

# Hypothyreosetherapie orientiert sich am TSH-Wert

Gründliche Information der Patienten ist sehr wichtig

**Wie die Behandlung einer symptomatischen Schilddrüsenunterfunktion erfolgen soll, wo die Probleme dabei liegen und wann ein Screening auf subklinische Hypothyreose sinnvoll ist, erklärte der Endokrinologe Dr. Karl Scheidegger, St. Gallen.**

## Halid Bas

Ergibt die Laborbestimmung bei klinischem Verdacht ein erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) bei gleichzeitig erniedrigtem freiem Thyroxin (fT4), steht die Diagnose einer primären Hypothyreose schon. Weitere diagnostische Tests sind nicht zwingend. «Allenfalls können einmal (!) Schilddrüsenantikörper fakultativ gemessen werden, therapeutisch ist dies jedoch bedeutungslos», betonte Scheidegger. Eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse ist nur notwendig bei Vorliegen einer Struma, allenfalls aus psychologischen Gründen zur Beruhigung. Bei psychisch Gesunden ist Müdigkeit ein klassisches Symptom der Hypothyreose. Bei Frauen vor der Menopause liegt oft gleichzeitig ein Eisenmangel vor.

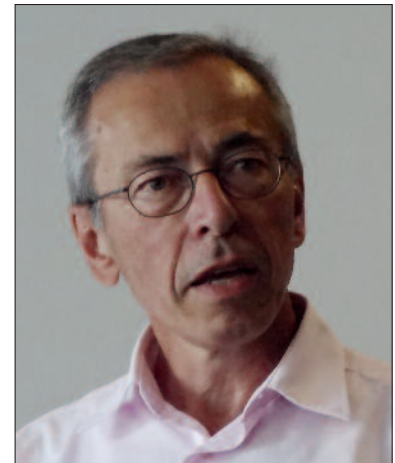
Ätiologisch beruhen primäre Hypothyreosen auf einer Autoimmunthyreopathie mit oder ohne Struma oder nach M. Basedow. Weitere Ursachen können iatrogen sein (St. n. Strumektomie, St. n. Radiojodtherapie, St. n. externer Bestrahlung, Medikamente). Oft nur vorübergehende Hypothyreosen treten auf nach subakuter Thyreoiditis de Quervain und nach postpartaler Thyreoiditis. Sekundäre Hypothyreosen mit Ursachen im Hypophysenbereich sind selten bis sehr selten. Verdachtsmomente ergeben sich unter anderem bei Gesichtsfeldeinschränkungen, bei Polydypsie/Polyurie, bei Amenorrhö oder Galaktorrhö oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz.

## Substitution in der Regel mit Levothyroxin

Nüchtern beträgt die Resorption von Levothyroxin (T4) 80 Prozent, postprandial liegt sie zirka 15 Prozent tiefer. Der Hormonspitzen Spiegel tritt etwa 2 bis 4 Stunden nach Einnahme auf, liegt aber nur 10 bis 15 Prozent über dem Basiswert. Es ist daher wahrscheinlich sinnvoll, am Tag der Blutentnahme auf die morgendliche Tabletteneinnahme zu verzichten. T4 liegt zu 99 Prozent gebunden an Plasmaproteine vor; bei deren Veränderung ändern sich auch die gemessenen Hormonwerte. Die Halbwertszeit von rund 7 Tagen erlaubt die tägliche Einmaldosierung von Levothyroxin. Geht einmal eine Tablette vergessen, hat dies keine Konsequenzen. Physiologischerweise werden täglich etwa 100 µg T4 und 10 µg T3 produziert. 80 Prozent des T3 wird aus T4 gebildet; die Substitution kann daher in der Regel mit T4 erfolgen.

Zur Substitution beträgt die mittlere Levothyroxindosis 1,6 µg/kg Körpergewicht, also 100 bis 150 µg pro Tag. Zur Suppression bei Struma werden 2,2 µg/kg KG, somit 125 bis 200 µg pro Tag benötigt. Für die Suppression nach Karzinom liegt die mittlere Dosierung bei 2,6 µg/kg KG, entsprechend 150 bis 250 µg pro Tag.

Während der Schwangerschaft besteht jedoch ein um 30 bis 50 Prozent höherer T4-Bedarf. Die richtige Dosierung muss durch wiederholte TSH-Kontrollen



Karl Scheidegger

überprüft werden. Im Alter wiederum ist der T4-Bedarf um 10 bis 30 Prozent geringer, entsprechende Dosisanpassungen sind dann notwendig.

## Vorsicht bei Herzkranken und Alten

Zum praktischen Vorgehen erklärte Scheidegger, dass bei Herzgesunden eine Substitutionsbehandlung «nach Belieben» begonnen werden könne. Bei koronarer Herzkrankheit (KHK) oder im Alter muss die T4-Behandlung aber einschleichend erfolgen, zum Beispiel mit initial 25 µg/Tag und anschliessender vorsichtiger Steigerung alle 2 bis 4 Wochen um 12,5 bis 25 µg bis zur Erhaltungsdosis von 75 bis 100 µg pro Tag. Allerdings trete bei vorbestehender KHK nur in 2 Prozent bei Substitutionsbeginn eine Angina pectoris auf, beruhigte der Endokrinologe. Der TSH-Zielwert unter T4-Substitution liegt bei 1 bis 2 mU/l beziehungsweise bei subjektivem Wohlbefinden. Eine erste Kontrolle soll nach 6 bis 8 Wochen erfolgen, dann alle 3 bis 6 Monate. Sind die Werte stabil, können die weiteren TSH-Kontrollen alle 1 bis 2 Jahre vorgenommen werden. Eine Bestimmung

Kasten 1:

**Was Patienten zur Therapie mit Levothyroxin wissen müssen**

- ❖ Die Tabletten sind morgens nüchtern 30 Minuten vor dem ersten Kaffee oder dem Morgenessen mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.
- ❖ Eine Alternative ist die Einnahme abends vor dem Zubettgehen (z.B. bei gleichzeitiger oraler Eisensubstitution).
- ❖ Wahrscheinlich ist dies eine lebenslange Behandlung.
- ❖ Die Tabletten sind kein «Medikament» im landläufigen Sinn, sondern enthalten ein dem natürlichen identisch nachgebildetes Hormon.
- ❖ Die Behandlung ist lediglich Ersatz für etwas Fehlendes.
- ❖ Bei adäquater Dosis macht sie keine Nebenwirkungen.
- ❖ Es sind keine kurzfristigen Dosisanpassungen nötig.
- ❖ Zur Behandlung mit Levothyroxin sind keine Alternativtherapien bekannt.

Kasten 2:

**Präparate zur Substitutionsbehandlung bei Hypothyreose**

Präparat	Dosierungen	Publikumspreis in Fr. (OP à 100)
<b>Levothyroxin (T4)</b>		
Eltroxin®	50 µg 100 µg	15.40 17.00
Euthyrox®	25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg	14.70
Tirosint®	13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg	15.10 26.10
<b>Liothyronin (T3) plus Levothyroxin (T4)</b>		
Novothyral®	Liothyronin: 20 µg plus Levothyroxin 100 µg	20.65

des freien T4 ist in der Regel nicht, eine Messung des freien T3 praktisch nie nötig. Wird fT4 gemessen, ist für die Beurteilung der Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme zu berücksichtigen. «Sehr wichtig ist die gründliche Erklärung der Therapie», betonte Scheidegger (Kasten 1).

Zur Substitutionstherapie mit T4 stehen derzeit drei Präparate zur Verfügung (Kasten 2). Gute Vergleichsstudien existieren nicht. Die Erfahrung zeigt aber, dass bei einigen Patienten eindeutige Resorptionsunterschiede vorkommen. Daher sollen keine unnötigen Präparatewechsel erfolgen. Allfällige Wechsel sollen nur unter TSH-Kontrolle vorgenommen werden. «Einige sensible Patienten bemerken unter

Euthyrox® zirka 1 bis 4 Stunden nach Einnahme das Anfluten von T4», erwähnte der Endokrinologe.

**Wenn die Müdigkeit nicht verschwindet**

Bestehen Hypothyreosesymptome, insbesondere Müdigkeit, unter an sich adäquater (TSH-Kontrolle) Substitution weiter, ist an verschiedene Faktoren zu denken. Liegt gleichzeitig eine Nebennierenrindeninsuffizienz vor? Besteht eine zusätzliche Anämie aufgrund von Eisen- oder Vitamin-B12-Mangel? Denkbar ist auch, dass der Autoimmunprozess per se oder das Wissen um die Krankheit die Müdigkeit unterhält. Immer ist zudem eine depressive Verstimmung auszuschliessen. Bei nicht

ausreichender Symptomlinderung wurde auch eine Feinanpassung der T4-Substitution diskutiert. In entsprechenden kleinen Studien korrelierten die TSH-Werte gut mit T4-Dosis-Veränderungen, es fanden sich aber keine Hinweise, dass fein angepasste Dosierungen signifikante Veränderungen von Wohlbefinden, Symptomen, Lebensqualität oder kognitiven Funktionen bewirkten (1, 2). «Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Therapie ein einfaches Ziel verfolgen soll: die TSH-Konzentration im Normbereich zu halten. In Einzelfällen kann eine Feinanpassung dennoch sinnvoll sein. Jeder Endokrinologe kennt zudem einige wenige Patienten, die sich unter einer Kombinationsbehandlung mit T3 und T4 (Novothyral®) besser fühlen, auch wenn die pathophysiologische Basis dafür unklar bleibt. Gegen einen befristeten Therapieversuch ist im Einzelfall nichts einzuwenden», sagte Scheidegger. Unter Novothyral sind in den ersten Stunden nach Tabletteneinnahme Palpitationen und Nervosität möglich. Schliesslich gibt es einige Patientinnen und Patienten, die trotz adäquater Substitution Symptome wie Müdigkeit, Muskelschmerzen, depressive Verstimmungen, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen oder ein allgemein eingeschränktes Wohlbefinden beklagen. Die neurokognitiven Einschränkungen scheinen Teil des chronischen Grundleidens zu sein und auch unter Hormonersatzbehandlung nicht zu verschwinden (3).

Neben ungenügender T4-Dosis und schlechter Compliance ist auch an weitere häufige Ursachen für eine persistierende TSH-Erhöhung zu denken. Dazu gehören die Einnahme der Tabletten mit Mahlzeiten, Malabsorption (auch nach bariatrischer Chirurgie), Zöliakie, eine verminderte Umwandlung von T4 zu T3 sowie selten einmal Antikörper oder eine Schilddrüsenhormonresistenz. Ausserdem sind Medikamenteninteraktionen von Bedeutung. Eisen, Kalziumkarbonat, Jod, Soja, Nahrungsfasern sowie Kaffee vermindern die T4-Resorption. Neben gewissen Antiepileptika erhöhen Johanniskrautpräparate die T4-Clearance. Eine Estrogenbehandlung führt zu einer stärkeren T4-Proteinbindung. Diese Situationen resultieren in einem höheren T4-Bedarf.

### Streitthema «subklinische Hypothyreose»

Von einer subklinischen Hypothyreose wird gesprochen, wenn eine TSH-Erhö-  
hung bei normalen peripheren Hor-  
monwerten (T3, T4) vorliegt. 8 Prozent  
der Bevölkerung zeigen nach epidemio-  
logischen Erhebungen eine solche  
TSH-Erhöhung, bei älteren Menschen  
und bei Frauen sind es deutlich mehr.  
80 Prozent der Menschen mit TSH-  
Erhöhung haben positive Schilddrüsen-  
antikörper. Bei ebenfalls 80 Prozent  
dieser Individuen sind die TSH-Werte  
nur leicht bis mässig (< 10 mU/l) erhöht.  
Bei Menschen mit TSH-Erhöhung ohne  
Schilddrüsenantikörper tritt pro Jahr in  
3 Prozent eine manifeste Hypothyreose  
auf; ist der Antikörpernachweis positiv,  
sind es jährlich 4 bis 5 Prozent. Zum  
anderen kommt es bei 5 Prozent innert  
eines Jahres zu einer spontanen TSH-  
Normalisierung (4). In einer Studie bei  
Patienten mit geringerer TSH-Erhö-  
hung (5,5–10 mU/l) hatte die Hälfte bei  
wiederholten Messungen nach 5 Jah-  
ren ein normales TSH (5).

Ein Konsens zum allgemeinen Scree-  
ning auf subklinische Hypothyreose  
besteht weder zu Alter noch Kontroll-  
intervallen. Von verschiedenen Seiten  
wurden für das Screening unterschied-  
liche Risikogruppen vorgeschlagen.  
«Ich selbst screene nie, ausser vor einer  
Schwangerschaft», erklärte Scheideg-

ger. «Bei Struma, nach Strumektomie  
oder Radiojodtherapie, Schwanger-  
schaft, Infertilität, therapieresistenter  
Depression soll immer eine Behand-  
lung einer subklinischen Hypothyreose  
erfolgen.»

Auch im Alter ist ein generelles TSH-  
Screening sehr umstritten. TSH-Werte  
zwischen 7 und 8 mU/l sind hier sehr  
wahrscheinlich als physiologisch zu be-  
trachten. Zwar sind erhöhte TSH-  
Werte mit einem erhöhten kardiovas-  
kulären Risiko assoziiert, der Nutzen  
einer T4-Substitution ist jedoch nicht  
eindeutig belegt (6, 7).

Wird ein erhöhter TSH-Wert (> 4 mU/l)  
bei normalem fT4 gefunden, empfiehlt  
sich eine Wiederholung der TSH-  
Bestimmung. Bei persistierender TSH-  
Erhöhung ist anhand endokriner und  
kardiovaskulärer Risikofaktoren eine  
individuelle Risikoabschätzung vorzu-  
nehmen. Liegen verdächtige Symptome  
vor, ist ein Therapieversuch von 3 bis  
6 Monaten sinnvoll. Dabei muss die  
T4-Dosis minimal 75 µg/Tag betragen.  
Bei Konzeptionswunsch oder Schwan-  
gerschaft hat immer eine T4-Sub-  
stitution mit TSH-Zielwert < 1,0 mU/l  
zu erfolgen. ❖

#### Halid Bas

Quelle: Seminar «Hypothyreose und Hyperthyreose – nur  
Ordnung oder auch Chaos?» bei der 17. Fortbildungstagung  
für Hausarztmedizin (KHM), 26. Juni 2015 in Luzern.

#### Referenzen:

- Walsh JP et al.: Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (7): 2624–2630.
- Carr D et al.: Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28 (3): 325–333.
- Wekking EM et al.: Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (6): 747–753.
- Parle JV et al.: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34 (1): 77–83.
- Meyerovitch J et al.: Serum thyrotrophin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14): 1533–1538.
- Blum MR et al.: Subklinische Hypothyreose. *Schweiz Med Forum* 2013; 13 (39): 772–775.
- Surks MI et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291 (2): 228–238.