, die vor allem bei Patient\*innen mit einer Kardiomyopathie auftreten können und somit zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung führen. [31]

**Pharmakodynamik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Pharmakokinetik:** Die Resorption, Verteilung und Metabolisierung wurden bereits bei *Jodthyrox – Tabletten* und bei *Euthyrox – Tabletten* (S. 52) beschrieben, jedoch wurden die wesentlichsten Metabolisierungswege noch nicht genannt. Der wichtigste Schritt ist dabei die Deiodierung zum aktiven T<sub>3</sub> bzw. zum inaktiven reversen T<sub>3</sub>, eine weitere Deiodierung von T<sub>3</sub> hat die Bildung von Thyroessigsäure zur Folge. Weitere bedeutende Metabolisierungswege sind die Deaminierung zu Tetron, die Konjugierung zu Glucuronid oder Sulfat sowie die Etherbrückenspaltung zu Diiodtyrosinen. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil als freie Substanz und zum Teil in Form von Metaboliten und Konjugaten über den Harn und Stuhl und dabei mit 30 – 55% zum größeren Teil mit dem Harn und 20 – 40% der Dosis mit dem Stuhl. Der Abbau von Levothyroxin kann auch von individuellen Faktoren wie Alter, Geschlecht, genetischen Variationen und anderen medizinischen Faktoren beeinflusst werden. [31]

### **Levothyroxin Accord – Tabletten**

Dieses Medikament hat seinen Ursprung in den Niederlanden und erhielt in Österreich erst im Juni 2020 seine Zulassung. Inhaber der Zulassung ist die Accord Healthcare B.V., daher auch der Name des Arzneimittels. Es handelt sich wiederum um ein Levothyroxin-Präparat mit vielen verschiedenen Dosierungen des Schilddrüsenhormons: 12,5, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 und 200 Mikrogramm. Damit ist es in denselben Dosierungen wie die *Euthyrox – Tabletten* erhältlich und zusätzlich mit der Variante von 12,5µg. [32]

**Indikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Kontraindikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Dosierung:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*. Mit der zusätzlichen Dosierungsoption von 12,5µg besteht bei diesem Medikament ein kleiner Vorteil, da speziell die geringe Initialdosis bei Kindern und bei älteren Patient\*innen bzw. Risikopatient\*innen somit wiederum in Form von einer einzelnen Tablette eingenommen werden kann und nicht die 25µg Tablette geteilt werden muss. Das vereinfacht jedoch lediglich die Verwendung und die Einnahme. [32]

**Wirkungsmechanismus:** Das verabreichte Hormon ist dem körpereigenen Hormon identisch und der Körper kann nicht zwischen den beiden unterscheiden. [32]

**Wechselwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Nebenwirkungen:** Interessant ist bei dieser Fachinformation, dass die unerwünschten Wirkungen mit Häufigkeiten angegeben werden. Nebenwirkungen treten jedoch, mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen, nur bei einer Überdosierung auf, verschwinden nach Dosisreduktion oder Therapiestopp wieder und stellen die typischen Symptome einer Hyperthyreose dar. Da jedoch für die Fälle einer zu hohen Dosis keine geeigneten Daten verfügbar sind, werden die Nebenwirkungen allesamt mit unbekannter Häufigkeit angegeben, bis auf die benigne intrakranielle Hypertension bei Kindern, die in der Kategorie selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) angeführt wird. [32]

**Pharmakodynamik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Pharmakokinetik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*, *Euthyrox – Tabletten* und *Levohelm – Lösung* (S. 54).

### **Levothyroxin Aristo – Tabletten**

Dieses Arzneimittel stammt aus Berlin in Deutschland von der Aristo Pharma GmbH und enthält Levothyroxin-Natrium in verschiedenen Dosisvariationen. Die Dosierungen mit 25, 50, 100 und 200µg erhielten in Österreich die Zulassung im Jahre 2019, während die Varianten mit 75, 125 und 150µg erst im März 2022 zugelassen wurden. [33]

**Indikationen:** Das Medikament wird zur Therapie der angeborenen Hypothyreose bei Säuglingen verwendet sowie zur erworbenen Hypothyreose in allen Altersgruppen. [33]

**Kontraindikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Dosierung:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Wirkungsmechanismus:** Das synthetische L-Thyroxin ist dem körpereigenen ident. [33]

**Wechselwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten* und *Levohelm – Lösung* (S. 53). Zusätzlich sind ein paar Ergänzungen anzuführen: Betablocker, Iodid und orale Kontrastmittel hemmen allesamt die Umwandlung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> und reduzieren dadurch die Effektivität der Behandlung. Weiters verringern Magnesium, Eisenergänzungsmittel und Lanthan die intestinale Resorption von Levothyroxin, daher sollten diese Arzneimittel frühestens vier bis fünf Stunden später eingenommen werden. Methadon und 5-Fluorouracil können die notwendige Dosis von T<sub>4</sub> steigern, indem sie die Serumkonzentration von TBG erhöhen. Außerdem können Simvastatin und Lovastatin den Bedarf an Levothyroxin erhöhen, jedoch ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht genau klar, ob das auch alle anderen Statine betrifft, hierbei sind noch weitere Kontrollen notwendig. Zu guter Letzt tritt bei einer zeitgleichen Einnahme von Acetylsalicylsäure und L-Thyroxin initial ein erhöhter fT<sub>4</sub>-Spiegel im Serum auf, der sich in weiterer Folge bei kontinuierlicher Einnahme zu normalen Thyroxin- und TSH-Konzentrationen, mit euthyreotem Erscheinungsbild der Patient\*innen, einpendelt. [33]

**Nebenwirkungen:** Siehe *Levothyroxin Accord – Tabletten* (S.55).

**Pharmakodynamik:** Die teilweise Umwandlung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> geschieht besonders in den Nieren und der Leber. Nach Eintritt in die Körperzellen bewirkt das T<sub>3</sub> dort durch die Rezeptoraktivierung die typischen Effekte auf den Stoffwechsel, Entwicklung und Wachstum und normalisiert bei der Substitutionstherapie einer

Hypothyreose vor allem den Stoffwechsel, z.B. normalisiert es eine thyreoidal bedingte Hypercholesterinämie. [33]

**Pharmakokinetik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*, *Euthyrox – Tabletten* und *Levohelm – Lösung*. Lediglich eine kurze Ergänzung bei schwangeren Frauen: Das T<sub>4</sub> überquert die Plazenta nur in einem kleinen Ausmaß, ebenso wie die Hormone bei richtiger Dosierung nur minimal in der Muttermilch auftreten. [33]

### ***Novothyral – Tabletten***

Dieses Medikament besitzt den interessanten Aspekt, dass es das einzige Arzneimittel am österreichischen Markt ist, welches sowohl T<sub>4</sub> als auch T<sub>3</sub> enthält, denn eine Tablette beinhaltet 100µg Levothyroxin-Natrium und 20µg Liothyronin-Natrium. Es wurde in Österreich bereits 1973 zugelassen und Inhaber der Zulassung ist die Merck GmbH in Wien. [34]

**Indikationen:** Das Präparat kommt dann zum Einsatz, wenn bei laufender Therapie jeglicher Form der Hypothyreose durch Thyroxin kein oder ein unzureichendes Ansprechen der Medikation beobachtet wird. Weiters findet es Anwendung bei einer Struma, Rezidivprophylaxe nach Strumaentfernung und zur Suppressionstherapie nach der Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms, wenn eine Störung der Umwandlung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> vermutet wird und naheliegend ist. [34]

**Kontraindikationen:** Zusätzlich zu den Kontraindikationen, die bereits bei den *Euthyrox – Tabletten*, angeführt wurden, kommen noch die Angina pectoris, tachykarde Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen hinzu. [34]

**Dosierung:** Auch bei diesem Präparat gilt, dass die Dosierung lediglich als Richtlinie vorgegeben werden kann, da die individuelle Erhaltungsdosis sehr unterschiedlich ausfallen kann und daher durch geeignete Laboruntersuchungen und klinische Kontrollen bestimmt werden muss. [34]

**Wirkungsmechanismus:** Sowohl das enthaltene Thyroxin als auch das Triiodthyronin wirken identisch wie die körpereigenen Hormone. [34]

**Wechselwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*, *Levohelm – Lösung* und *Levothyroxin Aristo – Tabletten* (S. 56).

**Nebenwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Pharmakodynamik:** Dieselben Eigenschaften, bezogen auf die Wirkungsweise und die ausgelösten Effekte, die für das Thyroxin gelten, treffen auch für das

Liothyronin zu, denn das Thyroxin ist die Vorstufe und damit das Prohormon des Triiodthyronin. Speziell in der Leber und den Nieren kommt es zur Konversion von  $T_4$  zu  $T_3$ , wo es zu je gleicher Menge in das aktive  $T_3$  und das inaktive reverse  $T_3$  umgewandelt wird. [34]

**Pharmakokinetik:** Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Levothyroxins wurden bereits früher in dieser Arbeit dargestellt, daher wird nun lediglich auf die Aspekte des Liothyronins eingegangen. Dieses wird ebenfalls im Dünndarm resorbiert, und zwar 78 – 95% der eingenommenen Dosis. Die Plasmaproteinbindung ist mit 99,70% ähnlich hoch wie die des L-Thyroxin, mit einer deutlich geringeren Halbwertszeit von nur einem Tag. Die weiteren pharmakokinetischen Eigenschaften des  $T_3$  entsprechen im Wesentlichen denen des  $T_4$ , so wie auch die Art der Ausscheidung des Hormons. [34]

### ***Syntroxine SOL – Lösung / Syntroxine – Weichkapseln***

Beide Schilddrüsenhormonpräparate stammen aus Italien und Inhaber der Zulassung ist das Unternehmen IBSA Farmaceutici Italia Srl. Die einzige Abweichung der beiden ist jene, dass sich die Darreichungsform zwischen Weichkapseln und Lösung zum Einnehmen unterscheidet. Die Kapseln sind seit 2011 in Österreich zugelassen, während die Lösung erst 2019 auf den Markt kam. Beide Präparate sind in einer Vielzahl von Dosierungen erhältlich, nämlich 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 und 200 Mikrogramm. [35] [36]

**Indikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Kontraindikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*. Bei den Weichkapseln ist zu beachten, dass sie nicht gegeben werden dürfen, wenn die betroffenen Patient\*innen möglicherweise Schwierigkeiten haben, eine ganze Kapsel zu schlucken, da Kapseln im Gegensatz zu Tabletten nicht geteilt werden können. [36]

**Dosierung:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*. Hierbei besteht wieder der kleine Vorteil, dass sie in einer breiten Palette von Dosierungen erhältlich sind. Dies ermöglicht in den meisten Fällen eine einmalige Einnahme am Morgen auf nüchternen Magen. [35] [36]

**Wirkungsmechanismus:** Entspricht wiederum der Wirkung des körpereigenen Hormons. [35] [36]

**Wechselwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Nebenwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Pharmakodynamik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*.

**Pharmakokinetik:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten* und *Euthyrox – Tabletten*.

### ***Thyrex – Tabletten***

Dieses T<sub>4</sub>-Präparat wird von der Sandoz GmbH im Bezirk Kufstein in Tirol hergestellt und ist Inhaber der Zulassung. Es ist das letzte T<sub>4</sub>-Präparat in dieser Übersicht. Es ist in verschiedenen Dosierungen erhältlich, jedoch nicht so viele wie andere Medikamente. Die verfügbaren Dosierungen sind 25, 50, 75, 100, 125 und 160 µg. Die Varianten mit 50 und 100 µg wurden bereits 1984 in Österreich zugelassen und sind damit die ältesten reinen T<sub>4</sub>-Präparate. Im Jahr 1989 wurde die Option mit 160 µg hinzugefügt und 2006 wurden schließlich die Dosierungen 25, 75 und 125 µg eingeführt. [37]

**Indikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*. Eine interessante Tatsache bei diesem Arzneimittel ist, dass Hypercholesterinämie und Fettsucht explizit als keine Indikationen angegeben werden. Der Grund dafür könnte sein, einem möglichen Missbrauch des Medikaments zur Gewichtsreduktion vorzubeugen. [37]

**Kontraindikationen:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Dosierung:** Siehe *Euthyrox – Tabletten*.

**Wirkungsmechanismus:** Die Tabletten enthalten das Hormon T<sub>4</sub>, das sich vom körpereigenen Schilddrüsenhormon nicht unterscheidet. [37]

**Wechselwirkungen:** Siehe *Jodthyrox – Tabletten*, *Levohelm – Lösung* und *Levothyroxin Aristo – Tabletten*. Die einzige Ergänzung in der Liste von *Thyrex – Tabletten* ist Diazepam, welches an Plasmaproteinen eine Wechselwirkung mit der Thyroxin-Bindung auslösen kann. [37]

**Nebenwirkungen:** Grundsätzlich gilt auch hier, dass unerwünschte Wirkungen nur bei einer zu hohen Dosierung oder einer fehlenden bzw. falschen Kontrolle auftreten. Interessant ist jedoch, dass bei diesem Medikament einige Nebenwirkungen mit Häufigkeiten angegeben werden, was bei keinem anderen Arzneimittel der Fall ist. Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) treten Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Herzklopfen auf, häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) Nervosität und Tachykardie und selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) der Pseudotumor cerebri bzw. die benigne intrakranielle Hypertension bei Kindern, die bereits bei den *Levothyroxin Accord-*

*Tabletten* erwähnt wurden. Alle weiteren Nebenwirkungen sind auch bei diesem Präparat mit unbekannter Häufigkeit angegeben. [37]

**Pharmakodynamik:** Das körperfremde Thyroxin wird nach der Aufnahme zum aktiveren T<sub>3</sub> umgewandelt, wobei die Einnahme von 50µg Thyroxin ungefähr 10µg Triiodthyronin entsprechen. Die Wirkung von T<sub>4</sub> setzt jedoch langsamer ein, steigt langsamer an und hält länger an als die Wirkung von T<sub>3</sub>, daher ist es sehr gut für die Dauermedikation einsetzbar. [37]

**Pharmakokinetik:** Die gute Resorption von T<sub>4</sub> von 75 – 85% bei Nüchternheit sinkt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme drastisch bis auf 35% herab. Die weiteren pharmakokinetischen Eigenschaften wurden bereits bei vorherigen Präparaten beschrieben. [37]

## 4 Ergebnisse und Diskussion

Zum Schluss dieser Arbeit soll nun nochmals, bezugnehmend auf die Forschungsfrage, auf die Therapien der Schilddrüsenerkrankungen eingegangen werden. Die zentrale Frage, ob die aktuellen Behandlungen bezüglich des Wissensstandes noch vertretbar sind, soll abschließend diskutiert werden sowie eine kurze Analyse des österreichischen Arzneimittelmarktes folgen.

Für die Therapie des Morbus Basedow ist zu sagen, dass die Daten, bezogen auf eine Therapieverlängerung der Thyreostatika auf fünf Jahre, sehr vielversprechend erscheinen und in diese Richtung jedenfalls weiter geforscht werden sollte. Eine längerfristige Gabe der Thyreostatika würde somit ein invasives Verfahren in Form von chirurgischer Entfernung verhindern, welches auch immer mit Risiken und Komplikationen einhergeht. Der große Vorteil ist zusätzlich dann gegeben, wenn die längere medikamentöse Therapie kaum relevante Nebenwirkungen mit sich bringt, was laut den aktuellen Daten auch der Fall sein dürfte. Außerdem entspricht es in den allermeisten Fällen dem Patientenwunsch, da erfahrungsgemäß die meisten Patient\*innen das Einnehmen von Medikamenten gegenüber Operationen präferieren. Wenn sich die deutlich besseren Remissionsraten und die Sicherheit der Therapie nun noch weiter bekräftigen lassen, so muss die Forschungsfrage in diesem Fall mit „Nein“ beantwortet werden, da die aktuelle Therapie demnach nicht mehr zeitgemäß wäre und die Behandlung auf die fünf Jahre ausgeweitet werden müsste.

Ein wenig anders sieht es bei der Behandlung der Hypothyreose aus. Hierbei konnte für eine Kombinationstherapie noch kein Benefit im Vergleich zur T<sub>4</sub>-Monotherapie gefunden werden. Die Evidenz war hierbei jedoch stets von niedriger bis mäßiger Qualität. Nichtsdestotrotz ist die aktuelle Substitution mit Thyroxin ein probates Mittel für die Behandlung der Hypothyreose. Es ist zwar bei einigen Patient\*innen herausfordernd, die geeignete Dosis zu ermitteln und mitunter ist dies auch ein längerer Prozess mit nicht befriedigenden Ergebnissen, ob eine Kombination mit Liothyronin jedoch zur leichteren Einstellung der individuellen Dosis beitragen kann, ist höchst fraglich. Die Forschungsfrage kann somit in diesem Fall mit „Ja“ beantwortet werden, da sich die Substitutionstherapie mit T<sub>4</sub> bisher gut etabliert hat mit weitgehend zufriedenstellenden Ergebnissen. Außerdem gibt es momentan keinerlei Tendenzen zur Etablierung einer

standardmäßigen Kombinationstherapie, auch wenn mit Sicherheit weitere Studien in diese Richtung durchgeführt werden. Wichtig sind jedenfalls die regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle sowie die Anamnese hinsichtlich der typischen Symptome von Funktionsstörungen der Schilddrüse. Sollte sich bei diesen Kontrollen ein Handlungsbedarf ergeben, so muss die Dosis des Thyroxins adaptiert werden und in regelmäßigen Abständen neuerliche Kontrollen erfolgen.

Beim Durcharbeiten der zugelassenen Medikamente am österreichischen Arzneimittelmarkt ist sofort aufgefallen, dass es bei den Thyreostatika pro Wirkstoff nur jeweils ein Präparat am Markt gibt, die allesamt bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts erhältlich sind, während bei den Levothyroxin-Präparaten in den letzten Jahren einige Arzneimittel aus verschiedenen europäischen Ländern hinzugekommen sind. Diese enthalten zwar denselben Wirkstoff, weisen aber ein breites Spektrum an Dosierungsmöglichkeiten auf und unterscheiden sich teilweise in den Darreichungsformen. Eine mögliche Überlegung dazu wäre, dass das Interesse von Pharmafirmen zur Produktion von Thyreostatika aus medizinischer und ökonomischer Sicht gering ist, da es bereits seit vielen Jahrzehnten Medikamente gibt, die sich gut etabliert haben und die Therapiedauer momentan auf maximal zwei Jahre beschränkt ist, was den wirtschaftlichen Nutzen eingrenzt. Umgekehrt ist es bei den Hormonpräparaten interessanter, da diese zu den häufigsten verordneten Medikamenten zählen und die Hormonsubstitution in den meisten Fällen lebenslang erfolgen muss. Vielleicht werden auch deshalb neuere Präparate in vielen Dosierungen und Variationen der Darreichungsform produziert, um alternative und nützliche Optionen anzubieten. Sollten sich die guten Ergebnisse der Thyreostatika in Bezug auf die Langzeitgabe bestätigen, könnte dies eine drastische Dynamik am Arzneimittelmarkt auslösen, weil bei einer Thyreostatikagabe von fünf Jahren oder länger, würde die Nachfrage an den Wirkstoffen stark steigen und somit zeitgleich die Notwendigkeit und das Interesse zur Produktion der Medikamente erhöht werden. Dasselbe gilt für die Kombinationstherapie von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>, denn sofern sich ein effektiver Nutzen herausstellt, würde der Markt an Kombinationspräparaten mit Sicherheit erweitert werden. Man darf also mit gespannter Erwartungshaltung nach vorne blicken, ob sich die anderen Behandlungsmethoden in Zukunft durchsetzen können, oder die bisher bewährten Therapieformen weiterhin ihre Anwendung finden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Hafferl A, Thiel W. Lehrbuch der topographischen Anatomie. 3. Auflage. Graz: Springer Verlag; 1969. S. 263-264.
- [2] Weiglein A. Kopf, Cranium und Hals, Collum. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Hrsg. Waldeyer Anatomie des Menschen. 19. Auflage. Graz, Münster und Wien: De Gruyter Verlag; 2012. S. 856-858.
- [3] White AM, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Arteries. 2021 Jul 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32809501.
- [4] Hartmann M, Pabst M, Dohr G. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie. 5. Auflage. Graz: Facultas Verlags- und Buchhandels AG; 2011. S. 75.
- [5] Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker S. Physiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. S. 622, 625-628.
- [6] Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. Taschenatlas Physiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 314, 316.
- [7] Lang F, Föller M. Schilddrüsenhormone. In: Brandes R, Lang F, Schmidt R, Hrsg. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 32. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2019. S. 933-935.
- [8] Graefe H, Biermann E, Mandapathil M, Weber M, Merkel M, Meyer JE. Schilddrüsenmedizin für HNO-Ärzte [Thyroid medicine for ENT physicians]. HNO. 2018 Dec;66(12):937-950. German. doi: 10.1007/s00106-018-0582-6. PMID: 30456548.
- [9] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. S. 320, 322.
- [10] Bätge B, Dodt C, Müller-Wieland D, Renz-Polster H. Endokrines System. In: Braun J, Müller-Wieland D, Hrsg. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2018. S. 680-685, 693, 694.
- [11] Fischli S, Ziegler R. Schilddrüse. In: Arastéh K, Hrsg. Duale Reihe Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 763, 765, 766, 773, 774, 778, 779, 786.

- [12] Russell MD, Orloff LA. Ultrasonography of the thyroid, parathyroids, and beyond. HNO. 2022 May;70(5):333-344. doi: 10.1007/s00106-022-01162-0. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35364686; PMCID: PMC8974803.
- [13] Perren A, Komminoth P, Schmid K. Schilddrüse. In: Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie: Das Lehrbuch. 6. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2019. S. 313-321.
- [14] Roth J, Seifert P, Wurm K, Sponholz C. Fiberoptische Wachintubation bei monströser Schilddrüsenvergrößerung : Aspekte der Atemwegssicherung [Awake fibreoptic intubation in pronounced thyroid enhancement : Aspects of airway management]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2021 Feb;116(1):69-73. German. doi: 10.1007/s00063-020-00668-1. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32140750.
- [15] Angermayr L, Clar C. WITHDRAWN: Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 29;11(11):CD003819. doi: 10.1002/14651858.CD003819.pub3. PMID: 30489630; PMCID: PMC6517025.
- [16] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Kaliumjodid G.L. 65mg – Tabletten, Fachinformation.  
<https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 01.11.2021.
- [17] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten, Fachinformation.  
<https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 09.11.2021.
- [18] Beubler E. Kompendium der Pharmakologie. 4. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2018. S. 9.
- [19] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneyspezialitätenregister. Jodthyrox – Tabletten, Fachinformation.  
<https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 10.11.2021.
- [20] Graefe K. Hormonelle Systeme. In: Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. S. 371, 373, 374.

- [21] Freissmuth M. Schilddrüse. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 656, 657.
- [22] Riemann B. Indikationen und Ergebnisse der Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [Indications and results of radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer]. Chirurg. 2020 Dec;91(12):1013-1016. German. doi: 10.1007/s00104-020-01248-x. PMID: 32749499; PMCID: PMC7716916.
- [23] Azizi F, Abdi H, Amouzegar A, Habibi Moeini AS. Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 24:101631. doi: 10.1016/j.beem.2022.101631. Epub ahead of print. PMID: 35440398.
- [24] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Thiamazol Sandoz 20 mg – Tabletten, Fachinformation. <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 22.11.2021.
- [25] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Prothiucil – Tabletten, Fachinformation. <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 23.11.2021.
- [26] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Irenat – Tropfen, Fachinformation. <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>, zuletzt geprüft am 03.01.2022.
- [27] Agarwal D, Bhatia A, Saxena AK, Dayal D, Sodhi KS. Role of Shear Wave Elastography of Thyroid Gland in Children With Newly Diagnosed Hashimoto's Thyroiditis: Preliminary Study. J Ultrasound Med. 2022 Sep;41(9):2217-2225. doi: 10.1002/jum.15903. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34862654.
- [28] Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. Rev Endocr Metab Disord. 2022 Jun;23(3):463-483. doi: 10.1007/s11154-021-09691-9. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34671932; PMCID: PMC8528480.

- [29] Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2022 May 19;8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2022 Jun 10;8(1):39. PMID: 35589725.
- [30] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Euthyrox – Tabletten, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 29.04.2022.
- [31] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Levohelm – Lösung, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 19.05.2022.
- [32] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Levothyroxin Accord – Tabletten, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 19.05.2022.
- [33] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Levothyroxin Aristo – Tabletten, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 23.05.2022.
- [34] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Novothyral – Tabletten, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 23.05.2022.
- [35] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Syntroxine SOL – Lösung, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 25.05.2022.
- [36] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Syntroxine – Weichkapseln, Fachinformation.  
<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 25.05.2022.
- [37] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Arzneispezialitätenregister. Thyrex – Tabletten, Fachinformation.

<https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx>, zuletzt geprüft am 26.05.2022.