

Hypothyreose

Stefan Fischli

Departement Medizin, Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Luzerner Kantonsspital

Quintessenz

- Die Hypothyreose wird vorwiegend verursacht durch eine Erkrankung der Schilddrüse selbst (primäre Hypothyreose). In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung ist die chronisch-autoimmune Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) die Hauptursache einer Schilddrüsenunterfunktion. Eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung wird zuverlässig durch die Bestimmung des TSH-Werts erfasst.
- Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen sowie die Regulation der Schilddrüsenfunktion unterliegen zahlreichen Einflüssen (Erkrankungen, Medikamente). Diese Faktoren müssen bei jeder Beurteilung, ob überhaupt eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt bzw. eine Behandlung notwendig ist, zwingend mitberücksichtigt werden.
- Am häufigsten findet sich die Konstellation einer subklinischen Hypothyreose (erhöhtes TSH, normales fT4), bei der eine Behandlung bei TSH-Werten über 10 mU/l empfohlen wird. Bei einem TSH unter 10 mU/l muss die Indikation zur Behandlung individuell und unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie Alter, Anti-TPO-Antikörper und Komorbiditäten gestellt werden.
- Eine sekundäre (zentrale) Hypothyreose ist viel seltener. Durch die alleinige Bestimmung des TSH-Werts wird in diesen Fällen die Diagnose verpasst, es muss immer das fT4 mitbestimmt werden. Die Levothyroxintherapie bei sekundärer Hypothyreose wird durch Bestimmung von fT4 gesteuert.
- Grundpfeiler der Therapie ist synthetisches Levothyroxin (T4). Die lange Halbwertszeit dieser Präparate und die vom Körper selbstregulierte Deiodination von T4 zu T3 garantieren stabile und physiologische Serumspiegel von T3 und T4.



Stefan Fischli

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.


Die Hypothyreose ist eine häufige Erkrankung unterschiedlicher Ursache und in der überwiegenden Anzahl der Fälle bedingt durch eine Erkrankung der Schilddrüse selbst (primäre Hypothyreose). Die heute verwendeten, hochsensitiven TSH-Assays erfassen primäre Schilddrüsenfunktionsstörungen bereits früh und zuverlässig. Mit gut 25 Millionen Verschreibungen liegen Levothyroxinpräparate in Grossbritannien – nach Simvastatin und Aspirin – auf Platz drei der am häufigsten verordneten Medikamente [1].


Die subklinische Hypothyreose, definiert durch einen TSH-Wert oberhalb des oberen Referenzbereichs und ein normales fT4, kommt in der Bevölkerung je nach Alter, Geschlecht und Jodversorgung mit einer Prävalenz von 4–20% vor. Die manifeste bzw. klinische Hypothyreose (TSH-Wert oberhalb des oberen Referenzbereichs, fT4 erniedrigt) ist mit 0,3–2% dagegen seltener

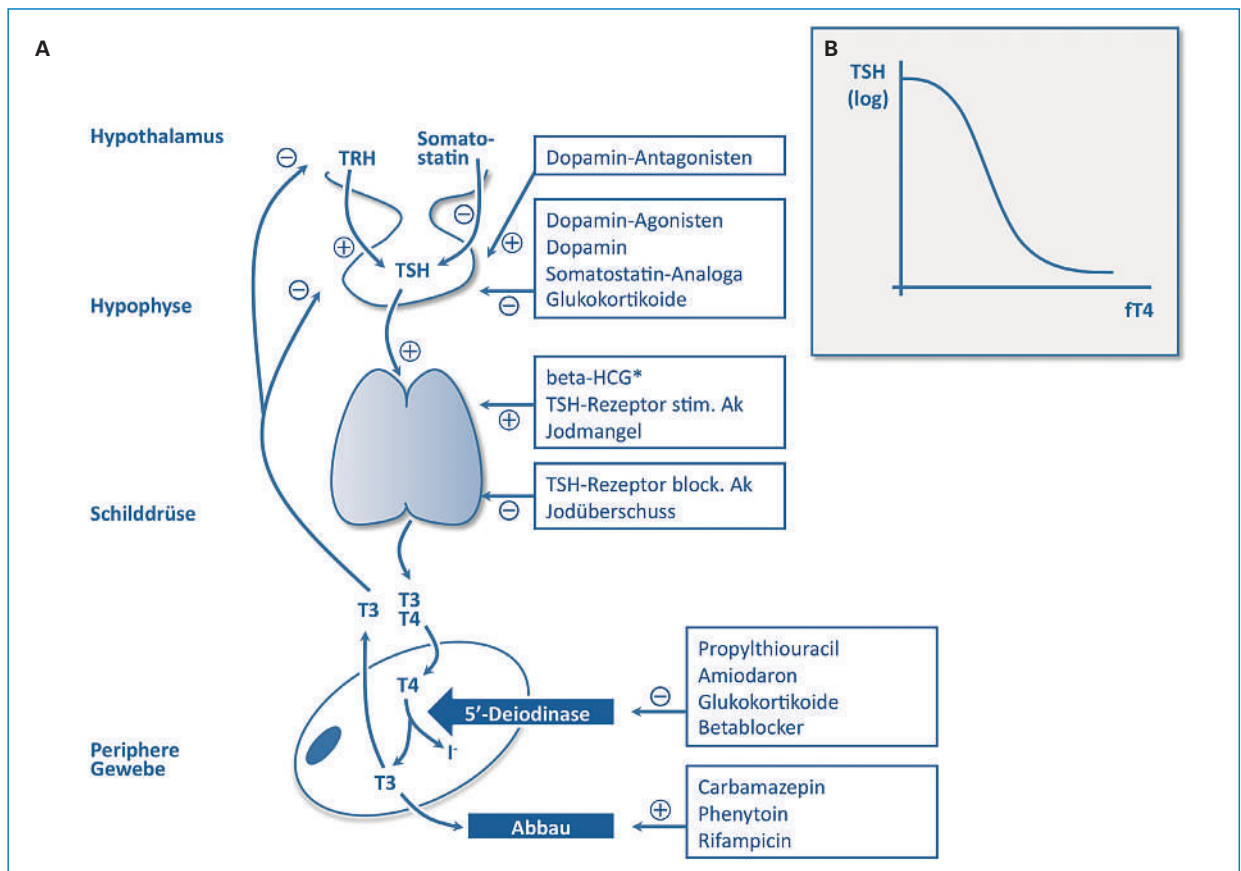
[2–6]. Die initiale Abklärung, Behandlung und Verlaufskontrolle einer Hypothyreose erfolgen in den meisten Fällen in der hausärztlichen Praxis. Bei diesen mehrheitlich chronisch verlaufenden Erkrankungen gilt es, mit einer Ersatztherapie Zustände von Unter- oder Übersubstitution zu vermeiden.

In jedem Fall empfiehlt sich ein differenzierter Abklärungsgang und individualisierter Therapieansatz. Darin eingeschlossen ist die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion unter Beachtung der verschiedenen Einflüsse (z.B. Medikamente, Alter, Komorbiditäten oder Kinderwunsch), welche die Indikation für eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie beeinflussen. Anders gesagt: Nicht jedes erhöhte TSH ist immer Ausdruck einer Schilddrüsenunterfunktion und nicht jede subklinische Hypothyreose muss primär behandelt werden. Dieser Artikel vermittelt eine Übersicht über den aktuellen Stand der Diagnose und Therapie des vielgestaltigen Krankheitsbilds der Hypothyreose.

Physiologie, Regulation und Interpretation der Schilddrüsenfunktion

Ausser dem stimulierenden Einfluss von TRH und TSH beeinflussen verschiedene Zustände und Medikamente die Schilddrüsenhormonsekretion und Hormonwirkung direkt auf hypothalamischer, hypophysärer und Endorgan-Ebene (Abb. 1A ) [7]. T3 bindet mit rund 15-fach höherer Affinität an den Schilddrüsenhormonrezeptor und stellt intrazellulär die «aktive» Hormonfraktion dar. Der Bedarf an T3 in peripheren Geweben wird durch Deiodination von T4, dem eigentlichen Prohormon, gesteuert. Verschiedene Medikamente und Krankheitszustände aktivieren bzw. hemmen die dazu benötigten Deiodinasen.

Die Schilddrüsenhormonsekretion ist streng reguliert und unterliegt einem negativen Feedback. Das im Serum gemessene TSH steht zum T4 in einem linear-logarithmischen Verhältnis (Abb. 1B ) [7–9]. Bereits ein geringes Absinken der T4-Konzentration bewirkt einen deutlichen TSH-Anstieg. Dies erklärt, warum bereits minime Schwankungen der freien Schilddrüsenhormonkonzentration entsprechende TSH-Veränderungen in den subklinischen Bereich zur Folge haben. Da TSH aus dem Hypophysenvorderlappen pulsatil und mit einer zirkadianen Rhythmik sezerniert wird, können – je nach Entnahmezeitpunkt – Schwankungen des TSH-Werts von 40–100% im Tagesverlauf vorliegen (cave: Blutentnahme im Sekretionspeak, höhere Werte abends/nachts) [10–12].

**Abbildung 1**

A) Einflussfaktoren auf Synthese, Sekretion und Metabolismus der Schilddrüsenhormone. Verschiedene Zustände und Medikamente beeinflussen den Schilddrüsenhormonstoffwechsel auf den diversen Ebenen (Regulation, Produktion, periphere Wirkung und Metabolismus). Die Schilddrüsenfunktion muss immer unter Berücksichtigung dieser Faktoren beurteilt werden.

B) Beziehung zwischen TSH-Wert und fT4. Das im Serum gemessene TSH steht zum T4 in einem indirekt linear-logarithmischen Verhältnis. Bereits ein geringes Absinken der T4-Konzentration bewirkt einen deutlichen TSH-Anstieg.

* in hoher Konzentration

(Adaptiert nach [41])

Eine korrekte Interpretation der Schilddrüsenfunktion ist also nur möglich, wenn sämtliche Faktoren wie Medikamente (Tab. 1) oder Begleiterkrankungen mitberücksichtigt werden. Schwere Allgemeinerkrankungen – im Besonderen bei hospitalisierten Patienten (Sepsis, ausgedehnter Myokardinfarkt) – führen immer zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonhomöostase, die unter dem Ausdruck des *non-thyroidal illness syndrome* zusammengefasst werden [13, 14]. In der Rekonvaleszenzphase kommt es häufig und typischerweise zu einem passageren Anstieg des TSH-Werts bis maximal 15–20 mU/l. Eine Beurteilung der Schilddrüsenfunktion sollte deshalb nur nach Ausheilung erfolgen.

Screening und Diagnose

Die Bestimmung des TSH-Werts ist ein zuverlässiger Screening-Test zum Erfassen primärer Störungen der Schilddrüsenfunktion und für die Kontrolle einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei primärer Hypothyreose [15]. Ein im Referenzbereich liegendes TSH schließt eine primäre Hypothyreose aus (Abb. 2). Ein universelles TSH-Screening von asymptomatischen Erwachse-

nen wird allgemein nicht empfohlen, obwohl einfach und zuverlässig durchführbar und aus pathophysiologischen Überlegungen durchaus nachvollziehbar. Bei Personen mit einem oder mehreren Risikofaktoren bzw. entsprechenden Symptomen soll jedoch im Sinne eines «case finding» das TSH zum Ausschluss einer primären Hypothyreose bestimmt werden (Tab. 2).

Die Diagnose der chronisch-autoimmunen Thyreoiditis (Hashimoto) geschieht durch die Bestimmung der Anti-Thyroideperoxidase-Antikörper (Anti-TPO-Antikörper). Die Thyroideperoxidase ist das Schlüsselenzym der Schilddrüsenhormonsynthese und ist gleichzeitig eines der Hauptantigene in der autoimmunen Pathogenese der Erkrankung. Die Anti-TPO-Antikörper sind in 90–100% bei einer Hashimoto-Thyreoiditis nachweisbar [16]. Die Anti-TPO-Ak können Hinweise zur Differentialdiagnose einer TSH-Erhöhung, aber auch zum Risiko der Progression einer subklinischen in eine manifeste Hypothyreose liefern. Die Durchführung eines Schilddrüsenultraschalls ist nicht zwingend. Die Untersuchung ist jedoch sinnvoll bei klinisch festgestellter Struma oder Knoten und unklaren Situationen (z.B. Differentialdiagnose einer subklinischen Hypothyreose mit negativen Anti-TPO-Antikörpern).

Tabelle 1

Medikamente und Zustände mit Auswirkung auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus (nicht abschliessend) (adaptiert nach [15, 42]).


Reduktion der Levothyroxin-Absorption	Kalziumsalze Eisensalze Multivitaminpräparate (Eisen- oder Kalziumsalze enthaltend) Orale Bisphosphonate Phosphatbinder (Sevelamer, Aluminiumhydroxid) Gallensäurebinder (Colestyramin, Colestipol) Einnahme mit Nahrung Malabsorptions-Syndrome: Zöliakie, Gastric bypass, Achlorhydrie (z.B. bei Autoimmungastritis)
Hemmung der TSH-Sekretion	Glukokortikoide Dopamin, Dopamin-Agonisten (z.B. Cabergolin, Bromocriptin) Somatostatin-Analoga (Octreotid, Lanreotid) Opiate (Methadon, Heroin)
Stimulation der TSH-Sekretion	Dopamin-Antagonisten (Antiemetika, z.B. Metoclopramid) Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz
Hemmung der Schilddrüsenhormon-Produktion und -Sekretion	Thionamide (Carbimazol, Propylthiouracil) Jod, Amiodaron, Jod-haltige Kontrastmittel Lithium TSH-Rezeptor-blockierende Antikörper (selten)
Stimulation der Schilddrüsenhormon-Produktion und -Sekretion	Jod, Amiodaron, Jod-haltige Kontrastmittel Sehr hohe Beta-HCG-Spiegel (z.B. bei Hyperemesis gravidarum) TSH-Rezeptor-stimulierende Antikörper (M. Basedow)
Änderung der Bindungsproteinkonzentration (Thyroxin-binding globulin, TBG)¹	Zunahme der TBG-Konzentration: Östrogene, Tamoxifen, Opiate, Schwangerschaft Abnahme der TBG-Konzentration: Androgene, anabole Steroide, Glukokortikoide, nephrotisches Syndrom
Verdrängung aus Plasmaeiweissbindung (TBG)	Mefenacid Salizylate Furosemid
Hemmung der Konversion T4 → T3	Glukokortikoide Amiodaron Propylthiouracil Betablocker
Steigerung des Schilddrüsenhormon-Metabolismus	Phenytoin Carbamazepin Rifampicin Phenobarbital Quetiapin Tyrosinkinaseinhibitoren (Sunitinib, Imatinib) Wachstumshormon Stavudin Nevirapin

¹ Veränderungen der Bindungshormonkonzentrationen bewirken in der Regel keine Änderung der freien Hormonkonzentrationen und damit keine hypothyreote bzw. hyperthyreote Stoffwechsellage.

Ursachen

Eine Hypothyreose wird mehrheitlich durch Erkrankungen der Schilddrüse selbst verursacht (primäre Hypothyreose). Störungen auf hypothalamo-hypophysärer Ebene (zentrale bzw. sekundäre oder tertiäre Hypothyreose) sind ausgesprochen selten und müssen gezielt gesucht werden. In den meisten Fällen liegt eine dauerhafte Einschränkung der Schilddrüsenfunktion vor. Spezielle Thyreoiditisformen (subakute Thyreoiditis [de Quervain], Post-partum-Thyreoiditis) gehen häufig mit einer passageren Funktionseinschränkung einher und bedürfen in der Regel keiner (langfristigen) Levothyroxintherapie.

Da in der Schweiz die Jodversorgung ausreichend ist, stellt die chronische autoimmune Thyreoiditis (Hashimoto) die häufigste Ursache einer primären Hypothyreose dar. Frauen sind deutlich häufiger betroffen. Die Entzündung ist durch ein lymphozytäres Infiltrat mit Fibrose und Zerstörung des Schilddrüsenorgans gekennzeichnet.

Dies führt im Verlauf zu einer progredienten und dauerhaften Einschränkung der Schilddrüsenhormonsekretion. Initial besteht in der Regel nur eine geringgradige TSH-Erhöhung bei normalen fT4-Werten (subklinische Hypothyreose). Die Progression in eine manifeste Hypothyreose liegt bei bis 4–5% pro Jahr, wobei die Höhe des TSH-Werts (>10 mU/l) und der Nachweis von Anti-TPO-Antikörpern die wichtigsten prognostischen Faktoren sind [6, 17, 18]. Klinisch liegt in den meisten Fällen eine Atrophie, seltener eine Struma vor. Sonographisch zeigen fortgeschrittene Stadien ein typisches inhomogenes Bild mit Echoarmut, Septierungen und häufig verstärkter Vaskularisation. Die Hashimoto-Thyreoiditis kommt gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen vor (z.B. Zöliakie, M. Addison, Diabetes mellitus Typ 1, Vitiligo) sowie in Familien mit Autoimmunerkrankungen und bei Chromosomenaberrationen (Trisomie 21, Turner-Syndrom). Andere Ursachen einer Hypothyreose sind in Tabelle 3  zusammengefasst.

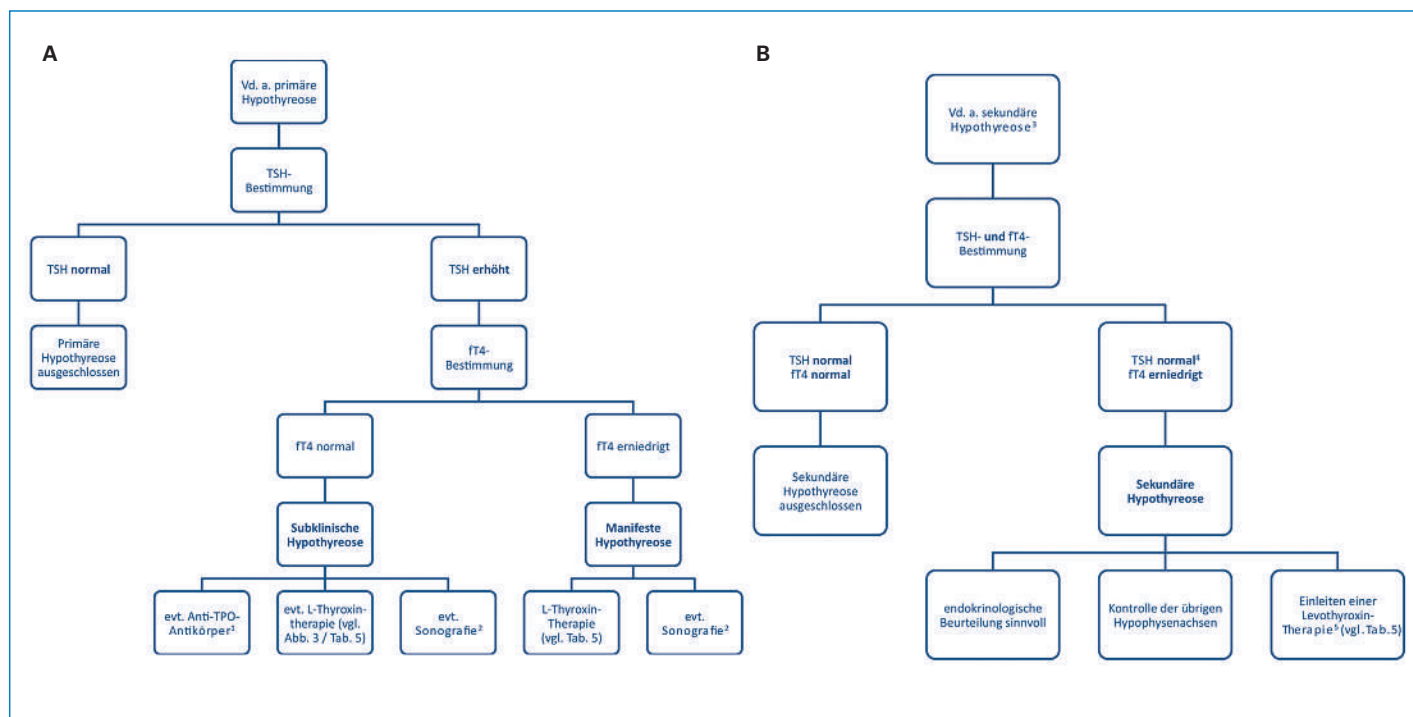


Abbildung 2

Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei primärer (A) und sekundärer (B) Hypothyreose.

¹ Die Bestimmung der Anti-TPO-Antikörper kann sinnvoll sein zur Differentialdiagnose einer isolierten TSH-Erhöhung bzw. zum Abschätzen des Risikos der Progression in eine manifeste Hypothyreose.

² Eine Sonographie soll durchgeführt werden bei klinisch festgestellter Schilddrüsenvergrößerung bzw. Knoten.

³ Die Klinik der sekundären Hypothyreose kann mild, aber auch unspezifisch ausfallen (z.B. pseudodemenzielles Zustandsbild bei älteren Patienten) und ist davon abhängig, ob auch andere Hypophysenachsen insuffizient sind.


⁴ In den meisten Fällen findet sich ein TSH im Referenzbereich, selten kann der TSH-Wert erniedrigt oder geringgradig erhöht sein.

⁵ Eine Levothyroxinbehandlung darf nur eingeleitet werden, wenn eine Nebennierenrindeninsuffizienz ausgeschlossen oder mitbehandelt wird.

Subklinische Hypothyreose



Die subklinische Hypothyreose ist laborchemisch definiert durch ein erhöhtes TSH bei normalem fT4 [19, 20]. In der Regel bestehen – wenn überhaupt – nur milde und unspezifische Symptome. Pathophysiologisch lassen sich Veränderungen im kardiovaskulären System bereits bei der subklinischen Hypothyreose nachweisen (z.B. diastolische oder endotheliale Dysfunktion, Zunahme des systemischen Gefässwiderstands) [21–23]. Inwieweit diese Veränderungen jedoch einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität haben, ist nach wie vor unklar. Die Datenlage dazu ist widersprüchlich. Patienten mit einer subklinischen Hypothyreose können ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz und möglicherweise auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen, wobei dieses Risiko erst bei TSH-Werten >10 mU/l signifikant erhöht scheint [24–27]. Im Gegensatz dazu ist bei älteren Patienten und insbesondere bei sehr alten Patienten (>85 Jahre) mit subklinischen Funktionsstörungen das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität nicht erhöht oder sogar niedriger [28–30].

Eine Behandlung mit Levothyroxin verhindert zuverlässig den Übergang in eine manifeste Hypothyreose. Hinsichtlich anderer Parameter (Symptome, Verbesse-

rung der Lebensqualität, kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität) besteht jedoch keine genügende Evidenz, die generell für oder gegen eine Behandlung spricht [20, 31]. Von praktisch allen Experten wird das Einleiten einer Therapie bei TSH-Werten >10 mU/l empfohlen. Viel häufiger liegt der TSH-Wert jedoch <10 mU/l – eine Indikation zur Behandlung muss deshalb in diesen Fällen auf individueller Basis gestellt werden (Abb. 3 ). Es empfiehlt sich jedoch, vor einer Behandlung geringgradig erhöhte TSH-Werte (<10 mU/l) erst einmal nachzukontrollieren; über die Hälfte der Werte sind in einer Folgekontrolle normal [32].

Der individuelle Behandlungsansatz soll zusätzlich Patienten identifizieren, die ein hohes Risiko für eine Progression in eine manifeste Hypothyreose haben oder bei denen eine Therapie auch bei geringgradig erhöhten TSH-Werten indiziert ist (Schwangere bzw. Frauen mit Kinderwunsch [33]). Insbesondere bei alten Patienten (>65–70 Jahre) muss die Indikation zur Therapie aus mehreren Gründen kritisch hinterfragt werden. Einerseits weil der TSH-Wert mit zunehmendem Alter steigen kann, ohne dass eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt [34], andererseits weil jede Behandlung mit Levothyroxin auch immer das Risiko der Übersubstitution mit sich bringt und eine Behandlung bei über 70-Jährigen keinen Effekt auf die Reduktion koronarer Ereignisse zu haben scheint [35].

Sekundäre (zentrale) Hypothyreose

Die zentrale Hypothyreose kommt rund 1000-mal seltener vor als die primäre Form [36]. Die Diagnose einer zentralen Hypothyreose hat jedoch häufig gravierende Konsequenzen (z.B. Diagnose eines Hypophysen-Makroadenoms mit Kompression des Chiasma opticum) und darf nie verpasst werden. Das TSH kann bei der sekundären Hypothyreose weder für die Diagnose noch für die Therapiekontrolle verwendet werden. Die überwiegende Anzahl Patienten mit einer sekundären Hypothyreose hat ein TSH im normalen Referenzbereich bei gleichzeitig tiefem ft_4 (Abb. 4 ). Der TSH-Wert ist aber – bezogen auf das ft_4 – inadäquat tief und Ausdruck der gestörten Feedbackregulation zwischen Schilddrüse und Hypophyse. Der Reflex «normales TSH gleich normale Schilddrüsenfunktion» wird in solchen Fällen deshalb zur Fehldiagnose führen. Ist die Diagnose einer sekundären Hypothyreose gesichert, sollten ebenfalls die anderen Hypophysenfunktionen (Nebennierenrindenfunktion, Gonadenachse) kontrolliert werden. Eine sekundäre Hypothyreose darf nur mit Levothyroxin behandelt werden, wenn eine Nebennierenrindensuffizienz ausgeschlossen oder mitbehandelt wird (Gefahr der Addisonkrise bei alleiniger Levothyroxingabe). Die Kontrolle der Substitutionstherapie bei sekundärer Hypothyreose richtet sich nach dem ft_4 , das TSH ist nicht verwertbar (Tab. 4 .

Therapie

Grundpfeiler der Schilddrüsenhormonersatztherapie ist die Behandlung mit synthetischem Levothyroxin (T_4) [15, 37]. Levothyroxinpräparate haben eine Halbwertszeit von etwa sieben Tagen und werden nach Einnahme

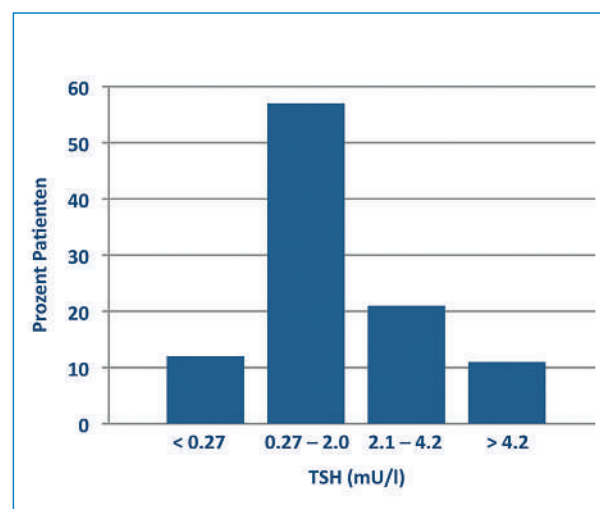


Abbildung 4

Sekundäre Hypothyreose. TSH-Werte von 42 Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenmakroadenom und sekundärer Hypothyreose bei Hypopituitarismus (vor Operation). Die Werte für das ft_4 lagen bei allen Patienten unterhalb des unteren Referenzbereichs. Über drei Viertel der Patienten (78%) wiesen einen TSH-Wert auf, der im Referenzbereich lag.

(Quelle: eigene Daten des Autors, nicht publiziert)

Tabelle 2

Risikogruppen und Symptome, bei denen eine TSH-Bestimmung (case finding) sinnvoll ist (adaptiert nach [15]).

Risikogruppen

- Personen mit Autoimmunerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Zöliakie, Autoimmungastritis)
- Personen mit erstgradigen Verwandten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow)
- Personen mit Down- oder Turner-Syndrom
- Therapie mit Amiodaron oder Lithium
- Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Interferon/Interleukin-2
- Personen mit St. n. Schilddrüsenoperation
- Personen mit St. n. Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich
- Personen mit St. n. Radiojodbehandlung

Symptome/Befunde

- Unklare Müdigkeit
- Gewichtszunahme
- Verstopfung
- Zyklusstörungen/Amenorrhoe
- Demenz, demenzielles Zustandsbild
- Kardiopathie, Herzinsuffizienz unklarer Ätiologie
- Niereninsuffizienz unklarer Ätiologie
- Anämie unklarer Ätiologie
- Vitiligo
- Alopezie
- Hypertonie (insbesondere diastolische Hypertonie) unklarer Ätiologie
- Dyslipidämien (Hypercholesterinämie/gemischte Dyslipidämie)
- Unklare Myopathie bzw. CK-Erhöhung
- Hyponatriämie

Eine gleichzeitige Bestimmung von TSH/ ft_4 zum Ausschluss einer sekundären Hypothyreose ist sinnvoll bei Symptomen/Befunden einer Hypothyreose und gleichzeitigem Vorliegen folgender Zustände

- Kopfschmerzen/Visusstörungen
- Polyurie/Polydipsie
- Sekundäre Amenorrhoe/Galaktorrhoe
- Hypogonadotroper Hypogonadismus
- Sekundäre Nebenniereninsuffizienz (CAVE: unspezifische Symptome)
- St. n. OP/Bestrahlung im Schädelbereich (Hypophyse/Hypothalamus)
- St. n. schweren Schädelhirntraumata
- St. n. grossem peripartalem Blutverlust (Sheehan-Syndrom, selten)
- Bekannte Hypophysenerkrankungen
- Infiltrative Erkrankungen (Hämochromatose, Sarkoidose, Langerhanszell-Histiozytose)

Tabelle 3

Ursachen der Hypothyreose.

Primäre Hypothyreose

- Chronische autoimmune Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)
- Jodmangel/Jodüberschuss
- St. n. Thyroidektomie, St. n. Radiojodablation
- Subakute Thyreoiditis de Quervain (meist transient)
- Post-partum-Thyreoiditis (meist transient)
- Angeboren (selten): Schilddrüsenagenesie, Defekte der Schilddrüsenhormon-Synthese
- Medikamente: Thionamide, Amiodaron, Lithium, Interferon-alpha, Aldesleukin, Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sorafenib, Sunitinib)

Zentrale/sekundäre Hypothyreose

- Hypophysentumoren (hormoninaktiv, hormonaktiv)
- Kraniopharyngeom
- Meningeome
- Metastasen (z.B. Mamma-Ca)
- St. n. Operation/Bestrahlung
- Schwere Schädelhirntraumata
- Hypophysenapoplexie
- Sheehan-Syndrom
- Lymphozytäre Hypophysitis: autoimmun bedingt, medikamentös (z.B. Ipilimumab)
- Infiltrative Erkrankungen: Hämochromatose, Sarkoidose, Langerhanszell-Histiozytose

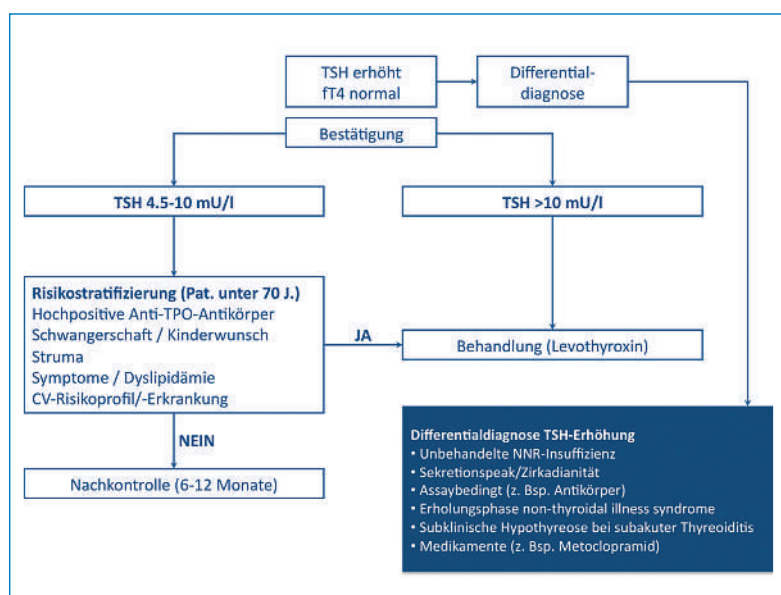


Abbildung 3
Vorgehen bei subklinischer Hypothyreose.
(Adaptiert nach [19])

auf nüchternen Magen zu etwa 80% resorbiert. Eine gleichzeitige Nahrungs- oder Medikamentenaufnahme (Tab. 1) kann die Absorption um 20% vermindern, weshalb immer auf eine korrekte Einnahmetechnik geachtet werden muss. Alle Levothyroxinpräparate sollten deshalb morgens, mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück und nicht zusammen mit Präparaten, welche die Resorption beeinflussen, eingenommen werden.

In der Schweiz sind drei verschiedene Levothyroxinpräparate erhältlich, die sich primär durch Zusammensetzung, Dosisschritte und Preis, nicht aber in ihren pharmakokinetischen Charakteristika unterscheiden (Tab. 5 [6]).

Das vom Körper aufgenommene Levothyroxin wird fast vollständig an Plasmaproteine gebunden und dient als Prohormon. T4 wird durch die 5'-Deiodinase und nach Bedarf zu T3 deiodiniert. Diese körpereigene Autoregulation des T3-Bestands und die lange Halbwertszeit der Levothyroxinpräparate garantieren deshalb in der Regel stabile und physiologische Serumspiegel von T4 und T3. In der Literatur wird in der Regel die tägliche Ersatzdosis mit 1,6 µg/Kilogramm Körpergewicht angegeben, was im Fall einer 70 kg schweren Person rund 112 µg entspricht [15, 38]. Die effektiv benötigte Dosis ist aber von verschiedenen Faktoren wie der Ursache der Hypothyreose und dem Grad der Unterfunktion abhängig; so ist zum Beispiel eine höhere Dosis nötig bei sekundärer Hypothyreose oder Athyreose nach totaler Thyroidektomie und postoperativer Radiojodablation bei Karzinom [39]. Eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen kann eine koronare Herzkrankheit verschlechtern bzw. demaskieren. Bei älteren und herzkranken Patienten wird deshalb mit einer tiefen Startdosis (in der Regel mit 25 µg) begonnen und die Dosis schrittweise alle 4–6 Wochen und unter engmaschiger klinischer Kontrolle gesteigert. Eine Startdosis von 25 µg empfiehlt sich auch in den meisten Fällen einer subklinischen Hypothyreose mit einem TSH von <10 mU/l, wohingegen bei einer manifesten Hypothyreose bei jüngeren, gesunden Patienten mit einer Ersatzdosis von 100 µg begonnen werden kann. Eine Symptomverbesserung tritt meist in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf. Insbesondere bei schweren Schilddrüsenunterfunktionen können bis zum kompletten Beschwerderückgang jedoch Monate vergehen.

Zusammenfassung

Die Hypothyreose zählt zu den häufigen endokrinologischen Erkrankungen. Während wir bei der manifesten Hypothyreose klare Vorgaben bezüglich Einleiten einer Levothyroxintherapie haben, ist die Situation und Datenlage bei der viel häufigeren subklinischen Hypothyreose einiges unklarer. Die Entscheidung zur Behandlung muss in solchen Fällen nach wie vor auf individueller Basis gefällt werden. Eine europäische, prospektive und plazebokontrollierte Multizenterstudie (Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypo-Thyroidism Trial, TRUST [40]) bei Patienten mit unbehandelter subklinischer Hypothyreose, deren Resultate in einigen Jahren zu erwarten sind, wird diesbezüglich hoffentlich neue Erkenntnisse bringen.

Tabelle 4

Vorgehen bei Levothyroxintherapie.

A) Startdosis

- Subklinische Hypothyreose <10 mU/l: 25 µg
- Manifeste Hypothyreose, keine koronare Herzkrankheit, unter 65 Jahren: 75–100 µg
- Koronare Herzkrankheit, Kardiopathie: 25 µg

B) Einnahmetechnik

- Nüchtern, mind. 30 Minuten vor dem Frühstück
- Keine gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die Levothyroxin-Resorption einschränken (Tab. 1)

C) Verlaufskontrolle: Laborparameter

- Primäre Hypothyreose: TSH
- Sekundäre Hypothyreose: fT4 (TSH nicht verwertbar!)

D) Zielbereich

- Nicht schwanger: TSH im Referenzbereich
- Kinderwunsch bzw. vor Konzeption: TSH <2,5 mU/l
- Schwangerschaft:
 - erstes Trimester TSH 0,1–2,5 mU/l
 - zweites Trimester TSH 0,2–3,0 mU/l
 - drittes Trimester TSH 0,3–3,0 mU/l
- Sekundäre Hypothyreose: fT4 in der oberen Hälfte des Referenzbereichs

E) Dosisanpassung und Nachkontrollen

- Nicht schwanger: 12,5–25-µg-Schritte, Laborkontrolle alle 6–8 Wochen bis stabil, danach 6- bis 12-monatlich
- Bestehende Levothyroxintherapie und Schwangerschaft:
 - Unmittelbare Dosissteigerung um ca. 30% bei positivem Schwangerschaftstest (9 statt 7 Dosen pro Woche, z.B. je doppelte Dosis am Samstag und Sonntag)
 - Laborkontrolle alle 4 Wochen bis stabil bzw. bis mindestens 20. SSW, erneute mindestens einmalige Kontrolle von der 26.–32. SSW
 - Postpartal: unmittelbare Reduktion auf Dosis vor Schwangerschaft und Nachkontrolle nach 6–8 Wochen

F) Gründe für erhöhtes TSH trotz Levothyroxintherapie

- Inadäquate bzw. zu tiefe Dosis
- Unregelmässige Einnahme/Malcompliance (typische Konstellation: fT4 im Referenzbereich und TSH erhöht)
- Einnahme mit dem Essen
- Einnahme mit Medikamenten, die Resorption hemmen (Tab. 1)
- Malabsorption (Zöliakie, Autoimmungastritis, gastrischer Bypass)

Tabelle 5

Übersicht über die in der Schweiz erhältlichen Levothyroxinpräparate (Daten nach [43]).

Name Firma	Zusammensetzung	Dosisgrössen in µg	Preis CHF / 100 Stück
Eltroxin LF® Sigma Tau Pharma AG	Levothyroxin-Natrium laktosefrei (LF)	50, 100 (teilbar)	15.40 (0,05 mg) 17.00 (0,1 mg)
Euthyrox® Merck AG	Levothyroxin-Natrium, Laktose	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 (teilbar)	14.70 (alle Dosisgrössen)
Tirosint® IBSA Institut Biochimique SA	Levothyroxin-Natrium, Gelkapsel (Gelatine, Glycerin, Wasser)	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200	15.10 (13 µg) 26.10 (übrige Dosisgrössen)

Danksagung

Für die kritische Durchsicht und konstruktiven Kommentare möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. M. Arpagaus, Facharzt FMH Allgemeine Innere Medizin, Stansstad, bedanken.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Fischli
 Departement Medizin
 Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
 Luzerner Kantonsspital
 CH-6000 Luzern 16
[stefan.fischli\[at\]luks.ch](mailto:stefan.fischli[at]luks.ch)

Empfohlene Literatur

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200–35.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081–125.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142–54.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228–38.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.