

TSH-Referenzbereich

Wo beginnt die subklinische Hypothyreose?

Die häufigere Bestimmung des TSH, die seit einigen Jahren geführte Diskussion über die Absenkung der oberen TSH-Normgrenze und die breite Anwendung der Schilddrüsenultraschalluntersuchung führen vermehrt zur Diagnose einer subklinischen Hypothyreose. Experten beurteilen den Krankheitswert und die Notwendigkeit einer Therapie kontroversiell.

Das zunehmende Gesundheitsbewusstsein der Menschen, eine Flut von Berichten über dieses Thema im Internet und in der Laienpresse konfrontieren die praktisch tätigen Ärztinnen und Ärzte immer öfter mit dieser milden Form der Schilddrüsenunterfunktion, die aktuelle Diskussion über den TSH-Referenzbereich verunsichert zusätzlich.

Definition der subklinischen Hypothyreose

Aspekte der TSH-Bestimmung: Die TSH-Bestimmung im Serum gilt als die wichtigste Methode zur Beurteilung der aktuellen Schilddrüsenstoffwechselsituation. Ein TSH im Normbereich schließt eine Funktionsstörung aus, nicht aber eine Erkrankung der Schilddrüse. Ist das TSH erhöht und das freie Thyroxin (fT4) normal, bezeichnet man diese Laborkonstellation als *subklinische (latente) Hypothyreose*.

Die TSH-Werte sind nicht immer reproduzierbar (> **Tab. 1**). Es gibt unterschiedliche TSH-Moleküle, die Bestimmung ist daher auch methodenabhängig, zu berücksichtigen sind auch tageszeitliche Schwankungen, die aber untertags nur eine geringe Rolle spielen, eine pulsatile TSH-Freisetzung und intraindividuelle Variationen, die bis zu 20 % und

mehr betragen können. Sie sind im oberen Grenzbereich daher von größerer Relevanz, die intraindividuellen Schwankungen sind hier höher. Die Abgrenzung zur latenten Hypothyreose ist daher manchmal ein Problem, im unteren Grenzbereich sind die Schwankungen nur gering, die Abgrenzung zur latenten Hyperthyreose ist sicherer.

Der obere Normbereich für TSH wird zwischen 3,0 und 5,5 mU/l angegeben. Ab 2003 ist eine Diskussion über den oberen Grenzbereich für TSH durch eine große epidemiologische Studie in den USA ausgelöst worden (L. M. Demers, C. A. Spencer). Nach Ausschluss von möglichen Schilddrüsenerkrankungen fand man innerhalb der 97%-Perzentile bei über 100.000 Probanden ein TSH zwischen 0,3 und 2,5 mU/l. In ehemaligen Jodmangelgebieten wurde unter ähnlichen Ausschlusskriterien der obere Grenzbereich mit 2,12 mU/l (J. Völzke) und 3,35 mU/l (K. Zöphel) und 3,5 mU/l ohne Ausschlusskriterien (R. Moncayo) angegeben. Schon vorher haben einzelne Autoren aus anderen Gründen (Störung der Endothelfunktion [Letakis, 1997] oder des Uterusschleimhautaufbaus und der Fertilität [H.G. Bohnet]) bei einem TSH über 2,0 darauf hingewiesen dass der bisher empfohlene obere Normbereich zu hoch sei. Wir selbst substituieren seit 1994 ab einer Grauzone von 2,0–3,5 mU/l, aber nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen, und haben damit gute Erfahrungen gemacht. In zwei Publikationen (NEJM, 2005) wurde sowohl die Absenkung auf 2,5 mU/l mit praktischen klinischen Argumenten befürwortet (L. Wartofsky) und die Beibehaltung von 4,5 mU/l mit epidemiologischen und vor allem wirtschaftlichen Aspekten begründet (M. I. Surks).

Tab. 2: Ätiologie der Hypothyreose

- iatrogen (Z. n. Strumaoperation, Z. n. Radiojodtherapie)
- Autoimmunthyreoiditis (Mb. Hashimoto)
- postentzündlich (Z. n. subakuter od. postpartaler Thyreoiditis)
- TSH-Rezeptoranomalien (Polymorphismen, TSH-Resistenz)

Ätiologie der Hypothyreose (> **Tab. 2**)

Die *iatrogene Hypothyreose* ist kein diagnostisches Problem. Wir erwarten sie. Sie wird bei Routinekontrollen nach Operation und Radiojodtherapie rasch erkannt und sofort substituiert.

Die *Autoimmunthyreoiditis* (Autoimmunhypothyreose [AOIH – Adult-Onset Idiopathic Hypoparathyroidism]) ist am häufigsten und entwickelt sich selten sehr rasch mit typischer Symptomatik zum Vollbild des *Mb. Hashimoto*, meist sehr langsam im Verlauf von vielen Jahren oder sogar Jahrzehnten. Neben einer genetischen Disposition sind für die Auslösung der AIHO oft zusätzliche Faktoren erkennbar (z. B. jodreiche Ernährung, Selenmangel [bei gleichzeitigem Jodmangel], Schwangerschaft). Hypothyreosen entwickeln sich oft nach einer Autoimmunhyperthyreose („ausgebrannter“ Mb. Basedow) sowie nach subakuter Thyreoiditis und postpartaler Thyreoiditis.

TSH-Rezeptoranomalien (Polymorphismen, TSH-Resistenz) können Ursache für eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypothyreose sein. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung sind noch unklar. Für die Therapie gel-

Tab. 1: Probleme bei der TSH-Bestimmung

- TSH-Isoformen
- Testergebnisse gering methodenabhängig
- tageszeitliche Schwankungen
- intraindividuelle Schwankungen
- pulsatile Freisetzung



Tab. 3: Substitutionsdosis abhängig von Ätiologie

TSH-Zielwert (mU/l)	
• Nach Strumaoperation und Radiojodtherapie	0,5 bis 2,0
• Thyroxintherapie bei Hypothyreose	0,5 bis 2,0
• Thyroxintherapie bei Hypothyreose (Ältere)	1,0 bis 3,0
• Frauen mit Kinderwunsch, vor allem vor IVF	um 1,0 (H. G. Bohnet), < 2,5 (W. Raber)
• Z. n. Struma maligna nach Radiojodablation	TSH supprimiert

ten aber die gleichen Kriterien wie für die AOIH, nur ist wahrscheinlich im weiteren Verlauf keine Dosissteigerung notwendig. *Koninatale Hypothyreosen* werden durch das TSH-Neugeborenencreening erfasst.

Symptomatik der subklinischen Hypothyreose

Die klassischen Lehrbuchsymptome der Hypothyreose treten meist nur in sehr abgeschwächter Form und oft monosymptomatisch auf. Der Übergang ist fließend. Im Vordergrund stehen eher uncharakteristische, vieldeutige Symptome wie Befindlichkeitsstörungen, Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörungen, Haarausfall, Stimmungsschwankungen, Lustlosigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, trockene Haut, aber auch Zyklusstörungen, Prolaktin-Erhöhung und Ovarialzysten. Eine Gewichtszunahme ist für uns kein Hinweis für eine AOIH.

Therapie der subklinischen Hypothyreose

Die Therapie mit L-Thyroxin ist grundsätzlich gleich und einfach wie bei der manifesten Hypothyreose. Nach oraler Einnahme wird L-Thyroxin gut resorbiert und im Blut nach Bedarf zum eigentlich wirksamen Trijodthyronin konvertiert. Deshalb können auch unterschiedliche Tagesdosen gegeben werden, was einen Präparatwechsel bei geringen Dosisänderungen vermeiden lässt. Die Resorption erfolgt nüchtern etwas besser, man kann aber auch unmittelbar vor dem Frühstück einnehmen, sollte aber dann dabei bleiben.

Wenn eine Thyroxin-Therapie begonnen wird, soll das TSH (nicht vor 6 Wochen!) überprüft werden. Der TSH-Zielwert ist abhängig von der Ätiologie (> Tab. 3). Dosisänderungen sollen nur in kleinen Schritten und nur nach

TSH-Kontrolle vorgenommen werden.

Eine Überdosierung muss wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen und Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel vermieden werden. Wir geben deshalb den Patienten ein ausführliches Informationsblatt mit und versprechen keine Gewichtsabnahme. Damit wird eine Überdosierung durch Selbstmedikation vermieden.

Autoren, die eine Substitution der subklinischen AOIH erst bei einem TSH über 10 mU/l empfehlen, fordern für die Einstellung einer Hypothyreose aber doch einen TSH-Zielwert unter 4,5 mU/l (M.I. Surks). In Österreich wird ein Zielbereich von 0,5 bis 2,0 mU/l empfohlen (Informationsfolder der ÖGN). Bei älteren Patienten sollte man auf ca. 1–3 mU/l einstellen. Bei Patientinnen mit Kinderwunsch kann sicherheitshalber noch ein TRH-Test gemacht werden (W. Raber). Bei geringen Abweichungen des Zielbereiches ist bei symptomfreien Patienten keine Dosisänderung notwendig, es genügt eine TSH-Kontrolle einige Monate später. Bei einem TSH unter 0,5 mU/l muss die Dosis etwas reduziert werden (außer nach Struma maligna!).

Diagnose der Autoimmunhypothyreose

Die Autoimmunthyreoiditis kann schnell (klassischer Mb. Hashimoto) oder auch sehr

langsam, über viele Jahrzehnte, von der symptomlosen Euthyreose bis zum seltenen Extremfall, dem Myxödemkoma, führen. Die klassischen Symptome und Befunde einer manifesten Hypothyreose sind am Anfang daher kaum vorhanden.

Die klinische Diagnose einer milden Autoimmunhypothyreose nur aufgrund der Symptomatik alleine ist daher unmöglich.

Zusätzliche Informationen sind nötig (> Tab. 4). Eine echoarme Schilddrüse oder ein erhöhtes TSH als Zufallsbefund sind oft erste Hinweise für eine AOIH. Ein generelles TSH-Screening wird abgelehnt, man sollte aber auch bei nur geringem Verdacht an eine mögliche AOIH denken und das TSH großzügig bestimmen. Die Schilddrüse ist häufig derb und gut tastbar. Schilddrüsenautoantikörper beweisen eine AIHO, sind aber nicht immer nachweisbar. Bei Euthyreose und Antikörpernachweis entwickelt sich meist später eine AIHO oder es liegt eine Kombination mit einem autonomen Schilddrüsenadenom vor. Zeichen einer endokrinen Orbitopathie, oft nur geringe Oberlidödeme, Schilddrüsenerkrankungen bei Familienmitgliedern, vor allem Autoimmunthyreopathien, und die Darstellung des Lobus pyramidalis im Szintigramm, das bei Knoten ja gemacht werden sollte, sind zusätzliche Indizien für eine AIHO.

Wann soll eine subklinische Autoimmunhypothyreose behandelt werden?

Das TSH ist nur eines der Entscheidungskriterien für die Therapie. Der obere Grenzwert liegt bei einer schilddrüsengesunden Bevölkerung nach den neuen Ergebnissen zwischen 2,5 und 3,5 mU/l. *Liegt das TSH darüber, bedeutet das aber kei-*

Tab. 4: Hinweise auf eine Autoimmunhypothyreose (in der Reihenfolge des Auftretens)

- Echoarmut im Ultraschall, palpatorisch sehr feste Schilddrüse
- Autoantikörpernachweis (TPO-AAK, TG-AAK, TSR-blockierende AK)
- erhöhtes TSH, bei manifester Hypothyreose auch niedriges ft_4
- Zusatzinformationen: Familienanamnese, begleitende Autoimmunerkrankungen, Zeichen einer endokrinen Orbitopathie, vorzugsweise Oberlidödeme
- Darstellung des Lobus pyramidalis im Szintigramm

nesfalls, dass eine Substitution notwendig ist! Der Übergang von der subklinischen zur manifesten Hypothyreose beträgt bei nachweisbaren SD-Autoantikörpern etwa 2–5 % pro Jahr. Bei einem TSH über 2,0 mU/l sind 20 Jahre später häufiger manifeste Hypothyreosen nachgewiesen worden (M.P. Vanderpump).

Nach einer Consensuskonferenz der AAEA, ATA und TES im Jahre 2002 wurde eine Therapie der AOIH erst bei einem TSH > 10,0 mU/l empfohlen. Der obere Grenzwert wurde mit 4,5 mU/l angegeben, von 4,5 bis 10,0 mU/l wurde eine Substitution mangels Evidenz für den Nutzen einer Therapie und aus wirtschaftlichen Überlegungen abgelehnt, bei Symptomatik aber mit Vorbehalt erwogen. Die Zahl der Patienten würde sich verdreifachen (M.I. Surks). Andere Autoren befürworteten aber bei klinisch auffälligen Patienten eine Substitution schon ab einem wesentlich niedrigeren TSH-Wert von 3,0 mU/l und darunter (H. Gharib, L. Wartofsky), so wie auch wir.

Empfehlungen zur Therapie der latenten Autoimmunhypothyreose (fT₄ normal):

- TSH > 3,0–4,0: auf keinen Fall kritiklose, sofortige Substitution. Zunächst zuwarten und TSH-Kontrolle nach einigen Monaten, AOIH bestätigen, Symptomatik beachten.
- TSH > 2,0 mU/l und Kinderwunsch: Substitution (TSH-Zielwert um 1,0 mU/l, ev. TRH-Test).
- TSH > 3,0 mU/l: probeweise niedrig dosierte Substitution nur bei bestehender Symptomatik nach Aufklärung des Patienten. Kontrolle nach 3 Monaten. Bei unveränderter Symptomatik trotz ausreichender Therapie (TSH 0,5–2,0 mU/l) Substitution wieder absetzen. TSH nach 6–12 Monaten kontrollieren.
- Erst bei TSH > 10,0 mU/l auf jeden Fall Substitution.

Abschließende Diskussion

Wieso soll man bei einer Funktionsstörung, die einfach, ungefährlich und billig zu behandeln ist, von der man weiß, dass 5 % der Betroffenen pro Jahr behandlungsbedürftig werden, zuwarten, bis gravierende Beschwerden eine Therapie rechtfertigen? Eine

Tab. 5: Argumente gegen eine frühzeitigen Substitution bei latenter Autoimmunhypothyreose

- Zunahme „kranker“ Personen um etwa 15 bis 20 %
- Stigmatisierung sonst weitgehend gesunder Menschen
- Angst vor einer lebenslangen Therapie
- Überdosierung durch Selbstmedikation oder schlechte ärztliche Kontrolle
- Probleme beim Abschluss von Lebens- und Krankenversicherungen

frühzeitige Substitution bei nur geringer Symptomatik kann 20 Jahre Wohlbefinden schenken. Die in der „Colorado Study“ (G. J. Canaris) angeführte große Zahl von 21 % übersubstituierten Patienten ist kein Argument gegen die Therapie, sondern ein Zeichen mangelnder ärztlicher Kontrolle und Patientenaufklärung.

Es ist kaum möglich, den Therapieeffekt einer derart langsam verlaufenden Erkrankung mit anfangs so vager Symptomatik mit einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie zu beweisen. Diese müsste, wenn man auch mögliche Spätschäden mit einbezieht, über viele Jahre gehen. Die Hypothyreosesymptome sind bei latenter Hypothyreose sehr oft erst nach eingehender Anamnese herauszufinden und nicht gut zu quantifizieren. Die Lipidspiegel spielen bei latenter Hypothyreose kaum eine Rolle (C. Pirich), eine Störung der Endothelfunktion ab einem TSH über 2,0 mU/l kann aber für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich sein. Unserer Erfahrung nach profitieren Patienten mit oft nur geringer Symptomatik sehr wohl von einer frühzeitigen Substitution. Seit 1994 wurden 1.143 Patienten unserer Ambulanz mit einem TSH zwischen 2,0 und 4,0 mU/l mit eindeutiger AOIH und Symptomatik substituiert. 77 % der Patienten, die wir nach 5 bis 11 Jahren nachkontrolliert haben, berichteten über eine deutliche Besserung der Symptomatik (W. Zechmann, Rostock, 2007). Der Evidenzgrad einer solchen retrospektiven Analyse ist natürlich sehr gering, es ist ein Erfahrungsbericht, ein Placeboeffekt kann für manche Fälle nicht ausgeschlossen werden. Nach EBM-Kriterien wird es leider kaum möglich sein, den Langzeitnutzen einer frühzeitigen Therapie wirklich einwandfrei zu beweisen. Die klinische Erfahrung spricht aber eindeutig für eine frühzeitige Substitution bei deutlicher Symptomatik und Zeichen einer AIHO auch schon bei einem wiederholt über

2,0 mU/l gemessenen TSH.

Natürlich gibt es Argumente, die gegen eine frühzeitige Substitution sprechen (> Tab. 5). Es gibt Patienten, die trotz ausgeprägter, manifester Hypothyreose keinerlei Symptome haben, schlank und sportlich aktiv sind, und andererseits Patienten mit minimaler TSH-Erhöhung, die eine erhebliche, typische Symptomatik aufweisen, die sich nach Substitution auch eindeutig bessert. Die Bezeichnung klinische und subklinische Hypothyreose ist daher eigentlich irreführend. Wir bevorzugen daher die Bezeichnung *latente Hypothyreose* und sprechen von einer *asymptomatischen latenten Hypothyreose*, die wir auch bei einem TSH von 3,0 bis 4,5 und auch darüber nicht substituieren, und einer *latenten Hypothyreose mit Symptomatik*, die wir bei Hinweisen für eine AOIH (> Tab. 4) auch bei einem TSH von 3,0 mU/l oder sogar darunter substituieren. *Nicht der TSH-Wert allein, sondern die Ätiologie und Symptomatik werden für die Therapieentscheidung herangezogen.* ■

VERMEIDBARES SZENARIO

Ein Patient ist in der letzten Zeit todmüde, antriebslos und sehr kälteempfindlich geworden ist. Er sucht wegen dieser Symptomatik den Arzt auf. Das TSH beträgt 2,8 mU/l, war früher 1,9 und 3,3 mU/l, die Schilddrüse ist stark echoarm. Die Mutter hat einen Mb. Hashimoto. Alle anderen Untersuchungen waren ergebnislos. Nach EBM-Kriterien wird der Patient ohne Therapie mit allen seinen Beschwerden, deretwegen er eigentlich gekommen ist, nach Hause geschickt. Unter Thyroxin-Substitution werden sich seine Beschwerden wahrscheinlich rasch bessern.



TSH-Referenzwert im Schwanken

In den letzten Jahren häufen sich die Diskussionen über die obere Grenze des TSH-Referenzwertes einerseits und den Zeitpunkt der Behandlungsnotwendigkeit einer latenten Hypothyreose andererseits. Es existieren Hinweise dafür, dass ab einem TSH-Spiegel von 2,5 mU/l ein höheres Risiko besteht, in weiterer Folge eine latente oder manifeste Hypothyreose zu entwickeln. Und umgekehrt: die 97. Perzentile der bereinigten Normkollektive liegt ebenfalls bei 2,5 mU/l!

Bereits bei einer latenten Hypothyreose, definiert als eine TSH-Erhöhung und

Schilddrüsenhormonspiegel noch im Normbereich, besteht ein erhöhtes Risiko einer Arteriosklerose und einer koronaren Herzkrankheit. Kinder von Frauen, die während der Gravidität latent hypothyreat waren, können psychomotorische Defizite aufweisen. Es existieren Hinweise dafür, dass auch Merkfähigkeitsstörungen und psychiatrische Erkrankungen wie die Depression und die bipolare affektive Störung („rapid cycling“) bereits durch eine latente Hypothyreose aggraviert sein können.

Bezüglich des Zeitpunkts, ab welchem

TSH-Wert eine latente Hypothyreose durch Thyroxin-Gabe zu substituieren ist, herrscht ebenfalls Uneinigkeit.

Unbestritten ist, während einer Gravidität eine stabile Euthyreose mit TSH-Spiegeln im Normbereich anzustreben und eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie frühzeitig einzuleiten. Bei den anderen Gruppen fehlt die Evidenz, bei TSH-Spiegeln unter 10 mU/l eine eindeutige Empfehlung zur Therapie abzugeben, obwohl auch hier in manchen Zentren die Indikation zur frühzeitigen Substitution großzügig gestellt wird.