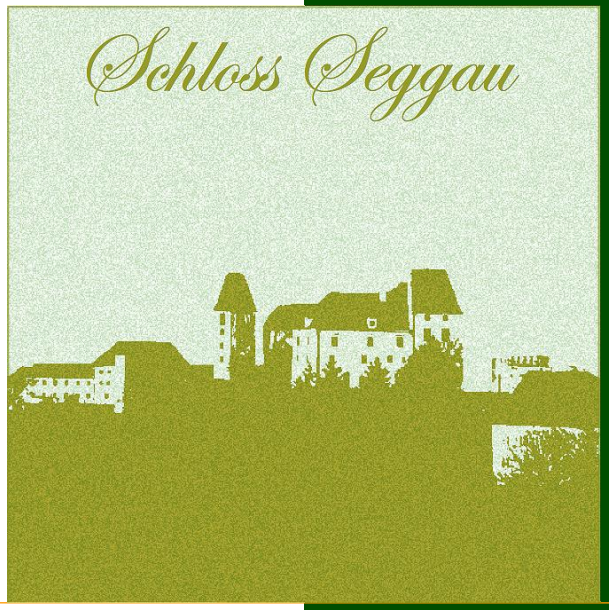
5. Klinische Endokrinologie_Intensiv-kurs 2015



Kontrastmittel und Schilddrüse

Georg Zettinig

Schilddrüsenpraxis Josefstadt
Laudongasse 12/8
A-1080 Wien

Jod

- Österreich jahrhundertelang Jodmangelgebiet
- Durch die Jodsalzprophylaxe deutlicher Rückgang der Struma-Häufigkeit
- Veränderung des biologischen Verhaltens der Schilddrüsenkarzinome (wesentlich bessere Prognose)

BUNDESGESETZBLATT

FÜR DIE REPUBLIK ÖSTERREICH

Jahrgang 1999 Ausgegeben am 22. Juli 1999 Teil I

115. Bundesgesetz: Änderung des Bundesgesetzes über den Verkehr mit Speisesalz (NR: GP XX RV 1774 AB 1981 S. 174. BR: AB 5982 S. 656.)

115. Bundesgesetz, mit dem das Bundesgesetz über den Verkehr mit Speisesalz geändert wird

© Georg Zettinig

Schilddrüse und Jod - Bedarf

- **Gesetzliche Prophylaxe:**
  - 1963 10 mg/kg
  - 1990 Erhöhung auf 20 mg/kg
  - 1999 Modifizierung 15-20 mg/kg

- **Täglicher Jodbedarf:**
  - Neugeborene 40 – 90 µg
  - Kinder/Jugendliche 90 – 120 µg
  - Ab 15. Lj 150 µg
  - Schwangerschaft und Stillperiode: 200-250 µg

© Georg Zettinig

Schilddrüse und Jod - 2

- Für die gesunde Schilddrüse ist das essentielle Spurenelement wichtig
- Bei Autoimmunerkrankungen sollte Jod gemieden werden
- Absolute Jodkarenz bei funktioneller Autonomie, sowie SD Karzinomen vor RJ Therapie
- Schilddrüsenblockade mit Perchlorat bei erhöhtem Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose vor Jodexposition

© Georg Zettinig

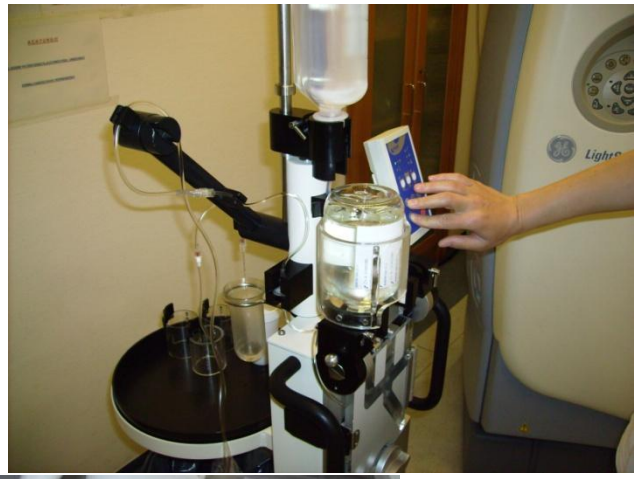
Behandlung jodinduzierter Schilddrüsenfunktionsstörungen

- Kenntnis und Vermeidung supraphysiologischer Jodquellen
- Schilddrüsenblockade
- Behandlung der Amiodaron induzierten Thyreoiditis Typ 2

© Georg Zettinig

Supraphysiologische Jodquellen - 1

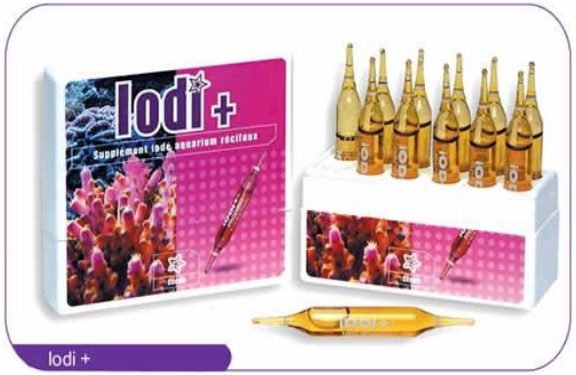
- **Röntgenkontrastmittel**
- **Polyvidon (PVP)-Iodhältige Desinfektionsmittel**
  - Haut
  - Schleimhaut
  - Vagina
  - Augentropfen
  - Salben
  - Veterinärmedizin



© Georg Zettinig

Supraphysiologische Jodquellen - 2

- Medikamente
- Erythrosin E 127
- Nahrungsergänzungsmittel
- Ernährung

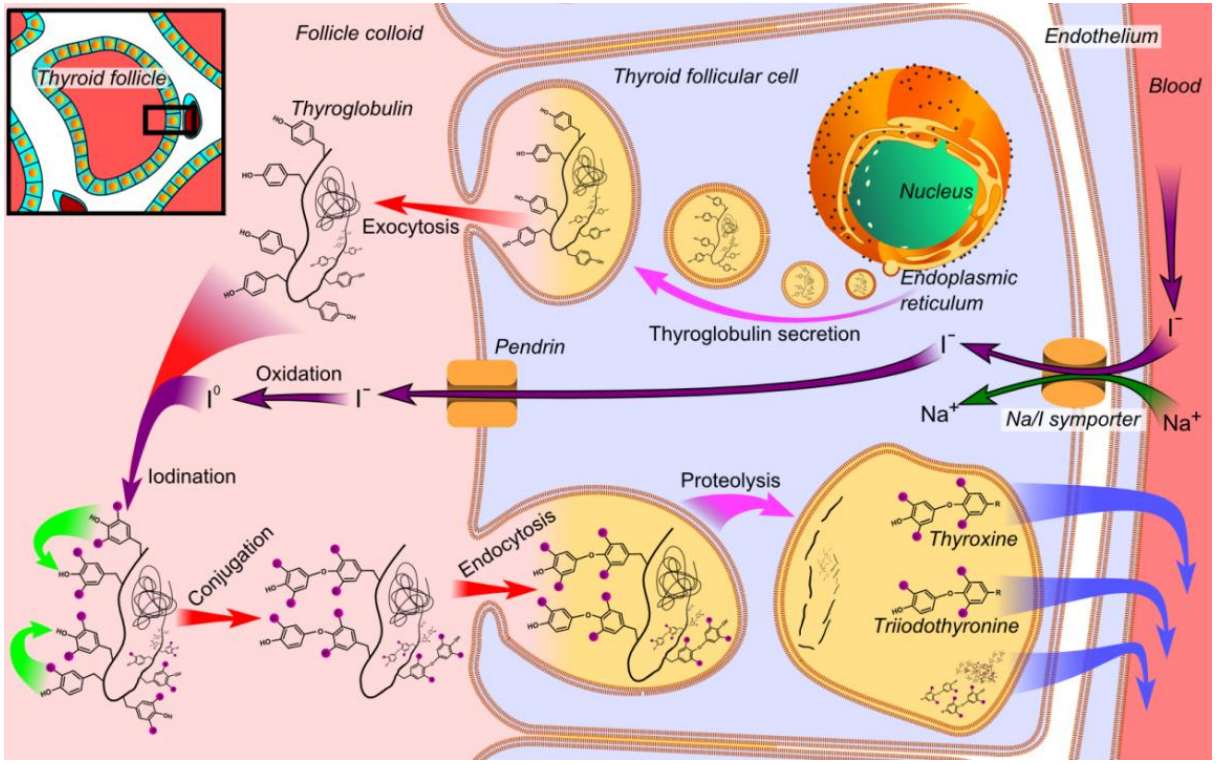


© Georg Zettinig

© Georg Zettinig

NIS - Natrium - Jodid- Symporter

- Aktiver Transport von Jod in den Thyreozyten
- TSH stimuliert die NIS Gen Expression und die Membran-Lokalisation



www.wikipedia.org

© Georg Zettinig

Gesunde Schilddrüse und Jod

THYROID
Volume 14, Number 7, 2004
© Mary Ann Liebert, Inc.

Clinical Research Report

Do Iodine-Containing Contrast Media Induce Clinically Relevant Changes in Thyroid Function Parameters of Euthyroid Patients Within the First Week?

Wolfgang Gartner and Michael Weissel

Little is known about the reaction of normal thyroid glands to the iodine load given by x-ray dyes. We have therefore investigated the short-term effects of high doses of iodine on thyroid parameters in euthyroid patients. We measured free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), and thyrotropin (TSH) serum concentrations before and daily for 1 week after parenteral application of x-ray dyes (coronary angiography: $n = 16$; computed tomography [CT] of either thorax or abdomen: $n = 6$; iodine dose range from 300–1221 mg of iodine per kilogram). Inclusion criteria were as follows: normal FT_4, normal TSH, negative thyroid antibodies, urinary iodine excretion below 30 μg/dL, no palpable goiter and no euthyroid sick syndrome. All but one patient reacted with a TSH increase. Mean TSH values increased significantly 3–5 days after the iodine load within the normal range. Four patients (18%) had a TSH increase above normal, the maximal observed value being 6.4 μU/mL. Basal TSH values of these four patients were above 2 μU/mL. The day peak TSH concentrations were reached varied from day 1 to day 7, the majority (32%) having the peak on day 3. Peak TSH was significantly correlated with basal TSH values ($r = 0.794$, $p < 0.0001$). FT_4 and FT_3 remained unchanged and there was no significant correlation between the dose of iodine and the TSH reaction. In conclusion, iodine-containing contrast media can induce transiently subclinical hypothyroidism even in euthyroid patients. The TSH reaction seems to depend on the preexisting state of thyroid function.

Introduction

THE INFLUENCE OF IODINE on thyroid function with the pos-

thyroid hormones and thyrotropin serum concentrations in apparently euthyroid patients within the first week after the

© Georg Zettinig

Röntgenkontrastmittel - 1

- Österreich: 255.000 CT-Unters. im Jahr 2013
- Täglicher Jodbedarf 150 µg / Tag
- Tolerable upper limit: 1100 µg / Tag
- Röntgenkontrastmittel: 320 - 370 mg / ml
- Stärkere Absorption der Röntgenstrahlung durch Elemente mit höherer Ordnungszahl (J-126)

© Georg Zettinig

Röntgenkontrastmittel - 2

- 1929: Erste jodhältige Kontrastmittel
- 1953: Diatrizoat- triodiertes Bezoesäurederivat
- 1953-1980: hochosmolare Kontrastmittel
- seit 1981: niederosmolare und nicht-ionische Kontrastmittel: weniger toxische Nebenwirkungen, aber höherer Jodgehalt
- 1989: MR Kontrastmittel
- 1995: US Kontrastmittel

© Georg Zettinig

Table 1. Commonly Used Radiographic Contrast Media With Iodine Contents and Osmolarity

Name (Trade Name)	Iodine Content, mg I/mL	Osmolarity
Ionic contrast media		
Diatrizoate (Hypaque 50)	300	High
Ioxaglate (Isopaque 370)	370	Low
Iothalamate (Conray)	320	Low
Nonionic contrast media		
Iopamidol (Isovue 370)	370	Low
Iohexol (Omnipaque 350)	350	Low
Ioxilan (Oxilan 350)	370	Low
Iodixanol (Visipaque 320)	320	Low
Ioversol (Optiray 350)	350	Low

Lee et al.
2015 JECM

© Georg Zettinig

Röntgenkontrastmittel - 3

- 50-100 ml Kontrastmittel pro CT, bei invasiven Techniken höher
- 2500-5000 µg bioverfügbares freies Jod
- 15-37 g Jod
- Aus dem gebundenen Jod kann später bioverfügbares freies Jod freigesetzt werden
- Bei Schilddrüsengesunden die Jodspeicher 4-8 Wochen nach Kontrastmittelgabe erhöht
- Jodausscheidung im Harn > 1 Monat nach KM Gabe erhöht

© Georg Zettinig

Wolff Chaikoff Effekt

- Auf exzessiven Jodüberschuss reagiert die Schilddrüse mit einer passageren Verminderung der Hormonsynthese
- Aktivität der TPO wird durch Jodolactone, Jodaldehyde und/oder Jodolipide herabgesetzt
- Nach 24-48 Stunden wieder normale Schilddrüsenfunktion auch bei fortgesetztem Jodexzess (Escape Phänomen)
- NIS Downregulation 24 h nach Beginn des Jodexzesses

© Georg Zettinig

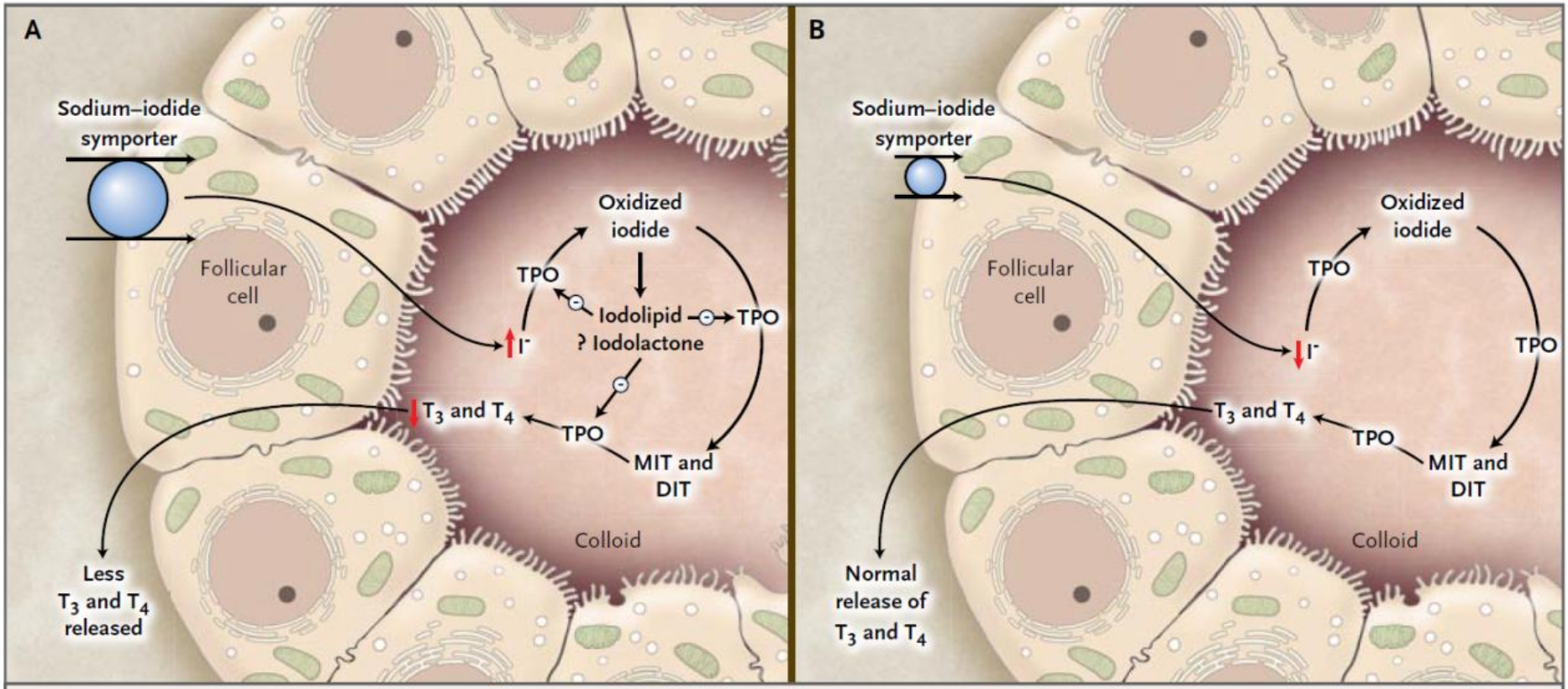


Figure 1. The Wolff–Chaikoff Effect.

Panel A shows a proposed mechanism of the acute Wolff–Chaikoff effect. During the first day of iodine exposure, the sodium–iodide symporter transports the excess iodine into the thyroid, resulting in transient inhibition of thyroid peroxidase (TPO) and a decrease in thyroid hormone synthesis. Panel B shows the mechanism that turns off the acute Wolff–Chaikoff effect: a dramatic decrease in sodium–iodide symporter expression results in decreased iodine transport and the subsequent resumption of thyroid hormone synthesis. DIT denotes diiodotyrosine, I^- iodide, MIT monoiodotyrosine, T_3 triiodothyronine, and T_4 thyroxine.

Pramyothin et al.
2011 N Engl J Med

© Georg Zettinig

Jodinduzierte Überfunktion

- Nach Ende des Wolf Chaikoff Effektes kann es zur Überfunktion kommen
- Coindet J, 1821: Nouvelles recherches sur les effets de l'iode, et sur les precoautions a suivre dans le traitement de goitre par le nouveau remede
- Funktionell autonomes Schilddrüsengewebe kann bei Jodexzess hyperfunktionell werden
- Risikofaktoren: Struma diffusa, Struma nodosa, langjähriger Jodmangel, subklinischer Mb. Basedow

© Georg Zettinig

Jodinduzierte Unterfunktion - 1

THYROID
Volume 14, Number 7, 2004
© Mary Ann Liebert, Inc.

Clinical Research Report

Do Iodine-Containing Contrast Media Induce Clinically Relevant Changes in Thyroid Function Parameters of Euthyroid Patients Within the First Week?

Wolfgang Gartner and Michael Weissel

Little is known about the reaction of normal thyroid glands to the iodine load given by x-ray dyes. We have therefore investigated the short-term effects of high doses of iodine on thyroid parameters in euthyroid patients. We measured free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), and thyrotropin (TSH) serum concentrations before and daily for 1 week after parenteral application of x-ray dyes (coronary angiography: $n = 16$; computed tomography [CT] of either thorax or abdomen: $n = 6$; iodine dose range from 300–1221 mg of iodine per kilogram). Inclusion criteria were as follows: normal FT_4, normal TSH, negative thyroid antibodies, urinary iodine excretion below 30 μg/dL, no palpable goiter and no euthyroid sick syndrome. All but one patient reacted with a TSH increase. Mean TSH values increased significantly 3–5 days after the iodine load within the normal range. Four patients (18%) had a TSH increase above normal, the maximal observed value being 6.4 μU/mL. Basal TSH values of these four patients were above 2 μU/mL. The day peak TSH concentrations were reached varied from day 1 to day 7, the majority (32%) having the peak on day 3. Peak TSH was significantly correlated with basal TSH values ($r = 0.794$, $p < 0.0001$). FT_4 and FT_3 remained unchanged and there was no significant correlation between the dose of iodine and the TSH reaction. In conclusion, iodine-containing contrast media can induce transiently subclinical hypothyroidism even in euthyroid patients. The TSH reaction seems to depend on the preexisting state of thyroid function.

Introduction

THE INFLUENCE OF IODINE on thyroid function with the pos-

thyroid hormones and thyrotropin serum concentrations in apparently euthyroid patients within the first week after the

© Georg Zettinig

Jodinduzierte Unterfunktion - Konzepte

- Einzelne Patienten mit transienter Unterfunktion entwickeln später permanente Unterfunktion
- Escape vom akuten Wolff Chaikoff Effekt hier nicht möglich?
- TPO Ak positiv
- TPO zeigt verminderte mRNA Spiegel
- vermindete Jodorganifikation
- erhöhte Jodausscheidung
- NIS dysfunktion

© Georg Zettinig

Schwangerschaft

- Escape vom Wolff Chaikoff Effekt beim Fetus bis zur 36. SSW nicht möglich
- Jodexzess führt zur fetalen Hypothyreose
- Jod gut platentagängig
- Nach Kontrastmittelgabe transiente Hypothyreose und fetale Strumen beschrieben
- Bei modernen wasserlöslichen Kontrastmitteln allerdings mehr kein signifikanter Anstieg fetaler Schilddrüsenfunktionsstörungen

© Georg Zettinig

Stillzeit

- 0.02-0.5% des im Kontrastmittel applizierten Jod wird in der Muttermilch ausgeschieden
- Nur kurze Dauer der übermäßigen Jodexposition für den Säugling
- Im Tierversuch keine teratogenen bzw. mutagenen Effekte bei Röntgenkontrastmitel in utero bzw. via Muttermilch

© Georg Zettinig

andere "Jodquellen" für Schwangere / Stillende

- Shumer DE, 2013, Endocr. Pract:
  Fetale Hypothyreose nach übermäßigem maternalem Genuss von Seegras-Suppe

- Connelly KJ, 2012, J Pediatr:
  Fetale Hypothyreose nach übermäßigem maternalem Gebrauch des rezeptfreien Desinfektionsmittels Iodoral

© Georg Zettinig

Neugeborene

- Bei Kontrastmittelgabe in der 1.-2. Lebenswoche Hypothyreose möglich
- Bei Frühgeburten höheres Risiko (18% vs. 8%)
- Bei Kontrastmittelabe engmaschiges Monitoring der Schilddrüsenfunktion erforderlich

© Georg Zettinig

Niereninsuffizienz

- Prädialyse und Dialysepatienten haben erhöhtes Risiko für Schildrüsenerkrankungen
- Mechanismus unklar
- Renale Exkretion des Kontrastmittels:
  - Gesunde 2h HWZ
  - Niereninsuffizienz 30h HWZ

© Georg Zettinig

Röntgenkontrastmittelgabe und Schilddrüsenfunktionsstörungen

- Hyperthyreose kann sich erst mehrere Wochen nach Kontrastmittelgabe entwickeln
- Niedriger Uptake in der Szintigrafie
- Erhöhte Jodausscheidung im Spot-Harn
- Fricke et al, JCEM 2013: Positive Korrelation zwischen niedrigem szint. Uptake und niedrigem Risiko für Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe

© Georg Zettinig

Guidelines und Empfehlungen

- Keine US Guidelines
- Contrast Media Guidelines der European Society of Urogenital Radiology (ESUR): www.esur.org/esur-guidelines
- 2007: AG Schilddrüse der OGN
- 2015: Zur Zeit Überarbeitung der Empfehlungen der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft zur Verwendung von Röntgenkontrastmitteln bei Schilddrüsenfunktionsstörungen: www.osdg.at

© Georg Zettinig

Datenlage

- Wenig Evidenz aus der Literatur
- Potentiel gefährliche Nebenwirkungen
- Vorstellung eines Algorithus, der in Österreich in vielen Institutionen verwendet wird

© Georg Zettinig

- Jodapplikation bei latenter oder manifester Hyperthyreose bzw. selten bei euthyreoter funktioneller Autonomie:

- Mögliche Zunahme der Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise

- Risiko insgesamt gering, steigt aber bei Joduntersuchung, abhängig von:
  - Menge und Aktivität an autonomen oder autoimmun-stimulierten SD-Gewebe
  - Art, Höhe und Dauer der Jodexposition

© Georg Zettinig

- TSH < 0.3 mU/l zusätzlich Bestimmung von fT4 und fT3

- Nur wenn TSH durch SD-Hormongabe im Rahmen der Behandlung einer Hypothyreose vermindert ist, kann Kontrastmittel gegeben werden

© Georg Zettinig

Elektive Untersuchung:

- TSH < 0.3 mU/l und/oder anamnestische Hyperthyreose und/oder auffälligem Tastbefund
- Schilddrüsenabklärung vor Kontastmittelgabe (Szintigrafie und Uptake-Messung)
- Wenn indiziert, definitive Therapie vor Kontrastmittelgabe

© Georg Zettinig

Dringliche Indikation:

- TSH < 0.3 mU/l und/oder anamnestische Hyperthyreose und/oder auffälligem Tastbefund
- Wenn möglich Vorstellung in einem Schilddrüsenzentrum
- Andernfalls prophylaktische Therapie mit Perchlorat (latente Hyperthyreose) und Gabe von Perchlorat und Thiamazol (manifeste Hyperthyreose)

© Georg Zettinig

Notfall:

- Wenn erhöhtes Risiko einer Hyperthyreose:
- Prophylaktische Therapie mit Perchlorat und gegebenenfalls auch Thiamazol

© Georg Zettinig

Prophylaktische Therapie:

- **TSH erniedrigt (0.1-0.3 mU/l, fT3 und fT4 normal):**
- Je 40 Tropfen Perchlorat (ca. 600 mg) peroral 2-4 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe
- 3 x 20 Tropfen Perchlorat (3x ca. 300 mg) peroral täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Kontrastmittelgabe
- Kontrolle der Schilddrüsenfunktion nach 4 Wochen

© Georg Zettinig

Prophylaktische Therapie:

- **TSH supprimiert (<0,1 mU/l, fT3 und fT4 normal):**
- je 40 Tropfen Perchlorat (ca. 600mg) peroral 2-4 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe
- 3 x 20 Tropfen Perchlorat (3 x ca. 300mg) peroral täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Kontrastmittelgabe
- Thiamazol: 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von 7-14 Tagen
- Kontrolle der Schilddrüsenfunktion nach drei und sechs Wochen

© Georg Zettinig

Prophylaktische Therapie:

- **Manifeste Hyperthyreose (TSH (<0,1 mU/l, fT3 und eventuell fT4 erhöht):**
- je 40 Tropfen Perchlorat (ca. 600mg) peroral 2-4 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe
- 3 x 20 Tropfen Perchlorat (3 x ca. 300mg) peroral täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Kontrastmittelgabe
- Thiamazol: 1-2 x 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von 7-14 Tagen
- Laborkontrolle spätestens 1 Woche nach Kontrastmittelgabe, eventuelle Anpassung der Thyreostatikadosis
- SD-Abklärung sobald als möglich

© Georg Zettinig

Information zu erwähnten Arzneimitteln:

- Perchlorat: Irenat® Tropfen, ein Milliliter entspricht 20 Tropfen und enthält 300 mg Natriumperchlorat
- Thiamazol: Thiamazol® Tabletten Sandoz, eine Tablette enthält 20 mg Thiamazol
- Bei Thiamzol-Unverträglichkeit wird Propylthiouracil in der ungefähr zehnfach höheren Dosierung gegeben: Prothiucil® 20 mg
- Mögliche Nebenwirkungen der Medikamente beachten, Laborkontrollen durchführen

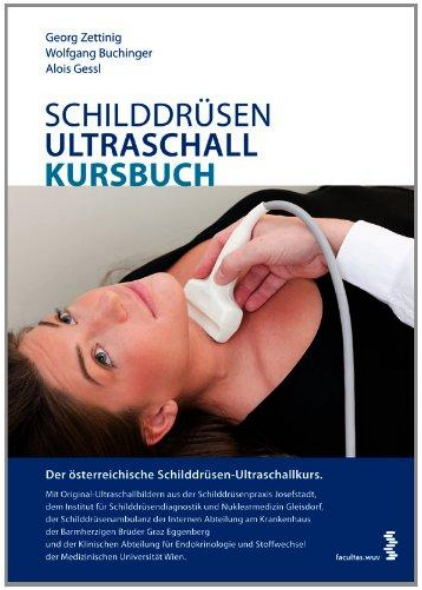
© Georg Zettinig

Literatur:

- Nolte W, Müller R, Siggelkow H, Emrich D, Hüfner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. Eur J Endocrinol. 1996 Mar;134(3):337-41.

- Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):376-83.

© Georg Zettinig



SCHILDDRÜSENPRAXIS
JOSEFSTADT

ÖSTERREICHISCHE SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION

www.schilddruesengesellschaft.at

www.schilddruesenforum.at

Univ. Doz. Dr. Georg ZETTINIG
Facharzt für Nuklearmedizin
Arzt für Allgemeinmedizin
Laudongasse 12/8, 1080 Wien
Tel.: 01 403 29 20
termin@schilddruesenpraxis.at
www.schilddruesenpraxis.at

© Georg Zettinig