

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Soll jede latente Hypothyreose substituiert werden?

Lipp RW, Scherer T, Krebs M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (2), 12-16*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Soll jede latente Hypothyreose substituiert werden?

R. W. Lipp^{1,2}, T. Scherer³, M. Krebs³

Kurzfassung: Eine latente Hypothyreose ist eine laborchemische Definition mit einem erhöhten TSH-Wert und einem im Normbereich gelegenen freien Thyroxin (fT₄). In den meisten Fällen sind die Patienten beschwerdefrei oder die Symptome nur gering ausgeprägt und unspezifisch. Auch die für eine manifeste hypothyreote Funktionslage typischen Veränderungen des Lipidprofils sowie kardiovaskuläre Erkrankungen mit erhöhten Herzinfarkt- und Mortalitätsraten fallen vergleichsweise geringer aus. Dementsprechend wird auch der notwendige Einsatz einer Levothyroxin-Medikation auf Basis der vorhandenen Studienergebnisse von den internationalen Fachgesellschaften zum Teil kontroversiell beurteilt. Erst ab einem TSH-Wert > 10 mIU/l besteht eine generelle Übereinstimmung aller Gesellschaften, mit einer Levothyroxin-Medikation zu beginnen. Bei leichten latenten Hypothyreosen muss die Therapieindikation individuell gestellt werden, wobei gerade bei alten Patienten

Überdosierungen unbedingt vermieden werden sollen. Im Fall von Kinderwunsch und Schwangerschaft werden trotz fehlender Daten aus prospektiven Studien wegen der potenziellen Gefahren einer mütterlichen Hypothyreose für die Kinder auch bei leicht erhöhten TSH-Werten Schilddrüsenhormone verordnet. Unabhängig von den Studienergebnissen sollte aber eine Therapieentscheidung immer individuell auf Basis der vorhandenen Klinik, Schilddrüsenlaborparameter und Schilddrüsenultraschallergebnisse gefällt werden.

Schlüsselwörter: latente Hypothyreose, Autoimmunthyroiditis, Thyroxintherapie

Abstract: Is Thyroxine Therapy Indicated in Any Case of Subclinical Hypothyroidism? Subclinical hypothyroidism is defined by laboratory measurements of serum TSH and free thyroxine (T₄), where TSH is above the reference value, while fT₄ is still within the normal range.

Most patients are free of symptoms. Only few patients complain about mild or unspecific ailments. In addition, patients with subclinical hypothyroidism show only limited changes in lipid parameters, cardiovascular disease with increased event rates of myocardial infarction, or cardiac mortality. Although it is generally accepted that all patients with TSH values > 10 mIU/l should be treated with levothyroxine, it is less clear which patient < 10 mIU/l should be treated. Overdosing should be strictly avoided especially in elderly patients. Because of potential adverse effects of maternal hypothyroidism thyroxine is prescribed in cases of (planned) pregnancy even in the presence of only slightly elevated TSH concentrations. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (2): 12–6.**

Key words: subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroxine substitution therapy

Generell kann die Frage, ob jede latente Hypothyreose substituiert werden soll, nur mit einem allgemeinen „Nein“ beantwortet werden. Die Entscheidung, ob eine Substitution mit dem Schilddrüsenhormonpräparat Levothyroxin (L-T₄) begonnen werden soll, kann nur individuell nach Vorliegen der Anamnese, Palpation der Schilddrüse, Schilddrüsenhormonbestimmung und Schilddrüsenultraschall beantwortet werden. In diesem Artikel sollen daher bekannte Einflussgrößen für ein mögliches Pro oder Kontra der Schilddrüsenhormontherapie in Kürze abgehandelt werden.

■ Epidemiologie

In Abhängigkeit vom Lebensalter sind erhöhte TSH-Werte als Ausdruck einer möglichen Hypothyreose ein zunehmend häufigerer Laborbefund [1]. Während jüngere Menschen bis 30 Jahre zu etwa 4 % betroffen sind, findet sich diese Laborveränderung bei jeder fünften Person im höheren Lebensalter [2]. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen das weibliche Geschlecht und eine familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen. Frauen weisen in der Altersgruppe 55–64 Jahre mit 13 % im Vergleich zu Männern eine doppelt so hohe Prävalenz auf, eine latente Hypothyreose zu entwickeln [1]. Nach der Autoimmunthyroiditis, die für die Mehrzahl der

Funktionsstörungen der Schilddrüse verantwortlich ist, spielen auch medizinische Eingriffe (Operationen, Radiojodtherapie, externe Bestrahlung des Halsbereichs), Medikamente (z. B. Interferon, Amiodaron, Quetiapin) und Jodmangel eine ursächliche Rolle. Auch seltenere chromosomale Veränderungen, wie das Down-Syndrom oder das Turner-Syndrom, sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine Hypothyreose zu entwickeln [3] (Tab. 1).

■ Einteilung

Eine latente Hypothyreose ist durch eine erhöhte TSH-Konzentration bei im Normalbereich liegender Serumkonzentration von freiem T₄ definiert. Voraussetzung für diese Definition ist eine intakte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, des Weiteren sollte eine akute Krankheit ausgeschlossen werden. In Abhängigkeit vom Ausmaß der TSH-Erhöhung kann eine klinisch bedeutsame Unterteilung in eine leichte (TSH < 10 mIU/l) und in eine schwere latente Hypothyreose (TSH > 10 mIU/l) getroffen werden [3], wobei sich bei 75 % aller Patienten eine leichte latente Hypothyreose findet [4].

Tabelle 1: Endogene und exogene Ursachen.

Endogene Ursachen	Exogene Ursachen
Chronische Autoimmunthyreopathie (M. Hashimoto)	Nach unzureichender Levothyroxin-Einnahme
Postpartum-Thyroiditis	Nach Schilddrüsenoperation
Subakute Thyroiditis de Quervain	Nach Radiojodtherapie
Schilddrüsenbeteiligung im Rahmen einer Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose	Nach externer Radiotherapie des Kopf-Hals-Abschnittes
	Medikamenteneinnahme wie Thyreostatika, Lithium, Amiodaron, Tyrosinkinasehemmer, Interferon-α

Eingelangt am 11. Jänner 2013; angenommen am 18. März 2013; Pre-Publishing Online am 5. April 2013

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz; dem ²Diagnostikum Nuklearmedizin, Graz; der ³Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Michael Krebs, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michael.krebs@meduniwien.ac.at

■ Erkrankung oder Laborabweichung

Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass es im Verlauf von 5 Jahren bei bis zu 60 % der Personen mit leicht erhöhten TSH-Konzentrationen (< 10 mIU/l) zu einer spontanen Normalisierung kommt. Das bedeutet, dass die laborchemische Bestimmung von TSH und fT4 innerhalb von einigen Wochen wiederholt werden sollte [4]. Auch ist die intra-individuelle Messvariabilität zu berücksichtigen, die, wenn man eine 90-%-Testwahrscheinlichkeit für eine signifikante TSH-Änderung fordert, eine TSH-Abweichung von > 40 % verlangt! Das bedeutet etwa, dass ein TSH-Wert von 4,0 mIU/l sich erst bei einem TSH-Wert von 5,6 mIU/l signifikant von der Erstbestimmung unterscheidet!

Nur in 1–5 % der Fälle pro Jahr verschlechtert sich die Schilddrüsenfunktion zu einer manifesten Hypothyreose. Höhere TSH-Werte und der Nachweis einer Autoimmunthyroiditis erhöhen das Risiko für eine Progression zur manifesten Hypothyreose [3]. Hinweise für eine Autoimmunthyroiditis sind erhöhte Schilddrüsenautoantikörper (Thyreoida-Peroxidase und Thyreoglobulin-Autoantikörper) sowie ein typischer Ultraschallbefund mit inhomogen-echoarmer Struktur des Schilddrüsenparenchyms, wobei nur Thyreoida-Peroxidase-Autoantikörper signifikant mit einer Hypothyreose assoziiert sind [2]. Wenn eine latente Hypothyreose gleichzeitig mit erhöhten Antikörpertitern besteht, liegt das Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose bei ca. 4 % pro Jahr. Liegen jedoch entweder eine isolierte TSH-Erhöhung oder positive Schilddrüsenantikörper vor, halbiert sich das jährliche Risiko auf ca. 2 % [5]. Verlaufskontrollen der Antikörpertiter sind allerdings nicht sinnvoll, da diese häufig schwanken. Bei der Diagnose einer möglichen Funktionsstörung der Schilddrüse ist zu beachten, dass der obere Normalwert der Serum-TSH-Konzentration mit dem Lebensalter von 3,5 mIU/l im 30. Lebensjahr auf 5,3 mIU/l im 70. Lebensjahr ansteigt [6], was zu scheinbar „erhöhten“ TSH-Konzentrationen bei sehr alten Patienten beiträgt. Auch bei Personen mit Adipositas findet sich ein leicht erhöhtes TSH [7], das sich nach Gewichtsreduktion normalisiert [8]. Somit ist das Übergewicht Ursache der TSH-Erhöhung und nicht eine Schilddrüsenerkrankung die Ursache der Adipositas.

Bei der Frage, ob es sich bei der Laborkonstellation einer leichten latenten Hypothyreose um eine behandlungsbedürftige Erkrankung oder lediglich um eine Laborabweichung handelt, steht naturgemäß die Frage nach der Relevanz für unsere Patienten im Zentrum. Klinische Symptome sind trotz der Laborkonstellation häufig fehlend oder unspezifisch und können durch andere Ursachen hervorgerufen sein [9]. Im Colorado Thyroid Prevalence Trial konnte gezeigt werden, dass ≥ 4 Symptome bereits bei 17 % der Patienten mit einer euthyreoten Funktionslage und bei 20 % mit einer latenten hypothyreoten Funktionslage angegeben worden sind [1]. Die Symptome, die bei einer latenten Hypothyreose auftreten können, unterscheiden sich nicht von jenen der manifesten Hypothyreose und sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Eine Hypothyreose kann zum Anstieg mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie beispielsweise Blutdruck, Cholesterin und Triglyzeriden [1], führen, die wiederum durch

Tabelle 2: Symptome einer Hypothyreose

Müdigkeit, Mattigkeit, Antriebslosigkeit
Depressive Verstimmung, Schlafstörung
Kognitive Funktionsstörung, Gedächtnisstörung
Veränderung im Lipidprofil, Fettstoffwechselstörung
Abnahme der kardialen Leistungsfähigkeit (Bradykardie, RR-Abfall, Herzinsuffizienz)
Haarausfall, trockene Haut, Orbitaschwellung
Obstipation
Gewichtszunahme
Zyklusstörung, Verminderung der Libido, Potenzstörung

Thyroxinsubstitution teilweise reversibel sind [10–14]. Andererseits wird geschätzt, dass ca. 1–11 % der Patienten mit einer Dyslipidämie gleichzeitig auch eine latente Hypothyreose aufweisen [15]. Aus diesen Gründen wurde im Rahmen von mehreren Studien ein möglicher Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und latenter Hypothyreose untersucht. Eine latente hypothyreote Funktionslage hat im Gegensatz zu einer manifesten Hypothyreose nur einen bescheidenen Effekt auf die Vielzahl von Lipidparametern [16]. Tabelle 3 fasst die Unterschiede einzelner Lipidparameter im Vergleich manifester zu latenter Hypothyreose zusammen.

■ Kardiovaskuläre Erkrankungen und latente Hypothyreose

Ein erster Blick auf epidemiologische Daten zeigt ein uneinheitliches Bild. Ganz im Gegensatz zur Beobachtung eines verminderten Überlebens von jüngeren Männern (< 60 Jahre) mit latenter Hypothyreose [17, 18] findet sich eine verminderte Mortalität bei sehr alten Patienten (> 85 Jahre) mit leicht erhöhtem TSH [19]. Die daraus resultierende Vermutung, dass der Zusammenhang zwischen einer leichten latenten Hypothyreose und dem kardiovaskulären Risiko altersabhängig ist, wird auch durch eine Metaanalyse unterstützt: Nur bei Personen < 65 Jahre und bei TSH-Werten > 10 mIU/l fand sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [20]. Eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen ist nur bei Patienten < 70 Jahre mit einem verminderten Auftreten von Herzkrankheiten assoziiert, während sich bei alten Personen keine positiven Effekte nachweisen ließen [21]. Es gibt allerdings auch Studien, die keine Altersabhängigkeit zeigten: Eine Schweizer Studie beobachtete 3000 initial kardial gesunde Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren über 12 Jahre und beschrieb eine moderat höhere Rate an Herzinsuffizienz bei TSH-Werten ≥ 10 mIU/l (Hazard Ratio: 1,88). Für Patienten mit TSH-Werten zwischen 4,5 und 9,9 mIU/l wurde kein höheres Risiko beschrieben [22].

Eine latente Hypothyreose scheint außerdem Auswirkungen auf die Herzfunktion zu haben: Mehrere Studien zeigen, dass eine (subklinische) Hypothyreose direkt mit einer reduzierten diastolischen Linksventrikelfunktion vergesellschaftet ist, die durch Thyroxingabe komplett rückgängig gemacht werden kann [23]. Darüber hinaus zeigen unsere eigenen Daten in einer kleinen Pilotstudie, dass während einer manifesten Hypothyreose (nach Absetzen der Thyroxinsubstitution nach Thyroidektomie zur Durchführung einer Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinompatienten), ähnlich wie bei diabeti-

Tabelle 3: Hypothyreose und Lipidstoffwechsel

	Manifeste Hypothyreose	Latente Hypothyreose
Gesamt-Cholesterin	30 % ↑	Unsicher: ± bis ↑
LDL-C	30 % ↑	Unsicher: ± bis ↑
HDL-C	Normal bis gering ↑	Kein Effekt
Triglyzeride	Normal bis ↑	Unsicher: ± bis ↑
LP(a)	↑	Kein Effekt
Apo B	↑	↑
Apo A-I	↑	Kein Effekt
Oxidiertes LDL-C	↑	↑

scher Kardiomyopathie, Fett im Herzmuskel akkumuliert. Gleichzeitig besteht bei den Probanden eine kombinierte Dyslipidämie mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie. Es kommt jedoch innerhalb von 2 Monaten nach Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormonsubstitution zu einer Abnahme der Herzlipide und Plasmalipidparameter [Scherer et al., nicht publizierte Beobachtung].

Auch ist bekannt, dass sich die Elastizität der Blutgefäße unter einer latenten Hypothyreose verschlechtern kann (endotheliale Dysfunktion). Als Surrogatmarker kann hier die Intima-media-Gefäßdicke dienen, die durch eine Gefäßultraschalluntersuchung gut bestimmbar ist. Unter einer 6-monatigen Levothyroxin-Therapie von 25–70 µg konnte in einer Studie an 45 Frauen mit latenter Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreopathie oder nach einer Radiojodtherapie eine durchschnittliche Abnahme der Intimadicke der A. carotis von 10 % nachgewiesen werden [24]. Dieser therapeutische Effekt war unabhängig vom Ausgangs-TSH-Wert und vom Patientenalter. Eine weitere rezente Studie konnte mittels Kardio-PET einen positiven Therapieeffekt von Levothyroxin nach 6-monatiger Einnahme auf den myokardialen Blutfluss und die koronare Flussreserve bei 10 Patienten mit Hashimoto-Thyreopathie belegen [25].

Derzeit kann aber noch keine sichere Aussage bezüglich des Benefits einer Behandlung einer (leichten) latenten Hypothyreose getroffen werden, da prospektiv-randomisierte Studien zwar in Planung sind, aber immer noch fehlen. Daher bleibt es letztendlich unklar, ob eine Thyroxinsubstitution bei latenter Hypothyreose kardiovaskulären Erkrankungen vorbeugt. Diese Diskrepanz zwischen einem möglichen Vor- oder Nachteil einer Schilddrüsenhormontherapie bei latenter Hypothyreose soll nun die TRUST-Studie (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism Trial) klären helfen. Die geplante, von der EU finanzierte, prospektive, randomisierte placebokontrollierte Multicenter-Studie soll 3000 > 65-jährige Personen mit einer laborchemisch wiederholt nachweisbaren, unbehandelten latenten Hypothyreose einschließen. Ein Arm wird Levothyroxin erhalten, der andere Arm wird ein Placebo jeweils über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bekommen. Als Endpunkte sind kardiovaskuläre Ereignisse und die Erfassung der Lebensqualität vorgesehen.

■ Latente Hypothyreose und Nierenfunktionsstörung

Zumindest eine aktuelle Studie konnte bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung (Stadien 2–4) und latenter Hypothyreose den positiven Effekt einer niedrig dosier-

ten Levothyroxin-Medikation zeigen. Es wurde mit einer initialen Levothyroxin-Dosis von 25 µg täglich begonnen. Die erste Kontrolle erfolgte zunächst nach 5–6 Wochen und in weiterer Folge in 3-monatigen Abständen. Die individuelle Dosis wurde in jeweils 25-µg-Schritten bis zum Erreichen der euthyreoten Funktionslage angepasst. Nach durchschnittlich 35-monatiger Einnahme verbesserte sich die glomeruläre Filtrationsrate im Vergleich zu den unbehandelten Patienten ($-5,93 \pm 1,65$ vs. $-2,11 \pm 1,12$ ml/Min./Jahr/1,73 m²; $p = 0,04$) und die „renal event-free rate“ verbesserte sich ebenfalls signifikant ($0,37$ vs. $2,36$, $p = 0,01$) im Vergleich zu den unbehandelten Patienten [26].

■ Latente Hypothyreose und Schwangerschaft

Bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch sollte eine latente Hypothyreose mittels Levothyroxin bereits im euthyreoten Bereich ab einem TSH von 2,5 mIU/l behandelt werden. Auch während einer bestehenden Schwangerschaft sollte ab einem TSH von 2,5 mIU/l medikamentös ausgeglichen werden. Eine bestehende Schilddrüsenhormonmedikation ist nach 4–6 Wochen meist um 30–50 % zu erhöhen. In der Literatur wird die Prävalenz einer latenten Hypothyreose bei Schwangeren mit 2–3 % angegeben [27]. Die Prävalenz einer Autoimmunthyreopathie während der Schwangerschaft ist ähnlich hoch wie die in der Allgemeinbevölkerung und wird durchschnittlich mit 7,8 % (5–20 %) genannt [5]. Gerade bei diesen Frauen kommt es während der Schwangerschaft generell zu einer Verschlechterung der Schilddrüsenfunktionsreserve mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hypothyreosen. Im Fall einer Hypothyreose besteht ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Frühgeburt, vermindertes Geburtsgewicht, postpartale Blutungen, Abort sowie eine erhöhte Neigung für neuropsychologische Komplikationen beim Kind [28–31]. Auch bei Schwangeren mit einer laborchemisch nachweisbaren Autoimmunthyroiditis und Euthyreose besteht eine erhöhte Frühgeburtenrate, die durch Einnahme von Levothyroxin (0,5–1,0 µg/kg Körpergewicht [KG] in Abhängigkeit vom TSH-Wert) verhindert werden kann [32]. Selbst Schwangere mit einem TSH zwischen 2,5 und 5,0 mIU/l und negativem Schilddrüsenantikörperstatus weisen ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt vor der 20. Schwangerschaftswoche oder Spontanabort nach der 20. Schwangerschaftswoche auf und sollten daher rechtzeitig mit Levothyroxin substituiert werden [33]. Auch Patientinnen mit einer latenten Hypothyreose, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterziehen, profitieren von einer milden Levothyroxin-Medikation von 50 µg [34].

■ Wann therapieren?

Die verfügbaren kontrollierten Studien belegen einen klaren, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einleitung einer Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon und einer Symptombesserung erst ab einer schweren latenten Hypothyreose (TSH > 10 mIU/l) [35]. Bei der Planung einer Behandlungsstrategie spielt die Frage nach einem möglichen Kinderwunsch oder einer Schwangerschaft eine wichtige Rolle. Neben dem Lebensalter sollen auch die Begleiterkrankungen sowie der zu erwartende Verlauf (z. B. vorübergehen-

de Hypothyreose nach einer Thyroiditis) einbezogen werden (Tab. 4). Eine klare Indikation zur Therapie besteht bei Kinderwunsch und Schwangerschaft. Ob eine bestehende Nierenfunktionsstörung bereits eine Therapieindikation ist, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden [26].

Vor Beginn einer Substitutionstherapie müssen gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung zur Therapie und die daraus abgeleiteten Erwartungen diskutiert werden (Abb. 1). Bei älteren Patienten (> 65–70 Jahre) sollten Schilddrüsenhormone bei leichter latenter Hypothyreose zurückhaltend verschrieben werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass nicht jede Person mit leicht erhöhter TSH-Konzentration behandelt werden muss und dass ein leicht erhöhtes TSH nicht alle Beschwerden des Patienten erklärt.

TSH-Ziel

Bei der Entscheidung zur Therapie soll auch der Therapiezielbereich gemeinsam mit dem Patienten festgelegt werden. Hier ist eine TSH-Suppressionstherapie bei Patienten nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom und höherem Rezidivrisiko von einer Substitutionstherapie klar zu unterscheiden. Ziel ist generell die Euthyreose (TSH im Normbereich). Die meisten Ärzte wählen hier bei jüngeren Menschen ein TSH von 1–2 mIU/l. In der Schwangerschaft (und bei Kinderwunsch) sind die Normbereiche (und somit TSH-Zielbereiche) im Rahmen von Leitlinien definiert worden (< 2,5 mIU/l). Frauen unter Substitutionstherapie sollten über die Notwendigkeit einer optimalen präkonzeptionellen Einstellung sowie regelmäßiger Kontrollen während einer Schwangerschaft (um 30–50 % ansteigender T4-Bedarf) aufgeklärt werden.

Die genannten Daten legen nahe, dass ältere Personen von einer Substitutionstherapie nicht bzw. erst bei schwererer latenter Hypothyreose profitieren. Dies ist bedeutsam, da in der klinischen Routine der Zielbereich häufig nicht erreicht wird und 40 % der Patienten übersubstituiert sind [36]. Die daraus resultierende (latente) Hyperthyreose ist gerade bei älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern [37], Frakturrisiko im Rahmen der Osteoporose – d. h.: Osteoporose mit Frakturen – und Mortalität [3] verbunden. Um damit mögliche negative Folgen einer überdosierten Substitutionsbehandlung zu vermeiden, wird empfohlen, bei älteren Patienten höhere TSH-Zielbereiche (z. B. 3–5 mIU/l) anzustreben bzw. die Indikation zur Behandlung zurückhaltender zu stellen.

Therapie

Therapiestandard ist synthetisches L-Thyroxin (T_4). T_4 hat eine lange Plasma-Halbwerts-

Tabelle 4: Therapieindikationen bei Hypothyreose. Nach [25].

TSH > 10 mIU/l: behandeln
TSH < 10 mIU/l: individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient, wenn
bereits Thyroxin-Therapie
Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft
Struma
Therapieversuch bei (diversen) Symptomen
Patientenwunsch
Kinder
2-malig TSH-Werte > 8 mIU/l
Depression, bipolare Störung
Infertilität
TPO-Ak positiv
Ovulationsstörungen
Adoleszenz

zeit (ca. 7 Tage), sodass sie 1× täglich (oder sogar seltener) eingenommen werden kann. Die Umwandlung in biologisch wirksames T_3 erfolgt durch Dejodinasen über die körpereigenen Regulationsmechanismen im Zielorgan. Praktisch hat sich der Beginn mit der halben Dosis über 1–2 Wochen bewährt. Bei älteren bzw. KHK-Patienten sollte mit einer niedrigen Dosis (25–50 µg Thyroxin pro Tag) begonnen werden („start low, go slow“). Die Einnahme sollte nüchtern, mindestens 30 Min. vor dem Frühstück erfolgen, da nur so eine Resorption von ca. 80 % gewährleistet ist. Alternativ (Patient muss mehrere Medikamente nüchtern vor dem Frühstück einnehmen, die die T_4 -Resorption hemmen, wie z. B. Phosphatbinder, oder er kann die 30 Min. nicht einhalten) hat sich die Einnahme vor dem Schlafengehen bewährt.

TSH-Kontrollen und Dosisanpassung

Ein TSH-Steady state wird in frühestens 6 Wochen (6 Halbwertszeiten) erreicht. Dies ist bei der Planung von Laborkontrollen nach Dosisänderungen zu berücksichtigen. Dosis-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Die Indikation zur Substitutionstherapie soll bei leichten latenten Hypothyreosen individuell gestellt werden. Mod. nach [28].

anpassungen sollen behutsam und in Schritten von 12,5–25 µg pro Tag erfolgen. Erst wenn ein steady state erreicht ist, können die Kontrollintervalle verlängert werden (alle 6–12 Monate).

■ Relevanz für die Praxis

- Bei leichter latenter Hypothyreose muss die Therapieindikation individuell gestellt werden.
- Überdosierung von Schilddrüsenhormonen sollten besonders bei älteren Patienten (> 65 a) vermieden werden.
- Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft ist aufgrund der potenziellen Gefahr für das Kind eine Schilddrüsenhormontherapie auch bei leicht erhöhten TSH-Werten indiziert.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

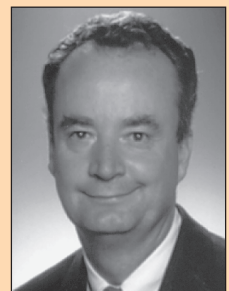
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–38.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68.
- Bremner AP, Feddema P, Leadman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–62.
- Kok P, Roelfsema F, Frolich M, et al. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6185–91.
- Jankovic D, Wolf P, Anderwald CH, et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg* 2012; 22: 62–9.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028.
- Kuusi T, Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 51–6.
- Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533–8.
- Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med* 2006; 260: 53–61.
- Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 319–24.
- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 860–6.
- Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 326–33.
- Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6: 451–6.
- Imazumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365–70.
- McQuade C, Skugor M, Brennan DM, et al. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011; 21: 837–43.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–9.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832–45.
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811–7.
- Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1152–9.
- Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 439–45.
- Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099–106.

- Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, et al. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. *Thyroid* 2012; 22: 245–51.
- Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2732–40.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 41–6.
- Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–91.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–45.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–8.

- Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44–E48.
- Kim CH, Ahn JW, Kang SP, et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011; 95: 1650–4.
- Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860–6.
- Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1342–5.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–52.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Rainer W. Lipp

Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, 1988–1989 Turnusarzt am Herz-Jesu-Krankenhaus Wien, 1990–1995 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und 1995–1998 zum Additivfacharzt für Nuklearmedizin sowie 1998–2001 Additivfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen an der Karl-Franzens-Universität Graz bzw. Medizinischen Universität Graz. 1996 Habilitation für Innere Medizin, 1997 Ernennung zum ao. Univ.-Prof. für Innere Medizin. 1999–2010 organisatorischer Leiter der Ambulanz für Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, 2005–2010 2. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, seit 2010 1. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie. Seit 2012 Ärztlicher Direktor des Instituts für Nuklearmedizin, Diagnostikum Graz Südwest.



Dr. Thomas Scherer

Assistenzarzt an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs

Leiter der Endokrinen Ambulanz und Schilddrüsenambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung