

# Subklinische Schilddrüsenerkrankungen

## Wann danach suchen, wann behandeln?

Leichtgradige Störungen der Schilddrüsenfunktion sind häufig. Ihre Bedeutung ist sowohl bei Über- als auch Unterfunktion ungewiss, weshalb auch der Einsatz diagnostischer Suchtests sowie mögliche Therapien kontrovers diskutiert werden.

### LANCET

Der Ausdruck «subklinisch» meint das Vorliegen einer Erkrankung ohne offensichtliche Symptome. Dies kann ein frühes Krankheitsstadium bedeuten – muss es aber nicht. Für subklinische Schilddrüsenerkrankungen beruht die Definition auf biochemischen Messwerten. Bei der subklinischen Hyperthyreose ist die Serumkonzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) tief oder nicht messbar, aber das freie Thyroxin (T4) und die Trijodthyronin-(T3-)Konzentrationen sind normal. Bei der subklinischen Hypothyreose sind hingegen die TSH-Werte erhöht und die T4/T3-Konzentrationen im Normbereich. Sind die Spiegel von freiem T4 oder T3 ausserhalb des Normbereichs, handelt es sich um eine klinische Schilddrüsenfunktionsstörung. Basis dieser biochemischen Diagnostik ist die aussergewöhnliche

Empfindlichkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, wobei der Sollwert für die Rückkopplungsschleife zwischen T4 und TSH weitgehend genetisch individuell eingestellt ist.

### Subklinische Hyperthyreose

Hier ist zwischen exogener Verursachung (beabsichtigte und unabsichtliche Hormontherapie) und endogenen Ursachen (*Kasten 1*) zu unterscheiden. Eine exogen verursachte subklinische Hyperthyreose ist angesichts verbreiteter Therapien mit Schilddrüsenhormon häufiger. So sollen 20 bis 40 Prozent der Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, ein tiefes TSH haben. Diese Form der subklinischen Hyperthyreose lässt sich durch Anpassung der Levothyroxindosis beheben.

Der US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) hat gezeigt, dass 0,7 Prozent der Bevölkerung einen sehr tiefen ( $< 0,1$  mU/l) TSH-Wert aufwiesen und 1,8 Prozent ein TSH  $< 0,4$  mU/l. In einer anderen bevölkerungsbasierten Untersuchung hatten 0,6 Prozent eine subklinische Hyperthyreose, wobei bei 75 Prozent die TSH-Konzentrationen zwischen 0,1 und 0,4 mU/l lagen, beim Rest darunter. Die Häufigkeit der subklinischen Hyperthyreose nimmt mit dem Alter zu, besonders bei Frauen. Deutlich höher sind die Raten in Ländern mit schlechter Jodversorgung.

Definitionsgemäss lässt sich die Diagnose stellen, wenn der TSH-Spiegel unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs liegt und freies T4 sowie T3 normal sind. Gelegentlich fallen auch Individuen in diese Kategorie, wenn das Gesamt-T3 normal, aber das freie T3 erhöht ist. Nicht alle Individuen mit tiefem TSH sind jedoch hyperthyreot, wegen der genetisch bedingten Einstellung der endokrinen Achse. Manche gesunde Zigarettenraucher zeigen ebenfalls tiefe TSH-Werte. Tiefes TSH tritt auch am Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels aufgrund der strukturellen Homologie von humanem Choriongonadotropin (HCG) und TSH auf.

Tiefe TSH-Konzentrationen sind oft vorübergehend, wie Langzeituntersuchungen ergaben. Andererseits kann es auch zur Progression hin zur manifesten Hyperthyreose kommen. Ein Verschwinden der TSH-Unterdrückung ist eher bei M. Basedow zu erwarten, eine Progression der Erkrankung eher bei solitären autonomen Adenomen oder Knotenstruma.

Bei jungen Patienten ist der M. Basedow die häufigste Ursache einer subklinischen Hyperthyreose, bei älteren sind es Knotenstruma und solitäre toxische Adenome. Eine vorübergehende oder persistierende subklinische Schilddrüsenfunk-

## Merksätze

- ❖ Experten sind sich nicht einig, ob sich ein Screening zur Diagnose subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen lohnt, da keine grossen bevölkerungsbasierten, randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, die einen Nutzen der Intervention für die Patienten belegen.
- ❖ Die Datenlage ist aber ausreichend, um eine Therapie zu empfehlen bei Individuen über 65 Jahre mit subklinischer Hyperthyreose und Serum-TSH  $< 0,1$  mU/l sowie bei Individuen mit subklinischer Hypothyreose und einem Serum-TSH von 10 mU/l oder mehr.
- ❖ Eine Substitution kann auch empfohlen werden für Schwangere mit Serum-TSH-Werten oberhalb der Referenzgrenze für Schwangerschaft.
- ❖ Für die meisten Patienten mit nur leicht tiefen oder leicht erhöhten TSH-Konzentrationen (0,1–0,5 mU/l bzw. 5,0–10,0 mU/l) können keine eindeutigen Empfehlungen gemacht werden.

**Kasten 1:****Klassifikation der subklinischen Hyperthyreose und anderer Zustände mit tiefem TSH****Ursachen für eine persistierende subklinische Hyperthyreose:**

- ❖ exogen: iatrogen (absichtlich oder unbeabsichtigt)
- ❖ endogen: toxische Knotenstruma; solitärer autonomer Knoten; M. Basedow

**Ursachen für eine vorübergehende subklinische Hyperthyreose:**

- ❖ Behandlung einer symptomatischen Hyperthyreose mit Thyreostatika oder Radiojod
- ❖ im Verlauf verschiedener Formen von Thyreoiditiden (subakute Thyreoiditis DeQuervain, stumme Thyreoiditis, z.B. post partum; Amiodaron-induzierte Thyreoiditis)

**Ursachen für tiefes TSH, die keiner subklinischen Hyperthyreose entsprechen:**

- ❖ Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels
- ❖ schwere Erkrankung ausserhalb der Schilddrüse und Therapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden oder Dopamin
- ❖ gelegentlich bei alten Menschen ohne offensichtliche Schilddrüsenerkrankung
- ❖ gelegentlich bei Schwarzen (Ausdruck rassischer Unterschiede in der Verteilung der TSH-Konzentrationen in der Allgemeinbevölkerung)
- ❖ gelegentlich bei Rauchern
- ❖ Individuen mit statistischem Ausreisser einer für sie normalen TSH-Konzentration (ausserhalb des Referenzbereichs, der nur 95,0–97,5% der Allgemeinbevölkerung umfasst)

tionsstörung ist oft bei Patienten mit Hyperthyreose nach medikamentöser oder Radiojodbehandlung zu beobachten und tritt auch im Rahmen verschiedener Thyreoiditiden auf. T3 hat umfassende Wirkungen auf die kardiale Schrittmacherfunktion, die glatte Gefässmuskulatur und die Myokardkontraktibilität. Bei manifester Hyperthyreose führt dies zu den bekannten kardiovaskulären Veränderungen und einer Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Wieweit dies auch auf subklinische Hyperthyreosen zutrifft, bleibt anhand widersprüchlicher Studien unklar. In Querschnittuntersuchungen bei älteren hospitalisierten Patienten und in prospektiven Studien wurde bei Individuen mit subklinischer Hyperthyreose übereinstimmend eine deutliche Erhöhung des Risikos für Vorhofflimmern gefunden. Wiederum widersprüchlich sind hingegen die Studienergebnisse zur Frage, ob eine subklinische Hyperthyreose mit einer Erhöhung der kardiovaskulären oder der Gesamtmortalität einhergeht. Unsicher ist ferner, ob die bei manifester Hyperthyreose zu beobachtende Osteoporosegefährdung auch schon bei subklinischer Schilddrüsenüberfunktion gegeben ist.

Patienten in jüngerem oder mittlerem Alter können bei subklinischer Hyperthyreose Palpitationen, Hitzeintoleranz und Angstzustände zeigen, die zu einer Verminderung von Lebensqualitätsscores führt. Bei bevölkerungsbasierten Kohorten wurden hingegen keine Symptome oder Veränderungen von Gemütslage oder Kognition gefunden.

Obwohl die subklinische Hyperthyreose als häufiges und wichtiges Problem gesehen wird, gibt es nur wenige prospektive randomisierte, kontrollierte Behandlungsstudien. Unkontrollierte kleine Studien sprechen von Rückbildungen verschiedener kardiovaskulärer Messparameter (Herzfrequenz, -output, Ventrikelmasse, system. Gefässwiderstand) unter Therapie. Zwei prospektive Studien sahen bei postmenopausalen Frauen mit subklinischer Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie eine Stabilisierung oder leichte Besserung bei der Knochenmineraldichte.

**Subklinische Hypothyreose**

Die meisten Experten betrachten die subklinische Hypothyreose als frühes, leicht ausgeprägtes Schilddrüsenversagen. Sie treffen die Unterscheidung zwischen leichter (Serum-TSH zwischen 4,5 und 9 mU/l) und schwerer (TSH  $\geq$  10 mU/l) subklinischer Hypothyreose. Sowohl Definition wie klinische Bedeutung leiden jedoch an den Kontroversen um die korrekte obere Grenze des TSH-Referenzbereichs.

Auch bei der subklinischen Hypothyreose kommt ein Spektrum von Ursachen in Betracht (*Kasten 2*).

In Ländern mit ausreichender Jodversorgung ist die subklinische Hypothyreose häufiger, und eine Jodsupplementation könnte die Inzidenz erhöhen. In der erwachsenen Bevölkerung tritt eine subklinische Hypothyreose bei 4 bis 20 Prozent auf. Diese grosse Schwankungsbreite beruht auf Unterschieden in der Alters- und Geschlechtsverteilung, beim Body-Mass-Index, der ethnischen Zusammensetzung, der Jodzufuhr sowie der TSH-Grenzwerte.

Bei der Diagnose können Hinweise auf eine familiäre Belastung mit Autoimmunthyreoiditiden sowie mit anderen endokrinen oder systemischen Autoimmunerkrankungen Fingerzeige geben. Im Ultraschall der Schilddrüse können ein typisches Muster von hypoechoenen und heterogenen Veränderungen und eine gesteigerte Durchblutung als Hinweis auf eine Autoimmunthyreoiditis darstellbar sein. Hohe anti-thyreoidale Antikörpertiter gehen mit persistierend erhöhten TSH-Konzentrationen einher. Differenzialdiagnostisch muss die subklinische Hypothyreose von anderen Ursachen für eine TSH-Erhöhung abgegrenzt werden (*Kasten 2*). Bei übergewichtigen und adipösen Individuen ist oft eine leichte TSH-Erhöhung zusammen mit Serumkonzentrationen des freien T3 an der oberen Normgrenze zu beobachten. Diese Veränderungen sind auf Gewichtsabnahme hin reversibel. Selbst wenn sie offenbar häufiger reversibel ist als zuvor angenommen, ist eine subklinische Hypothyreose gewöhnlich progressiv. Weibliches Geschlecht, TSH > 10 mU/l und Nachweis von Thyreoperoxidase-Antikörpern (Anti-TPO) sind mit einem erhöhten Risiko für den Übergang in eine manifeste Hypothyreose assoziiert.

Die Symptome einer Hypothyreose sind weder sensitiv noch spezifisch. Zudem spielt die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Thyroxinmangel eine Rolle. Dieser ist am wahrscheinlichsten bei Patienten, die über viele oder neu aufgetretene Symptome klagen. Auch bei der subklinischen Hypothyreose sind die Forschungsergebnisse zu Auswirkungen auf Lebensqualität, Angst, depressive Symptome, kognitive Funktion und Gedächtnis durchaus widersprüchlich. Bei älteren Menschen scheint eine subklinische Hypothyreose weniger symptomatisch zu verlaufen.

**Kasten 2:****Klassifikation der subklinischen Hypothyreose und Unterscheidung von Zuständen mit erhöhtem TSH anderer Ursachen****Ursachen für eine persistierende subklinische Hypothyreose:**

- ❖ chronische Autoimmunthyreoiditis
- ❖ partielle Thyreoidektomie
- ❖ Radiojodbehandlung bei Hyperthyreose
- ❖ externe Bestrahlung im Halsbereich bei Hodgkin-Lymphom, Leukämie, aplastischer Anämie, Hirntumoren oder Knochenmarkstransplantation
- ❖ infiltrative Erkrankungen der Schilddrüse (Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose, Riedel-Thyreoiditis)
- ❖ anhaltender TSH-Anstieg nach einer Episode von subakuter Thyreoiditis, Post-partum-Thyreoiditis oder stummer (schmerzloser) Thyreoiditis
- ❖ Medikamente mit Störung der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis (Jod und jodhaltige wie Amiodaron, Kontrastmittel, Lithium, Interferon-alpha, Kinasehemmer)
- ❖ inadäquate Levothyroxin-Substitutionstherapie bei symptomatischer Hypothyreose (inadäquate Dosierung oder erhöhter Bedarf an Levothyroxin, z.B. bei Gewichtszunahme oder in der SS, oder mangelnde Adhärenz); Medikamenteninteraktionen; Malabsorption
- ❖ Schilddrüsenentwicklungsstörung
- ❖ Jodmangel

**Ursachen für physiologische oder vorübergehende Anstiege des Serum-TSH:**

- ❖ zirkadiane Schwankungen (nächtlicher Anstieg, Höchstkonzentration am Morgen)
- ❖ Erholungsphase nach Nichtschilddrüsenerkrankung
- ❖ nach Absetzen einer Levothyroxinbehandlung bei Patienten in Euthyreose
- ❖ vorübergehende subklinische Hypothyreose nach subakuter, stummer oder Post-partum-Thyreoiditis

**Ursachen für erhöhtes TSH, die keiner subklinischen Hypothyreose entsprechen:**

- ❖ Laboranalysefehler
- ❖ ältere Patienten mit geringen TSH-Anstiegen
- ❖ Adipositas
- ❖ TSH-sezernierendes Hypophysenadenom
- ❖ isolierte Hypophysenresistenz gegenüber Thyroxin
- ❖ TSH mit verminderter biologischer Aktivität
- ❖ eingeschränkte Nierenfunktion
- ❖ unbehandelte Nebenniereninsuffizienz
- ❖ Individuen mit statistischem Ausreisser einer für sie normalen TSH-Konzentration (ausserhalb des Referenzbereichs, der nur 95,0–97,5% der Allgemeinbevölkerung umfasst)

Manche Herz-Kreislauf-Funktionen können auch durch eine subklinische Hypothyreose negativ beeinflusst werden. Für die Entscheidung zur Therapie ist das Vorliegen mehrerer wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktoren von Bedeutung. Dazu gehören diastolische Hypertonie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Gewichtszunahme und isolierte dia-

stolische Dysfunktion. Hier ist jedoch anzumerken, dass die bei der manifesten Schilddrüsenunterfunktion etablierte Assoziation mit ungünstigen Lipidveränderungen (v.a. Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin) für die subklinische Hypothyreose kontrovers diskutiert wird. Auch die Assoziation mit einer erhöhten kardiovaskulären oder Gesamtmortalität blieb in prospektiven Studien widersprüchlich. Eine Metaanalyse fand, dass das Risiko für koronare Herzkrankheit mit der Ausprägung des Thyroxinmangels zunahm. Ähnliches scheint für das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu gelten.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter kann eine subklinische Hypothyreose zu einem höheren Risiko für Aborte, Plazentaablösung und Frühgeburten führen. Schwangerschaftsassozierte Hypertonie und niedriges Geburtsgewicht wurden bei Schwangeren mit subklinischer Hyperthyreose in 15 Prozent beobachtet. Mütterliches Thyroxin ist für die Entwicklung und Reifung des fetalen Hirns essenziell, da die fetale Schilddrüse erst etwa ab der 13. Woche selbst Thyroxin produziert. Unklar ist, ob die Auswirkungen von nicht diagnostizierten oder unzureichend behandelten subklinischen Hypothyreosen auf die Hirnentwicklung mit dem Thyroxinmangel per se oder mit den geburtshilflichen Komplikationen zu tun haben.

**Hormonersatzbehandlung**

Verschiedene plazebokontrollierte Studien haben die Effekte einer Ersatzbehandlung mit Levothyroxin (Eltroxin®-LF, Euthyrox®, Tirosint®) auf die Symptomatik bei subklinischer Hypothyreose untersucht. Vergleiche sind aber wegen Unterschieden im Studiendesign schwierig. Zudem wurde nicht in allen Studien eine Euthyreose erreicht, dies vor allem, wenn fixe Levothyroxindosen eingesetzt wurden. Im Allgemeinen sind aber durch die Levothyroxinsubstitution keine Verbesserungen bei Gemütslage, Kognition und anderen Symptomen zu erwarten, wenn die initiale Serum-TSH-Konzentration nicht über 10 mU/l liegt.

Mehrere doppelblinde, plazebokontrollierte Studien stimmen darin überein, dass eine Levothyroxinsubstitution bei subklinischer Hypothyreose die systolische und diastolische Herzfunktion verbessert und die Endothelfunktion und die Karotisintimadicke günstig beeinflusst. In je einer Studie führte der Schilddrüsenhormonersatz zu weniger Herzinsuffizienzereignissen respektive zu einer geringeren Gesamtmortalität. Studien zur Auswirkung der Levothyroxinsubstitution bei subklinischer Hypothyreose auf die Blutfette haben unterschiedliche Ergebnisse gebracht. Die Effekte scheinen proportional zum Ausmass der initialen TSH-Erhöhung und der Ausgangshöhe der Cholesterinwerte auszufallen.

Fehl- und Frühgeburten sind bei adäquat substituierten Frauen mit subklinischer Hypothyreose viel seltener als bei nicht adäquat Behandelten. Die *Abbildung* gibt einen Algorithmus zum Vorgehen bei der Levothyroxintherapie der subklinischen Hypothyreose.

**Streitpunkt Screening**

Ein bevölkerungsweites Screening auf subklinische Hypothyreose wird kontrovers diskutiert, weil Behandlungsvorteile bei in Screeningsprogrammen diagnostizierten Individuen bis heute nicht belegt sind. Entsprechend haben

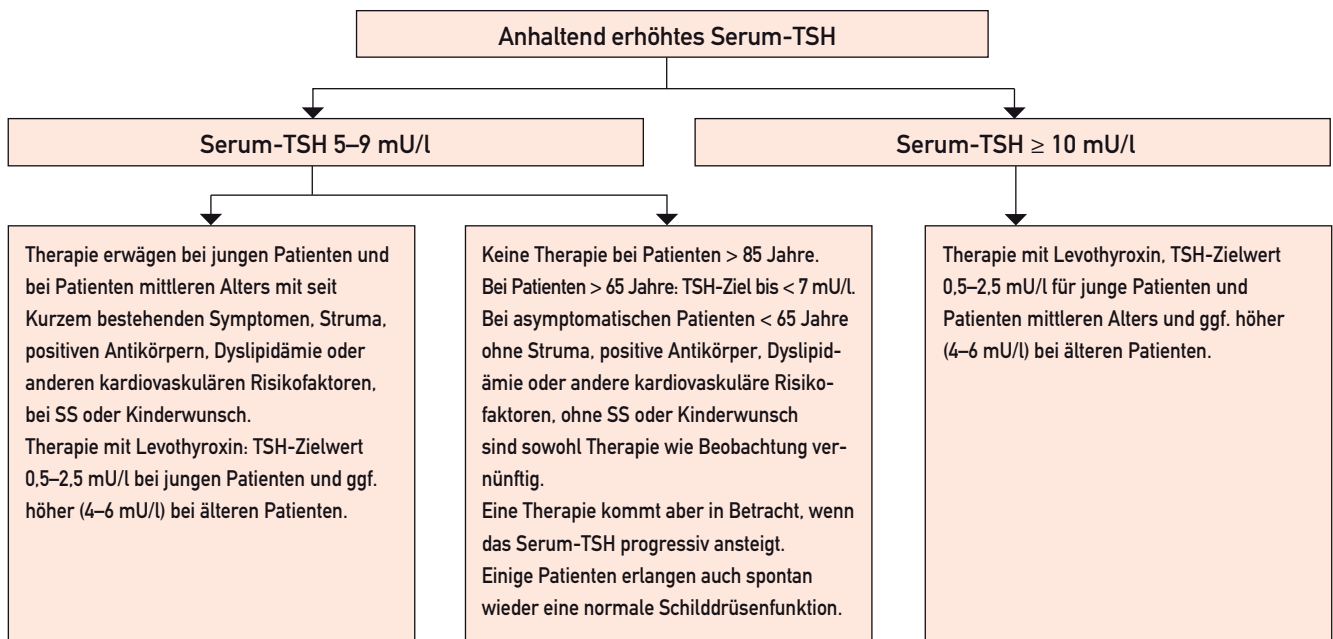


Abbildung: Algorithmus zur Behandlung bei subklinischer Hypothyreose

verschiedene Endokrinologengesellschaften und Expertengremien in den USA und Europa durchaus widersprüchliche Empfehlungen abgegeben. Mehrheitlich wird aufgrund der Datenlage ein Screening jedoch abgelehnt oder kritisch gesehen. Am ehesten ist ein gezieltes Screening bei Frauen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft sinnvoll.

**Schlussfolgerungen**

«Subklinische Schilddrüsenenerkrankungen sind ein häufiges klinisches Problem. Da die meisten Patienten asymptomatisch sind, wird nur ein Screening die Störung aufdecken. Dennoch stimmen die Experten nicht überein, ob sich ein Screening zur Diagnose lohnt, da keine grossen, bevölkerungsbasierten randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, die einen Nutzen der Intervention für die Patienten belegen», resümieren die Autoren. Die Datenlage sei aber ausreichend, um eine Therapie zu empfehlen bei Individuen

über 65 Jahre mit subklinischer Hyperthyreose und Serum-TSH < 0,1 mU/l sowie bei Individuen mit subklinischer Hypothyreose und einem Serum-TSH von 10 mU/l oder mehr. Eine Substitution kann auch empfohlen werden für Schwangere mit Serum-TSH-Werten oberhalb der Referenzgrenze für Schwangerschaft. Für die meisten Patienten mit nur leicht tiefen oder leicht erhöhten TSH-Konzentrationen (0,1-0,5 mU/l bzw. 5,0-10,0 mU/l) können keine eindeutigen Empfehlungen gemacht werden. Hier muss individuell und mit Augemass entschieden werden. ❖

**Halid Bas**

David S Cooper, Bernadette Biondi: Subclinical thyroid disease. Lancet Published Online January 23, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren Vortragstätigkeit für Merck Serono.