

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Teil 1: Hypothyreose

Erkrankungen der Schilddrüse sind häufig in westlichen Industrieländern. In den letzten Jahren hat sich das Verständnis von Funktionsstörungen deutlich verbessert, von diesen neuen Erkenntnissen sind insbesondere die Empfehlungen für ältere Menschen betroffen. In diesem zweiteiligen Beitrag soll der Fokus auf den Stellenwert der subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen gelegt werden. Teil 1 behandelt die Hypothyreose.

Frauen sind von Schilddrüsenfunktionsstörungen häufiger betroffen als Männer (1, 2). Die korrekte Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung und Einleitung einer adäquaten Therapie ist vor allem bei älteren Menschen von besonderer Bedeutung, da schilddrüsenassoziierte Symptome häufig unspezifisch sind und vor allem den Symptomen des normalen Alterns sowie der Peri- und Postmenopause ähneln und sich mit diesen überlappen (3). Ältere haben zudem ein erhöhtes kardiovaskuläres und Osteoporoserisiko, das durch Schilddrüsenfunktionsstörungen verstärkt werden kann. Eine Übertherapie subklinischer Hypothyreosen und Untertherapie subklinischer Hyperthyreosen kann insbesondere bei älteren Menschen erhebliche gesundheitliche Nachteile haben (4).

TSH – was ist normal?

Die Messung der TSH-Serumkonzentration ist die wichtigste Laboruntersuchung in der Diagnostik von Funktionsstörungen der Schilddrüse. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 99 Prozent schliesst ein normaler TSH-Wert eine relevante Funktionsstörung nahezu aus (5). Mit der Messung der freien peripheren Hormone fT₄ und fT₃ können manifeste und subklinische (latente)

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga

Medizinische Klinik I Schwerpunkt Endokrinologie,
Diabetologie, Ernährungsmedizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität
D-60590 Frankfurt am Main

Über- und Unterfunktionen voneinander unterschieden werden.

Anfang der 21. Jahrhunderts gab es Bestrebungen, insbesondere den oberen TSH-Grenzwert von etwa 4 mU/l auf 2,5 zu senken (7, 8). Inzwischen besteht jedoch weitgehender Konsens, dass eine Absenkung des oberen TSH-Grenzwertes nicht sinnvoll ist und der bisherige Referenzbereich angemessen war (9, 6). Zu beachten ist auch, dass es nicht nur intra-, sondern vor allem starke interindividuelle TSH-Schwankungen im Sinne eines individuellen, genetisch determinierten «set-points» gibt (10, 11).

Für die Praxis bedeutet dies:

- Sowohl Werte am unteren als auch am oberen Grenzbereich können ohne jedes Krankheitskorrelat sein und müssen mit Vorsicht interpretiert werden.
- Da zahlreiche weitere Faktoren den TSH-Wert verändern können, ist eine korrekte Interpretation des TSH-Wertes daher ohnehin nur unter Kenntnis klinischer Parameter wie Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Komorbiditäten und Medikation möglich (12, 9).

TSH und Altern

Wie andere Hormone auch zeigt der TSH-Wert typische altersabhängige Veränderungen. Mit dem Alter kommt es zu einem physiologischen Anstieg des TSH-Wertes (1, 13). Zudem wird der Referenzbereich insgesamt grösser (13). Bei älteren Menschen wird das 97,5%-Konfidenzintervall für das TSH mit 7,5 mU/l angegeben (15).

Für die Praxis bedeutet dies:

- Klinisch unspezifische Symptome sollten nicht vorschnell auf nur geringgradig über dem – in der Regel nicht altersadaptierten – Referenzbereich liegende TSH-Werte zurückgeführt werden. Das Risiko, dass eine Therapie mit L-Thyroxin begonnen wird, ist jedoch gerade für ältere Menschen deutlich erhöht (16). Folge ist, dass es zu zahlreichen, mutmasslich mortalitätssteigernden Übertherapien mit Schilddrüsenhormonen bei älteren Menschen kommt (11, 4). Bei etwa der Hälfte der älteren Menschen hat eine TSH-Suppression eine iatrogene Ursache durch eine LT₄-Substitutionstherapie, wo-

Tabelle:

Ursachen passagerer subklinischer Hypothyreosen

Ursachen einer physiologischen oder transienten TSH-Erhöhung

- Zirkadiane Schwankungen mit höchsten TSH-Werten am Morgen
- Erholung von einer schweren Erkrankung mit sogenannter «non-thyroidal illness»
- Nach Absetzen einer Thyroxintherapie bei euthyreoten Patienten
- Transiente subklinische Hypothyreose nach subakuter «silent» oder postpartum Thyreoiditis

Ursachen einer TSH-Erhöhung ohne Vorliegen einer subklinischen Hypothyreose

- Laboranalytische Probleme (Assayvariabilität, ZSH-Isoformen, heterophile Antikörper)
- Ältere Patienten mit geringgradig erhöhten TSH-Werten
- Adipositas
- Isolierte hypophysäre Schilddrüsenhormonresistenz
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Unbehandelte Nebenniereninsuffizienz
- TSH-produzierende Hypophysentumoren
- TSH-Werte ausserhalb des Referenzbereichs, der maximal 97,5 Prozent der Gesunden umfasst, ohne Krankheitswert

(nach [12])

bei Frauen deutlich mehr gefährdet sind als Männer (17).

- Besteht eine langjährige Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen, sollte die Indikation nicht zuletzt mit Eintreten der Peri- und Postmenopause oder bei Männern über 60 Jahre erneut überprüft werden. Besteht eine gesicherte Indikation zur Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen – zum Beispiel Zustand nach Thyreoidektomie oder permanente manifeste Hypothyreose –, sollte darüber nachgedacht werden, mit zunehmendem Alter den angestrebten TSH-Zielwert langsam anzuhähen, wenn keine anderen Gründe wie ein Schilddrüsenkarzinom dagegensprechen. Für Menschen älter als 70 Jahre empfehlen aktuelle Leitlinien ein Ziel-TSH unter Substitution von 4 bis 6 mU/l (18).

Subklinische Hypothyreose

Unter einer subklinischen Hypothyreose versteht man eine Erhöhung der TSH-Konzentration mit normwertigen peripheren Hormonwerten (fT₃, fT₄), bei der manifesten Hypothyreose sind die peripheren Hormonkonzentrationen erniedrigt. Bei etwa 75 Prozent der Patienten mit subklinischer Hypothyreose liegt nur eine milde Form mit einer TSH-Erhöhung bis maximal 10 mU/l vor (1). Die Definition einer klinisch relevanten subklinischen Hypothyreose ist im Gegensatz zur laborchemischen deutlich schwieriger und häufig kontrovers. Von besonderer Bedeutung ist daher die Abgrenzung permanenter subklinischer Hypothyreosen von passageren Formen (Tabelle).

Die Symptome einer subklinischen Hypothyreose sind jedoch weder sensitiv noch spezifisch und zeigen grosse Überlappungen mit Beschwerden von Patienten mit normalen Schilddrüsenwerten. Klinisch unspezifische Symptome, wie Gewichtszunahme, trockene Haut, Obstipation, Stimmungsschwankungen, verminderte Leistungsfähigkeit, Haarausfall und so weiter, sollten daher nicht vorschnell auf nur geringgradig erhöhte TSH-Werte zurückgeführt werden, da sie vielfältige andere Ursachen haben können.

Bei Menschen über 65 Jahre konnte in mehreren Studien kein Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hypothyreose und kognitiven Defiziten, Angststörungen oder Depressionen nachge-

wiesen werden (19, 20, 2). Zahlreiche Studien haben in der Vergangenheit eine Assoziation von subklinischer Hypothyreose und Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren nachgewiesen. Bei subklinischer Hypothyreose finden sich gehäuft diastolische Relaxationsstörungen, systolische Dysfunktionen, verminderte Gefässrelaxation sowie vermehrte Gefässsteifigkeit (21–23). Auch ist eine Erhöhung des LDL-Cholesterins nachweisbar (24).

Die klinische Bedeutung dieser Surrogatparameter wurde in der Vergangenheit jedoch insbesondere für ältere Menschen mutmasslich überschätzt (25). So war das Zehn-Jahres-Risiko für eine koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder kardiovaskuläres Versterben bei Patienten älter als 65 Jahre mit persistierender subklinischer Hypothyreose nicht erhöht (26). Auch in der Gruppe der 70- bis 82-Jährigen mit persistierender subklinischer Hypothyreose zeigte sich in einer Studie kein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (27). Bei durchschnittlich 85-Jährigen mit persistierender subklinischer Hypothyreose war über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren die Gesamt mortalität im Vergleich zu Euthyreoten nicht erhöht, auch nicht in der Gruppe der TPO-Antikörper-positiven Patienten (13). Vielmehr waren höhere fT₄-Werte innerhalb des Referenzbereiches mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ein Ergebnis, das in weiteren Studien reproduziert wurde (28, 29). Gering erhöhte TSH-Werte scheinen daher eher mit einem längeren als mit einem verkürzten Leben einherzugehen (14, 30).

Wann behandeln?

Ein wichtiger Aspekt bei der Indikationsstellung zur Behandlung subklinischer Hypothyreosen ist die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz zur manifesten Hypothyreose. Auch diese wurde in der Vergangenheit mutmasslich nicht zuletzt bei älteren Menschen oder positiven Autoantikörpern überschätzt. Eine grosse, über vier Jahre angelegte prospektive Studie bei fast 4000 Patienten, die älter als 65 Jahre waren, zeigte nur eine sehr geringe Gefahr des Fortschreitens einer subklinischen hin zu einer manifesten Hypothyreose (31). Zu beachten ist zudem, dass die Rate einer spontanen Normalisierung des TSH bei zuvor beste-

hender subklinischer Hypothyreose insbesondere bei Frauen hoch ist (32).

Auch die exzessive alimentäre Aufnahme von Jod kann statistisch die Wahrscheinlichkeit einer Progredienz einer subklinischen zur manifesten Hypothyreose erhöhen, insbesondere bei Vorliegen von Schilddrüsenautoantikörpern (33). Die Einnahme von Jodid-Tabletten ist daher bei diesen Patienten nicht sinnvoll. Eine normale alimentäre Jodzufuhr ist jedoch unproblematisch (34), und ärztliche Empfehlungen an den Patienten – wie sie gelegentlich zu hören sind –, er dürfe kein Jodsalz verwenden und auch sonst nur jodarme Nahrungsmittel zu sich nehmen, sind unwissenschaftlich und führen in die Irre.

In Anbetracht der aktuellen Datenlage ist die Indikation zur Therapie einer subklinischen Hypothyreose mit Thyroxin vor allem bei älteren Menschen primär in der Besserung vermeintlich hypothyreoseassoziierter Symptome zu sehen. Eine Verbesserung klinischer Symptome wie Stimmung, Kognition oder vegetativer Symptome ist durch eine Therapie mit L-Thyroxin jedoch nicht zu erwarten, wenn der TSH-Ausgangswert < 10 mU/l betragen hatte (35, 36).

Zu beachten ist zudem immer, dass die Einleitung einer Thyroxintherapie zur Übertherapie und zu Gefahren für den Patienten führen kann. Eine aktuelle Studie zeigte, dass bei 35 Prozent der Patienten, denen L-Thyroxin verschrieben worden war und die einen TSH-Wert zwischen 4 und 10 mU/l hatten, nur eine einzige TSH-Messung mit einem Wert ausserhalb des Referenzbereichs vorlag. Nach 5 Jahren Thyroxintherapie hatten jedoch mehr als 10 Prozent der Behandelten niedrige TSH-Werte (< 0,5 mU/l) und bei fast 6 Prozent waren sie supprimiert (< 0,1 mU/l) (37).

Die Indikation zur Thyroxintherapie aufgrund einer subklinischen Hypothyreose sollte also nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Bei der Therapie mit L-Thyroxin sollte Folgendes beachtet werden [38]:

- Orales L-Thyroxin ist die Behandlung der Wahl. Es gibt für diese Indikation bisher keine konklusive Evidenz für den Einsatz von Liothyronin (T₃) oder Kombinationspräparaten aus L-Thyroxin und Liothyronin.
- Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder älteren Menschen sollte mit einer geringen Dosis

von L-Thyroxin begonnen werden, zum Beispiel 25 oder 50 µg täglich.

- L-Thyroxin sollte auf leeren Magen eingenommen werden, entweder morgens 1 Stunde vor dem Essen oder vor dem Schlafengehen 2 Stunden oder mehr nach dem letzten Essen.
- Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die eine Interaktion verursachen können (insb. Kalzium und Eisensalze, Protonenpumpenhemmer etc.), sollte vermieden werden oder die Einnahme 4 Stunden oder mehr nach L-Thyroxin-Einnahme erfolgen.
- Das Serum-TSH sollte 2 Monate nach Beginn der L-Thyroxin-Therapie beziehungsweise Dosisanpassungen kontrolliert werden.
- Bei Patienten mit leichter subklinischer Hypothyreose (Serum-TSH < 10 mU/l), bei denen aufgrund klinischer Symptome eine Therapie mit L-Thyroxin begonnen wurde, sollte das Ansprechen auf die Behandlung nach 3 oder 4 Monaten mit einem Serum-TSH im Referenzbereich überprüft werden. Falls keine eindeutige Verbesserung nachweisbar ist, sollte die L-Thyroxin-Therapie im Allgemeinen gestoppt werden. **X**

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 3/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (4): 526–534. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695693. Accessed December 30, 2014.
- 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 (1): 55–68. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7641412. Accessed December 11, 2014.
- van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SWJ: Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (12): 6403–6409. doi:10.1210/jc.2005-0872.
- Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR: 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 (4): 1342–1345. doi:10.1210/jc.2008-1696.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al.: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1573–1575. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10847249. Accessed January 5, 2015.
- Surks MI, Goswami G, Daniels GH: The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5489–5496. doi:10.1210/jc.2005-0170.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B et al.: Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (5): 633–637. doi:10.1530/eje.1.02136.
- Wartofsky L, Dickey RA: The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5483–5488. doi:10.1210/jc.2005-0455.
- Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL et al.: Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T₄ Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* 2015; 25 (8): 954–961. doi:10.1089/thy.2014.0589.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P: Narrow individual variations in serum T₄ and T₃ in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1068–1072. doi:10.1210/jcem.87.3.8165.
- Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 496–502. doi:10.1210/jc.2009-1845.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379 (9821): 1142–1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Bůzková P, Hirsch C, Cappola AR: Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (11): 3944–3950. doi:10.1210/jc.2012-2481.
- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I: Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1251–1254. doi:10.1210/jc.2008-2325.
- Surks MI, Hollowell JG: Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4575–4582. doi:10.1210/jc.2007-1499.
- Somwaru LL, Arnold AM, Cappola AR: Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66 (7): 809–814. doi:10.1093/gerona/glo63.
- Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM: Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid* 2015; 25 (9): 979–986. doi:10.1089/thy.2015.0180.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al.: Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24 (12): 1670–1751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
- de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM et al.: Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (4): 545–554. doi:10.1530/EJE-11-0430.
- Roberts LM, Pattison H, Roalfe A et al.: Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145 (8): 573–581. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043339. Accessed January 5, 2015.
- Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML: Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (11): 1327–1330. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767425. Accessed January 5, 2015.
- Biondi B: Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17 (7): 625–630. doi:10.1089/thy.2007.0158.
- Owen PJD, Sabit R, Lazarus JH: Thyroid disease and vascular function. *Thyroid*. 2007; 17 (6): 519–524. doi:10.1089/thy.2007.0051.
- Cappola AR, Ladenson PW: Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2438–2444. doi:10.1210/jc.2003-030398.
- Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F: Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2256–2266. doi:10.1210/jc.2012-3818.
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR: Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (2): 533–540. doi:10.1210/jc.2012-2180.
- Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RGJ et al.: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (3): 852–861. doi:10.1210/jc.2011-1978.
- Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ et al.: Higher free thyroxine levels are associated with all-cause mortality in euthyroid older men: the Health In Men Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169 (4): 401–408. doi:10.1530/EJE-13-0306.
- Collet T-H, Bauer DC, Cappola AR et al.: Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (9): 3353–3362. doi:10.1210/jc.2014-1250.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ: Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292 (21): 2591–2599. doi:10.1001/jama.292.21.2591.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR: The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (6): 1962–1969. doi:10.1210/jc.2011-3047.
- Díez JJ, Iglesias P, Burman KD: Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4124–4127. doi:10.1210/jc.2005-0375.
- Li Y, Teng D, Shan Z et al.: Antithyropoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (5): 1751–1757. doi:10.1210/jc.2007-2368.
- Bundesinstitut für Risikobewertung: Fragen und Antworten zur Jodversorgung und zur Jodmangelvorsorge. 2012. www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zur-jodversorgung-und-zur-jodmangelvorsorge.pdf.
- Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN: Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane database Syst Rev* 2007; (3): CD003419. doi:10.1002/14651858.CD003419.pub2.
- 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 (Bassel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4860–4866. doi:10.1210/jcem.86.10.7973.
- Taylor PN, Iqbal A, Minassian C et al.: Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (1): 32–39. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11312.
- Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH et al.: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2 (4): 215–228. doi:10.1159/000356507.