



UZ
LEUVEN



Elk pilletje zijn grilletje

B.J. Van der Schueren

Casus 1

- Patiënte van 82 jaar
- Medische voorgeschiedenis
 - 1991: mammacarcinoom rechts waarvoor tumorectomie en adjuverende radiotherapie.
 - 2008: Echocor: Licht MI en AI
 - 2010: polymyalgia reumatica. R/ Medrol afgebouwd tot 10 mg
 - 18/11/2010: totale thyreoïdectomie. APO: klassiek papillair schildkliercarcinoom, ablatie met 100 mCi I131(TSH 0.2 – 2 mU/L)

Casus 1

- Huidige Therapie
 - Medrol 2mg/d, behalve op maandag 4mg
 - Amlodipine 5 mg per dag
 - L-Thyroxine 100µg 1/d
 - Cacit D3 1000/880 per dag
 - Omeprazole 20 mg per dag
 - Bisoprolol 5 mg per dag
 - Losartan 50 mg per dag
 - Bromazepam 6 mg per dag
 - Pravastatine 20 mg per dag.
 - Mictonorm 30mg 1/d

Casus 1

- Anamnese

Recent bovenste luchtweginfectie, lange tijd klachten van droge mond en vermoeidheid. Moeilijkheden om te stappen, te weinig kracht.

- Klinisch onderzoek

Gewicht 67.8 kg (- 2kg)

Bloeddruk: 128/64 mmHg

Pols: 55/min

Hals: goede heling litteken, lege schildklierloge, geen adenopathieën cervicaal of supraclaviculair.

Casus 1

- Labo

TSH	*	0.15	mIU/L	
Vrij T4	*	1.76	ng/dL	0.93 - 1.70
Thyroglobuline		0.2	µg/L	
Thyroglobuline As (Tg)		< 10	IU/mL	<= 115
Hemoglobine		12.0	g/dL	12.0 - 16.0
Natrium	*	132.7	mmol/L	135.0 - 145.0
Kalium		3.87	mmol/L	3.50 - 5.10
Chloride	*	90.5	mmol/L	98.0 - 107.0
Ureum		35	mg/dL	<= 50
Creatinine		0.84	mg/dL	0.51 - 0.95

Casus 1

- Conclusie

Clinico-anamnesticus geen bijzonderheden, biochemisch merken we een voldoende laag TSH (streefwaarde 0.2-2.0mIU/L) bij een laag thyroglobuline en afwezige antistoffen, dus geen evidentie voor tumorrecidief. We stellen voor de huidige therapie onveranderd verder te zetten.

BUT what about Natrium? Chloor?

- Quid diabetes insipidus
- Potomanie
- Tertiare bijnierschorsinsufficiëntie

Vraag 1: Wat is er aan de hand

1. SIADH
 2. Potomanie
 3. Tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie
- 



Tertiaire bijnierschorsinsufficiëntie

- Ochtend cortisol ≤ 3 mcg/dL (80 nmol/L) maar zelfs minder als 10 mcg/dL (275 nmol/L) met suggestieve symptomatologie is voldoende voor diagnose (+ context medrol ≤ 4 mg)
- R/ Hydrocortisone 10/5/2.5 mg

Behandeling

Medscape®

www.medscape.com

Corticosteroid	Relative Antiinflammatory Activity	Relative Mineralocorticoid Activity	Equivalent Dose (mg)	Plasma Half-life (min)
Cortisone	0.8	0.8	25	30
Hydrocortisone	1.0	1.0	20	90
Prednisone	4.0	0.8	5	60
Prednisolone	4.0	0.8	5	200
Triamcinolone	5.0	0.0	4.0	300
Methylprednisolone	5.0	0.0	4.0	180
Betamethasone	25.0	0.0	0.75	100–300
Dexamethasone	25–30	0.0	0.75	100–300
Fludrocortisone	10	125	—	200

Source: Pharmacotherapy © 2007 Pharmacotherapy Publications

Behandeling bij Stress

Doelgroep: elke patient die op dat moment glucocorticoiden gebruikt (ongeacht type, dosis of indicatie, dus uiteraard ook degenen die hydrocortisone als substitutietherapie gebruiken bij gekende adrenal insufficiency)

OF elke patient die de afgelopen 6 maand gedurende minstens 1 maand glucocorticoiden gebruikt heeft (ongeacht type, dosis of indicatie)

Elke patient neemt zijn onderhoudsdosis glucocorticoiden verder (inclusief dag van ingreep) tenzij er absoluut niets per os kan genomen worden, dus onderstaande schemata zijn te interpreteren als dosissen hydrocortisone (Solucortef, mg, IV of IM) bovenop de gebruikelijke dagelijkse onderhoudsdosis. De eerste stressdosis hydrocortisone wordt gegeven bij inductie.

Behandeling bij Stress

- Mineure stress: 25 mg D1

- Matige stress:

- Dag 1

- 0h : 50 mg
 - +8h: 25mg
 - +16h: 25 mg

- Majeure stress

- Dag 1

- 0h : 100 mg
 - +8h: 50 mg
 - +16h: 50 mg

- Dag 2

- 50mg-25mg-25mg

- Dag 3: 25 mg

Casus 2

- Patiënt van 50 jaar
- Medische voorgeschiedenis: Blanco
- Huidige problematiek
 - Komt op controle raadpleging naar aanleiding van recente hospitalisatie voor VKF 6 weken geleden. Dit was de derde episode en eerdere reconversies waren niet succesvol.
- Klinisch onderzoek

Gewicht: 90 kg (- 2kg) voor 1 m84cm

Bloeddruk: 128/64 mmHg

Pols: 55/min, regelmatig

Goed gecompenseerd

Casus 2

- Huidige Therapie
 - Cordarone 200mg per dag
 - Sirpalexa 10 mg
 - Pravastatine 20 mg
 - Asaflow 80 mg

- Labo

TSH: 10 mU/L

Vraag 2: Start U schildkliersubstitutie

1. Ja

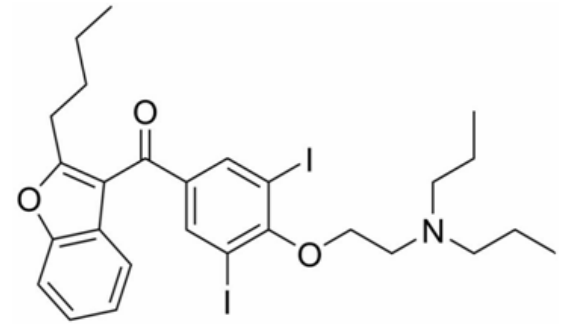
2. Nee





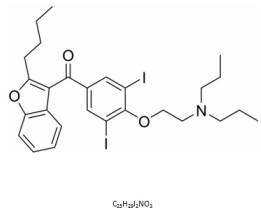
Farmacologie

- 1961, België, benzofuraan derivatief
- actief metaboliet DEA
- anti-aritmicum (atriaal + ventriculair)
- structuur: 2 jodiumatomen
(37% molec gewicht), thyroid hormone-like



$C_{25}H_{29}I_2NO_3$

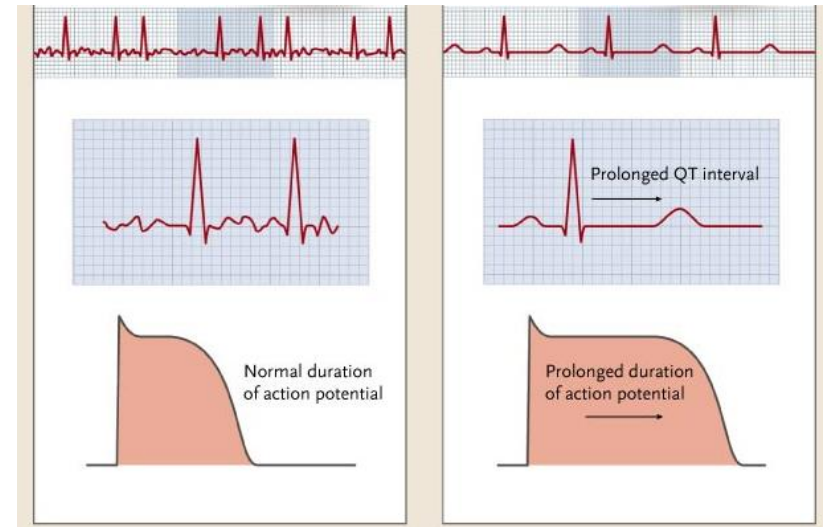
- lipofiel
- lange halfwaardetijd (40 d)
- groot distributievolume
- uitgebreide weefselaccumulatie (vooral vet, lever, long, schildklier)
→ breed spectrum aan neveneffecten



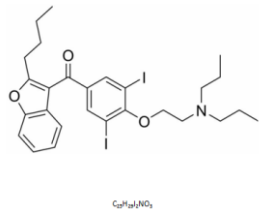
gewenste cardiale electrofysiologische effecten

PLEIOTROOP → multi-kanaal-blocker

- dominant effect :
K⁺ kanaal blocker
→ verlenging actiepotentiaal
→ ↑ refractaire periode
→ verlenging QT interval
- α- en β-blocker
- zwakke Ca²⁺ blocker
- ↓ AV conductie en sinusknopfunctie
- ...



Zimetbaum. NEJM. 2007



unieke & pleiotrope
effecten



belangrijk
toxiciteitsprofiel



cardioloog



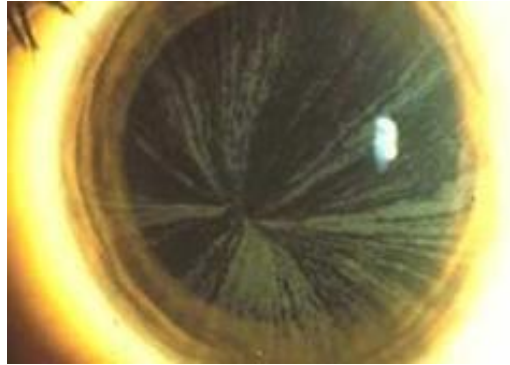
huisarts!
endocrinoloog,
pneumoloog,
dermatoloog, ...

cardiale effecten



extra-cardiale effecten

oftalmologisch



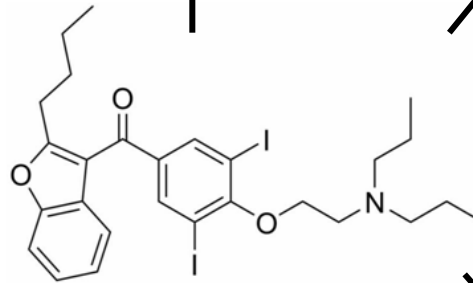
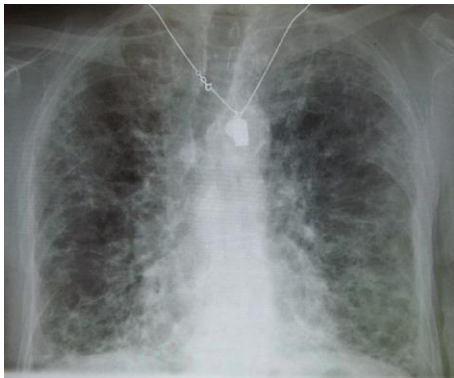
dermatologisch



cardiaal

neurologisch

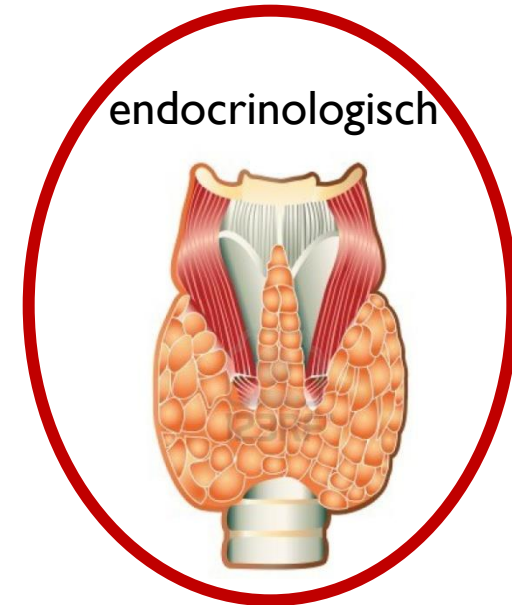
pulmonaal



$C_{25}H_{29}I_2NO_3$

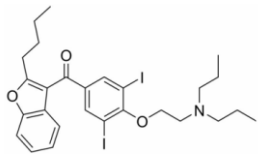
gastrointestinaal

endocrinologisch



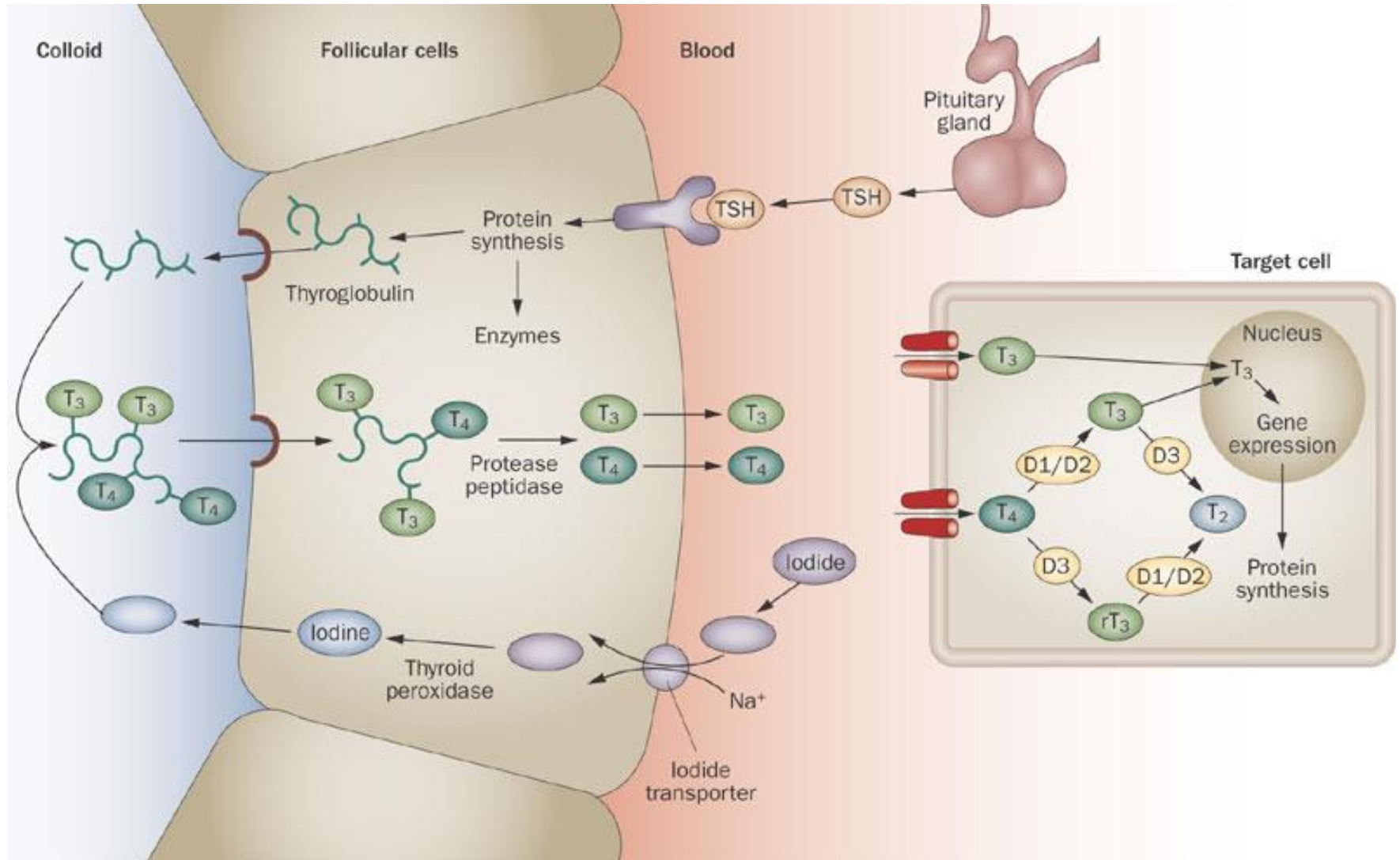
interactie andere medicatie

→ langetermijngebruik: 50% ontwikkelt neveneffecten die noodzaken tot stop



C₂₇H₃₅NO₃

schildklierfysiologie



regulatie schildklierhormoonactie

extrathyroïdaal

- hypothalamo/hypofyse axis

lokale regulatie in doewitcel (weefsel- en leeftijdsafhankelijk)

- schildklierhormoontransporters
- dejodinasen
- schildklierhormoonreceptoren (TRs)

intrathyroïdaal

- autoregulatie $<$ jodiumstatus

jodiumafhankelijke autoregulatie

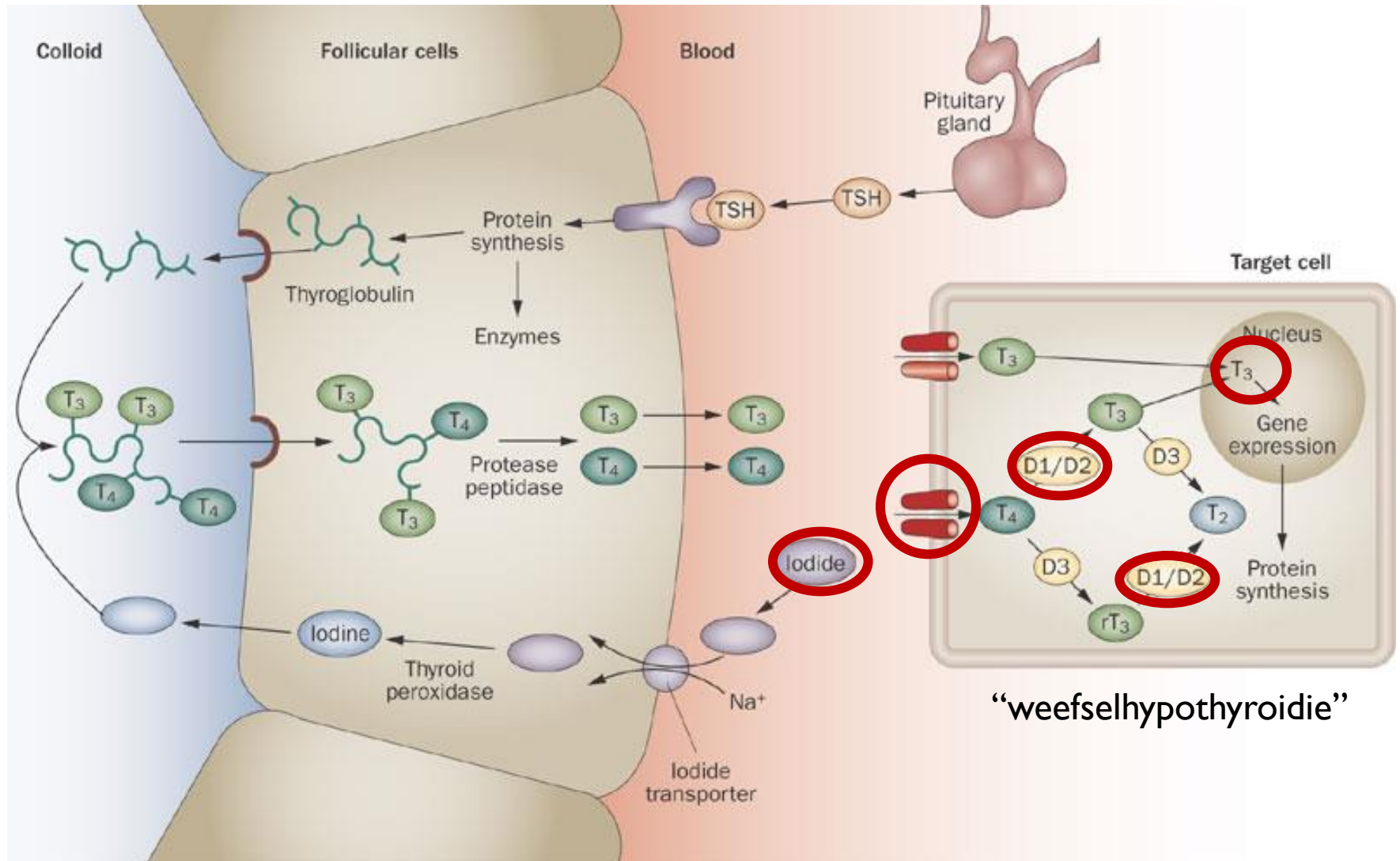
DOEL: stabilisatie plasma T3, T4 and TSH

- jodium ↓
 - opname ↑
 - TSH respons ↑
 - gevolg: geen ↓ T3/T4
- jodium ↑ (“Wolff-Chaikoff effect”)
 - opname ↓
 - TSH respons ↓
 - gevolg: geen ↑ T3/T4tijdelijk (enkele dagen), nadien “escape”

Falen van autoregulatie:

- toxische nodus: *afwezig* protectief Wolff-Chaikoff effect
- autoimmuun schildklierlijden: *verlengd* Wolff-Chaikoff effect

interactie amiodarone & schildklierfysiologie



fysiologische effecten op de schildklier

jodium: 30-100 x
dagelijkse behoefte



Wolff-Chaikoff effect:
tijdelijk ↓ schildklierhormoon
gevolgd door tijdelijk ↑ TSH

inhibitie dejodinase (D1/D2)



↓ T3
↑ reverse T3

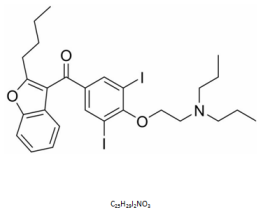
fysiologische effecten op de schildklier: prevalentie 100%

	Δ referentiewaarden
TSH	eerst $\uparrow$ 20-50% (tot 20 mU/L, +/- 3 maand) nadien steady state met normaal TSH
T4	eerst $\uparrow$ tot >50% nadien $\uparrow$ tot +/- 20-40%
T3	$\downarrow$ +/- 20%

niet behandelen

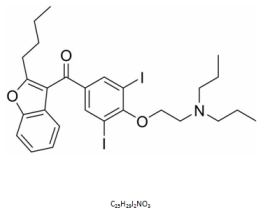
$\uparrow$ T4 bij amiodaronegebruikers is normaal

“normaal” T3 en zeker $\uparrow$ T3 bij amiodaronegebruikers is abnormaal



HYPOthyroidie

- **mechanisme:** - trigger Hashimoto door jodium
- pathologisch verlengd Wolff-Chaikoff effect
(failure to escape)
→ ↓ synthese schildklierhormoon
- **ontstaan:** meestal ged. eerste jaar
- **verloop:** snellere evolutie dan klassieke Hashimoto, meestal permanent ook na staken (50%)
- **RF:** vrouwelijk geslacht
schildklierautoimmuniteit (+ TPO AS)
residentie in jodiumsufficiënt gebied (↓prevalentie noduli)



HYPOthyroidie

- **R/** - staken amiodarone niet nodig
 - T4 substitutie
- zo na eerste 3 maand
- blijvend $\uparrow$ TSH (>10 mU/L)
- $\uparrow$ TSH 5-10 mIU/L + $\downarrow$ T4 of + zws wens of + klachten

cave: patiënt kan hypothyroïd zijn ondanks nl. of $\uparrow$ T4

patiënt kan euthyroïd zijn ondanks $\downarrow$ T3

cave: vermijden onder/oversubstitutie

→ target TSH 0.5-5.0mU/L

→ dosis op geleide van TSH, niet van T4 of T3

Casus 3

- Patiënt van 50 jaar
- Medische voorgeschiedenis: Blanco
- Huidige problematiek
 - Komt op controle raadpleging naar aanleiding van recente hospitalisatie voor VKF 6 weken geleden. Dit was de derde episode en eerdere reconversies waren niet succesvol.
- Klinisch onderzoek

Gewicht: 90 kg (- 4kg) voor 1 m84cm

Bloeddruk: 128/64 mmHg

Pols: 120/min, onregelmatig

Polypnee

Vergrote schildklier

Casus 3

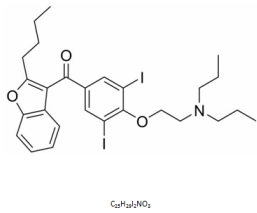
- Huidige Therapie
 - Cordarone 200mg per dag
 - Sirpalexa 10 mg
 - Pravastatine 20 mg
 - Asaflow 80 mg
- Labo

TSH: < 0,001 mU/L

Vraag 3: Behandelt U deze hyperthyroïdie

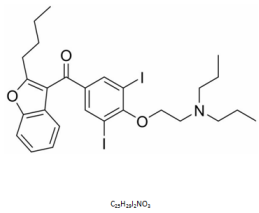
1. Ja
2. Nee





HYPERthyroïdie type I (AIT I)

- **mechanisme:** - trigger latente ziekte van Graves door jodium
- falen autoregulatie (Wolff-Chaikoff effect)
door onderliggend nodulair schildklierlijden
(Jood-Basedow)
→ ↑ synthese schildklierhormoon
- **ontstaan:** onvoorspelbaar, plots, explosief, 6-9 maand na eerdere stop
- **RF:** mannelijk geslacht
residentie in jodiumdeficiënt gebied (België..)
- **klinische presentie:** denk eraan bij recidief aritmie, vermagering, diarree
cave: typische kliniek hyperthyroïdie (palpataties, tachycardie, tremor, ...) vaak gemaskeerd door β -blockerend effect van amiodarone



HYPERthyroïdie type I (AIT I)

- **R/**
 - best staken amiodarone (steeds in overleg cardioloog);
geen onmidd. effect op schildklierfunctie te verwachten
 - β -blockade zo mogelijk
 - thyrostatica: thiamazole (Strumazol®)
meerdere weken hoge dosissen (40-60 mg/d PO) vooraleer effect;
trage afbouw ged. meerdere maanden op geleide van T3 (TSH kan langdurig onderdrukt blijven, T4 kan verhoogd blijven) tot
normalisatie urinaire jodiumexcretie (<200 μ g/24 uur)
 - soms associatie kaliumperchloraat (Irenate ®, 1g/d PO) ged. 4-6 weken
 - inhibitie jodiumopname
 - depletie intrathyroïdaal jodium
 - ↑ effectiviteit thyrostatica
 - soms semi-urgente thyroïdectomie
 - zo geen staken amiodarone mogelijk: long-term thiamazole

Casus 4

- Patiënt van 50 jaar
- Medische voorgeschiedenis: Blanco
- Huidige problematiek
 - Komt op controle raadpleging naar aanleiding van recente hospitalisatie voor VKF 6 weken geleden. Dit was de derde episode en eerdere reconversies waren niet succesvol.
- Klinisch onderzoek

Gewicht: 90 kg (- 4kg) voor 1 m84cm

Bloeddruk: 128/64 mmHg

Pols: 55/min, regelmatig

Normale schildklier

Casus 4

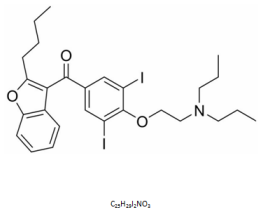
- Huidige Therapie
 - Cordarone 200mg per dag
 - Sirpalexa 10 mg
 - Pravastatine 20 mg
 - Asaflow 80 mg
- Labo

TSH: < 0,1 mU/L

Vraag 4: Behandeld U deze hyperthyroïdie

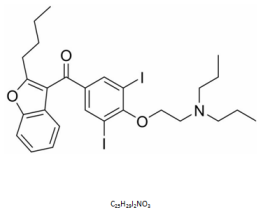
1. Ja
2. Nee





HYPERthyroïdie type 2 (AIT 2)

- **mechanisme:** intrinsiek cytotoxisch effect amiodarone
→ destructieve thyroïditis
meestal geen voorafbestaand schildklierlijden
→ lekkage van stock schildklierhormoon
- **onstaan:** onvoorspelbaar, plots, explosief, soms mild, zelflimiterend
- **RF:** ?



HYPERthyroïdie type 2 (AIT 2)

•R/

- afwachten bij milde gevallen (20% spontaan herstel)
- staken amiodarone vermoedelijk niet nodig
- β -blockade zo mogelijk
- methylprednisolon (Medrol®) 32 mg/d PO, in trage afbouw op geleide van kliniek en schildkliertesten typisch ged. 3-tal maand, typisch -4 mg per 2 tal weken

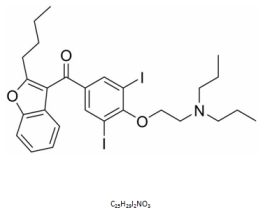
meerderheid patiënten reageert snel + effectief

cave: te snelle afbouw corticoiden met relapse

cave: onnodig langdurige hoge dosissen corticoiden

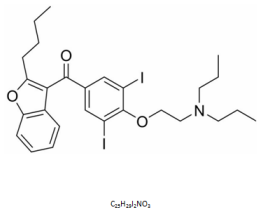
cave: faze van HYPOthyroïdie

- soms semi-urgente thyroïdectomie



HYPERthyroïdie gemengde vormen (AIT 1 + 2)

- vermoedelijk 20-25%
- **in meeste gevallen:**
 “pragmatisch” starten van thyrostatica, samen met staken amiodarone (in overleg met cardioloog) en maximaliseren β -blockade.
 Bij onvoldoende beterschap na 2 weken: associatie glucocorticoiden.
- **bij zeer floride thyrotoxicosis:**
 starten met zowel hoge dosis thiamazole (≥ 40 mg/d) als hoge dosis methylprednisolone (≥ 32 mg/d), zeker zo echografie geen noduli toont.
 - zo duidelijke beterschap na 7-10 dagen = handtekening AIT2 > AIT1
 - zo geen “ “ = handtekening AIT1 > AIT2
 → associatie perchloraat / thyroïdectomie overwegen



niet-medicamenteuze behandeling AIT

- radioactief jodium (¹³¹I)

meestal geen optie (lage captatie door jodiumexcess)

- thyroïdectomie

valabele optie bij resistentie/intolerantie multimodale medic. therapie
zeker bij LV dysfunctie met EF<40%

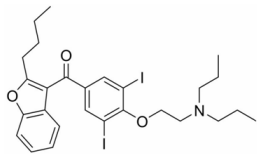
2.7 x ↑ risico op major cardiovascular events (MACE) bij AIT

(Yiu et al., J Clin Endocrinol Metab, 2009)

44% ↑ EF na thyroïdectomie

(Tomisti et al., J Clin Endocrinol Metab, 2012)

zeker bij CV verwikkeling met nood tot snelle interventie
snelste manier om euthyroidie te bereiken
steeds in nauw overleg met cardioloog, chirurg, anesthesist
nadien kan amiodarone herstart worden



$C_{21}H_{19}I_3NO_2$

aanbeveling monitoring ongewenste effecten amiodarone

baseline:

- ✓ schildkliertesten (TSH/T4/T3)
(+ TPO AS + echo schildklier obv voorgeschiedenis/kliniek)
- ✓ levertesten
- ✓ RX thorax
- ✓ longfunctie inclusief diffusie
- ✓ oognazicht zo gekende oogproblemen
- ✓ indien van toepassing: INR, digoxinespiegel

(na 3 maand):

schildkliertesten: 'persoonlijke referentie'

om de 6 maand:

- ✓ schildkliertesten (TSH/T4/T3)
- ✓ levertesten
- ✓ obv kliniek: RX thorax, longfunctie, oognazicht

Casus 5



- Vrouw 59j
- Sinds 1.5 maand zwelling in hals
- Vermoeidheid, moeizame gewichtscontrole en koudegevoel
- KO: bilateraal, nodulair vergroot, niet pijnlijk
- inname van Maniprex

Casus 5

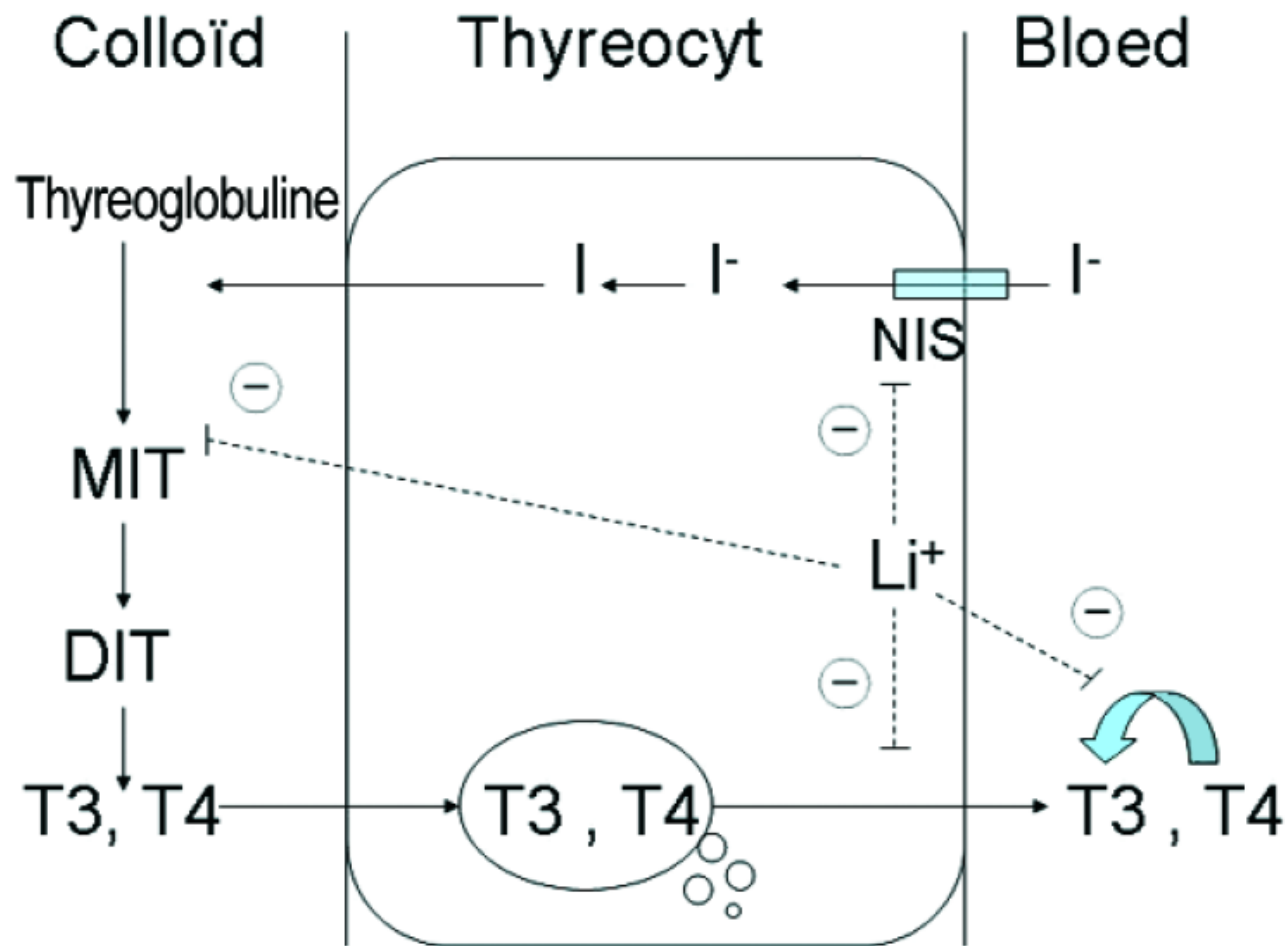


- Labo:
 - TSH 47mIU/L, verlaagd fT4, nl TT3
 - TPO +++
- Echo: vergrote, globaal hypervasculaire SK
- D/ auto-immune hypothyreoïdie
- R/ Start LT4

Schildklierafwijkingen: **hypothyreoïdie**

- Prevalentie van 6-52%
- Meestal mild
- Ontstaan: <2 jaar na start behandeling
- Risicofactoren:
 - Vrouw
 - > 50jaar
 - + TPO AS
- Geen noodzaak tot niet opstarten/stoppen van Li
- Behandel volgens normale guidelines

Schildklierafwijkingen: pathofysiologie



Schildklierafwijkingen: **goiter**

- 'Goitrogeen'
- Prevalentie tot 50%
- Ontstaan: <2 jaar na start behandeling

Schildklierafwijkingen: richtlijnen voor opvolging

	Voor start	3 maanden	Iedere 6/12 maanden
TSH	X	X	X
TPO	X		
Klinisch onderzoek	X	X	X
Echo	(X)		(X)

Lithium: chronische endocriene bijwerkingen

- Schildklier
- Bijschildklier
- Renaal
- Obesitas

Bij schildklierafwijkingen: hyperparathyreoïdie

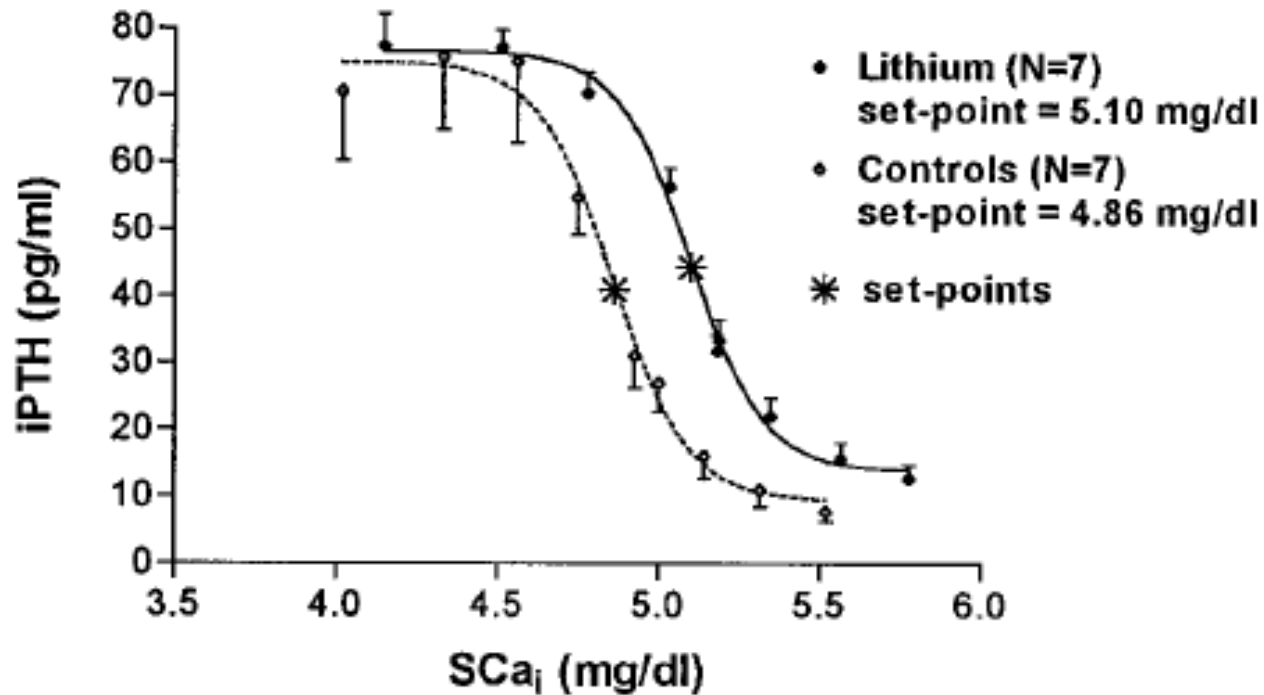
- Kenmerkend:

- ✓ Milde hypercalcemie
 - ✓ Normaal fosfaat
 - ✓ Hypocalciurie



- Prevalentie : 4.3% tot 6.3%
- Risicofactoren: vrouw en hogere leeftijd
- Soms reversibel na stop R/

Bij schildklierafwijkingen: pathofysiologie



JCEM 1997 ; 82:2844-2848

Bijschildklierafwijkingen: opvolging

Voor start en iedere 6 maanden

Ca²⁺ controle



Zo afwijkend

PTH controle



Bij verhoogd PTH

Proefstop 2-4wkn

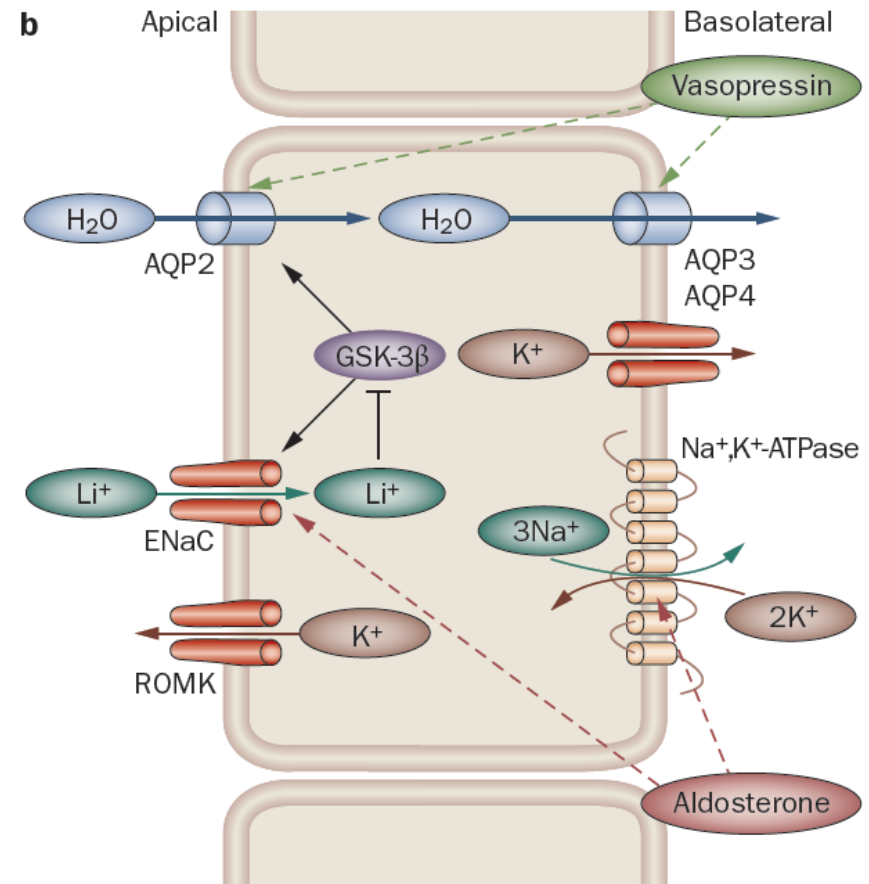
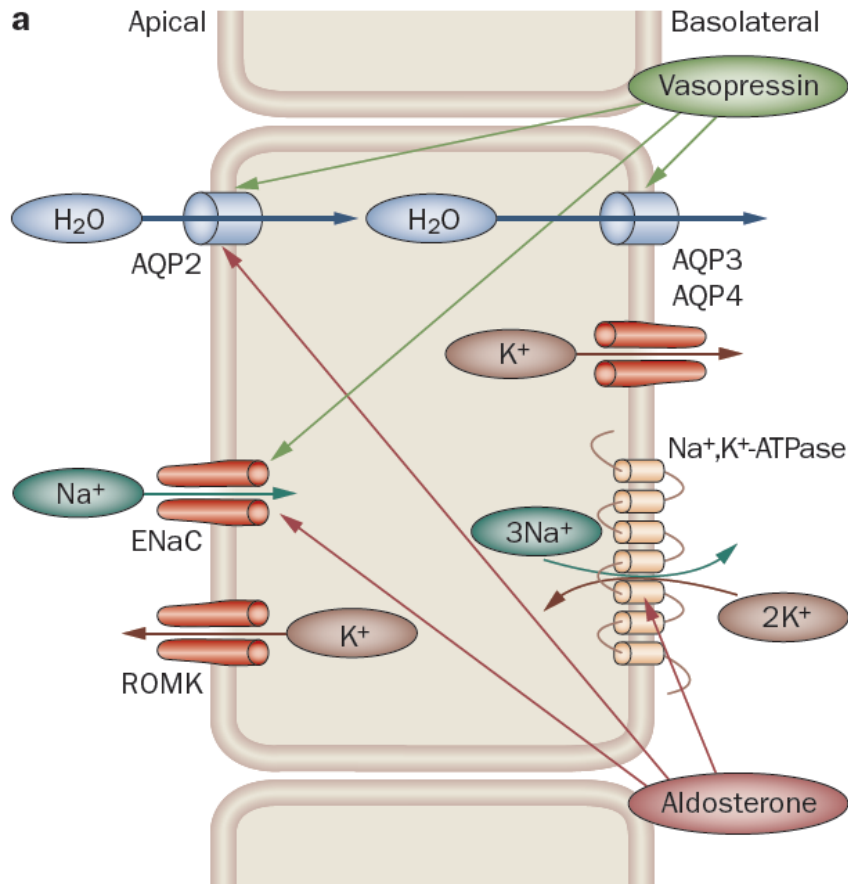
HK exploratie

Renale afwijkingen: **diabetes insipidus**

- Prevalentie: 10-50%
- Ontstaan: weken tot jaren
- Risicofactor: duur van R/
- Definitie:
 - Polyurie > 50ml/kg lichaamsgewicht
 - Urineosmolaliteit < 300mosm/kg
- Lithium = oorzaak nr 1 renale diabetes insipidus
- ~~Secundaire polydipsie~~ **Gevaar!**



Renale afwijkingen: pathofysiologie



Lithium: chronische bijwerkingen

Nature Reviews 2009;5:270-279

Renale afwijkingen: opvolging

	Voor start	6 maanden	12 maanden
Serum creatinine	X	X	X
Ionogram	X		X
Serum osmolaliteit	X		X
24u- urine	X		X
Dorst/polyurie	X	X	X

Obesitas

- Gewichtstoename bij 60%
- Bij 25% leidend tot overgewicht/obesitas
- Vnl eerste 2 jaar van de R/



Opvolging bijwerkingen Lithium

Parameter	Frequentie van opvolging
Lithiumspiegel	minimaal 2 × per week tot stabilisatie nadien 1 × per 1 tot 3 maanden
Thyreoïdstimulerend hormoon	baseline 1 × per 6 maanden
Thyreoïdperoxidaseantistoffen	baseline
Calcium	baseline 1 × per 6 maanden
Parathyreoïd hormoon	enkel bij verhoogd calcium
Creatinine	baseline 1 × per 6 maanden
Ureum, elektrolyten en serumosmolaliteit	baseline 1 × per 12 maanden
Creatinineklaring	baseline 1 × per 12 maanden
24-uursurinevolume	baseline 1 × per 12 maanden
Lichaamsgewicht	baseline 1 × per maand gedurende 6 maanden nadien om de 6 maanden

