

# Subklinische Hypothyreose

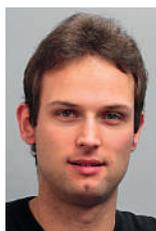
## Risiken, aktuelle Empfehlungen und randomisierte Studie in der Schweiz

Manuel R. Blum<sup>a</sup>, Tinh-Hai Collet<sup>b</sup>, Danielle Krebs<sup>a</sup>, Christoph Stettler<sup>c</sup>, Emanuel Christ<sup>c</sup>, Vanessa Virgini<sup>a</sup>, Gerasimos Sykiotis<sup>b</sup>, Peter Frey<sup>d</sup>, Stephan Reichenbach<sup>e</sup>, Olivier Boulat<sup>f</sup>, Vincent Mooser<sup>f</sup>, Peter Jüni<sup>e</sup>, Martin Fiedler<sup>g</sup>, Drahomir Aujesky<sup>a</sup>, Nelly Pitteloud<sup>b</sup>, Nicolas Rodondi<sup>a</sup>

### Quintessenz

- Die subklinische Hypothyreose ist definiert durch erhöhte TSH- und normwertige Thyroxin-Spiegel; sie kommt bei älteren Patienten häufig vor (10–15%).
- Daten aus Beobachtungsstudien zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen der subklinischen Hypothyreose und verschiedenen Krankheitsbildern wie kardiovaskulären Erkrankungen, Muskelbeschwerden sowie depressiven oder kognitiven Störungen.
- Die Indikation zur Thyroxin-Substitution bei subklinischer Hypothyreose ist derzeit noch nicht klar, was sich in grossen Unterschieden bezüglich Therapie zwischen verschiedenen Ländern niederschlägt. Es zeigt sich jedoch eine Zunahme der Thyroxin-Verschreibungen.
- Die Teilnahme an der randomisierten TRUST-Studie ist die derzeit beste «Behandlungsoption» für ältere Patienten mit subklinischer Hypothyreose.

Die subklinische Hypothyreose ist in der Praxis insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten ein häufiger Laborbefund. Dennoch ist bis heute das beste Vorgehen bei Nachweis einer subklinischen Hypothyreose nicht bekannt. Obwohl die Indikation zur Thyroxin-Substitution derzeit unklar ist, zeigt sich eine Zunahme der Thyroxin-Verschreibungen. Die kürzlich angelaufene TRUST-Studie (Abb. 1 ) ist eine europäische, randomisierte, plazebokontrollierte Studie, die eine Antwort liefern wird, ob und für wen eine Behandlung nützlich ist.



Manuel R. Blum

### Die subklinische Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose ist laborchemisch charakterisiert durch einen erhöhten TSH-Spiegel (im Bereich 4,5–20,0 mU/l) bei Thyroxin-Werten (freies T<sub>4</sub>) im Normbereich. Die Schwellenwerte für TSH sind derzeit jedoch noch umstritten [1, 2]. Die häufigsten Ursachen sind die Hashimoto-Thyreoiditis und die ungenügende Thyroxin-Substitution bei bekannter Hypothyreose (z.B. nach Strumektomie) [3]. Klinische Symptome einer subklinischen Hypothyreose sind nicht vorhanden oder unspezifisch, wie etwa vermehrte Müdigkeit oder erniedrigte Lebensqualität [4]. Die subklinische Hypothyreose ist in der erwachsenen Bevölkerung häufig, mit einer Prävalenz von 8% bei Frauen und 3% bei Männern. Die Prävalenz nimmt zudem mit steigendem Alter zu und beträgt bis 18% bei den über 65-Jährigen [5–7]. Die subklinische Hypothyreose zeigt im Spontanverlauf eine

jährliche Progressionsrate von 2–6% zur manifesten Hypothyreose [8]. Oft kommt es jedoch im Verlauf auch zu einer Normalisierung, insbesondere bei nur leicht erhöhtem TSH-Wert [9].

### Assoziierte Risiken

Die Schilddrüsenhormone haben multiple pleiotrope Effekte und sind in verschiedenen physiologischen Systemen ein essentieller regulatorischer Faktor. Daher ist wie bei der manifesten Hypothyreose auch im Fall einer subklinischen Hypothyreose das Auftreten von Langzeitkomplikationen möglich (Tab. 1 ) [6].

Epidemiologische Daten zeigen insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen einen solchen Zusammenhang: In einer Metaanalyse auf Patientenebene von elf prospektiven Kohorten mit über 50 000 Patienten fand sich eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für TSH-Werte zwischen 7,0 und 9,9 mU/l (Hazard Ratio 1,42, 95% CI 1,03–1,95) und für TSH-Werte zwischen 10,0–19,9 mU/l (HR 1,58, 95% CI 1,10–2,27) (Abb. 2 ) [6]. Da es sich um Daten aus Beobachtungsstudien handelt, lässt sich jedoch keine Aussage über einen potentiellen Nutzen einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin machen. Mögliche Mechanismen für diese Assoziation sind eine Erhöhung des totalen und LDL-Cholesterinspiegels [10], Aktivierung der Blutgerinnung [11], Einschränkung der Endothelfunktion [4, 12] und Beschleunigung der Atherosklerose [13], Verstärkung des oxidativen Stresses [14], Erhöhung des Homocystein-Spiegels [15] und Entwicklung einer Insulin-Resistenz [16]. Auch Muskelbeschwerden (Muskelkrämpfe, -schwäche, Myalgien) scheinen bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose häufiger vorzukommen [17]. Zusammen mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf bei körperlicher Anstrengung und erhöhter Anämie-Prävalenz könnte dies die reduzierte Belastbarkeit der Patienten mit subklinischer Hypothyreose erklären [18, 19]. Die subklinische Hypothyreose wurde auch mit einer erhöhten Inzidenz von neuropsychiatrischen Problemen wie kognitiven Defiziten

Die Forschungstätigkeit von Prof. Dr. med. N. Rodondi im Rahmen der TRUST-Studie wird durch den EU-Grant FP7-HEALTH-2011 (Specific Programme Cooperation – Theme “Health”, Proposal Number 278148-2) und die Schweizerische Herzstiftung unterstützt.

<sup>a</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universität Bern

<sup>b</sup> Universitätsklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Lausanne

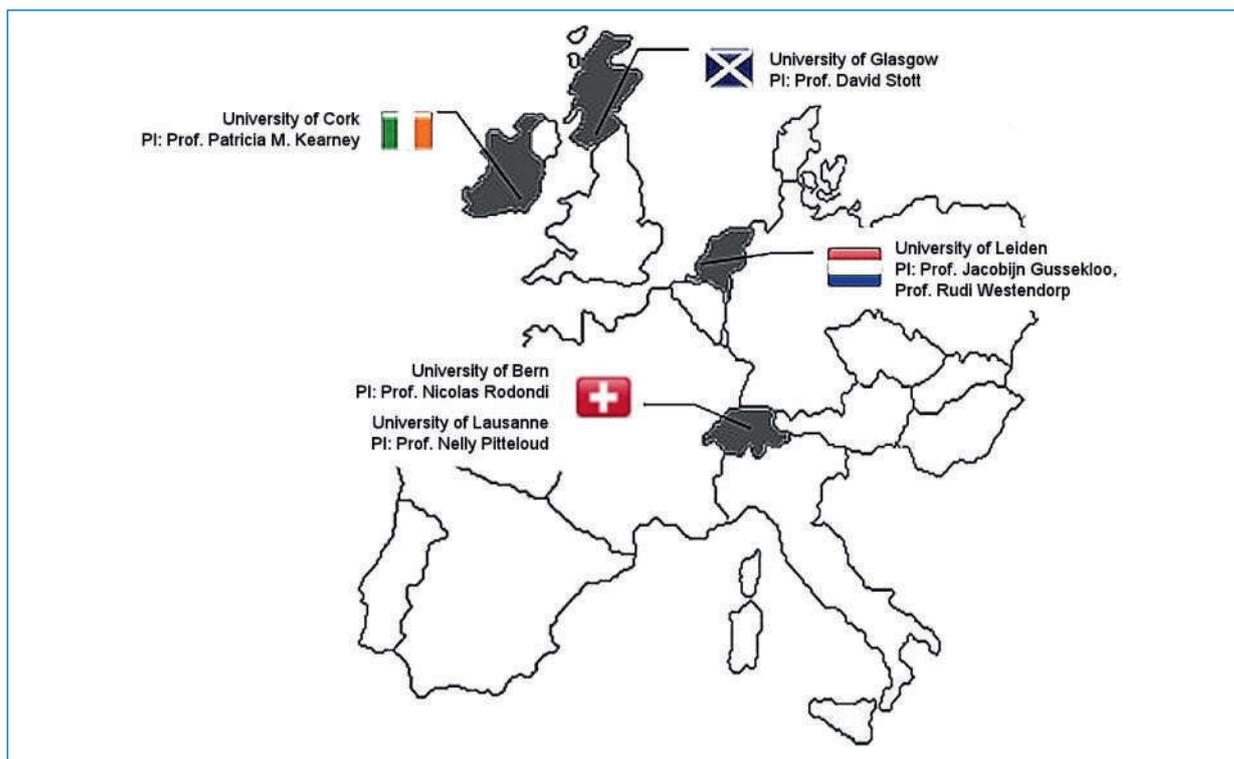
<sup>c</sup> Universitätsklinik für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital, Universität Bern

<sup>d</sup> Berner Institut für Hausarztmedizin, Universität Bern

<sup>e</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

<sup>f</sup> Universitätsklinik für Klinische Chemie, Universitätsspital Lausanne

<sup>g</sup> Universitätsklinik für Klinische Chemie, Inselspital, Universität Bern



**Abbildung 1**  
Teilnehmende Zentren der randomisierten, klinischen TRUST-Studie.

**Tabelle 1**

Evidenzlage zu Nutzen und Risiken der Therapie bei subklinischer Hypothyreose (adaptiert nach [1]).

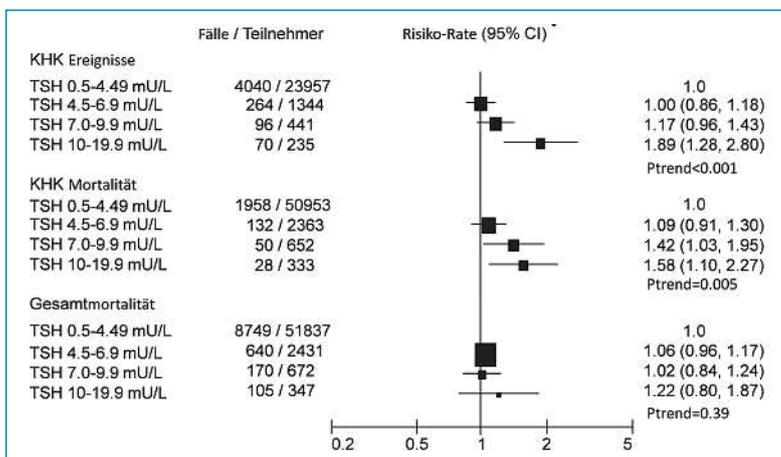
Klinischer Befund	Assoziations-Stärke	Therapeutischer Nutzen
<b>Progression zur manifesten Hypothyreose</b>	Gut	Wirksam, insbesondere wenn TSH >10 mU/l
<b>Erhöhung von Gesamt- und LDL-Cholesterin</b>	Ausreichend	Ungenügend
<b>Risiko für KHK und Herzinsuffizienz</b>	Ungenügend; ausgeprägter, wenn TSH deutlich erhöht	Keine Studiendaten
<b>Systemische Hypothyreose-Symptome</b>	Ungenügend	Ungenügend
<b>Neuropsychiatrische Symptome (z.B. Depression)</b>	Ungenügend	Ungenügend
		<b>Therapeutisches Risiko</b>
<b>Entwicklung einer subklinischen Hyperthyreose</b>		14–21%

und depressiver Symptomatik assoziiert, allerdings ist die Evidenzlage hierzu weniger sicher als für die oben genannten kardiovaskulären Risiken [20, 21]. Auch eine Assoziation mit einer verminderten Lebensqualität wurde beschrieben [22]. Seit langem ist der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und osteoporotischen Frakturen bekannt. Auch für die subklinische Hypothyreose zeigte sich in einer prospektiven Kohortenstudie mit über 3500 Patienten bei Männern ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen, nicht jedoch bei Frauen [23]. Über den Einfluss der subklinischen Hypothyreose auf die Knochendichte ist wenig bekannt. Als Mechanismus wird eine direkte Wirkung von TSH auf den Knochenstoffwechsel, verbunden mit einer Veränderung der Knochenqualität, diskutiert [24].

## Nutzen und Risiken der Behandlung

Die Indikationsstellung zur Substitutionstherapie mit Thyroxin sowie der Nutzen einer Behandlung bei subklinischer Hypothyreose sind bis heute unklar. Eine systematische Cochrane-Review fasst die Evidenz für die Substitutionsbehandlung bei subklinischer Hypothyreose bis zum Jahr 2006 zusammen [7]. In 14 randomisierten kontrollierten Studien von meist kurzer Dauer (6–14 Monate) mit geringen Teilnehmerzahlen (n = 20–110) zeigten sich Hinweise für eine Verbesserung der Herzfunktion und des Lipidprofils. Daten bezüglich Verbesserung beim Überleben, bei der kardiovaskulären Mortalität oder der Lebensqualität waren jedoch nicht vorhanden. In der Zwischenzeit haben mehrere kleine, randomisierte, kontrollierte Studien eine Verbesserung von Surrogatmarkern des kardiovaskulären Risikos gezeigt (Reduktion der Intima-Media-Dicke der Karotiden, Verbesserung der Endothel-Funktion in den Brachialarterien) [4]. Obwohl in Beobachtungsstudien die Evidenz eines Zusammenhangs der subklinischen Hypothyreose mit der koronaren Herzkrankheit am besten ist, hat bis heute keine dieser Studien kardiovaskuläre Ereignisse oder den Einfluss auf die Gesamtmortalität untersucht (Tab. 1).

Über die unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit einer Thyroxin-Substitutionstherapie ist bisher wenig bekannt [7]. 14–21% der Patienten mit einer Thyroxin-Substitutionstherapie entwickeln eine subklinische Hyperthyreose. Diese geht mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern, für erhöhten Knochenverlust und damit mit einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen sowie einer erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienz einher [1, 2, 7].



**Abbildung 2**

Kardiovaskuläre Risiken gemäss TSH-Wert, adaptiert nach [6].

\* Hazard Ratio (HR) für koronare Ereignisse, KHK-Mortalität und Gesamtmortalität, gemäss TSH-Kategorien, adjustiert für Alter und Geschlecht. Die HR gibt das Risikoverhältnis im Vergleich zum TSH-Referenzbereich (0,45–4,49 mIU/l) an. HR-Werte über 1 zeigen ein erhöhtes Risikoverhältnis. Beispiel: Eine HR von 1,42 bezüglich KHK-Mortalität für TSH-Werte zwischen 7 und 9,9 mIU/l bedeutet ein um 42% höheres Risiko im Vergleich zum Referenzbereich. Die Grösse der Quadrate ist umgekehrt proportional zur Verteilung der HR: Je grösser das Quadrat, desto genauer ist das Risikoverhältnis.

### Aktuelle Empfehlungen für Screening und Behandlung

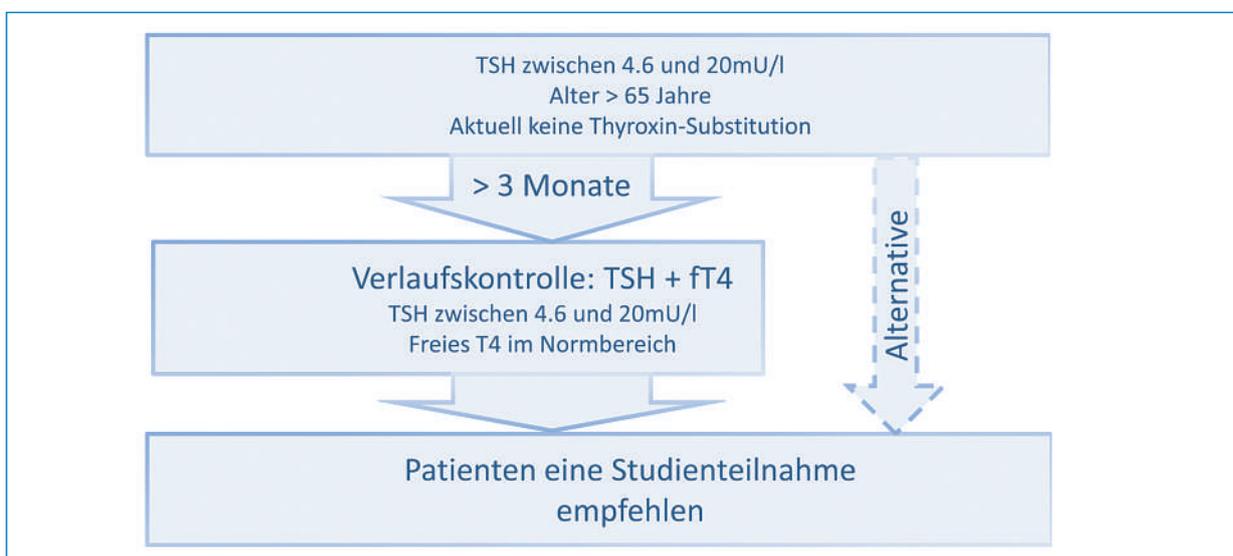
Da bisher keine gute Evidenz für die Indikation und den Nutzen einer Substitutionstherapie besteht, können auch keine klaren Screening-Empfehlungen gemacht werden. Dies widerspiegelt sich in grossen Unterschieden in den Empfehlungen verschiedener Gesellschaften und Expertengruppen (Tab. 2 [3]).

Da eine subklinische Hypothyreose häufig ein passagerer Befund ist, sollte etwa drei Monaten nach Diagnose und vor einer allfälligen Therapie eine Verlaufskontrolle erfolgen (Abb. 3 [4]). Bezüglich Therapie empfehlen derzeit die meisten Richtlinien und Experten eine Thyroxin-Substitutionsbehandlung bei TSH-Werten über 10 mU/l [1]. Dies ist sicher vertretbar, jedoch ist bisher auch für TSH-Werte über 10 mU/l nicht bekannt, welchen Nutzen und welche langfristigen (unerwünschten) Wirkungen diese Therapie hat. Trotzdem wird Thyroxin sehr oft verschrieben; so ist es beispielsweise in England das am dritthäufigsten verschriebene Medikament. Interessanterweise zeigt sich zudem in den USA und Grossbritannien, dass die Verschreibungshäufig-

**Tabelle 2**

Screening-Empfehlungen für asymptomatische Erwachsene zur Suche einer subklinischen Hypothyreose (adaptiert nach [2, 27–32]).

Organisation	Screening-Indikation
American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists and The Endocrine Society [27]	Routine-Untersuchung bei allen Erwachsenen, einschliesslich Schwangere oder Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch; insbesondere bei Symptomen/Zeichen, die mit einer Schilddrüsen-Dysfunktion vereinbar sind
College of American Pathologists [28]	Frauen ≥50 Jahre bei Aufsuchen eines Arztes; alle geriatrischen Patienten bei Spitaleintritt und mindestens alle 5 Jahre
American Academy of Family Physicians [29]	Patienten ≥60 Jahre
American College of Obstetrics and Gynecology [30]	Hochrisiko-Patientinnen (Autoimmunerkrankung, positive Familienanamnese für Schilddrüsenerkrankungen)
American College of Physicians [31]	Frauen >50 Jahre mit neu aufgetretener Symptomatik einer Schilddrüsenerkrankung
Royal College of Physicians [32]	Screening von gesunden Erwachsenen nicht indiziert
U.S. Preventive Services Task Force [33]	Ungenügende Evidenz für oder gegen ein Screening



**Abbildung 3**

Vorgehen bei Nachweis einer subklinischen Hypothyreose.

Kontakt für Studienteilnahme: Nicolas.Rodondi@insel.ch; Tel. 031 632 00 68; Fax 031 632 00 70.

**Tabelle 3**

Charakteristika der TRUST-Studie.

<b>Einschlusskriterien</b>	Patienten und Patientinnen über 65 Jahre Persistierende subklinische Hypothyreose Zu Hause oder in Altersheim wohnhaft
<b>Ausschlusskriterien</b>	Thyroxin-Substitution Amiodarone, Lithium, Thyreostatika Kürzliche Schilddrüsen-OP oder Radioiod-Therapie (innerhalb 12 Monate) Herzinsuffizienz Grad IV Demenz (klinische Diagnose) Kürzliche schwere Erkrankung, Operation oder akutes Koronarsyndrom (ACS) (innerhalb 4 Wochen) Terminale Erkrankung
<b>Primäre Endpunkte</b>	Fatale und nichtfatale kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, cerebrovaskulärer Insult, Amputationen bei PAVK, Revaskularisationen bei atherosklerotischer Gefässkrankheit, Hospitalisationen wegen ACS oder Herzinsuffizienz Krankheitsspezifische Lebensqualität (systemische Hypothyreose-Symptome)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Allgemeine Lebensqualität Muskelkraft, funktionelle Geschicklichkeit Kognitive Funktion Depressive Symptome Gesamtmortalität Frakturinzidenz und Veränderungen der Knochendichte Anämie-Prävalenz
<b>Relevanz für die Allgemein- und Hausarztmedizin</b>	Fehlende zuverlässige Daten oder evidenzbasierte Richtlinien trotz häufiger Verschreibung von Levothyroxin; die Teilnahme an der Studie ist die gegenwärtig beste Behandlung Entwicklung von Richtlinien für Screening- und Behandlungsindikation für die ambulante Medizin Direkte Anwendung der Resultate in der Grundversorgung wegen breitem Patientenspektrum: sehr wenige Ausschlusskriterien (Multimorbidität), Einschluss von Hausarzt-Patienten in vier europäischen Ländern

keit in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist [25, 26]. Dies ist möglicherweise auch auf eine Senkung der TSH-Grenzwerte für den Beginn einer Substitutionstherapie (bereits bei subklinischer Hypothyreose) zurückzuführen. In einer Umfrage bei Hausärzten in verschiedenen Ländern weltweit stellten wir grosse Unterschiede in den Thyroxin-Verschreibungen fest.

### Ausblick: die TRUST-Studie

Aufgrund dieser zurzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Behandlungsstrategie bei subklinischer Hypothyreose wurde 2013 die TRUST-Studie gestartet (Thyroid hormone replacement for untreated older adults with subclinical hypothyroidism: a randomised placebo-controlled trial), eine europäische, multizentrische, randomisierte und plazebokontrollierte klinische Studie, an der nebst Zentren in der Schweiz auch Zentren in Schottland, Irland und den Niederlanden teilnehmen. Mit der TRUST-Studie möchte man herausfinden, ob eine Levothyroxin-Substitution bei älteren Patienten mit subklinischer Hypothyreose positive multimodale Effekte hat. Über vier Jahre werden insgesamt 3000 Patientinnen und Patienten, die über 65 Jahre alt sind und eine persistierende subklinische Hypothyreose aufweisen, in die Studie eingeschlossen und entweder Levothyroxin oder Plazebo erhalten. Die TRUST-Studie hat nur wenige Ausschlusskriterien (Tab. 3), um eine hohe externe Validität und damit die Verallgemeinerung der Studienresultate auf ein möglichst breites Patientenkollektiv zu ermöglichen. Die in der TRUST-Studie analysierten primären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Zusätzlich wird

eine europäische Datenbank erstellt, die in Zukunft weiterführende Studien zu Ursachen und Mechanismen der Gesundheit bzw. Krankheit bei älteren Menschen ermöglichen wird.

Die Resultate der Studie werden für die Hausarztmedizin von grosser Bedeutung sein, da sie die Definition zur Screening-Indikationsstellung und ein besseres klinisches Management der subklinischen Hypothyreose ermöglichen werden. Wegen des breiten Patientenspektrums mit wenigen Ausschlusskriterien werden die Studienresultate direkt in der Hausarztmedizin anwendbar sein. Im Hinblick auf die stete Zunahme der Polypharmazie in einer multimorbiden Patientenpopulation ist eine klare Indikationsstellung gerade für häufig verschriebene Medikamente wichtig.

Zusammenfassend erachten wir die Teilnahme an dieser grossen Studie als die derzeit beste Behandlungsoption für ältere Patienten mit subklinischer Hypothyreose. Wir empfehlen daher, solche Patienten für eine Teilnahme an der vom Berner Institut für Hausarztmedizin unterstützten TRUST-Studie zu motivieren. Wir würden uns über Ihre Unterstützung bei dieser wichtigen Studie freuen.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi  
Chefarzt/Leiter Medizinische Poliklinik (MedPol)  
Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[nicolas.rodondi\[at\]jinsel.ch](mailto:nicolas.rodondi[at]jinsel.ch)

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).