



# L-Thyroxin-Substitution bei subklinischer Hypothyreose

## *Replacement Therapy with L-Thyroxine in Subclinical Hypothyroidism*

Andreas Sönnichsen

### Frage

Es wird immer wieder behauptet, dass auch die subklinische Hypothyreose mit L-Thyroxin substituiert werden soll, weil diese mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Aus diesem Grunde sollte ein TSH-Screening und eine entsprechende Behandlung bei TSH-Werten  $> 4$  mU/l erfolgen. Gibt es Studien, die hier eine zuverlässige, evidenzbasierte Empfehlung erlauben?

### Antwort

Nach derzeitiger Studienlage ist ein routinemäßiges Screening auf Vorliegen einer subklinischen Hypothyreose durch Bestimmung des TSH-Werts bei asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt. Auch für den Nutzen einer Substitutionstherapie der subklinischen Hypothyreose mit L-Thyroxin gibt es keine belastbare Studienevidenz, vor allem nicht bei älteren Menschen und bei TSH-Werten  $< 10$  mU/l.

### Question

Some authors recommend screening of TSH and replacement therapy with l-thyroxine if TSH  $> 4$  mU/l, because subclinical hypothyroidism is said to be associated with increased cardiovascular risk. Are there studies providing reliable evidence to support this recommendation?

### Answer

Current best evidence does not support routine TSH-screening to detect subclinical hypothyroidism in asymptomatic subjects. Also, there is no reliable evidence from clinical studies justifying the recommendation of replacement therapy with l-thyroxine in asymptomatic subjects with subclinical hypothyroidism, especially not for older people and people with TSH  $< 10$  mU/l.

## Hintergrund

L-Thyroxin gehört zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln in Deutschland. Laut Arzneimittelreport 2017 der Barmer GEK erhielten im Jahr 2016 10,5 % der Versicherten regelmäßig L-Thyroxin [1]. Zum Vergleich beträgt die Prävalenz der L-Thyroxin-Behandlung in einer englischen Bevölkerungsstudie nur 4,5 % [2]. In der Gesundheitsberichterstattung des RKI wird die Prävalenz der manifesten, sicher behandlungsbedürftigen Hypothyreose mit nur 0,9 % angegeben [3]. Dies bedeutet, dass wahrscheinlich mehr als 90 % der Patienten, die regelmäßig L-Thyroxin einnehmen, allenfalls an einer latenten, subklinischen Hypothyreose oder gar nicht an einer Schilddrüsenunterfunktion leiden. Die subklinische Hypothyreose wird hier definiert als erhöhter TSH-Wert ( $> 4$

mU/l) bei Normalwerten für FT3 und FT4 und Abwesenheit von Symptomen einer Hypothyreose.

Mit 45 Millionen Euro belegt L-Thyroxin den 16. Platz in der Kostenstatistik aller auf Kosten der Barmer verordneten Arzneimittel. Wenn man davon ausgeht, dass etwa 10 % der deutschen Bevölkerung bei der Barmer versichert sind und es bei den anderen Kassen wahrscheinlich nicht anders aussieht, leisten wir uns Ausgaben von einer halben Milliarde Euro pro Jahr für die Substitution von L-Thyroxin. In einer Studie in hausärztlichen Praxen zeigte sich, dass bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einer L-Thyroxin-Dauermedikation die Indikation nicht bekannt war [4]. Es stellt sich zum einen bei 50–90 % der Verordnungen von L-Thyroxin die Frage nach der die Verordnung begründenden Studienevidenz. Des Weiteren stellt sich die

Frage, ob ein systematisches oder opportunistisches TSH-Screening, das der L-Thyroxin-Verordnung in der Regel vorausgeht, gerechtfertigt ist. Sodann muss betrachtet werden, ob – abgesehen von der Vergeudung ökonomischer Ressourcen – eine mögliche Übertherapie nicht auch mit negativen Auswirkungen verbunden sein kann.

## Methoden

Wir führten eine nicht systematische Pubmed-Recherche mit der PICO-Fragestellung P = subklinische Hypothyreose, I = Substitution mit L-Thyroxin, C = Placebo oder keine Therapie und O = Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypothyreose durch und recherchierten weiter nach Übersichtsartikeln und Leitlinien un-

ter Verwendung der Literaturverzeichnisse der verwendeten Arbeiten. Im Rahmen der Recherche wurden auch Artikel berücksichtigt, die das Thema TSH-Screening behandelten.

## Ergebnisse

Als wichtigste Zusammenfassungen der vorhandenen Studienevidenz identifizierten wir einen Cochrane Review aus dem Jahr 2007 [5] und eine Evidenz-Synthese der *United States Preventive Services Taskforce* aus dem Jahr 2014 [6] sowie mehrere neuere Studien, die bei Cochrane und USPSTF noch nicht berücksichtigt werden konnten.

### Cochrane Review

Der Cochrane Review inkludierte zwölf randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 350 Patienten. Die Studiendauer lag zwischen sechs und 14 Monaten. Elf Studien wurden placebokontrolliert durchgeführt. In einer Studie wurde unverblindet mit keiner Behandlung verglichen. Klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte oder Mortalität wurden in keiner der Studien evaluiert. Hinsichtlich Symptomverbesserung, Lebensqualität und Stimmungslage fanden sich in sieben Studien keine signifikanten Therapieeffekte. In einer Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion von fraglicher Relevanz.

In sechs Studien zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der Lipidwerte ohne statistische Signifikanz. Auch zeigten sich leichte Verbesserungen einzelner echokardiografischer Parameter, jedoch ohne Auswirkung auf die Herzfunktion. Unerwünschte Wirkungen der L-Thyroxin-Substitution wurden nur in vier Studien dokumentiert und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlung und Kontrolle. Die Fallzahlen der Studien waren hier jedoch nicht ausreichend, um seltene Ereignisse zu erfassen.

Insgesamt folgern die Cochrane-Autoren, dass es keine belastbare Evidenz gibt, die eine Substitutionstherapie bei subklinischer Hypothyreose rechtfertigt, wobei die Studienlage insgesamt unzureichend für eine endgültige Aussage ist.

### USPSTF-Evidenz-Synthese

Die USPSTF-Evidenz-Synthese widmet sich mehreren Fragen. Zunächst wird untersucht, ob ein routinemäßiges TSH-Screening Auswirkungen auf Mortalität oder Morbidität hat. Zu dieser Fragestellung konnten keine Studien identifiziert werden.

Als zweites fragt der Review nach Studien, die klinisch relevante Auswirkungen einer L-Thyroxin-Substitution bei subklinischer Hypothyreose auf Morbidität und Mortalität untersuchten. Hier konnte eine retrospektive Kohortenstudie mit 4744 Patienten (TSH > 5 und < 10 mU/l, Beobachtungszeit im Durchschnitt 7,6 Jahre) identifiziert werden [7], in der sich sowohl eine signifikant reduzierte kardiovaskuläre Ereignisrate (4,2 vs. 6,6 %; Hazard Ratio [HR] 0,61 [95%-KI 0,39–0,95], NNT 63 für eine fünfjährige Behandlung) als auch eine reduzierte Gesamtmortalität (3,4 vs. 6,4 %; HR 0,36 [95%-KI 0,19–0,66], NNT 51 für eine fünfjährige Behandlung) für die mit L-Thyroxin Behandelten nachweisen ließen. Auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität (1,4 vs. 2,4 %; HR 0,54 [95%-KI 0,37–0,92], NNT 152 für eine fünfjährige Behandlung) und der Krebsmortalität (1,2 vs. 2,2 %; HR 0,59 [95%-KI 0,21–0,88], NNT 152 für eine fünfjährige Behandlung) zeigte sich die Substitutionstherapie vorteilhaft. Alle Vorteile zeigten sich aber nur bei Patienten zwischen 40 und 70 Jahren.

Die Qualität dieser Studie wird von den USPSTF-Autoren als „mäßiggradig“ angegeben. Aufgrund fehlender Adjustierung für wichtige Confounder sehen die Autoren die Studie nicht als ausreichend belastbare Evidenz für eine Substitutionsbehandlung an. Hinzu kommt, dass die Evidenz für den epidemiologischen Zusammenhang zwischen subklinischer Hypothyreose und kardiovaskulärem Risiko uneinheitlich ist. In einer von den USPSTF-Autoren berücksichtigten Metaanalyse konnte lediglich gezeigt werden, dass ein signifikanter Risikoanstieg vor allem ab einem TSH > 10 mU/l zu beobachten ist (RR 1,58 [95%-KI 1,10–2,27] für kardiovaskuläre Mortalität). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich, dass eine Risikorerhöhung nur für jüngere Patienten feststellbar war (RR 1,51 [KI 1,09–2,09] für kardiovaskuläre Ereignisse bei < 65-Jährigen) [8]. Die kardiovaskuläre Mortali-

tät sowie die Gesamtmortalität blieben in dieser Metaanalyse in allen Alters- und TSH-Gruppen unbeeinflusst.

Die dritte Fragestellung beschäftigt sich mit den Therapieeffekten bei subklinischer Hypothyreose auf Lebensqualität und kognitive Funktion. Von zehn RCTs fanden neun keinen Einfluss der Substitutionstherapie auf die Lebensqualität. Der zehnte RCT inkludierte nur Patienten mit vorangegangenem M. Basedow. Auch die zwei RCTs, welche die kognitive Funktion untersuchten, fanden keinen signifikanten Therapieeffekt.

Die vierte Fragestellung evaluiert den Effekt einer Substitutionstherapie auf Surrogatendpunkte wie Lipidwerte, Blutdruck und BMI. Hier zeigte sich eine uneinheitliche Datenlage. In drei von neun inkludierten Studien wurde ein geringer Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin gesehen (maximal –28 bzw. –22 mg/dl), der sich in den übrigen Studien nicht bestätigte. Für HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Apolipoproteine, Blutdruck und BMI waren keine Effekte nachweisbar.

Sodann wurden mögliche unerwünschte Auswirkungen einer Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin betrachtet. Hier stellten die Autoren fest, dass in den meisten Studien unerwünschte Wirkungen nicht adäquat berücksichtigt wurden, sodass sich hinsichtlich einer möglichen Schädigung keine zuverlässige Aussage machen lässt. Die Studien waren auch alle nicht ausreichend gepowert, um hier belastbare Ergebnisse zu erzielen.

Insgesamt folgern die Autoren der USPSTF-Evidenz-Synthese, dass es keine belastbare Studienevidenz gibt, die ein systematisches oder opportunistisches TSH-Screening rechtfertigt, da es keine Studien gibt, die explizit die Auswirkungen von Screening untersucht haben. Auch die Evidenz für eine Substitutionsbehandlung wird als nicht ausreichend eingeschätzt, um eine generelle Empfehlung auszusprechen.

### Neuere Studien

In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse konnte für die subklinische Hypothyreose kein signifikant erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (RR 1,17, 95%-KI 0,91–1,52), Gesamtmortalität

(RR 1,02, 95%-KI 0,93–1,13), kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,06, 95%-KI 0,77–1,45) und Herzinsuffizienz (RR 1,17, 95%-KI 0,87–1,57) bestätigt werden [9]. Lediglich das Risiko für Tod durch Herzinfarkt war leicht erhöht (RR 1,37, 95%-KI 1,03–1,84). Die Risikoerhöhung betraf in der Subgruppenanalyse nach Altersgruppen nur Personen < 65 Jahren.

Die 2017 veröffentlichte randomisiert kontrollierte TRUST-Studie untersuchte als primären Endpunkt den Einfluss einer Substitutionsbehandlung auf den Hypothyreose-Symptom-Score und einen Müdigkeits-Score – mit negativem Ergebnis [10]. Für eine Aussage zum kardiovaskulären Risiko war die Beobachtungszeit mit einem Jahr zu kurz und die Fallzahl mit  $n = 737$  zu gering.

Wir haben derzeit also keine belastbare Studienevidenz, die für eine medikamentöse Substitutionstherapie bei subklinischer Hypothyreose zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse spricht.

### Risiken einer L-Thyroxin-Behandlung

Es gibt zwar keine wirklich belastbare Evidenz für den Nutzen der L-Thyroxin-Substitution bei der subklinischen Hy-

pothyreose, aber es könnte doch sein, dass dieser Nutzen einfach mangels entsprechend großer und langer Studien noch nicht nachgewiesen wurde. Was spricht also gegen eine L-Thyroxin-Behandlung?

Zumindest bei älteren Patienten geht eine regelmäßige L-Thyroxin-Behandlung mit einem erhöhten Frakturrisiko einher (RR 1,06, 95%-KI 1,05–1,08) [11]. In der TRUST-Studie zeigte sich numerisch die gleiche Risikoerhöhung (RR 1,06), das Ergebnis war aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant [10]. Ein inverser Zusammenhang zwischen TSH-Wert und Frakturrisiko zeigt sich auch in epidemiologischen Untersuchungen [12].

Weniger klar ist ein möglicher Zusammenhang zwischen niedrigem TSH und dem Risiko für ungünstige Auswirkungen auf das Herz. Eine ältere systematische Übersichtsarbeit legt nahe, dass das Risiko für eine erhöhte Herzfrequenz, Vorhofflimmern und konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie gesteigert sein könnte [13]. Es gibt aber keine langfristigen Outcome-Studien zu dieser Fragestellung. Die vorhandenen Daten legen jedoch nahe, dass sich zumindest eine längerfristige Suppression des TSH ungünstig auswirken könnte, vor allem bei älteren Personen.

Tatsächlich werden etwa 10 % aller Patienten bei der Substitution mit L-Thyroxin überbehandelt (d.h. TSH wird vollständig supprimiert), und bei einem Drittel der Fälle dauerte die Überbehandlung zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mehr als zwei Jahre an [14].

### Fazit für die Praxis

Eine routinemäßige Behandlung mit L-Thyroxin kann in Anbetracht fehlender belastbarer Studienevidenz bei asymptomatischen Personen mit einer subklinischen Hypothyreose nicht empfohlen werden, vor allem nicht bei einem TSH-Wert < 10 mU/l mit normalem FT4 und bei Personen über 65 Jahren. Besonders in diesen Fällen überwiegen die Risiken durch Übertherapie sowie Induktion von Osteoporose und Vorhofflimmern den fraglichen Nutzen. Große randomisiert kontrollierte Studien mit patientenrelevanten Outcomes als primäre Zielkriterien sollten auf den Weg gebracht werden, um hier klare Empfehlungen geben zu können. Bis solche Empfehlungen vorliegen, erscheint auch ein Screening auf subklinische Hypothyreose bei asymptomatischen Personen nach derzeitiger Studienlage nicht sinnvoll.

### Literatur

1. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2017 – Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Vol. 3. Siegburg: Saegard Verlagsservice, 2017
2. Ingoe L, Phipps N, Armstrong G, Rajagopal A, Kamali F, Razvi S. Prevalence of treated hypothyroidism in the community: analysis from general practices in North-East England with implications for the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 2017; 87: 860–4
3. Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitsveys (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Berlin: Robert Koch-Institut, 2002
4. Viniol A, Bösner S, Baum E, Donner-Banzhoff N. Forgotten drugs: long-term prescriptions of thyroid hormones – a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2013; 6: 329–34
5. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD003419
6. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening for and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. Report No.: 15–05217-EF-1. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285869/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285869/) (letzter Zugriff am 12.01.2018)
7. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811–7
8. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832–45
9. Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 1–15
10. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376: 2534–44
11. Viniol A, Hickstein L, Walker J, Donner-Banzhoff N, Baum E, Becker A. Influence of thyroid hormone therapy on the fracture rate – a claims data cohort study. *Bone* 2016; 86: 86–90
12. Blum MR, Bauer DC, Collet T-H, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904–14
14. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid hormone therapy and risk of thyrotoxicosis in community-resident older adults: findings from the Baltimore longitudinal study of aging. *Thyroid* 2015; 25: 979–86