

Schilddrüsenunterfunktion

Wenn die Levothyroxintherapie nicht genügt

Nicht alle Patienten mit einer Hypothyreose profitieren gleichermassen von einer Therapie mit Levothyroxin. Manche von ihnen fühlen sich trotzdem nicht gut. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen und einen Lösungsansatz lieferte Prof. Peter Kopp, Médecin chef, Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, am virtuellen FOSPED-Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie.

Rund um die Schilddrüse gibt es viele kontrovers diskutierte Fragen. Eine davon betrifft die Behandlung der Hypothyreose.

Gemäss den aktuellen Guidelines bleibt Levothyroxin (T4) die Standardmedikation mit dem Ziel, in der Regel das TSH (Thyreotropin) auf zirka 1 mU/l (Referenzbereich: 0,4–4,5 mU/l) zu normalisieren. Für ältere Personen sind Werte über dem Referenzbereich ebenfalls akzeptabel. Bei ansonsten gesunden Personen unter 50 Jahren liegt die Anfangsdosis bei kompletter Supplementierung bei etwa 1,6 µg/kg/Tag, bei über 50-Jährigen bei guter Gesundheit beträgt sie 50 µg/Tag. Mit der Zeit kann die Dosis bei Bedarf um 25 µg gesteigert werden. Bei Patienten mit einer Herzerkrankung sollte langsam und mit tiefer Dosis begonnen werden.

Kein Therapieerfolg trotz Behandlung

Dennoch gibt es Patienten, die sich trotz der Einnahme von T4 und eines TSH-Werts von zirka 1 mU/l und eines freien T4 (fT4) im oberen Referenzbereich (Norm: 12–22 pmol/l) dennoch nicht wohlfühlen. Kann hier eine Kombination mit T3 (Triiodthyronin) mehr ausrichten?

Bei einer Onlinebefragung mit über 12 000 Patienten mit Hypothyreose betrug die Rate von vermindertem psychologischen Wohlbefinden und Depression trotz T4-Behandlung und normaler TSH-Werte 5 bis 10 Prozent. Die Autoren mutmassen, dass die persistierenden Symptome entweder auf

nicht schilddrüsenabhängige Faktoren, unentdeckte Autoimmunerkrankungen oder auf die unvollständige Umwandlung von T4 in T3 in gewissen Zielgeweben zurückgehen (1). Damit bei beispielsweise vollständig athyreoten Patienten der TSH-Wert auf normalem Level bleibt, sei es notwendig, den T4-Spiegel durch Supplementierung auf höherem Niveau zu halten, so Kopp. Trotzdem erreichen die T3-Werte nur tiefere Spiegel (2, 3). Warum das so ist, ist nicht vollständig klar. Doch es gibt einen möglichen Erklärungsansatz:

Auf zellulärer Ebene sorgen Deiodinasen (DIO) für die Homöostase der Schilddrüsenhormone; DIO-1 und -2 katalysieren die Umwandlung von T4 in T3, DIO-3 inaktiviert T4 zu Reverse-T3 (rT3). Verschiedene Polymorphismen im DIO-2-Gen können zu einer veränderten Aktivität des Enzyms führen, was bei Patienten mit einem DIO-2-Threonin-92-Alanin-Polymorphismus tiefere T3-Spiegel zur Folge hat (4). Diese Patienten scheinen von einer Kombination mit T3 zu profitieren; im Weiteren wurde dieser Polymorphismus auch mit verschiedenen Erkrankungen wie beispielsweise Hypertonie, Osteoporose (gesteigerter Knochen-Turnover), Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, bipolaren Störungen, mentaler Retardierung und Arthrose assoziiert (5).

Ob die Patienten von einer Kombination von T4/T3 profitieren beziehungsweise ob sie diese einer Behandlung mit T4 vorziehen, untersuchte ein systematischer Review mit Metaanalyse mit Einschluss von 7 randomisierten, kontrollierten Studien mit gesamthaft 348 hypothyreoten Patienten. Das Resultat ist leider nicht konklusiv: Etwa die Hälfte der Teilnehmenden bevorzugte die Kombinationstherapie, die andere Hälfte die Monotherapie, und der Unterschied war nicht signifikant (6).

Für eine Kombinationstherapie könne jedoch die Tatsache sprechen, dass T3 in einer kleinen Untersuchung zu Gewichtsverlust und zu einer Senkung des Totalcholesterins, des LDL-Cholesterins und des Apolipoproteins geführt habe, während andere Parameter wie HDL-Cholesterin, Herzfrequenz, Blutdruck, Leistungstoleranz und Insulinsensitivität unverändert geblieben seien (7), so Kopp. Eine Routinebehandlung mit der Kombination wird von den Guidelines aufgrund ungenügender Evidenz derzeit nicht empfohlen (8). Laut Kopp kann aber bei Patienten, die sich mit T4 nicht gut fühlen, ein Therapieversuch mit einer T4/T3-Kombination unternommen werden (8).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Bei hypothyreoten Patienten unter einer T4-Behandlung können dennoch ein vermindertes psychisches Wohlbefinden und Depression auftreten.
- ▶ Ein Therapieversuch mit einer T4/T3-Kombination kann bei diesen Patienten unternommen werden.
- ▶ Bei einer subklinischen Hypothyreose ist eine Therapie bei TSH-Werten > 10 mU/l angezeigt, bei Werten < 10 mU/l orientiert sich die Therapieentscheidung am kardiovaskulären Risiko und am Alter.

Subklinische Hypothyreose: Wann behandeln?

Ob sich bei einer subklinischen Hypothyreose eine Behandlung aufdrängt, ist nicht immer klar. Laut Kopp empfehlen die meisten Experten und Fachgesellschaften aufgrund der Evidenz eine Therapie bei TSH-Werten > 10 mU/l. Bei Personen mit mässig erhöhten TSH-Konzentrationen zwischen 4,5 und 10 mU/l ist eine Therapie umstritten. Dagegen besteht Einigkeit, dass die TSH-Werte 1- bis 2-mal pro Jahr kontrolliert werden sollten (8–10). Was also tun? Kopp's Empfehlung lautet: «Behandeln Sie den Patienten und nicht nur seine TSH-Werte.» Das bedeutet auch, Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schwangerschaft und Kinderwunsch zu berücksichtigen. Zudem soll auch ein mögliches Vorhandensein von Antithyreoperoxidase und -thyroglobulin-Antikörpern in Betracht gezogen werden. Das Lipidprofil und das kardiovaskuläre Risiko sind ausserdem zu erheben. Und: «Seien Sie mutig, und starten Sie einen Therapieversuch bei Patienten mit erhöhtem TSH, wenn Sie das Gefühl haben, es könnte etwas nützen. Aufhören kann man schnell wieder.» Bei TSH-Werten < 10 mU/l ist das kardiovaskuläre Risiko ein wichtiger Faktor. Ist es hoch und/oder bestehen zugleich Symptome, ein Kropf, eine Schwangerschaft, eine Unfruchtbarkeit oder positive Autoantikörper, sollte eine Supplementierung mit T4 in Betracht gezogen werden. Bei tiefem kardiovaskulären Risiko und fehlenden Symptomen bleibt eine T4-Supplementierung umstritten (11). Der Einfluss einer T4-Supplementierung bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ist jedoch altersabhängig. Während bei jüngeren Patienten (40–70 Jahre) die Rate der ischämischen kardialen Ereignisse unter Levothyroxintherapie im Vergleich zu keiner Therapie gesunken sei, hätten die > 70 -Jährigen nicht davon profitiert (12), gab Kopp zu

bedenken. Das bedeute, dass eine Therapie der subklinischen Hypothyreose bei TSH-Werten > 10 mU/l angezeigt sei, bei Werten < 10 mU/l sei dagegen nur bei Patienten unter 70 Jahren mit kardiovaskulärem Risiko ein positiver Einfluss belegt, so sein Fazit. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Thyroid dysfunction in clinical practice», FOSPED/SGED-Kongress, 22. April 2021, virtuell.

Referenzen:

- Peterson SJ et al.: An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid*. 2018;28(6):707-721.
- Wiersinga WM: Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):164-174.
- Gullo D et al.: Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22552.
- Luongo C et al.: Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(8):479-488.
- McAninch EA et al.: Thyroid hormone at near physiologic concentrations acutely increases oxygen consumption and extracellular acidification in LH86 hepatoma cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):4325-4335.
- Akirov A et al.: A systematic review and meta-analysis of patient preferences for combination thyroid hormone treatment for hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:477.
- Jonklaas J 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.
- Pearce SH et al.: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-228.
- Lazarus J et al.: 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
- Biondi B et al.: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
- Razvi S et al.: Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811-817.