Ist T3 das bessere Hormon?
Kombinationstherapie in der Thyreologie

Fortbildung im Herbst OSDG
Alternative Therapiemethoden
Wels 7.10.2016

Wolfgang Buchinger

Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin, Gleisdorf

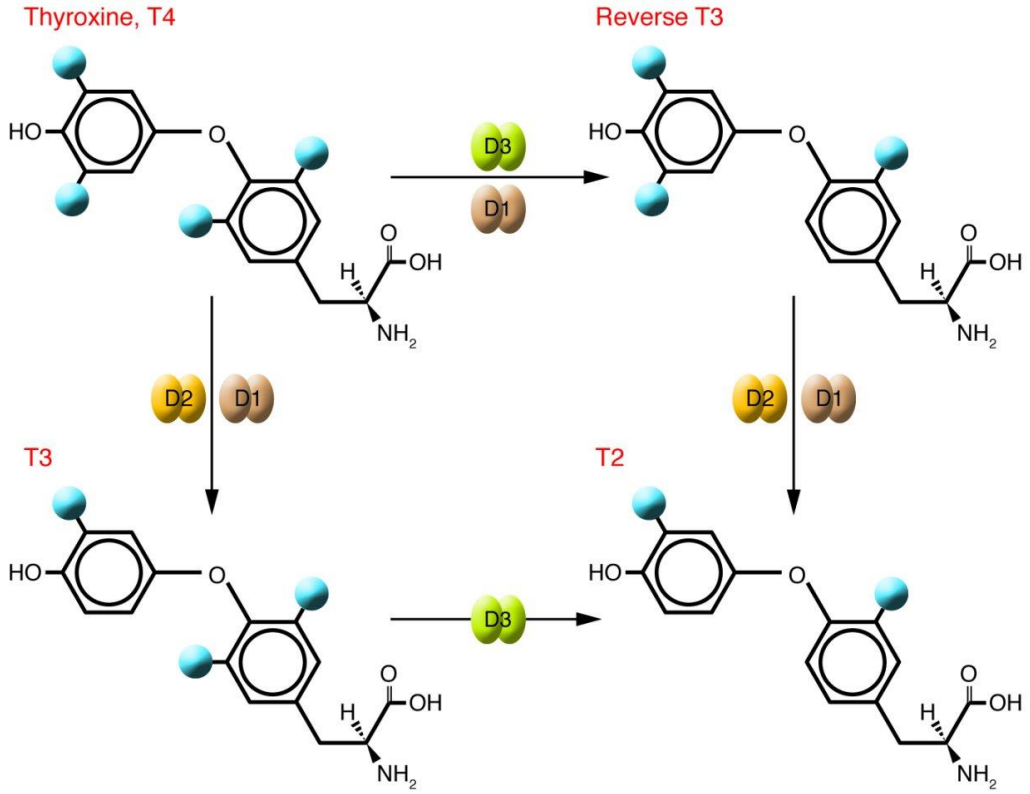
Schilddrüsenordination Graz

Schilddrüsenhormontherapie

- nach Schilddrüsenchirurgie
- nach Radiojodtherapie
- Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis

Physiologie

- Thyroxin 100µg täglich (ausschliesslich thyreoidal)
- Trijodthyronin 30 µg täglich (20% aus thyreoidaler Sekretion, 80% extrathyreoidal durch Monodejodierung)



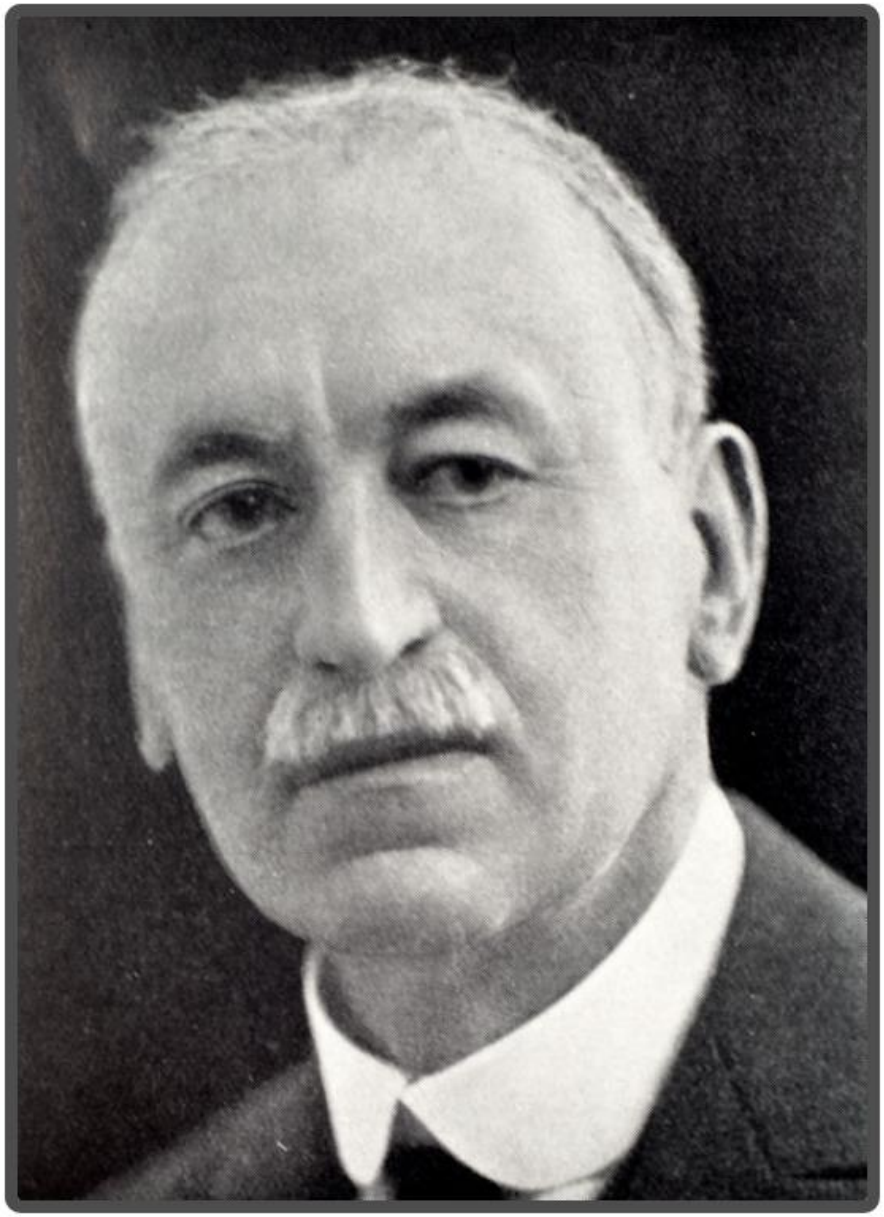
Thyroxin (T4)

- ähnlich der physiologischen Hormonsekretion
- Konversion zu T3 in der Peripherie
- ca. 70% der verabreichten Dosis wird vor allem im Jejunum resorbiert
- lange HWZ im Blut (ca. 7 Tage)
- geringe Schwankungen des Hormonspiegels bei täglicher Einmalgabe (ca. 13%)
- gut titrierbare Dosis
- gleichbleibender T3-Serumspiegel

Trijodthyronin (T3)

- schnelle und nahezu vollständige Resorption
- HWZ im Blut ca. 1 Tag
- Serumpeak 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme
- nach Einnahme von 25 µg T3 erhöhte T3-Spiegel über einen Zeitraum von 4 bis 8 Stunden
- T4/T3-Ratio in den angebotenen Präparation meist unphysiologisch (zu hoher T3-Anteil)
- Hyperthyreosesymptome möglich
- bei T3-Monotherapie tägliche Mehrfachgabe erforderlich

George Redmayne Murray (1865-1939)



NOTE ON THE TREATMENT OF MYXŒDEMA BY HYPODERMIC INJECTIONS OF AN EXTRACT OF THE THYROID GLAND OF A SHEEP.

Read in the Section of Therapeutics at the Annual Meeting of the British Medical Association held in Bournemouth, July, 1891.

By GEORGE R. MURRAY, B.A., M.B.Camb., M.R.C.P.Lond.,
Newcastle-on-Tyne.

Myxœdema has until recently been considered an incurable disease. Since the pathology of this remarkable condition, however, has become more fully understood, hopes of the possibility of greatly relieving the symptoms, if not of curing the disease entirely, have been entertained. The observations of the symptoms which followed the removal of the thyroid gland in man made by Professor Kocher, of Berne, and the results of the experimental removal of the gland in monkeys obtained by Mr. Victor Horsley [1] have firmly established the view that this disease is due to the loss of function of the thyroid gland. It was found by Dr. von Eiselsberg that if the thyroid gland was successfully transplanted from the neck of an animal to some other part of the body, it was capable of continuing its functions, and so preventing the onset of the symptoms which would otherwise have followed its removal from the neck. Mr. Horsley then suggested that grafting a healthy sheep's thyroid gland into a patient suffering from myxœdema should be tried as a means of arresting the progress of the disease.[2] This suggestion has since been carried out. Bettencourt and Serrano, of Lisbon,[3] introduced one half of the thyroid gland of a sheep beneath the skin of the inframammary region on each side in a woman of 36, suffering from myxœdema. The operation was followed by an immediate improvement. Movements became more easy and the speech more natural. The number of red corpuscles in the blood steadily increased till it nearly reached the normal standard in a month. The temperature was raised. The subcutaneous swelling diminished, and the patient began to perspire once more. The period of menstruation, which before had lasted for two and sometimes three weeks, was reduced to four days. These authors considered that as the improvement commenced the day after the operation, it could not be due to the gland becoming vascularised and so functional, but suggested that it was due to the absorption of the juice of the healthy thyroid gland by the tissues of the patient.

Armour® Thyroid
(thyroid tablets, USP)

Achieve Normal Thyroid Levels— Naturally

Cancel print

About Armour Thyroid

Armour Thyroid is a type of hormone replacement therapy. It differs from other therapies in two important ways:

- It is a natural preparation—not a synthetic compound
- It provides both of the key thyroid hormones, levothyroxine (T_4) and L-triiodothyronine (T_3), in a 4.22:1 ratio (4.22 parts of T_4 to one part of T_3).

These unique attributes may make Armour Thyroid the right hormone replacement therapy for many of your patients with hypothyroidism.

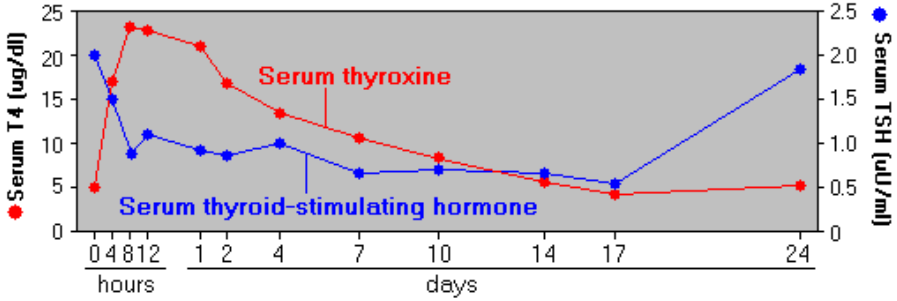
Hamburger Thyrotoxicosis

Thyroid hormones are orally active, which means that consumption of thyroid gland tissue can cause thyrotoxicosis, a type of hyperthyroidism. Several outbreaks of thyrotoxicosis have been attributed to a practice, now banned in the US, called "gullet trimming", where meat in the neck region of slaughtered animals is ground into hamburger. Because thyroid glands are reddish in color and located in the neck, it's not unusual for gullet trimmers to get thyroid glands into hamburger or sausage. People, and presumably pets, that eat such hamburger can get dose of thyroid hormone sufficient to induce disease.

A report by Hedberg and colleagues (1987) on this topic is one of several in the literature. They described an outbreak of thyrotoxicosis in Minnesota and South Dakota that was traced to thyroid-contaminated hamburger. A total of 121 cases were identified in nine counties, with the highest incidence in the county having the offending slaughter plant. The patients complained of sleeplessness, nervousness, headache, fatique, excessive sweating and weight loss.

The graph below shows serum concentrations of thyroxine and thyroid-stimulating hormone in a volunteer that consumed a *well-cooked*, 227 g hamburger (admittedly, a large meal) prepared from the contaminated meat. Note how TSH levels were suppressed during the time when thyroxine (T4) concentrations were elevated.

Serum concentrations of T4 and TSH in a volunteer after eating a well-cooked hamburger contaminated with thyroid gland (adapted from Hedberg, et al, 1987).



AN OUTBREAK OF THYROTOXICOSIS CAUSED BY THE CONSUMPTION OF BOVINE THYROID GLAND IN GROUND BEEF

Craig W. Hedberg, M.S., Daniel B. Fishbein, M.D., Robert S. Janssen, M.D., Bruce Meyers, M.D., J. Michael McMillen, M.D., Kristine L. MacDonald, M.D., Karen E. White, M.P.H., Linda J. Huss, M.D., Eugene S. Hurwitz, M.D., Janet R. Farhie, B.S., Jerry L. Simmons, M.D., Lewis E. Braverman, M.D., Sidney H. Ingbar, M.D., Lawrence B. Schonberger, M.D., M.P.H., and Michael T. Osterholm, Ph.D., M.P.H.

Abstract We report an outbreak of thyrotoxicosis without true hyperthyroidism that occurred between April 1984 and August 1985 among residents of southwestern Minnesota and adjacent areas of South Dakota and Iowa. One hundred twenty-one cases were identified through surveillance of medical clinics, laboratories, hospitals, and physicians' offices. Investigation of the outbreak demonstrated an association between the occurrence of thyrotoxicosis and the consumption of ground beef prepared from neck trimmings processed by a single slaughtering plant (odds ratio, 19.0; P = 0.0001). The cause was confirmed by the findings of bovine thyroid tissue in samples of these trimmings and high concentrations of thyroid hormone in implicated samples of ground beef and the demonstration of prompt increases in serum thyroid hormone concentrations in volunteers who ate the implicated ground beef.

Bovine thyroid tissue had been introduced into the neck trimmings inadvertently during the process of "gullet trimming," a procedure that harvests muscles from the bovine larynx. The outbreak resolved after this procedure was discontinued at the plant. The clinical features of the illness suggested the diagnosis of silent thyroiditis, and it is possible that sporadic cases — or even outbreaks — of thyrotoxicosis factitia caused by this mechanism may have occurred in the past but were not recognized. (N Engl J Med 1987; 316:993-8.)

Euthyrox® 100 µg - Tabletten
Eine Tablette enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.
Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern. Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Packungsbeilage beachten. Rezept- und apothekenpflichtig. Z.Nr.: 1-24161
Pharmazeutischer Unternehmer: GmbH, Wien
MERCK SERONO
Thyrex® 100 Mikrogramm
Wirkstoff: Levothyroxin Natrium (T4)
30 Tabletten
Schilddrüsenhormon
SANDOZ
Combithyrex® mite
30 Tabletten
Kombination kristallisierter Schilddrüsenhormone
SANDOZ
Novothyral® - Tabletten
Wirkstoffe:
Levothyroxin-Natrium (T4) und Liothyronin-Natrium (T3)
MERCK
Euthyrox® 88 µg - Tabletten
Wirkstoff: Levothyroxin-Natrium
20 Tabletten
88 µg - Tabletten
Thyrex® 125 µg
30 Tabletten
SANDOZ

- es ist ganz einfach:
- die Schilddrüse arbeitet nicht

  (oder wurde entfernt …)
- die Thyroxintablette beinhaltet ja eh das natürliche Hormon
- kein Grund zur Aufregung, alles gut!

ABER

- bei einigen Patienten ist die Therapie nicht zufriedenstellend
- Symptome persistieren, Wohlbefinden tritt nicht ein

Persistenz der Symptome bei hypothyreoten Patienten und TSH-Spiegel im Normbereich unter Thyroxintherapie

- ca. 15% der Patienten unter T4-Monotherapie erreichen keine klinische Euthyreose
- psychische Beeinträchtigung
- Gewichtszunahme
- Depression
- Beschwerden trotz normaler TSH-Spiegel
- nur partielle neurokognitive Verbesserung

Persistenz der Symptome bei hypothyreoten Patienten und TSH-Spiegel im Normbereich unter Thyroxintherapie

- ca. 15% der Patienten unter T4-Monotherapie erreichen keine klinische Euthyreose
- psychische Beeinträchtigung
- Gewichtszunahme
- Depression
- Beschwerden trotz normaler TSH-Spiegel
- nur partielle neurokognitive Verbesserung

Ist eine T4-Monotherapie nicht ausreichend?

0021-972X/06/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(7):2592–2599
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2006-0448

Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy *Versus* Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Simona Grozinsky-Glasberg, Abigail Fraser, Ethan Nahshoni, Abraham Weizman, and Leonard Leibovici

Endocrine Institute (S.G.-G.) and Department of Medicine E (A.F., L.L.), Rabin Medical Center, and Geha Mental Health Center (E.N., A.W.), Petah-Tiqva 49100, Israel; and Sackler Faculty of Medicine (E.N., A.W., L.L.), Tel-Aviv University, Ramat-Aviv, Tel-Aviv 69978, Israel

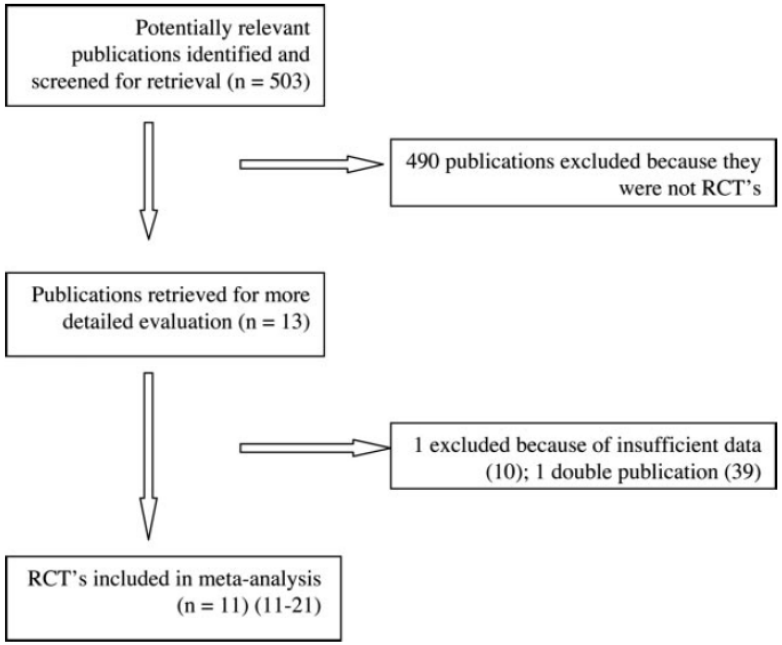


FIG. 1. Publications identified for study and exclusions. RTC, Randomized controlled study.

0021-972X/06/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(7):2592–2599
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2006-0448

Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy *Versus* Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Simona Grozinsky-Glasberg, Abigail Fraser, Ethan Nahshoni, Abraham Weizman, and Leonard Leibovici

Endocrine Institute (S.G.-G.) and Department of Medicine E (A.F., L.L.), Rabin Medical Center, and Geha Mental Health Center (E.N., A.W.), Petah-Tiqva 49100, Israel; and Sackler Faculty of Medicine (E.N., A.W., L.L.), Tel-Aviv University, Ramat-Aviv, Tel-Aviv 69978, Israel

- Symptome (Müdigkeit, Depression, Angst) n.s.
- Konzentration, Aufmerksamkeit, Erinnerung n.s.
- Lebensqualität n.s.
- kognitive Leistung n.s.
- Gewichtsveränderungen n.s.
- Laborwerte n.s. (Ausnahme: T4-Spiegel)
- Nebenwirkungen n.s.

0021-972X/06/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(7):2592–2599
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2006-0448

Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy *Versus* Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Simona Grozinsky-Glasberg, Abigail Fraser, Ethan Nahshoni, Abraham Weizman, and Leonard Leibovici

Endocrine Institute (S.G.-G.) and Department of Medicine E (A.F., L.L.), Rabin Medical Center, and Geha Mental Health Center (E.N., A.W.), Petah-Tiqva 49100, Israel; and Sackler Faculty of Medicine (E.N., A.W., L.L.), Tel-Aviv University, Ramat-Aviv, Tel-Aviv 69978, Israel

- T4-Monotherapie sollte Standard-Behandlung der Hypothyreose bleiben
- weitere Untersuchungen nicht erforderlich, da die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass sich die angesammelte Evidenz ändert!

Thyroxintherapie

- verglichen mit unbehandelter euthyreoter Gruppe
- unter T4-Therapie schlechteres Wohlbefinden
- Persistierende Hypothyreosesymptome
- höhere Depressions- und Angstscores
- traditionelle Verfahren zur Symptomerfassung und QOL nicht sensitiv genug um geringe Funktionsveränderungen zu erfassen
- auch kardiovaskuläre Risikofaktoren können trotz adäquater T4-Monotherapie nicht immer ausgeglichen werden

Gullo et al. 2011

Ist eine Steigerung der T4-Dosis sinnvoll?

- bei höheren Thyroxindosierungen führt TSH-Supression zu verminderter Konversion zu Trijodthyronin (verminderte periphere D2-Aktivität) und niedrigeren T3-Spiegeln
- niedriges oder supprimiertes TSH unter Thyroxintherapie soll vermieden werden (fehlender positiver Effekt, negative Auswirkung auf Herz und Knochen)

REVIEW

Treatment With Thyroid Hormone

Bernadette Biondi and Leonard Wartofsky

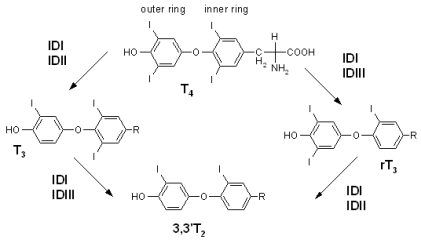
Department of Clinical Medicine and Surgery (B.B.), University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy; and Washington Hospital Center (L.W.), Washington, D.C. 20010

(*Endocrine Reviews* 35: 433–512, 2014)

Thyreoidektomie

- Plasma-T3-Spiegel im Normbereich nicht beweisend für normale T3-Konzentration auf Organebene
- T3-Spiegel postoperativ niedriger als präoperativ
- vermehrte Dejodinaseaktivität erforderlich um fehlende thyreoidale T3-Sekretion auszugleichen
- TSH möglicherweise kein optimaler Indikator um eine Euthyreose auf Organniveau nachzuweisen
- große Schwankungen in der peripheren T3-Produktion

Dejodinasen



- wichtig für die T3-Konzentration auf Organniveau
- Polymorphismen der Dejodinasegene beeinflussen die T3-Verfügbarkeit im Gewebe
- das Gehirn verfügt über ausreichend D2-Aktivität um konstante T3-Konzentrationen zu gewährleisten
- Defekte der Typ II-Dejodinase könnten bei T4-Therapie zu erniedrigten T3-Spiegeln im Gehirn und in anderen Organen führen

Thr92AlaD2 Polymorphismus – T3 Insuffizienz

- erhöhter Knochenstoffwechsel (Osteoporose)
- Insulinresistenz
- höheres Risiko an Typ II Diabetes zu erkranken
- BMI ⇧
- mentale Retardation
- Osteoarthritis
- bipolare Störungen
- nach Thyreoidektomie höhere T4-Dosierung erforderlich
- bei Autoimmunthyreoiditis keine höhere T4-Dosierung

T3/T4-Kombinationstherapie

- T3-HWZ 1 Tag (idealerweise 3 Einzeldosen/Tag)
- 42% FT3-Anstieg nach T3-Gabe innerhalb von 4 Stunden
- T4-HWZ 6-7 Tage
- in Metaanalysen keine Vorteile der Kombinationstherapie gefunden
- in einzelnen Studien Gewichtsabnahme
- periphere Parameter nicht ausreichend untersucht
- Behandlungsdauer zu kurz

T3/T4-Kombinationstherapie

- nicht

  während Schwangerschaft

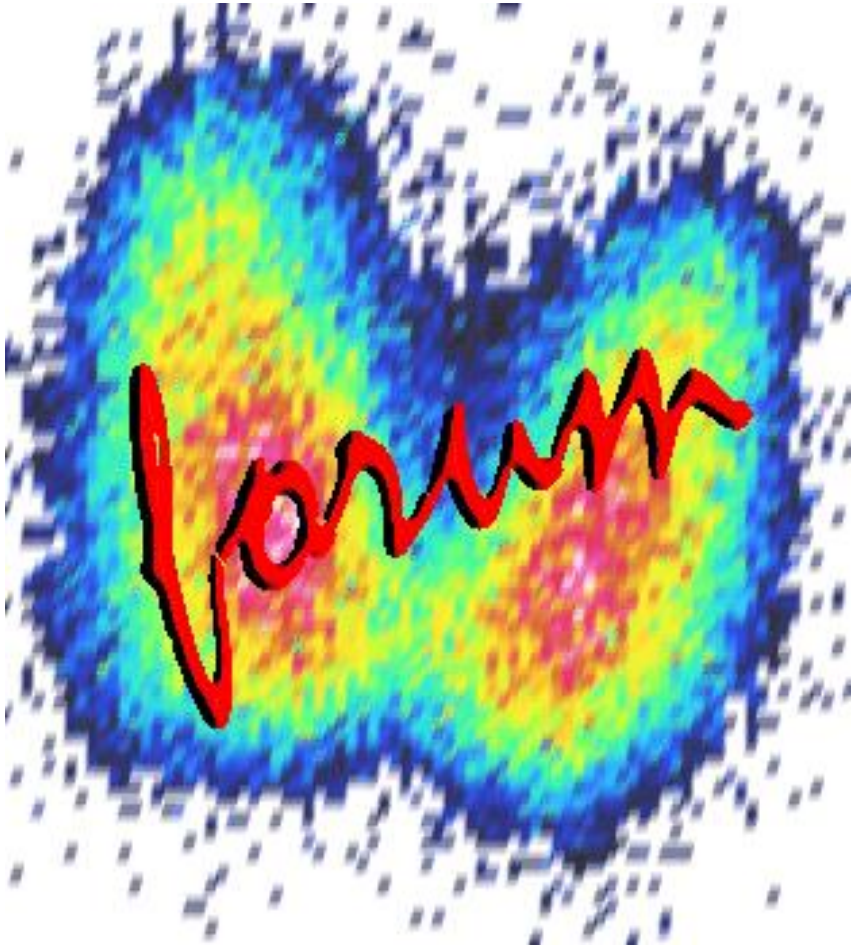
  bei Arrhythmien, KHK
- nur bei persistierenden Symptomen unter T4-Therapie und biochemischer Euthyreose
- regelmäßige Kontrollen um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden
- flüssige Präparation zur genauen Dosistitration vorteilhaft

Zusammenfassung

- die meisten Patienten mit T4 gut zu behandeln (biochemische und klinische Euthyreose)
- bei kleiner Gruppe persistieren klinische Symptome (neurokognitive Funktion) trotz normaler Laborwerte
- zentrale Hypothyreose aufgrund Hormontransport- und/oder Stoffwechselstörungen als mögliche Ursache
- durch zusätzliche T3-Gabe Euthyreose auch im Gehirn

Zusammenfassung

- in der Literatur keine Evidenz für Kombinationstherapie
- Polymorphismus von DIO2-Gen als mögliche Ursache
- personalisierte Therapie möglicherweise mit retardierten T3-Präperationen



www.schilddruesenforum.at

Das österreichische Schilddrüsenforum für Patienten, Angehörige und Interessierte

Ich danke für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion

Dr. Wolfgang Buchinger
Univ. Doz. Dr. Georg Zettinig
Meine
Schilddrüse
und ich
Der Patienten-ratgeber

SCHILDDRÜSEN INSTITUT
Fortbildung im Herbst 2013
Schilddrüse und Nuklearmedizin
Schilddrüse und Nuklearmedizin
Fortbildung im Herbst 2013
Labor und Schilddrüsendiagnostik
Update Myokardszintigraphie
Genderaspekte bei Schilddrüsenerkrankungen
Wolfgang Buchinger
Georg Zettinig
Österreichische Schilddrüsengesellschaft
(Herausgeber)
Unter Mitarbeit von Markus Exner, Alois Gessl, Marcus Hacker, Sigurd Lax, Eva Petnehazy, Rupert Prommegger und Wolfgang Zechmann
facultas.wuv

Georg Zettinig
Wolfgang Buchinger
Alois Gessl
SCHILDDRÜSEN
ULTRASCHALL
KURSBUCH
Jetzt im Buchhandel erhältlich.
80 Seiten, zahlreiche Abbildungen und Tabellen
facultas.wuv 2013 ISBN 978-3-7089-0963-9

SCHILDDRÜSE
KURZ UND BÜNDIG
GEORG ZETTINIG & WOLFGANG BUCHINGER
Zweite, vollständig überarbeitete Auflage