

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Teil 2: Hyperthyreose

In Teil 1 dieses Beitrags zum Stellenwert der subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen – erschienen in unserer letzten Ausgabe – wurde über die subklinische Hypothyreose berichtet. Im folgenden Teil 2 soll nun die subklinische Hyperthyreose betrachtet werden.

Unter einer subklinischen Hyperthyreose versteht man eine Erniedrigung der TSH-Konzentration mit normwertigen peripheren Hormonwerten (fT₃, fT₄). Bei der manifesten Hyperthyreose sind die peripheren Hormonkonzentrationen erhöht. Klinisch sinnvoll und hilfreich ist es zudem, bei der subklinischen Hyperthyreose eine vollständige TSH-Suppression < 0,1 mU/l von einer TSH-Erniedrigung zwischen 0,45 mU/l und 0,1 mU/l zu unterscheiden.

Nicht bei allen Patienten mit niedrigen TSH-Werten liegt jedoch eine Schilddrüsenerkrankung vor: Insbesondere bei älteren Menschen findet man niedrige TSH-Werte auch ohne Störung der Schilddrüsenfunktion, mutmasslich als Folge einer Änderung des individuellen TSH-«Set-points» im Alter (3). Zudem können zum Beispiel Allgemeinerkrankungen und Medikamente eine TSH-Erniedrigung verursachen. Wie bei der subklinischen Hypothyreose ist es sinnvoll, passagere von permanenten Formen der subklinischen Hyperthyreose zu unterscheiden.

Unspezifische Symptome

Die Symptome einer subklinischen Hyperthyreose sind ebenfalls weder sensitiv noch spezifisch und zeigen Überlappungen mit Beschwerden von Patienten mit normalen Schilddrüsenwerten. Klinisch werden meist unspezifische Symptome wie Palpitationen, Wärmeintoleranz und Angstepisoden berichtet; Symptome, die unter anderem ebenso als Symptom der Peri- und der Postmenopause auftreten können (4, 5). Bei älteren Menschen konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hyperthyreose und Deprivation (6) sowie kognitiven Defiziten (7–9) nachgewiesen werden. Auch Depressionen konnten bei älteren Menschen mit niedrigen TSH-Werten häufiger nachgewiesen werden, selbst wenn das TSH noch normwertig war (10).

Von Prof. Dr. med. Jörg Bojunga

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

Gefahren unterschätzt

Im Gegensatz zur subklinischen Hypothyreose, deren Relevanz häufig eher überschätzt wird, werden die Gefahren der subklinischen Hyperthyreose insbesondere bei älteren Menschen häufig unterschätzt. Bereits vor 20 Jahren wurde gezeigt, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern auch schon bei subklinischer Hyperthyreose signifikant erhöht ist (11).

Neben Rhythmusstörungen ist auch das Risiko eines kardiovaskulär bedingten Versterbens bei TSH-Werten unterhalb der unteren Norm ebenfalls deutlich erhöht (12). Im Gegensatz zur subklinischen Hypothyreose ist bei der subklinischen Hyperthyreose zudem das Risiko eines Herzversagens signifikant erhöht (2).

Neben den kardiovaskulären Komplikationen ist vor allem der Knochen von negativen Auswirkungen einer subklinischen Hyperthyreose betroffen. Schilddrüsenhormone führen über einen direkten Effekt auf Osteoklasten zu einem Abbau von Knochensubstanz (13). Bei subklinischen Hyperthyreosen ist vor allem bei postmenopausalen Frauen eine Verminderung der Knochendichte sowie ein erhöhter Knochenabbau nachweisbar (14, 15). Wie eine grosse, prospektive Kohortenstudie mit mehr als 14 000 Teilnehmern aktuell gezeigt hat, sind bereits gering erniedrigte TSH-Werte mit einem erhöhten Risiko für eine osteoporotische Fraktur bei Frauen älter als 65 Jahre assoziiert (16).

Sinnvolle Diagnostik

Zur Stellung der Diagnose «subklinische Hyperthyreose» sind neben einer subtilen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine laborchemische Messung von Schilddrüsenparametern sowie eine Sonografie obligat. Häufig ist – im Gegensatz zur Hypothyreose – eine Szintigrafie sinnvoll.

Insgesamt ist die differenzialdiagnostische Einordnung einer subklinischen Hyperthyreose bei Älteren häufig eine grössere Herausforderung als die einer Hypothyreose. Die Laborparameter sollten neben TSH und fT₃/fT₄ auch Autoantikörper, insbesondere TRAK, beinhalten, um eine immunogene Hyperthyreose zu erkennen. Die Sonografie gibt weitere entscheidende Hinweise zur Genese, zum Beispiel bezüglich eines M. Basedow, zur sogenannten Knotenstruma und so wei-

ter. Eine Szintigrafie ist sinnvoll bei vorhandenen Knoten, um hyperfunktionelle Areale («heisse Knoten») nachzuweisen, sowie gegebenenfalls auch ohne Knoten, um eine diffuse Autonomie zu detektieren. Hilfreich ist dabei die Szintigrafie insbesondere auch deswegen, weil man bei älteren Menschen häufiger niedrige TSH-Werte auch ohne Störung der Schilddrüsenfunktion findet – mittels Sonografie ist dies nicht sicher zu differenzieren. Zu beachten ist dabei auch, dass ein relevanter Anteil von Menschen mit Schilddrüsenautonomien TSH-Werte aufweist, die sich im Normbereich befinden (17).

Die beiden – nach der iatrogenen Hyperthyreose durch L-Thyroxin-Gabe (1) – häufigsten Gründe einer persistierenden subklinischen Hyperthyreose sind der M. Basedow sowie die Schilddrüsenautonomie. Während der M. Basedow im jüngeren Alter häufiger vorkommt, beruht eine Hyperthyreose bei Patienten über 55 Jahre häufiger auf einer Schilddrüsenautonomie: Bei nahezu 60 Prozent sind hyperfunktionelle («heisse») Knoten die Ursache der Hyperthyreose, und nur bei etwa 10 Prozent liegt ein M. Basedow vor (18).

Das Risiko einer Progression zur manifesten Hyperthyreose ist abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung: Während bei milden Formen des M. Basedow Spontanremissionen vorkommen können, ist dies bei der Schilddrüsenautonomie nicht der Fall. Hier bleibt der Befund bestenfalls stabil, zeigt jedoch mit durchschnittlich 5 Prozent pro Jahr ein Risiko der Progression (19). Einen wichtigen Risikofaktor für eine

Progredienz zur manifesten Hyperthyreose bildet das Ausgangs-TSH: Bei TSH-Werten zwischen 0,45 und 0,1 mU/l war das Risiko einer Progredienz in einer Studie nach 60 Monaten mit etwa 10 Prozent deutlich niedriger als in der Gruppe mit Ausgangs-TSH < 0,1 mU/l, deren Risiko einer Progredienz mit 40 Prozent deutlich höher lag (20).

Therapie bei Schilddrüsenautonomie

Die Indikation und die Art der Therapie einer persistierenden subklinischen Hyperthyreose sind abhängig vom Alter des Patienten, von Risikofaktoren (Osteoporose, Herzerkrankungen) und der Genese der Hyperthyreose. Obwohl subklinische Hyperthyreosen häufig sind, existieren nur wenige evidenzbasierte Daten bezüglich des Benefits einer Therapie (21).

Bei Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie – autonomes Adenom, multifokale und diffuse Autonomie – und bei TSH-Werten, die persistierend < 0,1 mU/l betragen, sollte insbesondere bei Menschen über 65 Jahre aufgrund des Risikos für Rhythmusstörungen, Osteoporose mit Frakturen sowie erhöhte Gesamtmortalität eine Behandlung erfolgen (22). Liegen bereits Risikofaktoren vor, soll die Schilddrüsenanierung in jedem Fall erfolgen. Diese sollte bei Schilddrüsen ohne lokale Symptome, ohne Verdacht auf ein höhergradiges Malignom sowie bei einem Schilddrüsenvolumen < 100 ml vorzugsweise mittels Radiojodtherapie durchgeführt werden – ein Verfahren, das in Deutschland im Unterschied zu anderen Ländern für diese Indikation im Vergleich zur Operation

Therapeutisches Vorgehen bei Schilddrüsenerkrankungen in der Schweiz

Kommentar von Prof. Dr. med. Marc Donath, Universitätsspital Basel

Schilddrüsenerkrankungen sind sehr häufige Affektionen. Da diese in den meisten Fällen sehr gut therapierbar sind, lohnt es sich, diese grosszügig zu screenen.

Besteht eine Hyper- beziehungsweise eine Hypothyreose ist das Vorgehen in den meisten Fällen klar. Es besteht weitgehend ein internationaler Konsens darüber. Etwas schwieriger ist es bei den sogenannten «subklinischen» Schilddrüsenfunktionsstörungen – dies insbesondere bei älteren Menschen, bei denen nicht selten eine Übersubstitution vorliegt. In seinem zweiteiligen Beitrag diskutiert Prof. Dr. med. Jörg Bojunga den Stellenwert der subklinischen Schilddrüsenüber- respektive -unterfunktion mit einem besonderen

Augenmerk auf ältere Patienten. Beide Artikel sind sehr sorgfältig dokumentiert und seine Argumente gut ausgewogen. Obschon vor allem bei der Schilddrüsenunterfunktion international eine gewisse Kontroverse herrscht, erscheint die Meinung von Prof. Jörg Bojunga sehr differenziert und entspricht weitgehend der Vorgehensweise der Endokrinologen in der Schweiz.

In diesem Sinne empfehlen wir die Lektüre dieser beiden Beiträge, hinter deren Schlussfolgerungen wir weitgehend stehen.

Prof. Dr. med. Marc Donath
Chefarzt Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
E-Mail: marc.donath@usb.ch

Fazit: Subklinische Hypo- und Hyperthyreose

- Das TSH zeigt ausgeprägte inter- und intraindividuelle Schwankungen.
- Der TSH-Referenzbereich ist altersabhängig und steigt mit dem Alter an.
- Die Symptome subklinischer Hypothyreosen überlappen sich in grossen Teilen mit denjenigen von Menschen ohne Schilddrüsenerkrankung.
- Mögliche negative Langzeitfolgen subklinischer Hypothyreosen im Alter sowie das Risiko eines Progresses wurden in der Vergangenheit oft überschätzt.
- Eine Therapie subklinischer Hypothyreosen ist bei Patienten älter als 70 Jahre meist erst ab einem TSH > 10 mU/l gerechtfertigt, bei jüngeren Patienten kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch bei einem TSH zwischen 4,5 und 10 mU/l erwogen werden, wenn relevante klinische Beschwerden vorliegen. Der Therapieerfolg sollte kritisch überprüft werden.
- Eine Übertherapie subklinischer Hypothyreosen muss insbesondere im Alter vermieden werden; betroffen sind vor allem postmenopausale Frauen.
- Subklinische permanente Hyperthyreosen, meist auf dem Boden einer Autonomie, seltener im Rahmen eines M. Basedow, nehmen im Alter an Häufigkeit zu; in bis zu etwa 50 Prozent der Fälle besteht allerdings eine iatrogene Ursache durch nicht indikationsgerechte Therapie mit L-Thyroxin.
- Das Risiko eines Progresses subklinischer Hyperthyreosen ist abhängig von der Grunderkrankung sowie vom Ausgangs-TSH.
- Subklinische permanente Hyperthyreosen sollten insbesondere bei Menschen mit Risikofaktoren (Alter, Komorbidität) frühzeitig mit einer definitiven Therapie, zum Beispiel Radiojodtherapie oder Operation, behandelt werden. Beim M. Basedow ist initial meist auch ein medikamentöser Therapieversuch mit Thyreostatika gerechtfertigt.
- Bei Bestehen einer Indikation für L-Thyroxin (z. B. Thyreoidektomie, permanente manifeste Hypothyreose) sollte ein altersadaptiertes TSH-Ziel angestrebt werden.

noch zu selten eingesetzt wird. Bei allen anderen Formen sowie bei Wunsch des Patienten ist eine chirurgische Resektion der Schilddrüse sinnvoll. Wegen des erhöhten Risikos für Vorhofflimmern kann eine Behandlung zudem bei Patienten erwogen werden, die älter als 65 Jahre sind und persistierend einen TSH-Wert von 0,1 bis 0,39 mU/l aufweisen (22).

Bei allen Patienten mit nachgewiesener Autonomie ist eine Jodkarenz notwendig. Insbesondere besteht eine Gefahr der Dekompensation bei Applikation grösserer Jodmengen im Rahmen von CT- und Herzkatheteruntersuchungen oder auch durch eine Therapie mit Amiodaron. Ein entsprechender Jodaussweis bei nicht sanierter Schilddrüse mit Autonomie sollte dem Patienten ausgehändigt werden.

Therapie bei M. Basedow

Die Therapie des M. Basedow besteht in einer thyreostatischen Therapie über 12 bis 18 Monate (23). Medikament der Wahl ist Thiamazol, die Remissionswahrscheinlichkeit nach dieser Zeit beträgt maximal 50 Prozent (24). Gewisse prognostische Hinweise auf den Verlauf können das Schilddrüsenvolumen, das Auftreten einer Hypothyreose unter Therapie (sollte vermieden werden) sowie der Verlauf der TRAK geben. Zu beachten ist, dass die Remissionswahrscheinlichkeit bei über 65-Jährigen insgesamt jedoch geringer ist (22). Propylthiouracil wird heute aufgrund der höheren Rate un-

erwünschter Wirkungen (insbesondere Hepatotoxizität) nur noch im ersten Trimenon einer Schwangerschaft sowie bei Thiamazolunverträglichkeit eingesetzt. Üblich sind sogenannte Titrations-schemata, das heisst, die Thyreostatikadosis wird insbesondere an die freien peripheren Hormonwerte engmaschig angepasst.

Das früher häufiger angewandte «block and replace»-Schema, also die Kombination von Thyreostatika und L-Thyroxin, sollte standardmässig nicht mehr verwendet werden, da es mehr Nebenwirkungen und eine längere Therapiedauer bedingt, ohne Vorteile bezüglich Remissionswahrscheinlichkeit oder immunologischer Parameter zu bieten (23). Nur bei leichten Formen des M. Basedow mit einem TSH zwischen 0,1 und 0,45 mU/l kann bei jüngeren Menschen aufgrund einer gewissen Spontanremissionsrate auch ein abwartendes Vorgehen erwogen werden.

Im Falle eines medikamentösen Therapieversagens oder eines Rezidivs des M. Basedow ist eine Schilddrüsensanierung indiziert. Diese sollte bei Fehlen einer schweren Augenbeteiligung, einem Schilddrüsenvolumen < 60 ml sowie einem Fehlen von Knoten mit Verdacht auf ein höhergradiges Malignom mittels Radiojodtherapie erfolgen. Kann eine Radiojodtherapie bei schwerer endokriner Orbitopathie nicht durchgeführt werden und wird eine operative Sanierung als ein zu hohes Risiko angesehen, scheint als Einzelfallentscheidung auch eine Langzeittherapie mit Thyreostatika in Kombination mit L-Thyroxin nach dem ansonsten generell nicht mehr empfohlenen «block and replace»-Schema möglich zu sein (25). Ansonsten ist eine sogenannte «near-to-tal»-Thyreoidektomie indiziert (26). **X**

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 2016; 38 (4) 34–37. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. 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.
2. Nanchen D, Gusselklo 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.
3. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P et al.: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (5): 1130–1134. doi:10.1210/jcem.77.5.8077303.
4. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116 (15): 1725–1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
5. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S et al.: Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4701–4705. doi:10.1210/jcem.85.12.7085.
6. Wilson S, Parle J V, Roberts LM et al.: Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4809–4816. doi:10.1210/jc.2006-1557.
7. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM: Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53 (6): 733–737. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155096. Accessed January 8, 2015.

8. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS et al.: Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (14): 1514–1520. doi:10.1001/archinte.168.14.1514.
9. van Osch LADM, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD: Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62 (11): 1967–1971. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184598. Accessed January 8, 2015.
10. Medici M, Direk N, Visser WE et al.: Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (4): 1213–1219. doi:10.1210/jc.2013-3589.
11. 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 (19): 1249–1252. doi:10.1056/NEJM199411103311901.
12. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA: Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358 (9285): 861–865. doi:10.1016/S0140-6736(01)06067-6.
13. Vestergaard P, Mosekilde L: Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13 (6): 585–593. doi:10.1089/10507250322238854.
14. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R: The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromsø study. *Thyroid* 2008; 18 (11): 1147–1155. doi:10.1089/thy.2008.0158.
15. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C: Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39 (5): 521–527. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252739. Accessed January 8, 2015.
16. Leader A, Ayzefeldt RH, Lishner M, Cohen E, Segev D, Hermoni D: Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (8): 2665–2673. doi:10.1210/jc.2013-2474.
17. Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, Veit F, Lehmann N, Mann K: Functional activity of autonomous adenoma in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137 (41): 2089–2092. doi:10.1055/s-0032-1305324.
18. Díez JJ: Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 49 (5): 316–323. doi:10.1159/000111113.
19. Schouten BJ, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG: Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population – predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74 (2): 257–261. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03908.x.
20. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE: Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77 (1): 146–151. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04345.x.
21. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS et al.: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21 (6): 593–646. doi:10.1089/thy.2010.0417.
22. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4 (3): 149–163. doi:10.1159/000438750.
23. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS: Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane database Syst Rev* 2010; (1): CD003420. doi:10.1002/14651858.CD003420.pub4.
24. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z et al.: Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (9): 3671–3677. doi:10.1210/jc.2013-1954.
25. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I: Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21 (9): 951–956. doi:10.1089/thy.2011.0039.
26. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K: Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015; 11: CD010576. doi:10.1002/14651858.CD010576.pub2.