

Editorial Infoline Schilddrüse (ca. August 2004)

Jodexzess – wann und wie ist eine Hyperthyreoseprophylaxe angezeigt ?

R. Hehrmann, Stuttgart

Jodinduzierte Hyperthyreosen stellen in zumindest zweierlei Hinsicht ein Problem dar: Zum einen treten sie überraschend und oft unerwartet auf, und keineswegs immer ist die Quelle der Jodexposition eruiert. Darüber hinaus weisen sie Besonderheiten des klinischen Verlaufes auf, und sie bereiten erhebliche Probleme bei der Therapie.

Eine sinnvolle Prophylaxe wäre damit in jedem Fall wünschenswert.

1. Vom Jodmangel zum Jodexzess

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat den Jodmangel definiert als eine Jodzufuhr von $< 100 \mu\text{g}/\text{Tag}$, wobei der eigentliche Jodbedarf aber deutlich höher, d.h. um $200 \mu\text{g}/\text{Tag}$ liegt. Dies wäre auch die optimale Jodzufuhr für Erwachsene.

Ebenfalls von der WHO gibt es noch eine Unterteilung des Jodmangels in
Jodmangel Grad I (zwischen 50 und $100 \mu\text{g}/\text{Tag}$),
Jodmangel Grad II ($25 - 50 \mu\text{g}/\text{Tag}$) und
Jodmangel Grad III ($0-25 \mu\text{g}/\text{Tag}$).

Als physiologische Jodzufuhr wird der Bereich zwischen 150 und $250 \mu\text{g}/\text{Tag}$ für Erwachsene angesehen, in Sondersituationen, wie der Schwangerschaft, liegt er höher, bei $250 \mu\text{g}$.

Höher als physiologisch, aber unter toxikologischen Gesichtspunkten als unbedenklich angesehen wird der Bereich einer Jodzufuhr zwischen 300 und $1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

Als Jodexzess wird in der Regel eine Jodzufuhr von $> 1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$, d.h. eine Jodzufuhr im Milligrammbereich und mehr, angesehen.

Allein durch die Jodzufuhr mit der Nahrung wird die optimale Jodzufuhr von etwa $200 \mu\text{g}$ nur dann erreicht, wenn Nahrungsmittel, z.B. durch Verwendung von jodiertem Speisesalz, mit Jod angereichert werden. Eine erhöhte Jodzufuhr $> 300 \mu\text{g}$ und ein Jodexzess $> 1 \text{ mg Jod}/\text{Tag}$ kann über Ernährung nur ausnahmsweise erreicht werden, z. B. bei Konsum von Algen- und Tangprodukten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Vom Jodmangel zum Jodexzess

- **Jodmangel:** $< 100 \mu\text{g}/\text{d}$
- **Physiologische Jodzufuhr:** $150-250 \mu\text{g}/\text{d}$
- **Erhöhte Jodzufuhr:** $300 - 1000 \mu\text{g}/\text{d}$
- **Jodexzess:** $> 1000 \mu\text{g}/\text{d}$

2. Ursachen für Jodexposition

Häufige und allgemein bekannte Ursachen für Jodexpositionen sind die Röntgenkontrastmittel, jodhaltige Desinfizientien wie Povidon - Jod, das immer häufiger eingesetzte Antiarrhythmikum Amiodaron, kaliumjodidhaltige Sekretolytika, die allerdings immer seltener verwendet werden, sowie jodhaltige Geriatrika. Eine Vielzahl von Augentropfen, die bis vor kurzem noch Jodid oder Povidon-Jod als Desinfizientien enthielten, sind inzwischen fast ausschließlich außer Handel. Die gängigsten Ursachen für Jodexposition sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: **Jodinduzierte Hyperthyreose:** **Ursachen für Jodexposition I**

- **Röntgenkontrastmittel**
- **Desinfizientien (Povidon-Jod)**
- **Antiarrhythmika (Amiodaron)**
- **Sekretolytika (Kaliumjodid)**
- **Geriatrika**
 - (z.B. Geriatric Pharmaton, Poikigeron u.a.)
- (Augentropfen)

Weniger bekannte, aber dennoch nicht unwichtige weitere Ursachen für Jodexpositionen sind Dermatika, wie Lococorten Vioform, Millicorten Vioform, Rhinologika, einige Zahnpasten, wie Jod-Kaliklora, Selgin, Lacalut, sowie in den letzten Jahren zunehmend in Naturkostläden und im Bereich alternativer Medizin eingesetzte Algen- und Tangpräparate, die z.T. extrem hohe Jodgehalte haben. Auch bei japanischer Ernährungsweise (Stichwort Sushis) werden Algen- und Tangprodukte verwendet, die einen sehr hohen Jodgehalt haben. Diese weniger bekannten Ursachen für Jodexpositionen sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3: **Jodinduzierte Hyperthyreose:** **Ursachen für Jodexposition II**

- **Dermatika:**
 - Lococorten Vioform (1g/ 100g)
 - Millicorten Vioform (1g/ 100g)
- **Rhinologika:**
 - Jod-Turipol NT (1,5 mg/ml)
 - Ornatos Kps. (0,9 mg/Kps.)
- **Zahnpasten:**
 - Jod-Kaliklora, Selgin, Lacalut
- **Algen- und Tangpräparate**

Die eigentliche Gefährdung durch hohe Jodexposition besteht im Bereich der Schilddrüse in der Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose, die schwer therapierbar ist. Die Schilddrüse ist in der Lage, größere Hormonvorräte zu speichern. Nach Jodexposition kann sie sehr viel Hormon synthetisieren und speichern. Die üblicherweise verwendeten Thyreostatika hemmen nur die Neusynthese von Schilddrüsenhormon, nicht jedoch die Sekretion des bereits gespeicherten Hormons. Dies führt dazu, dass eine lange Latenz vom Therapiebeginn bis zum Wirkungseintritt die Regel ist, d.h. nach Beginn einer thyreostatischen Therapie lässt sowohl die laborchemische, als auch die klinische Normalisierung der Stoffwechsellage sehr lange, d.h. oft Wochen, manchmal Monate, auf sich warten.

Dies hat die Konsequenz einer gelegentlich notwendigen Frühoperation bei florider Hyperthyreose, wenn Patienten mit schwerer jodinduzierter Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie sich klinisch eher noch verschlechtern und die Hormonkonzentrationen nicht abfallen.

Eine weitere gefürchtete Gefahr ist das Entstehen einer sog. jodinduzierten thyreotoxischen Krise, die nach wie vor eine hohe Komplikationsrate und eine ernste, wenngleich nicht mehr infauste Prognose hat.

Schließlich kann eine hohe Jodexposition bei Feten eine jodinduzierte Hypothyreose induzieren. Dies kam bei den heute praktisch nicht mehr durchgeführten Amniofetografien nach Applikation von Röntgenkontrastmittel vor, dies kam aber häufiger vor, wenn im geburtshilflichen Bereich jodhaltige Desinfizientien, z. B. zur Scheidendesinfizierung oder zur Nabelschnurdesinfizierung verwendet wurden. Die Verwendung solcher jodhaltiger Desinfizientien in der Geburtshilfe ist daher heute klar kontraindiziert.

Keineswegs alle Menschen sind durch die Applikation hoher Joddosen bzgl. ihrer Schilddrüse gefährdet. Patienten mit gesunder Schilddrüse und normaler Stoffwechsellage sind in der Lage, das überschüssige Jod auszuscheiden und entwickeln in aller Regel keine Schilddrüsenfunktionsstörung.

Der durch Jodexposition gefährdete Personenkreis ist in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: **Durch Jodexposition gefährdete Personen**

- **Patienten mit bereits manifester, noch nicht erkannter Hyperthyreose jeder Ätiologie**
- **Patienten mit latenter Hyperthyreose**
- **Patienten mit funktioneller Autonomie:**
 - **meist multifokal**
 - **selten unifokal (autonomes Adenom)**
 - **disseminiert (?)**

Die größte Gefahr besteht bei Patienten mit bereits manifester, aber noch nicht erkannter und damit auch unbehandelter Hyperthyreose, die sich dann in der Regel sehr rasch verschlechtert und in eine thyreotoxische Krise übergehen kann. Auch Patienten mit latenter Hyperthyreose, meist auf dem Boden funktioneller Autonomien, sind gefährdet und können durch die hohe Jodzufuhr in eine manifeste Hyperthyreose übergehen mit den bereits genannten Problemen bei der Therapie. Die Größenordnung des Jodgehalts von Röntgenkontrastmitteln ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Er liegt für die injizierbaren Röntgenkontrastmittel in der Regel zwischen 100 und 500 mg Jod/ml. Einige Beispiele mit niedrigem und besonders hohem Jodgehalt sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: **Jodgehalt von Röntgenkontrastmitteln**

Zwischen 100 und 500 mg/ ml

- **z.B. Conray 30: 141 mg/ml**
Angiografin: 306 mg/ml
Lipiodol-Ultra: 480 mg/ml
- **Telebrix-Gastro: 20 ml: 6,0 g Jod**
- **Coronarangiographie: ~ 30 – 100 g**

Auch die oral applizierbaren, wasserlöslichen Kontrastmittel für die Gastrografie oder für die ERCP enthalten in 20 ml etwa 6 g Jod. Bei einer Koronarangiografie wird je nach Kontrastmittelmenge zwischen 30 und 100 g Jod appliziert.

Natürlich liegt dieses Jod im Röntgenkontrastmittel in organisch gebundener Form und nicht als Jodid vor. Nach Applikation des Kontrastmittels intravenös werden jedoch durch Dejodasen so große Mengen von Jodid abgespalten, dass die Konzentrationen von Plasmajodid und die konsekutive Jodid-Ausscheidung im Urin stark ansteigt. Nach Untersuchungen von Rendl et al. 1991 steigt die Jodidkonzentration im Serum zwei Stunden nach Koronarangiografie um den Faktor 10^4 , nach ERCP um den Faktor 10^2 an. Entsprechend ist dann in den Tagen nach Kontrastmittelapplikation die Jodausscheidung im Urin extrem hoch und fällt auch über Wochen erst allmählich wieder ab.

Die Gefährdung eines einzelnen Patienten durch Jodexposition hängt vor allem ab von der Masse des autonomen Gewebes und seiner Aktivität. Hierzu hat die Marburger Arbeitsgruppe (Joseph und Mahlstedt 1992) ausgiebige und gründliche Untersuchungen gemacht, die zeigen, dass die Gefahr der Induktion einer Hyperthyreose dann gering ist, wenn das autonome Gewebe < 5 bis maximal 8 ml liegt und gleichzeitig der nuklearmedizinisch gemessene Tc-Uptake < 1,8 % liegt. Die Gefahr ist dann groß, wenn das autonome Gewebe ein Volumen > 8 ml hat und der Tc-Uptake > 1,8, in der Regel noch < 3 % liegt. In aller Regel besteht dann bereits eine manifeste Hyperthyreose (auch ohne Jodexposition), wenn das

autonome Gewebe ein Volumen > 14 ml hat und gleichzeitig der Tc-Uptake > 3 % liegt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6:
Jodinduzierte Hyperthyreose z.B. durch Kontrastmittel

Gefährdung abhängig von Masse und Aktivität des autonomen Gewebes

- a. Geringe Gefahr, wenn
 autonomes Gewebe < 5 (-8) ml
 Tc-Uptake $< 1,8$ %

- b. Große Gefahr, wenn
 autonomes Gewebe > 8 ml
 Tc-Uptake $1,8 < 3$ %

- c. Sichere Hyperthyreose, wenn
 autonomes Gewebe > 14 ml
 Tc-Uptake > 3 %

(nach K. Joseph 1992)

3. Besonderheiten des klinischen Verlaufs der Hyperthyreose nach Jodexposition

Die unterschiedlichen Schweregrade der Hyperthyreose sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Von den subklinischen oder latenten Hyperthyreosen mit fehlender oder sehr diskreter klinischer Symptomatik über die manifesten Hyperthyreosen mit klassischem Krankheitsbild und Manifestationen an vielen Organsystemen hin zu den mono- bzw. oligosymptomatischen Verlaufsformen der Hyperthyreose, die besonders im Alter häufig sind bis hin zur thyreotoxischen Krise in den Stadien I bis III reicht das klinische Spektrum. Die Besonderheit der Hyperthyreose nach Jodexposition ist, dass sie sich sehr rasch, entweder aus scheinbarer Gesundheit oder bei vorgestehender latenter Hyperthyreose, entwickeln kann und dann sehr schwere Verlaufsformen bis hin zur thyreotoxischen Krise hervorrufen kann.

Tabelle 7:
Schweregrade der Hyperthyreose

- **Subklinische (latente) Hyperthyreose**
- **Manifeste Hyperthyreose**
 - **Klassisches Krankheitsbild**
 - **Mono-/Oligosymptomatisch**
- **Thyreotoxische Krise**
 - **Stadien I – III a und b**

Besonderheit: Hyperthyreose nach Jodexposition

Die Besonderheiten der Verlaufsformen der Hyperthyreose im Alter sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8:
Hyperthyreose im Alter –
besondere Verlaufsformen

- **Apathisch- lethargisch- adyname Form**
- **Gewichtsverlust dominierend**
- **Herzinsuffizienz dominierend**
- **Psychiatrische Manifestationen**

Häufig findet sich bei alten Menschen eine apathisch – lethargisch - adyname Form, die sich von der hyperaktiven, eretischen Verlaufsform bei jungen Patienten erheblich unterscheidet. Bei anderen alten Menschen dominiert der Gewichtsverlust oder eine schwer behandelbare Herzinsuffizienz oder psychiatrische Manifestationen.

Wenn nicht frühzeitig an eine Hyperthyreose als Ursache gedacht wird, dann werden in der Regel diagnostische Maßnahmen eingeleitet, insbesondere bei Patienten mit Gewichtsverlust und bei psychiatrischen Manifestationen, die dann z.B. eine Computertomografie unter Verwendung von Kontrastmittel einbezieht und damit zu einer schweren Jodexposition führt und damit die Hyperthyreose erheblich verschlechtern kann.

Zwei aktuelle thyreotoxische Krisen Stad. III, die wir in der letzten Zeit betreut haben, waren in einem Fall selbst induziert durch Verwendung von Algentabletten bei vorbestehendem Morbus Basedow, im andern Fall bei einem betagten, fast 90-jährigen Patienten, wurde wegen einer Gewichtsabnahme eine Tumorsuche unter Einschluss einer abdominalen Computertomographie durchgeführt. Dies führte auf dem Boden einer erheblichen Struma und einer offenbar nicht erkannten Hyperthyreose, die zu der Gewichtsabnahme geführt hatte, zu einer schweren thyreotoxischen Krise, die bereits zu so schwerwiegenden Komplikationen geführt hat, dass auch eine Frühoperation nicht mehr möglich war.

4. Therapie und Prophylaxe

Die Therapieoptionen der Hyperthyreose sind in den Tabellen 9 a und b zusammengefasst.

Tabelle 9: **Therapie der Hyperthyreose**

•Thyreostatika

-Thiamazol (Favistan, Thiamazol, Thyrozol, Methimazol)	5 – 40 mg/d
-Carbimazol (Carbimazol, Neo-Thyreostat)	5 – 60 mg/d
-Propylthiouracil	50 – 400 mg/d
-Kaliumperchlorat (Irenat-Tropfen)	3 x 15 Tropfen/d

•Operation

•Frühoperation trotz manifester Hyperthyreose

•(Radiojodtherapie)

-Nach Jodexposition nicht möglich wegen zu geringer Jodspeicherung

In aller Regel wird ja eine manifeste Hyperthyreose zunächst thyreostatisch so lange behandelt, bis die Stoffwechsellage normalisiert ist, und erst dann werden die definitiven Therapieverfahren, wie Operation und Radiojodtherapie, eingeleitet. Im Falle der jodinduzierten Hyperthyreose besteht die bereits genannte Problematik, dass die Thyreostatika, die ja nur die Neusynthese und nicht die Sekretion des gespeicherten Schilddrüsenhormons hemmen, erst mit großer Verzögerung wirksam werden. Das bedeutet, dass in dieser Situation eine Frühoperation trotz manifester

Hyperthyreose häufiger erwogen und schließlich auch relativ rasch durchgeführt werden muss.

Die Radiojodtherapie kommt als Therapieverfahren überhaupt nicht in Frage, da nach der Jodexposition die Jodspeicherung der Schilddrüse in aller Regel zu gering ist, um überhaupt einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Aus diesem Grunde ist es wichtig, jodexponierte bzw. kontrastmittelinduzierte Hyperthyreosen möglichst zu vermeiden. Bei unumgänglicher Jodexposition durch Röntgenkontrastmittel muss bei bereits erkannter Hyperthyreose eine Kombinationstherapie von Thyreostatika und Perchlorat erfolgen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: **Kontrastmittel-induzierte Hyperthyreose:** **Prävention und Therapie**

- **1. Bei erkannter Hyperthyreose:**
 - Thyreostatika + Perchlorat

- **2. Bei dringender Indikation zur KMU, unklarer diagnostischer Situation:**
 - **A. Bei klinischem Hyperthyreoseverdacht:**
 - Thyreostatika + Perchlorat
 - **B. bei klinischer Euthyreose ohne Knotenstruma:**
 - Perchlorat ausschließlich

Bei dringender Indikation zur Kontrastmitteluntersuchung und unklarer diagnostischer Situation sollte bei klinischem Hyperthyreoseverdacht ebenfalls mit Thyreostatika und Perchlorat behandelt werden, bei klinischer Euthyreose und ohne Knotenstruma kann mit Perchlorat ausschließlich eine Prävention durchgeführt werden.

Die Dosierungen von Thyreostatika und Perchlorat sind in der Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11: **Kontrastmittel-induzierte Hyperthyreose:**

Prävention und Therapie

Dosierung von Thyreostatika und ClO4:

Thiamazol (oral oder i.v.): 20 – 80 mg/d

Carbimazol (oral): 20 – 100 mg/d

PTU (Propylcil, oral): 150 – 400 mg/d

Na-Perchlorat: (1 ml = 300 mg)

- 30 min. vor KM: 50 Tr. ~ 750 mg

- 14 Tage lang: 3 x 15 – 20 Tr. ~ 700 – 900 mg

Thiamazol wird oral oder intravenös zwischen 20 und max. 80 mg/Tag dosiert, Carbimazol und Propylthiouracil können ausschließlich oral appliziert werden, Carbimazol in Dosen zwischen 20 und 100 mg/Tag, PTU zwischen 150 und 400 mg/Tag.

Beim Natriumperchlorat (Irenat) entspricht 1 ml 300 mg. 30 Minuten vor der Kontrastmittelapplikation werden 50 Tropfen, entsprechend 750 mg, verabreicht, und anschließend 14 Tage lang 3 x 15 bis 3 x 20 Tropfen/Tag, entsprechend 700 – 900 mg Perchlorat/Tag.

Bezüglich der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose gelten bzgl. Prävention und Therapie zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen:

Vor geplanter Amiodaron-Applikation aus kardiologischer Indikation sollte in jedem Fall eine komplette Schilddrüsendiagnostik erfolgen.

Bei Knotenstrumen und/oder supprimiertem TSH muss die Indikationsstellung zur Amiodaron-Therapie streng geprüft werden und ggf. Thyreostatika vor der ersten Amiodaron-Dosis verabreicht werden. Bei bestehenden Hyperthyreosen sollte Amiodaron möglichst überhaupt nicht eingesetzt werden, da der hohe Jodgehalt dieses Medikamentes in aller Regel zu erheblichen zusätzlichen Problemen mit Verschlechterung der Hyperthyreose und schwierigen Therapiebedingungen führt.

Insgesamt machen jodinduzierte Hyperthyreosen einen erheblichen Anteil unter den klinisch behandelten Hyperthyreosen aus. Ihre sachgemäße Therapie und möglichst ihre Prophylaxe bedarf in der Regel des endokrinologischen Spezialisten.