

Latente und manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger

3. Med. Abt., Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie

Städt. Kliniken München GmbH, Klinikum Bogenhausen,

Englschalkinger Str. 77, 81925 München

Tel. 089/92 70 21 10, Fax 089/92 70 21 16

E-Mail: schumm-draeger@extern.lrz-muenchen.de

Funktionsstörungen der Schilddrüse müssen eindeutig ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden, um das therapeutische Vorgehen optimal gestalten zu können. Nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung des Patienten stellt hierfür die Funktionsdiagnostik der Schilddrüse, die Bestimmung des Serum-TSH-Wertes mit den entsprechend sensitiven Labormethoden den ersten wesentlichen Schritt einer rationellen Diagnostik dar. Wird ein Serum-TSH-Wert im Normalbereich gemessen, ist eine Schilddrüsenüberfunktion ausgeschlossen, abgesehen von der äußerst seltenen sekundären Form einer Hyperthyreose durch einen TSH produzierenden Hypophysentumor. Bei erniedrigten bzw. supprimierten Serum-TSH-Spiegeln müssen zur Differentialdiagnose einer subklinischen oder manifesten Hyperthyreose die peripheren Hormonparameter freies Thyroxin (fT4) und freies Trijodthyronin (fT3) bestimmt werden. Zur weiteren Differentialdiagnostik z.B. der Autoimmunhyperthyreose Morbus Basedow wird die Bestimmung von TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK) notwendig. Bei oberhalb der Norm liegendem Serum-TSH-Wert muss das freie Thyroxin (fT4) zum Nachweis einer entweder subklinischen oder manifesten Hypothyreose ermittelt werden. Während bei eindeutig nachgewiesener manifester Hyper- oder Hypothyreose eine klare Behandlungsindikation unumstritten ist, wird die Therapienotwendigkeit der subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere die Behandlungsoptionen bei subklinischer Schilddrüsenunterfunktion, zum Teil kontrovers diskutiert. Im Folgenden sollen daher kurz zusammenfassend einige wichtige Gesichtspunkte zur Behandlungsentscheidung bei subklinischer Schilddrüsenüber- bzw. -unterfunktion dargestellt werden.

Der Übergang von einer euthyreoten Stoffwechsellage in eine subklinische Schilddrüsenfunktionsstörung ist häufig langsam und schleichend. Auch wenn die peripheren Schilddrüsenhormonwerte noch im Normalbereich vorliegen und nur durch eine Verschiebung des Serum-TSH-Wertes in den Bereich oberhalb der Norm (subklinische Hypothyreose) oder unterhalb der gültigen Normwerte (subklinische Hyperthyreose) eine Schilddrüsenfunktionsstörung signalisiert wird, können bereits klinische Symptome und Auswirkungen auf ver-

schiedene Organsysteme bedeutsam werden, die für den individuellen Patienten eine Beeinträchtigung sowie eine ungünstige Verschiebung seiner Risikokonstellation bedeuten.

Auf Grund der diskreten Ausprägung sowohl klinischer als auch laborchemischer Befunde werden subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen häufig nicht oder sehr spät erkannt. Sofern präventive Strategien noch zum Zeitpunkt der euthyreoten Stoffwechsellage nicht realisiert wurden, ist eine konsequente Behandlung subklinischer Hypo- und Hyperthyreosen im Hinblick auf eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Konstellation der betroffenen Patienten anzustreben.

Von der Euthyreose zur subklinischen Hypothyreose

Wenngleich ein breites klinisches Spektrum der Hypothyreosen bekannt ist, werden Patienten mit schweren Veränderungen der manifesten Hypothyreose eher selten gesehen. Hingegen steht in der klinischen täglichen Praxis der Patient mit einer milden Schilddrüsendysfunktion ganz im Vordergrund, bei dem oft zufällig ein mäßig erhöhter Serum-TSH-Wert gefunden wurde und allenfalls milde, eher unspezifische klinische Symptome und/oder eine Hypercholesterinämie gefunden wurde.

Seit vielen Jahren werden die klinische Relevanz und vor allem die Behandlungsbedürftigkeit einer solchen subklinischen, latenten Hypothyreose kontrovers diskutiert. Zur optimalen Lösung dieser Fragestellung müssen neuere Befunde berücksichtigt werden, die zum einen zeigen, dass klinische Symptome trotz im Normalbereich liegender peripherer Hormonwerte auftreten können. Von Bedeutung ist hier, dass die Normalbereiche der Schilddrüsenfunktionswerte relativ weit und mit größter Wahrscheinlichkeit individuell unterschiedlich sind, so dass Werte, die im absoluten Normalbereich liegen, für den individuellen Patienten bereits erniedrigt sein können und schließlich Veränderungen an peripheren Organsystemen resultieren. Zum anderen belegen die Daten aktueller Studien ein deutlich höheres Risiko für den Übergang einer subklinischen in eine manifeste Hypothyreose und verändern damit die Bedeutung einer therapeutischen Intervention dieses Krankheitsbildes. Darüber hinaus zeigen experimentelle und erste klinische Studien, dass eine frühzeitig einsetzende Therapie mit Schilddrüsenhormonen, zum Zeitpunkt der noch euthyreoten Stoffwechsellage bei Autoimmunthyreoiditis mit großer Wahrscheinlichkeit einen hemmenden Effekt auf das Fortschreiten des Autoimmunprozesses und damit auf die Hypothyreoseentwicklung hat.

Kosten-Nutzen-Analyse von Screening-Untersuchungen und der Schilddrüsenhormontherapie

Auf Grund des asymptomatischen oder gering milde ausgeprägten klinischen Erscheinungsbildes der subklinischen Hypothyreose wurden wiederholt routinemäßige Screening-Untersuchungen der Bevölkerung für den Serum-TSH-Wert zur Detektion dieser Schilddrüsendysfunktion gefordert. Allerdings wurde bisher in prospektiven klinischen Untersuchungen der Nutzen einer kontinuierlichen Schilddrüsenhormontherapie der subklinischen Hypothyreose nicht eindeutig belegt, so dass nach wie vor eine kontroverse Diskussion zu dieser Frage besteht.

Im Hinblick auf die inzwischen niedrigen Kosten der Serum-TSH-Bestimmung sind die erheblich höheren Kosten einer breit gestreuten Diagnostik unspezifischer Symptome sowie teure Aufwendungen der Therapie mit z. B. cholesterinsenkenden Medikamenten abzuwägen. Screening-Untersuchungen bei schwangeren Frauen sind mit Nachdruck zu empfehlen, da Störungen der neurophysiologischen Entwicklung des Feten und auch weitere Schwangerschaftskomplikationen einschließlich des Todes des Feten klar belegt sind (9, 1). Darüber hinaus ergibt sich ein erhöhtes Risiko der subklinischen Hypothyreose bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, ovulatorischer Dysfunktion bzw. Infertilität, so dass auch hier ein großzügiges TSH-Screening dringend empfohlen werden muss.

Die klinische Symptomatik der subklinischen Hypothyreose ist uncharakteristisch und es erscheint wichtig, dass nur etwa 25% der betroffenen Patienten schilddrüsenpezifische Beschwerden berichten, während 75% der Patienten keine Probleme bemerken.

Seit mehr als 20 Jahren werden Vor- und Nachteile bzw. Risiken einer Schilddrüsenhormon-Behandlung der subklinischen Hypothyreose kontrovers diskutiert. Grundsätzlich müssen drei wesentliche Gesichtspunkte bei der Therapieentscheidung bedacht werden:

1. Übergang der subklinischen in eine manifeste Hypothyreose,
2. Einfluss auf Serumlipide und weitere Faktoren, die das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko beeinflussen,
3. Einfluss auf klinische Symptome der subklinischen Hypothyreose,
4. Einfluss auf neurologisch/psychiatrischer Abnormalitäten, neuromuskuläre und kognitive Störungen.

Therapie der subklinischen Hypothyreose

Internationale Fachgremien empfehlen die Substitutionstherapie der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon eindeutig ab einem TSH-Wert von >10 mU/l, vor allem im Falle eines positiven Nachweises von Anti-TPO-Antikörpern.

Wenngleich prospektive randomisierte klinische Studien fehlen, die die Effektivität der Schilddrüsenhormon-Therapie bei subklinischer Hypothyreose und Serum-TSH-Werten zwischen 4 und 10 mU/l oder gar 2,5 – 4,0 mU/l eindeutig nachweisen, sollte die Therapieentscheidung doch ab einem Serum-TSH-Wert von 4 mU/l gefällt werden, in Abhängigkeit der individuellen Konstellation.

Trotz sinnvoller Erwägungen aus aktuellen Populationsstudien ist eine einheitliche Absenkung der Obergrenze des Serum-TSH-Referenzbereiches von bisher 4,0 mU/l auf ca. 2,5 mU/l auf Grund der fehlenden Datenlage im Hinblick auf positive klinische Effekte einer Schilddrüsenhormontherapie noch mit Zurückhaltung zu bewerten. Insbesondere bei nicht ausreichender Therapiekontrolle sind Risiken auch für eine Überbehandlung mit den negativen Folgen einer iatrogenen Hyperthyreoseproblematik zu bedenken. Zusammenfassend muss die Behandlungsentscheidung immer auf der klinischen Symptomatik individuell aufbauen und dann darüber letztlich entschieden werden, ob ein Patient mit subklinischer Hypothyreose und Serum-TSH-Werten zwischen 2,5 und 10 mU/l einen Behandlungsversuch mit Levothyroxin erhalten soll oder zunächst ausschließlich durch engmaschige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden soll.

Subklinische Hyperthyreose

Die besondere Bedeutung der subklinischen Schilddrüsenüberfunktion für die Befindlichkeit und Risikoabschätzung gerade des älteren, häufig multimorbiden Patienten ist von großer Bedeutung. In neuen klinischen Studien bei über 60-jährigen Patienten wurde für die subklinische Hyperthyreose eindeutig nachgewiesen, dass die Mortalität insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant erhöht ist. Es ist wichtig, dass bei älteren Patienten in bis zu 15% ein Vorhofflimmern diagnostiziert wird, das auf eine Schilddrüsenüberfunktion, häufig eine subklinische Hyperthyreose, zurückzuführen ist. Folglich müssen subklinische Funktionsstörungen gerade bei diesen Patienten rechtzeitig erkannt und immer behandelt werden.

Therapie der subklinischen Hyperthyreose

Nach den Kriterien der „Evidence based Medicine“ sind negative klinische Folgen einer subklinischen Hyperthyreose deutlich klarer als diejenigen der subklinischen Hypothyreose zu fassen. Positive Effekte einer therapeutischen Korrektur der subklinischen Schilddrüsenüberfunktion auf klinische Endpunkte hin sind gut abgesichert. Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Überlegungen, dass eine subklinische Hyperthyreose mit Serum-TSH-Spiegeln $<0,3$ mU/l bei normalen peripheren Hormonkonzentrationen nach Ausschluss anderer behebbarer Ursachen und bestätigender Kontrolle immer behandelt werden sollte. Eine kontinuierliche Nachsorge dieser Patienten ist immer notwendig.

Im Hinblick auf die außerordentlich hohe Prävalenz der Struma nodosa und Schilddrüsenautonomie in Deutschland ist zu empfehlen, dass bei Männern und Frauen über 45 Jahre Screeninguntersuchungen (Serum-TSH, Schilddrüsenultraschall) durchgeführt werden. Eine frühzeitige definitive Behandlung der Schilddrüsenautonomie, schon zum Zeitpunkt der Euthyreose, ist im Hinblick auf die bekannte Zunahme der Funktionsaktivität und den Übergang in eine subklinische oder manifeste Hyperthyreose sinnvoll. Besteht bereits eine subklinische Hyperthyreose, so muss immer eine adäquate Behandlung angestrebt werden, vor allem bei Patienten in höherem Lebensalter ist nur durch zielgerichtete rasche Stabilisierung der subklinischen Hyperthyreose eine Risikominderung vor allem kardiovaskulärer Komplikationen zu erreichen.

Literatur bei der Verfasserin