

Diagnose und Therapie von Hypothyreose

Prof. Henryk Zulewski

Abteilung Endokrinologie & Diabetologie

Stadtspital Triemli



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Wie sollte man die Schilddrüsenfunktion bestimmen?

Im ambulanten Bereich ist die Bestimmung des TSH ausreichend

Bei möglichen Problemen der Hypophyse sollte auch das fT4 bestimmt werden

Bei stationären Patienten kann die zusätzliche Messung von fT4 und (f)T3 auch sinnvoll sein

Frau S

Patientin, 38 Jahre, Lehrerin, ansonsten gesund, präsentiert sich mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit, trockene Haut und leichte Gewichtszunahme von ca. 2-3 kg in letzten 6 Monaten. Sie bestimmen das TSH

TSH 8.5 mU/l, Nachbestimmung von fT4 und fT3 fallen normal aus

Welche anderen Befunde zur Beurteilung der Ätiologie der Hypothyreose sind sinnvoll?

Wie weiter welche Untersuchungen sind sinnvoll?

Frau S

Anamnese mit dem Ziel herauszufinden ob diese Form der subklinischen Hypothyreose einen transienten Charakter haben könnte.

- d.h. gab es in den letzten Monaten klinische Zeichen für eine vorausgegangene Hyperthyreose oder Schmerzen im Halsbereich (silent Thyroiditis, oder De Quervain Thyreoiditis) ?
- Gab es in den letzten Wochen eine interkurrente Erkrankung (z.B. schwere Grippe)

Gibt es anamnestische Hinweise andere Autoimmun-Erkrankungen wie z.B. Zöliakie?

Nimmt Patientin Medikamente, die das TSH beeinflussen könnten (z.B. Metoclopramid)?

Besteht ein Schwangerschaftswunsch?

Frau S

Körperliche Untersuchung: Ist die Schilddrüse vergrössert, können noduläre Strukturen palpiert werden? Gibt es andere Zeichen für autoimmun Erkrankungen, wie Vitiligo?

Bisherige Befunde zeigen:

Kein Hinweis für Hyperthyreose in den Monaten zuvor, ebenso keine Anamnese von Schmerzen am Hals, und keine aktue Erkrankung in den letzten Wochen, keine Medi,
normal grosse Schilddrüse, keine Knoten, keine Vitiligo

Wie weiter, welche Untersuchungen sind sinnvoll zur Einordnung der Ätiologie? Braucht es Schilddrüsen-AK, benötigen Sie eine Sonographie, Szintigraphie?

Ursache der primären Hypothyreose bei Erwachsenen

Transiente Hypothyreose

Subakute Thyreoiditis, Silent Thyreoiditis, Postpartum Thyreoiditis, Erholungsphase nach *non-thyroidal illness*

Persistierende Hypothyreose

Lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis mit und ohne Struma)

Iatrogen

Nach Thyreoidektomie, Radiojodtherapie, Externe Bestrahlung

Medikamente

Amiodarone, Lithium, Thyreostatika

Therapie mit Cytokinen (Intereron alpha, Interleukin-2, macrophage-colony-stimulating- factor)

Nutritiv

Ausgeprägter Jodmangel (vor allem in einigen Entwicklungsländern)



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED

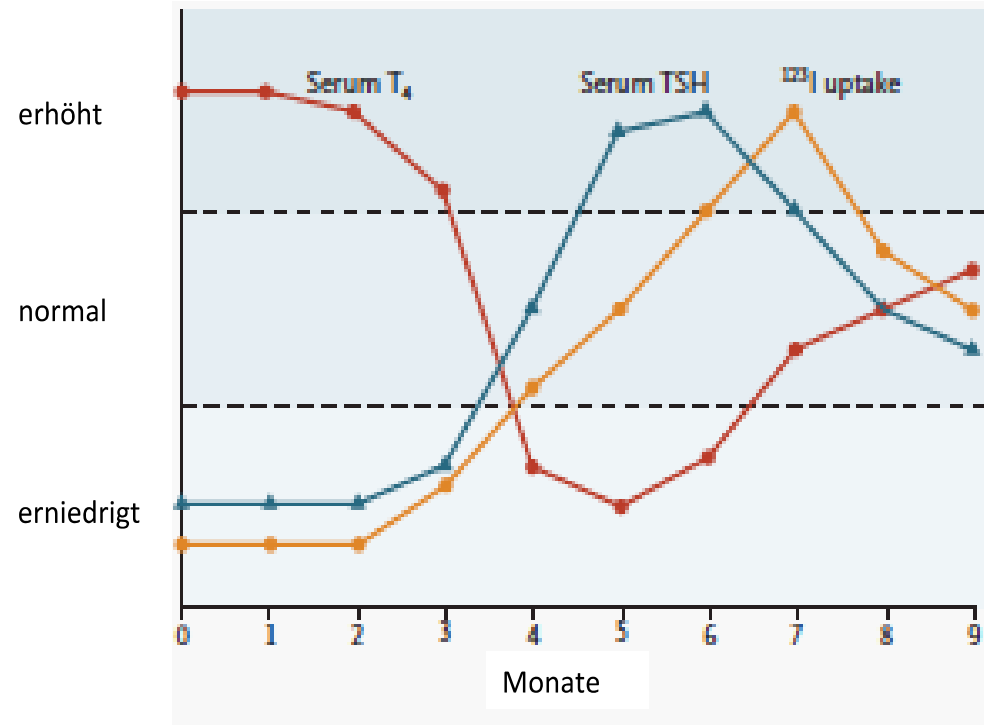


Thyreoiditis - Verlauf

Hyperthyreose-Phase
von ca. 2-8 Wochen (bis
Erschöpfung der
Hormonreserven)

**Transiente
Hypothyreose-Phase**
ca. 2-6 Monate (meist
mild, kurz)

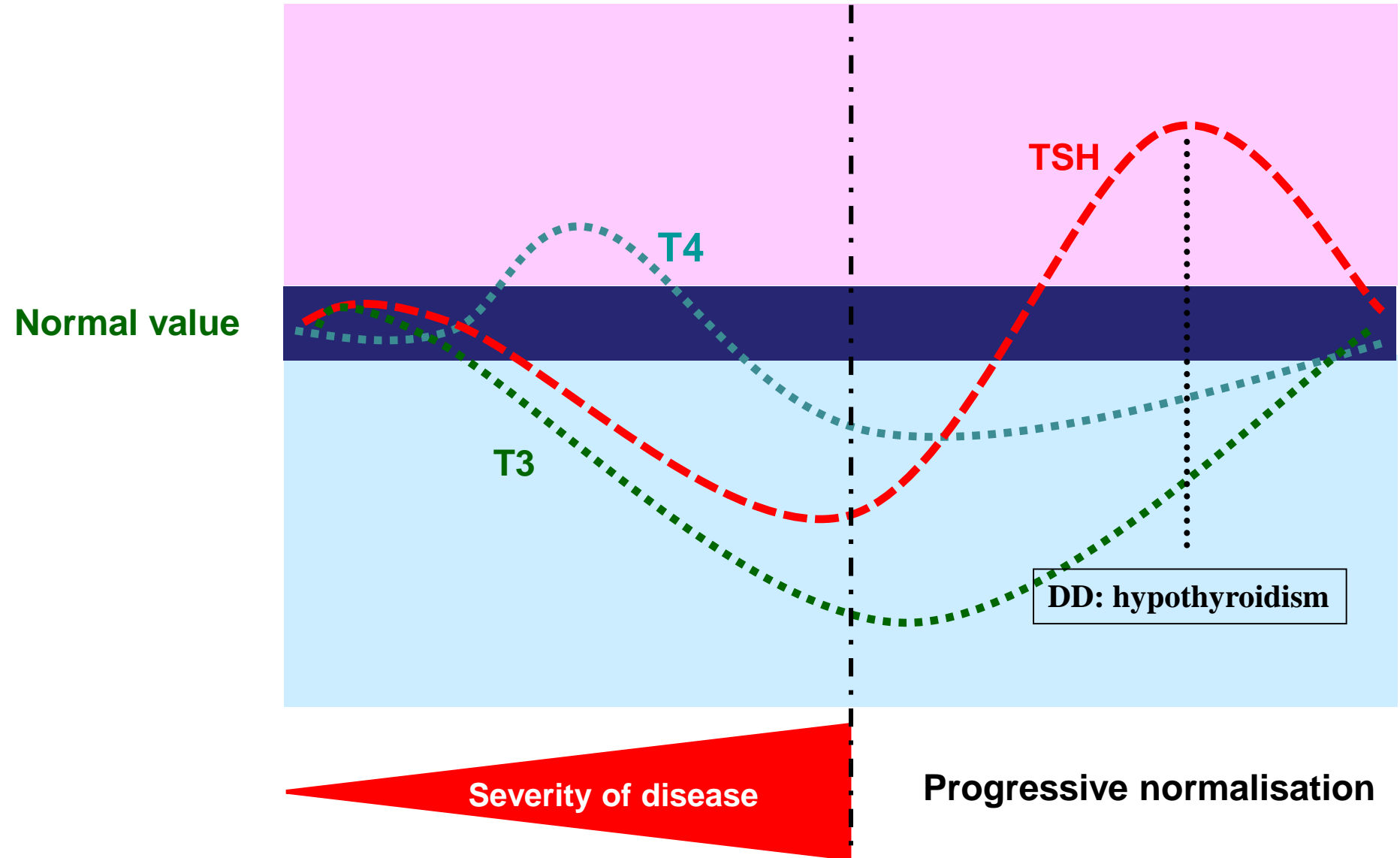
>90% Euthyreose nach
4 Monaten



Figur 1 (adaptiert nach Pearce et al. NEJM 2003; 348: 2646-55): Laborchemischer Verlauf bei schmerzloser Thyreoiditis, postpartaler Thyreoiditis und subakuter Thyreoiditis De Quérvain.

In den ersten Monaten besteht eine Hyperthyreose, gefolgt von einer hypothyreoten Phase, welche sich dann erholt.

Natürlicher Verlauf von Hormonveränderungen bei akuter Erkrankung (euthyroid sick syndrome)



Hypothyreose durch Destruktion der Schilddrüse im Rahmen einer lymphozytären Thyreoiditis

Wird auch Hashimoto Thyreoiditis genannt

Ist die Hauptursache einer primären Hypothyreose bei Erwachsenen in Europa

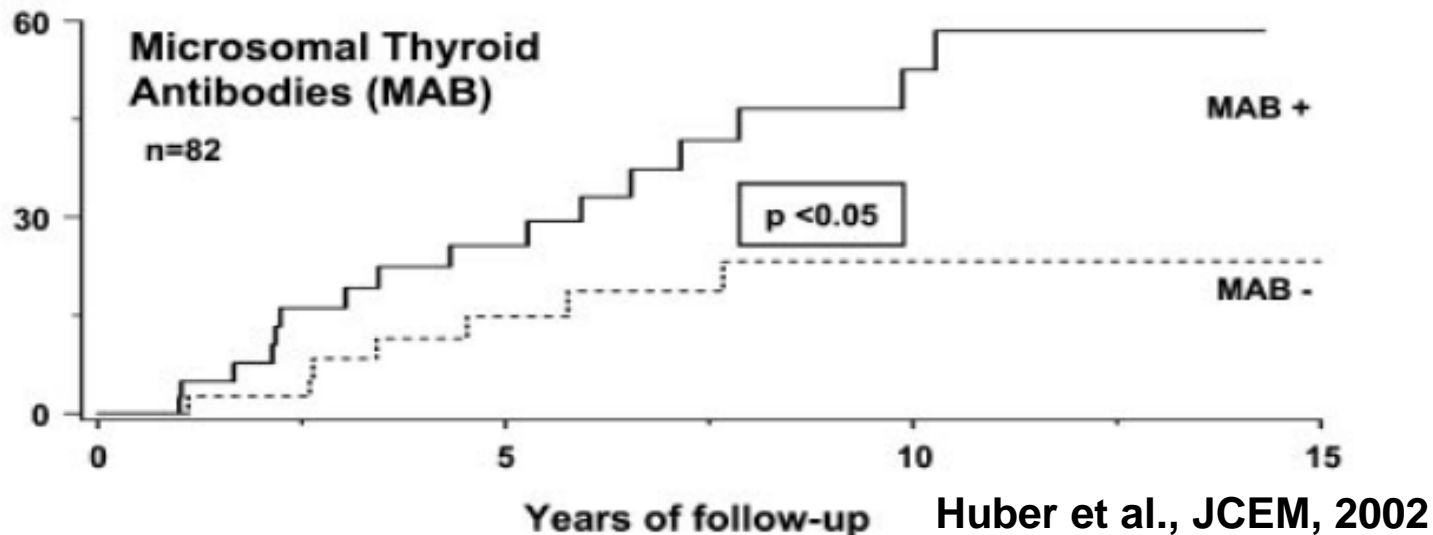
Häufigkeit lymphozytäre Infiltration:

- Je nach Ausprägung bis 40% der erwachsenen Frauen in Autopsiestudien
- Positive Schilddrüsenautoantikörper bei gesunden Frauen bis 20% und Männern bis 10%
- Prävalenz positiver Ak im Alter steigend
- Konsequenz positive AK: mögliche Entwicklung einer Hypothyreose (3-5%/Jahr, 25% reversibel) oder einer Struma mit und ohne Knoten

Schilddrüsen-Antikörper in der Diagnostik der primären Hypothyreose

Sind unnötig

- Bleiben ohne klinische Konsequenzen, da Ätiologie ohnehin autoimmun ist, auch wenn AK negativ sein sollten (in ca. 10%)
- Patienten mit subklinischer Hypothyreose und positiven AK haben grösseres Risiko in folgenden Jahren hypothyreot zu werden. Ein follow-up (Klinik und TSH, fT4) muss aber ohnehin gemacht werden, falls keine Therapie begonnen wird, mit und ohne AK



Sonographie in der Diagnostik der primären Hypothyreose³

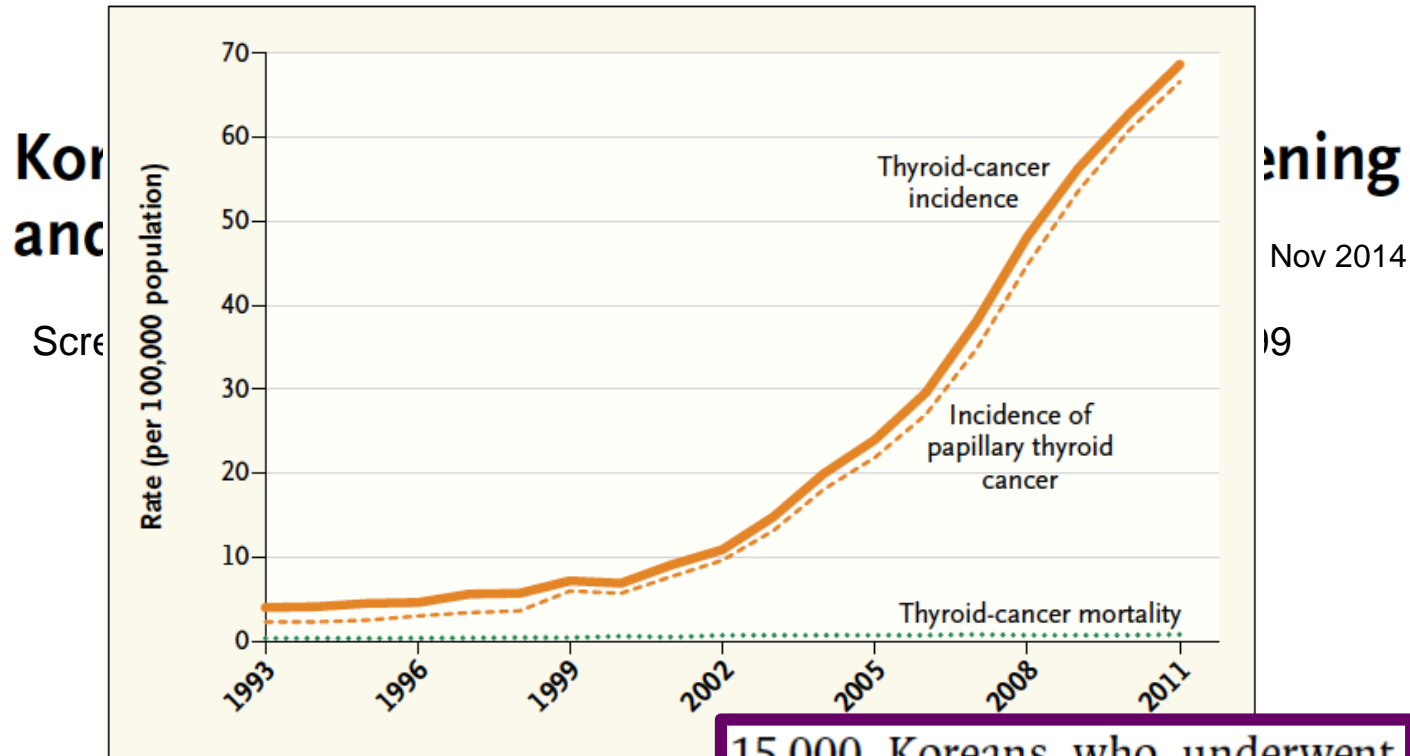
Welche diagnostische Frage soll mit der Sonographie beantwortet werden?

- Schilddrüsenfunktion ist geklärt mit dem TSH
- Ätiologie ist geklärt durch bekannte Pathophysiologie

Beim Fehlen von Auffälligkeiten im Bereich der Schilddrüse braucht es keine sonographische Untersuchung

Die Chance einen Knoten >5mm in der Schilddrüse zu finden liegt bei 20-30% bei unserer Patientin

Konsequenzen der Sonographien



Thyroid-Cancer Incidence and Related Mortality
Data on incidence are from the Cancer Incidence Registry; data on mortality are from the Cause of Death Registry. All data are age-adjusted to the South Korean population.

15,000 Koreans who underwent surgery showed that 11% had hypoparathyroidism and 2% had vocal-cord paralysis.³

Kor
anc
Scre

ening

Nov 2014

19

T4-Treatment of subclinical hypothyroidism

A placebo controlled randomized trial

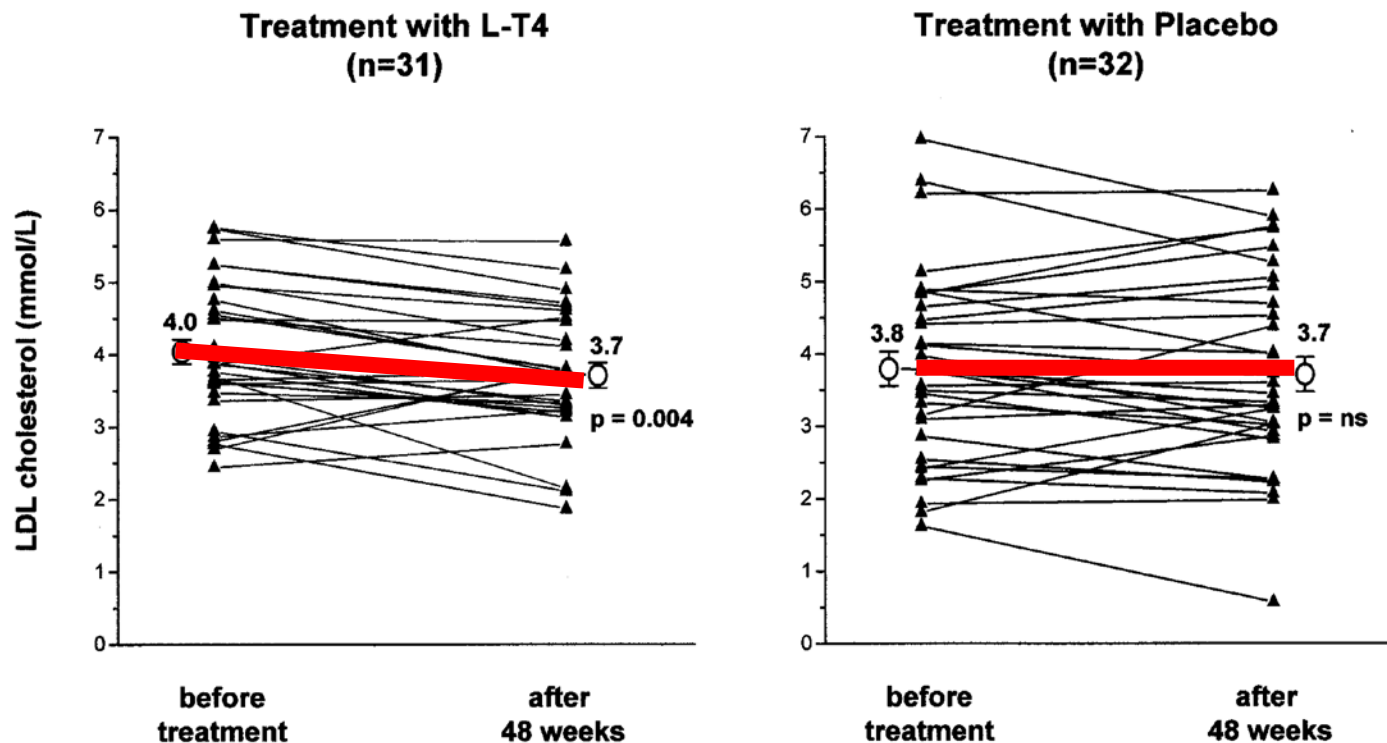


FIG. 2. Individual decrease in serum LDL-C in L-thyroxine (n = 31) and placebo (n = 32) groups.

and improvement of the clinical score (p=0.02)

Quality of life in subclinical hypothyroidism with minor TSH elevation (3.5 – 10mU/l)

Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment

Rolf Jorde, Knut Waterloo, Hilde Storhaug, Audhild Nyrnes, Johan Sundsfjord, and Trond Geir Jensen

Institute of Clinical Medicine (R.J., K.W.), University of Tromsø, 9037 Tromsø, Norway; Departments of Internal Medicine (H.S., A.N.) and Clinical Chemistry (J.S.), University Hospital of North Norway, 9038 Tromsø, Norway; and Department of Nephrology (T.G.J.), National Hospital, 0027 Oslo, Norway

Conclusion: In subjects with SHT where the serum TSH level is in the 3.5–10.0 mIU/liter range, there is no neuropsychological dysfunction, and compared with healthy controls, there is no difference in symptoms related to hypothyroidism. (*J Clin Endocrinol Metab* 91: 145–153, 2006)

No metabolic changes neither



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Akzeptierte Indikationen für Therapie der milden, subklinischen Hypothyreose

Schwangerschaftswunsch

Struma

Nach Behandlung eines M. Basedow

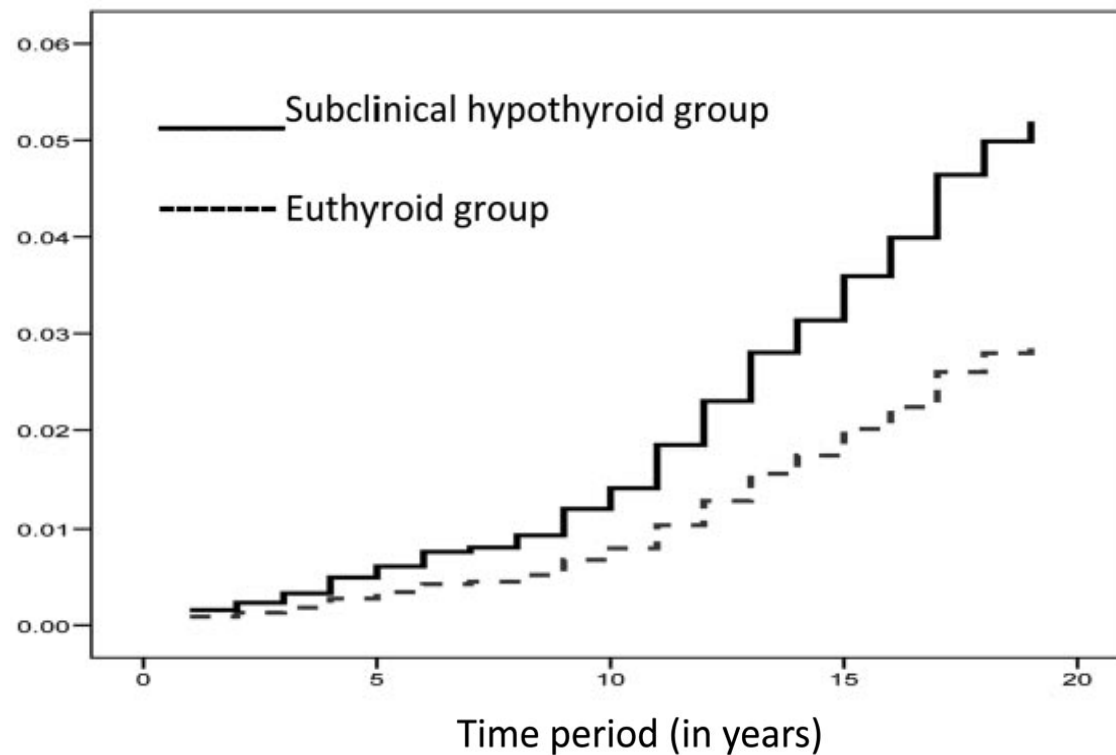
Bei Symptomen der Hypothyreose

Ausnahme: Ältere Patienten über 80 scheinen bei höherem TSH einen Überlebensvorteil zu haben. Daher kann in einem solchen Fall auch bei einem TSH bis zu 15mU/l zugewartet werden

Subclinical hypothyroidism and CHD events

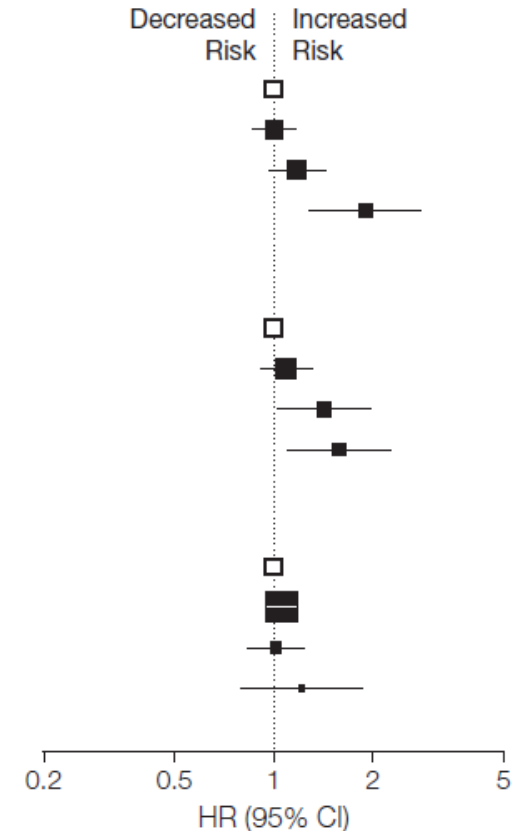
Re-analysis of Wickham Study

Ischemic heart disease mortality



Subclinical hypothyroidism and CHD events

CHD Events by TSH Level, mIU/L ^b	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	4040	23 957	1 [Reference]
4.5-6.9	264	1344	1.00 (0.86-1.18)
7.0-9.9	96	441	1.17 (0.96-1.43)
<u>10-19.9</u>	70	235	1.89 (1.28-2.80)
<i>P</i> < .001 for trend			
CHD Mortality by TSH Level, mIU/L ^c	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	1958	50 953	1 [Reference]
4.5-6.9	132	2363	1.09 (0.91-1.30)
7.0-9.9	50	652	1.42 (1.03-1.95)
<u>10-19.9</u>	28	333	1.58 (1.10-2.27)
<i>P</i> = .005 for trend			
Total Mortality by TSH Level, mIU/L ^d	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	8749	51 837	1 [Reference]
4.5-6.9	640	2431	1.06 (0.96-1.17)
7.0-9.9	170	672	1.02 (0.84-1.24)
<u>10-19.9</u>	105	347	1.22 (0.80-1.87)
<i>P</i> = .39 for trend			



...and another reason to treat TSH >6.9 mU/l

Bei unserer Patientin mit einer primären Hypothyreose und einem TSH von 8 mU/l

Brauchen wir keine Bestimmung der Antikörper

Machen wir keine Sonographie der Schilddrüse

Überprüfen wir den Wert einigen Wochen und beginnen eine probatorische Therapie, wenn es sich bestätigt

Bestimmung von SD-Antikörpern sinnvoll

Für Diagnose eines M. Basedow

Bei Schwangerschaftswunsch und Anamnese von Spontanabort

TG-Antikörpern im Follow-up eines differenzierten SD-Carcinoms



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Besonderheiten der Substitutionstherapie mit Schilddrüsen-Hormonen

Substitution erfolgt mit Levothyroxin (T4)

Kombination von T4 und T3 bringt keinen Vorteil, ist nicht sinnvoll

Monitoring mit Bestimmung von TSH (Ziel 0.4 -2.5)

Da T4 zu 99.9% an Proteine gebunden sind beträgt die T_{1/2} von T4 7-8 Tage

Anpassung der T4 Dosis bzw. deren Überprüfung mittels TSH sinnvoll erst nach ca. 5-6 Wochen

Besonderheiten der Substitutionstherapie mit Schilddrüsen-Hormonen

Bedarf an T4 in der Schwangerschaft erhöht wegen Induktion der Bindungsproteine durch Östrogene

daher bei Feststellung der Schwangerschaft Dosis von T4 sofort um 25% erhöhen



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Besonderheiten der Substitutionstherapie mit Schilddrüsen-Hormonen

Vergessene T4 Tabletten/Kapseln können am nächsten Tag zusätzlich eingenommen werden

Resorption von Levothyroxin (T4) wird gestört durch gleichzeitige Einnahme von Magnesium, Calcium oder Eisenpräparaten

Veränderung des Magen-pH durch PPI Therapie kann zu verminderter T4 - Resorption führen

Gleichzeitige Nahrungszufuhr vermindert die T4 Resorption

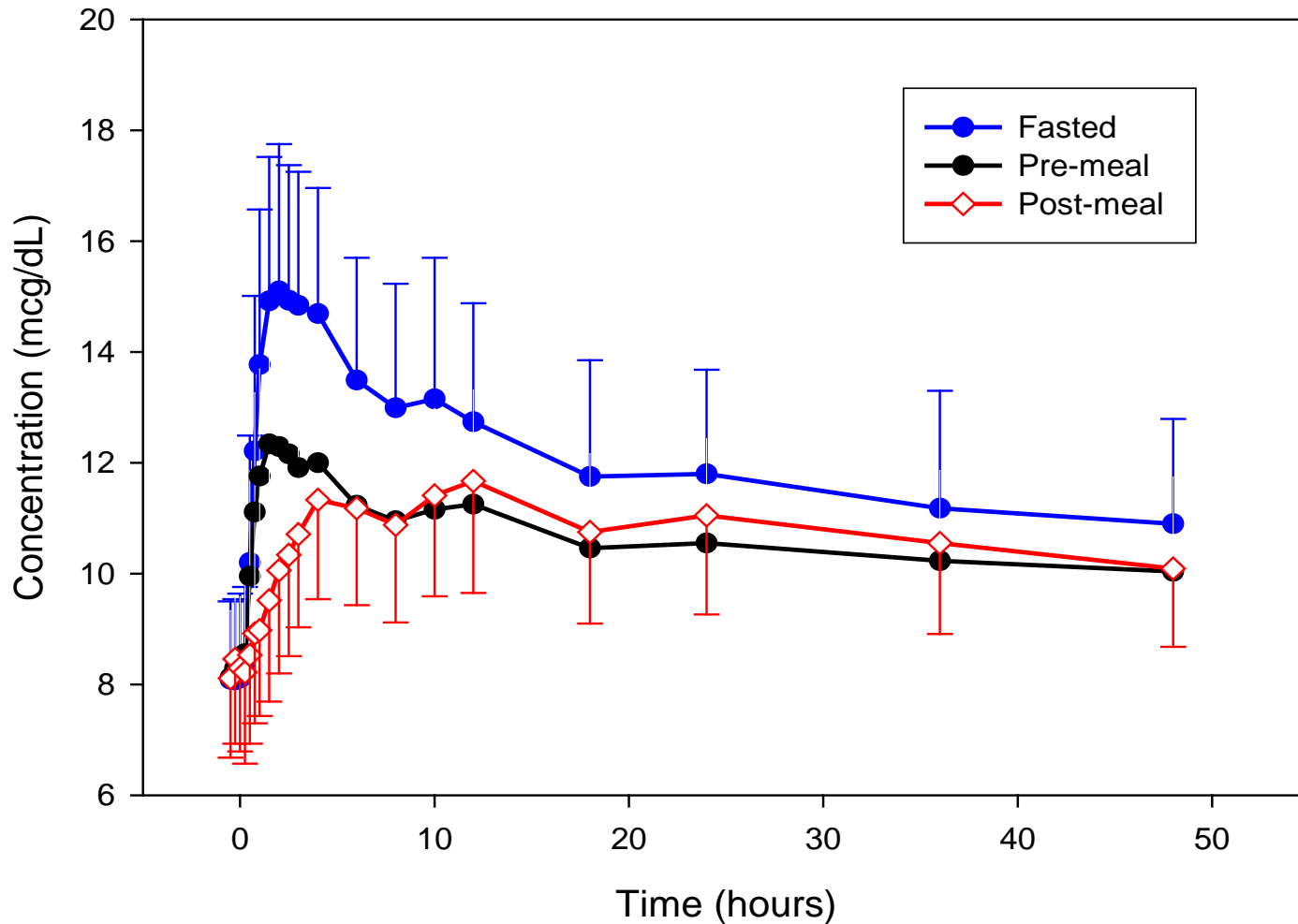


Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Effects of Food on T₄ Bioavailability after single dose of 600ug

Corrected T4 Concentration Profiles (0-48 h)



Data from Kings Pharmaceuticals, USA

Schilddrüsenhormon - Präparate dürfen nicht einfach so ausgetauscht werden

Generic and Brand-Name L-Thyroxine Are Not Bioequivalent for Children With Severe Congenital Hypothyroidism

Jeremi M. Carswell, Joshua H. Gordon, Erica Popovsky, Andrea Hale, and Rosalind S. Brown

Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital and Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115

(J Clin Endocrinol Metab 98: 610–617, 2013)



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED



Empfehlung

Alle in der Schweiz verfügbaren T4 Präparate sind zur Therapie der Hypothyreose geeignet

Bei Wechsel einer Substanz sollte das TSH in ca. 6 Wochen erneut überprüft werden

Wenn ein Präparat gerade nicht verfügbar ist, sollte es nicht einfach so durch ein anderes ausgetauscht werden



Schweizerische Gesellschaft für
Endokrinologie und Diabetologie - SGED

