Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis

Einleitung

Die Hypothyreose ist definiert als ein Schilddrüsenhormonmangel, welcher bei ca. 5 % der Bevölkerung in Europa vorliegt, wobei Frauen und ältere Menschen häufiger betroffen sind [1–3]. Es wird differenziert zwischen einer primären Hypothyreose (Pathologien der Schilddrüse), sekundären (Hypophysenpathologien) und tertiären Hypothyreosen (Mangel an Thyrotropin-Releasing-Hormon [TRH]), welche zusammen als zentrale Hypothyreose bezeichnet werden, und peripheren Hypothyreosen (z.B. konsumptive Hypothyreose oder genetische Formen) [1–3]. Bei der meistens vorliegenden primären Hypothyreose, auf die wir in diesem Artikel vor allem eingehen (bzgl. anderer Hypothyreoseformen verweisen wir auf die entsprechende Fachliteratur), unterscheidet man eine manifeste Hypothyreose mit erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und reduziertem freien Thyroxin (fT4) und eine latente (subklinische) Hypothyreose mit erhöhtem TSH, aber im Normbereich gelegenen fT4. Bei der latenten Hypothyreose wird je nach TSH Wert eine milde (TSH > 4,0 bis 10,0 mU/L) von einer schweren Form (TSH > 10,0 mU/L) unterschieden, wobei ca. 90 % der Patienten mit latenter Hypothyreose ein TSH < 10 mU/L aufweisen. Die klinische Symptomatik der Hypothyreose reicht von dem schweren lebensbedrohlichen Myxödemkoma bis zu asymptomatischen Fällen, wobei die häufigsten in der Literatur regelmäßig aufgeführten Symptome Müdigkeit, Lethargie, Kälteintoleranz, Gewichtszu-

nahme, Verstopfung, Veränderung der Stimme und trockene Haut sind.

In diesem kurzen Übersichtsartikel gehen wir, basierend auf den aktuellen Richtlinien, auf die praktisch relevante Diagnostik und Therapie der Hypothyreose ein, werden aber auch neue und zukunftsweisende Erkenntnisse in Bezug auf die Hypothyreose beleuchten [4].

Diagnostik der Hypothyreose

Die Diagnostik der Hypothyreose basiert auf Labormessungen von TSH und fT4, wobei die diesbezüglichen Referenzbereiche bzw. Normwerte festgelegt werden als Werte, die zwischen der 2,5. und 97,5. Perzentile einer apparent gesunden Bevölkerungspopulation liegen. Diese Festlegung der Normwerte ist jedoch zuletzt häufig intensiv und kritisch diskutiert worden, v.a. auch durch die Erkenntnis, dass die alleinige TSH-Bestimmung zu wenig Information über die Homöostase und Allostase der Schilddrüsenhormone reflektiert, was auch u.a. dadurch gestützt wird, dass z.B. fT4 besser mit klinischen Parametern korreliert als TSH [5–10]. Durch entsprechende mathematische Modellierung lässt sich die individuelle Schilddrüsenfunktion unter Berücksichtigung z.B. individueller Setpoints oder adaptiver Mechanismen der hypothalamisch-hypophysär-thyreogenen Achse wesentlich besser darstellen als durch eine alleinige TSH-Bestimmung. Basierend auf den Werten von TSH, fT4 und freiem Trijodthyronin (fT3) lassen sich über mathematische Formeln, welche entsprechende kinetische Eigenschaften berücksichtigen, Parameter berechnen,

wie z.B. die SPINA-GT, welche die (primäre) Sekretionsleistung der Schilddrüse anzeigt, oder der Jostel-TSH-Index, der die zentrale (hypophysäre) Stimulation der Schilddrüse reflektiert [5–9]. Auch wenn sich diese Parameter in der Klinik noch nicht etabliert haben und Gegenstand aktiver Forschung sind, könnten sie uns in Zukunft helfen, eine individuellere und bessere Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen zu etablieren, die über unser simples, lineares und TSH-zentriertes Denken hinausgeht. In Bezug auf das aktuelle v.a. TSH-zentrierte Vorgehen sollte bedacht werden, dass der obere Grenzwert für den Normbereich, welcher meistens bei 4,0 mU/L liegt, v.a. bei älteren Menschen ansteigt und dass die TSH-Konzentration eine zirkadiane Rhythmik mit einem Nadir am Nachmittag und höheren Konzentrationen nachts aufweist. Die intraindividuelle Schwankung des TSH-Werts ist jedoch relativ gering, weswegen man auch teilweise von einem individuellen „TSH-Setpoint“ spricht [11–18]. Dieser zum Großteil genetisch determinierte „TSH-Setpoint“ verschiebt sich jedoch im Alter etwas nach oben, weswegen z.B. milde TSH-Erhöhungen von 4,0 bis 7,0 mU/L bei > 80-jährigen Menschen als physiologisch angesehen werden [4]. Der Zusammenhang zwischen TSH und fT4 ist dergestalt konzipiert, dass kleine Veränderungen des fT4- große Auswirkungen auf den TSH-Wert haben (log-linearer Zusammenhang). So kann z.B. ein Abfall des fT4 von 1,0 auf 0,5 ng/dl einen Anstieg des TSH von etwa 0,5 auf 50,0 mU/L bewirken, hingegen zeigt ein Anstieg des TSH von 1,0 auf 5,0 mU/L

nur einen Abfall des fT4-Wertes von etwa 1,0 auf 0,9 ng/dl an [16].

Wann in der klinischen Praxis eine Indikation für eine TSH-Bestimmung plus evtl. auch zusätzlich fT4-/fT3-Bestimmung etc. besteht, wird kontroversiell diskutiert, wobei wir aber in vielen Bereichen eine Überdiagnostik sehen und viele Fachgesellschaften auch keine klare Empfehlung diesbezüglich herausgeben [11–18]. Ob man in der Diagnostik initial nur TSH bestimmt oder bevorzugt gleich TSH plus fT4, ist ebenfalls nicht ganz klar, da die alleinige TSH-Bestimmung zwar in den meisten Fällen ausreichend ist, man aber dadurch vereinzelte Fälle von z. B. zentralen/hypophysären Funktionsstörungen übersehen kann [17, 18]. Dies ist v. a. eine Frage der Kosteneffektivität, wobei die Autoren dieses Artikels eine simultane TSH-/fT4-(plus evtl. fT3-)Bestimmung favorisieren [17, 18]. Ein generelles Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen bei jedem Menschen wird aber von den meisten Fachgesellschaften nicht empfohlen bzw. wird diesbezüglich kein Statement abgegeben. Eine symptomorientierte Testung wird zwar häufig angeraten, aber dies lässt viele Fragen und Interpretationsspielräume offen [11]. Bestimmte der Hypothyreose zugeschriebene Beschwerden wie Müdigkeit, Übergewicht/Adipositas oder (subjektiv) Haarausfall sind in der Bevölkerung so häufig anzutreffen (mindestens eine dieser Beschwerden ist bei zumindest der Hälfte der Allgemeinbevölkerung vorhanden), dass dies eine gezielte Schilddrüsendiagnostik erschwert bzw. fast unmöglich macht [16]. Da der Zusammenhang von Übergewicht und Schilddrüsenhormonen sehr häufig thematisiert wird und auch viele Fachgesellschaften bei Adipositas ein TSH-Screening empfehlen, sei auch erwähnt, dass bei ausgeprägter Adipositas die TSH-Werte oft etwas erhöht sind, man aber bei Gewichtsabnahme auch regelmäßig einen Rückgang des TSH beobachtet (hier wird u. a. Leptin für diesen Effekt der Adipositas auf den TSH-Spiegel vermutet) [3]. Umgekehrt kann in der aktuellen Literatur nicht (!) bestätigt werden, dass eine latente Hypothyreose kausal zu einer Gewichtszunahme führt bzw. dass eine Levothyro-

xin(LT4)-Therapie bei latenter Hypothyreose eine Gewichtsabnahme hervorruft [4]. Bei spezifischen Konstellationen, wie z. B. Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder intakter Schwangerschaft, wird unsererseits eine generelle Testung empfohlen, dies ist aber nicht überall Konsensus. Häufig wird auch z. B. bei Erkrankungen wie Typ-1-Diabetes mellitus ein jährliches TSH-Screening empfohlen, da ein Zusammenhang mit Hypothyreose/Hashimoto-Thyreoiditis gehäuft ist, sowie eine Abklärung bei u. a. Osteoporose oder Tachykardien (dies aber im Hinblick auf eine evtl. Hyperthyreose) sowie bei Hyperlipidämien, da eine Hypothyreose zu Veränderungen im Lipidstoffwechsel führen kann [4]. Manche Fachgesellschaften empfehlen aber, v. a. mit zunehmendem Alter (z. B. ab 50–60 Jahren), eine TSH-Bestimmung mit teils Wiederholung alle 5 Jahre, wohingegen andere Fachgesellschaften sich diametral dagegen aussprechen [11, 33]. Zusammengefasst gibt es somit bedauerlicherweise keinen internationalen Konsensus, bei welchen Indikationen bzw. wie oft eine Diagnostik/ein Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen erfolgen soll. Bezüglich der Testung bei bereits bestehenden speziellen Schilddrüsenerkrankungen wie z. B. Karzinomen verweisen wir auf die diesbezügliche Fachliteratur. Epidemiologisch interessant sind aber Publikationen, welche berichten, dass z. B. in der erwachsenen Bevölkerung in Großbritannien ca. 18 bis 25 % jährlich einer TSH-Testung unterzogen werden bzw. dass LT4 eines der am meisten verschriebenen Medikamente überhaupt ist und in vielen Ländern ca. 3 % der Bevölkerung, oder sogar noch mehr, täglich eine Schilddrüsenhormonsubstitution einnehmen, wobei dies sogar zunehmend ist [11].

Grundsätzlich wird für die Praxis empfohlen, bei Patienten mit erhöhtem TSH und im Normbereich liegendem fT4 die TSH-Messung nach 2–3 Monaten zu wiederholen, bevor man über eine evtl. Therapie entscheidet, weil es verschiedene Ursachen für transiente TSH-Erhöhungen gibt und sich viele nur etwas erhöhte TSH-Werte in der Kontrolle wieder normalisieren [4]. Etwa die Hälf-

te aller erhöhten TSH-Werte zwischen 4 und 10 mU/L normalisieren sich ohne Therapie bei Nachkontrollen innerhalb von 5 Jahren. Es ist auch wichtig zu wissen, dass insbesondere bei kritisch kranken Patienten das TSH teils durch Zytokine im Zuge des sogenannten „euthyreoten Krankheitssyndroms“ („non-thyroidal illness syndrome/NTI“ oder „low T3-syndrom“ bei typischerweise auch oft reduziertem fT3) reduziert sein kann mit dann einem Rebound und teils erhöhtem TSH in der Erholungsphase, weswegen man eine Hypothyreose bei kritisch Kranken erst nach vollständiger Genesung diagnostizieren sollte [3]. Auch diverse Medikamente können das TSH bzw. die Schilddrüsenfunktion beeinflussen, wobei wir diesbezüglich auf die entsprechende Literatur verweisen, jedoch anmerken möchten, dass insbesondere Glukokortikoide das TSH reduzieren können [13].

Da eine Hashimoto-Thyreoiditis (chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis oder Autoimmunthyreoiditis) die häufigste Ursache für eine Hypothyreose ist, sollten bei erhöhten TSH-Werten auch die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) sowie die Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK) bestimmt werden [19]. Bei Individuen, die bei einer Blutabnahme ein erhöhtes TSH haben, welches sich in einer der folgenden Kontrollen wieder spontan normalisiert hat, sollte im Falle negativer AK und fehlender klinischer Struma keine weitere Diagnostik und/oder Therapie im Hinblick auf Hypothyreose erfolgen. Bei Patienten mit persistierender latenter Hypothyreose, welche nicht diesbezüglich behandelt werden, sollten TSH-Bestimmungen alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren und dann jährlich erfolgen, da auch ein Übergang in eine manifeste und damit behandlungsbedürftige Hypothyreose eintreten kann, welche bei höheren TSH-Werten und bei TPO-AK-positiven Patienten wahrscheinlicher wird. Die Progression von einer latenten in eine manifeste Hypothyreose liegt bei etwa 2 bis 6 % pro Jahr, wobei TPO-AK-positive Patienten ein etwa doppelt so hohes Risiko haben im Vergleich zu TPO-AK-negativen Personen. Eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse im Rahmen

der Abklärung einer Hypothyreose wird übrigens nicht routinemäßig empfohlen [2, 4]. Häufig wird jedoch eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung zur Abklärung einer möglichen Hashimoto-Thyreoiditis durchgeführt (typischerweise dann mit echoreichem Schilddrüsenparenchym) und diese in großen Abständen, z. B. alle 3–5 Jahre, wiederholt, da eine Hashimoto-Thyreoiditis mit einem etwas erhöhten Malignomrisiko einhergeht [20]. Dieses Vorgehen basiert jedoch auf reiner Expertenmeinung und ist nicht nachweislich effektiv im Sinne eines verbesserten Patientenoutcomes. Eine Schilddrüsenzintigraphie ist jedenfalls in der Routineabklärung der Hypothyreose oder Hashimoto-Thyreoiditis nicht indiziert.

Ursachen der Hypothyreose

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist meistens die Ursache einer Hypothyreose, wobei diese Erkrankung bei Frauen ca. 10-mal häufiger auftritt als bei Männern. Die TPO-AK sind zu 90 bis 95 % positiv und die Tg-AK zu 60 bis 80 % [19]. Diese beiden AK sind nicht krankheitsverursachend, und es gibt keinen klaren Zusammenhang zwischen der Höhe dieser AK und der Schwere der Erkrankung, jedoch scheinen besonders hohe AK-Titer mit der Aktivität der Erkrankung zu korrelieren. Wiederholte Bestimmungen dieser AK sind nicht empfohlen, wobei diese AK im Verlauf der Erkrankung auch absinken können und manchmal sogar negativ werden können. Komplizierend kommt jedoch hinzu, dass diese AK bei einer Hashimoto-Thyreoiditis in Ausnahmefällen auch negativ sein können (in diesem Kontext wäre dann v. a. das sonographische Bild für die Diagnose maßgeblich) und dass diese AK auch bei vielen gesunden Menschen ohne Hashimoto-Thyreoiditis positiv sein können. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis sollte zudem auch bedacht werden, dass diese zu ca. 25 % mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, d. h., man sollte Routinelaborbefunde und Klinik bezüglich Hinweisen auf z. B. Morbus Addison, Typ-1-Diabetes mellitus, perniziöse Anämie oder Zöliakie sorgfältig und regelmäßig evaluieren. Andere Ursachen der Hypothyreose

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13:88–95 <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00114-9>
© Der/die Autor(en) 2020

S. Pilz · V. Theiler-Schwetz · O. Malle · E. Steinberger · C. Trummer

Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis

Zusammenfassung

Eine Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) findet sich bei ca. 5 % der Bevölkerung, wobei man bei der primären Hypothyreose eine manifeste Hypothyreose mit erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und reduziertem freiem Thyroxin (fT4) von einer latenten (subklinischen) Hypothyreose mit zwar erhöhtem TSH, aber im Normbereich gelegentlichem fT4 unterscheidet. Die Indikationen für eine TSH-Testung sind nicht klar festgelegt, wobei aber von den meisten Fachgesellschaften kein generelles Screening empfohlen wird, es jedoch in der klinischen Routine häufig eine Überdiagnostik gibt. Während eine manifeste Hypothyreose eine klare Therapieindikation für eine Schilddrüsenhormonsubstitution darstellt, wird die Therapieindikation bei der latenten Hypothyreose zunehmend infrage gestellt, da sich häufig mit Hypothyreose in Verbindung gebrachte Beschwerden wie reduzierte Lebensqualität, Müdigkeit oder

Übergewicht durch eine Therapie der latenten Hypothyreose nicht verbessern. Andererseits legen neue Erkenntnisse zur Homöostase und Allostase nahe, dass eine differenzierte Betrachtung der Schilddrüsenfunktion inklusive Berücksichtigung individueller Setpoints und adaptiver Mechanismen die Diagnostik und Therapie der Hypothyreose verbessert und die lineare, TSH-zentrierte Vorgehensweise verdrängen könnte. In diesem kurzen Übersichtsartikel gehen wir auf die aktuellen Richtlinien in Bezug auf Diagnostik und Therapie der Hypothyreose ein, wobei wir diese im Hinblick auf rezente Erkenntnisse auf diesem Gebiet beleuchten und großen Wert auf praktische Handlungsempfehlungen für die tägliche Routine legen.

Schlüsselwörter

Schilddrüse · Schilddrüsenunterfunktion · Schilddrüsenhormonsubstitution · LT4 · Empfehlung

Hypothyroidism: guidelines, current knowledge, and clinical practice

Abstract

Hypothyroidism is present in about 5% of the population and is categorized into overt hypothyroidism with elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) and reduced free thyroxine (fT4), and subclinical hypothyroidism with elevated TSH and fT4 within the normal range. Indications for TSH testing are not clearly defined but although general population screening is not recommended by most medical societies, overwhelming TSH testing is frequently observed in clinical routine. While overt hypothyroidism should be treated by thyroid hormone replacement, it is increasingly questioned whether subclinical hypothyroidism should be treated because symptoms that are usually attributed to hypothyroidism such as reduced quality of life, fatigue, or overweight are

not significantly improved when treating patients with subclinical hypothyroidism. Interestingly, advances in our understanding of homeostasis and allostasis of thyroid function including individual setpoints and adaptive mechanisms may improve the diagnosis and therapy of hypothyroidism and might thus replace simple, linear TSH orientated approaches. In this brief review, we outline current guidelines regarding diagnostics and therapy of hypothyroidism in view of the current literature on this topic and pay particular attention to recommendations for clinical practice.

Keywords

Thyroid · Thyroid malfunction · Thyroid hormone replacement · LT4 · Recommendation

sind v. a. iatrogen nach Schilddrüsenoperation sowie Radiojodtherapie, wobei es auch passagere, sich spontan oft bessern- de Hypothyreosen bei z. B. Postpartum-Thyreoiditis oder Thyreoiditis de Quervain gibt, bzw. auch seltene Ursachen wie z. B. kongenitale Hypothyreosen, weswe-

gen auch unbedingt ein Neugeborenen-Screening erforderlich ist (siehe entsprechende Fachliteratur).

Symptome und klinische Konsequenzen der Hypothyreose

Während Patienten mit manifester Hypothyreose doch deutliche Beschwerden haben können (z. B. Müdigkeit, Lethargie, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Verstopfung, Veränderung der Stimme und trockene Haut), ist die generelle Lebensqualität bei Patienten mit latenter Hypothyreose im Vergleich zu euthyreoten Individuen nicht verändert. [3, 21–23]. Metaanalysen Placebo-kontrollierter Studien zeigen auch, dass die Lebensqualität durch die Therapie der latenten Hypothyreose nicht verbessert wird [22, 23].

Diverse Studien haben den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und kardiovaskulärem Risiko untersucht, wobei die Datenlage dazu nach wie vor inkonsistent ist [3, 24–28]. Viele Studiendaten legen aber nahe, dass eine Hypothyreose, v. a. mit zunehmender Ausprägung und somit sehr hohem TSH, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen dürfte. In diesem Zusammenhang wurde u. a. nachgewiesen, dass eine Hypothyreose zu Veränderungen des Lipidstoffwechsels führt, die v. a. durch ein höheres LDL-Cholesterin und höhere Triglyzeride charakterisiert sind, weswegen bei Hypercholesterinämie auch eine Diagnostik auf Hypothyreose angezeigt ist. Diverse Studien haben auch teilweise einen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und arterieller Hypertonie sowie systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz gezeigt. Zudem zeigten Metaanalysen epidemiologischer Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und Gesamtsterblichkeit (Mortalität) sowie teils auch kardiovaskulären Ereignissen [26, 27]. Ob und wie weit es sich dabei um kausale Zusammenhänge handelt, ist noch unklar, wobei diesbezüglich angemerkt werden sollte, dass z. B. eine Hypothyreose bei akutem Myokardinfarkt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko anzeigt, jedoch eine Therapie in dieser Konstellation keine signifikant positiven Effekte hatte [28].

Der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und kognitiven Einschränkungen und Demenz wurde ebenfalls eingehend untersucht, wobei eine manifeste Hypothyreose sehr wohl zu kogniti-

Hier steht eine Anzeige.

Springer

ven Störungen führt, die Studienlage aber nicht beweist, dass auch eine latente Hypothyreose zu einer Demenz oder Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit beiträgt [29]. Es gibt auch Assoziationen der Hypothyreose zu Depressionen und diversen anderen Pathologien, wobei auch hier die Datenlage v. a. in Bezug auf die Kausalität nicht ganz klar ist [30].

Therapie der Hypothyreose

Bei der Therapie der Hypothyreose führen wir zu Beginn die Empfehlungen der Europäischen Schilddrüsengesellschaft an, bevor wir diese Richtlinie aus dem Jahre 2013 dann untenstehend kritisch mit Bezug auf die rezente Literatur und andere Empfehlungen diskutieren [4, 31–33]. Eine manifeste Hypothyreose stellt gemäß einem internationalen Konsensus eine klare Therapieindikation dar. Bei erstmaliger Feststellung der Laborkonstellation einer latenten Hypothyreose (TSH erhöht und fT4 im Normbereich) sollte initial keine (!) Therapie eingeleitet werden, sondern, wie bereits im Kapitel zur Diagnostik der Hypothyreose beschrieben, eine Laborkontrolle zur Diagnosebestätigung nach ca. 2–3 Monaten erfolgen. Ist dann die latente Hypothyreose bestätigt, werden die Überlegungen bezüglich einer evtl. Therapieeinleitung vor allem von der Höhe des TSH-Werts, vom Alter sowie den begleitenden Symptomen/Komorbiditäten abhängig gemacht. Gemäß der Leitlinie der Europäischen Schilddrüsengesellschaft ist bei schwerer latenter Hypothyreose mit einem TSH-Wert von >10 mU/L und einem Alter <65 –70 Jahren auch bei sonstiger Beschwerdefreiheit eine Therapie mit LT4 einzuleiten. Bei jüngeren Patienten mit einem TSH-Wert ≤ 10 mU/L oder allen älteren Patienten mit TSH-Wert >10 mU/L sollte die Entscheidung für oder gegen eine LT4-Therapie von den Hypothyreosebeschwerden, dem kardiovaskulären Risiko (höheres Risiko spricht eher für eine Therapie) und der Patientenpräferenz abhängig gemacht werden, wobei auch bei vorhandener Struma eher eine Therapie angestrebt werden sollte. Bei älteren Patienten mit TSH

≤ 10 mU/L sollte eine Watch-and-wait-Strategie ohne LT4 angestrebt werden.

Bezüglich der Therapie empfiehlt die Europäische Schilddrüsengesellschaft, ein LT4-Präparat tgl. ca. 30 min vor dem Frühstück oder abends vor dem Schlafengehen mindestens 2 h nach der letzten Mahlzeit einzunehmen. Als Dosierung bei latenter Hypothyreose werden ungefähr $1,5 \mu\text{g/kg/Tag}$ empfohlen, d.h. ca. 75 bis $100 \mu\text{g}$ bei Frauen und ca. 100 bis $125 \mu\text{g}$ bei Männern. Diverse Literaturstellen setzen eine LT4-Dosis von $1,6 \mu\text{g/kg/Tag}$ einem vollständigen Ersatz der Schilddrüsenfunktion gleich, was somit in etwa einer Dosis zur Therapie der manifesten Hypothyreose gleichzusetzen ist. Somit sind die Dosierungsempfehlungen der Europäischen Schilddrüsengesellschaft zur LT4-Therapie bei latenter Hypothyreose eher hoch angesetzt, weswegen diverse Experten bei latenter Hypothyreose eher niedrigere LT4-Dosierungen von z. B. 25 bis $75 \mu\text{g}$ tgl. empfehlen, die bei diesen Patienten auch meistens zur TSH-Normalisierung ausreichend sind [3]. Diesbezüglich wird in einer amerikanischen Richtlinie zur Behandlung der latenten Hypothyreose auch erwähnt, dass gemäß Studienlage eine tägliche LT4-Dosis von $25 \mu\text{g}$ bei TSH 4,0–8,0 mU/L, von $50 \mu\text{g}$ bei TSH 8–12 mU/L und von $75 \mu\text{g}$ bei TSH >12 mU/L meistens zur TSH-Normalisierung geführt hat bzw. nur minimale Dosisadaptierungen im Verlauf erforderlich machte [33]. Prinzipiell sollte man meistens gleich mit der vollen LT4-Dosierung beginnen. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sollte man mit einer niedrigeren Dosierung von 25 bis $50 \mu\text{g}$ tgl. starten und diese dann alle 2–3 Wochen mit Steigerungsschritten von $25 \mu\text{g}$ auf die Zieldosis erhöhen. Bei älteren Patienten >70 Jahre wird auch häufig eine langsame Aufdosierung empfohlen, wobei man, sofern keine KHK vorliegt, dies nicht zwingenderweise tun muss. Das Serum-TSH sollte ca. 2 Monate (6–8 Wochen) nach Therapiebeginn überprüft werden, und je nach Laborbefunden sollte dann evtl. eine Dosisadaptation erfolgen, wobei als TSH-Zielbereich generell 0,4 bis $2,5$ mU/L angestrebt werden sollte, aber grundsätzlich bei jeglichem im

Normbereich liegendem TSH-Wert keine Dosisadaptation erfolgen sollte. Bei älteren Patienten (>70 bis 75 Jahre) ist auch ein TSH-Zielbereich von 1–5 mU/L akzeptabel. Bei Patienten, bei welchen man eine LT4-Therapie wegen mutmaßlicher Hypothyreosebeschwerden eingeleitet hat, sollte der Behandlungserfolg ca. 3–4 Monaten nach Erreichung des TSH-Zielbereichs evaluiert werden, und es sollte die Therapie mit LT4 wieder abgesetzt werden, sofern sich die Beschwerden nicht gebessert haben (Anmerkung: aufgrund der inzwischen publizierten Studienlage, welche keine Verbesserung von u. a. Lebensqualität, Müdigkeit etc. bei LT4-Therapie einer latenten Hypothyreose nachgewiesen hat, ist diese Empfehlung natürlich sehr kritisch zu hinterfragen). Bei Patienten mit stabiler LT4-Therapie sollten langfristig zumindest jährliche TSH-Kontrollen erfolgen. Sollte bei diesen Kontrollen der TSH-Wert bei klinisch euthyreoten Patienten und bisher stabiler Einstellung einmal minimal über dem oberen Referenzbereich liegen, muss die Dosis nicht unbedingt gleich adaptiert werden.

Nachdem wir oben stehend die derzeit gültigen Empfehlung der Europäischen Schilddrüsengesellschaft dargelegt haben, müssen wir jedoch auch auf neuere Daten und Empfehlungen hinweisen, welche grundsätzlich nunmehr doch recht deutlich gegen eine Therapie der latenten Hypothyreose bei den meisten Patienten sprechen [22, 31]. Basierend auf einem rezenten systematischen Übersichtsartikel, welcher bei randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bei latenter Hypothyreose keinen signifikanten Effekt einer LT4-Therapie auf Lebensqualität, Hypothyreosesymptome, Müdigkeit, depressive Beschwerden, kognitive Funktion, Muskelkraft, systolischen Blutdruck, Body-Mass-Index (BMI), Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen konnte, empfiehlt eine internationale Richtlinie aus dem Jahre 2019 bei den meisten Patienten mit latenter Hypothyreose keine (!) LT4-Therapie [22, 31]. Es wird dabei aber explizit erwähnt, dass diese Empfehlung nicht für folgende Gruppen Gültigkeit hat: Frauen mit Kinderwunsch oder ungeplanter Schwangerschaft, Patienten

mit TSH >20 mU/L, junge Patienten (<30 Jahre), Patienten mit schweren Symptomen und Patienten, die bereits Schilddrüsenhormonersatz einnehmen.

Bei der Therapie der Hypothyreose ist es bedenklich, dass in der klinischen Praxis viele Patienten trotz LT4-Therapie nicht ihren TSH-Zielbereich erreichen, wobei das Risiko sowohl einer Über- als auch einer Untertherapie vorliegt. So hatten z. B. in einer Studie 5 Jahre nach LT4-Therapieeinleitung 10 % der Patienten ein LT4 >10 mU/L und 6 % ein supprimiertes TSH <0,1 mU/L [2]. Die Übersubstitution mit LT4 ist unbedingt zu vermeiden, da man dadurch eine iatrogene Hyperthyreose verursacht, welche neben Symptomen der Hyperthyreose v. a. auch zu einem deutlich erhöhten Risiko für Vorhofflimmern und auch zu vermehrter Frakturhäufigkeit führt.

Internationale Richtlinien und Experten empfehlen zur initialen Therapie der Hypothyreose ganz eindeutig eine LT4-Monotherapie und keine LT4/LT3-Kombinationstherapie oder bioidente Schilddrüsenhormone, wobei auch klar ist, dass die LT4-Monotherapie inklusive der damit verbundenen LT4-Spitzen nach Einnahme und der unter Therapie teils vergleichsweise niedrigen fT3-Werte auch nicht physiologisch ist bzw. mögliche Nebenwirkungen hat [32–41]. Diesbezüglich sollte erwähnt werden, dass LT4 eine Halbwertszeit von ca. 1 Woche hat, wobei es in peripheren Zielorganen in das aktive T3 dejodiniert wird, wodurch auch physiologischerweise ca. 80 % des T3 aus T4 generiert werden [32]. Die Schilddrüse selbst sezerniert nur ca. 20 % des zirkulierenden T3, wobei das T4-zu-T3-Verhältnis physiologischerweise bei etwa 13:1 bis 16:1 liegt und T3 eine deutlich kürzere Halbwertszeit als T4 hat [32]. Nach morgendlicher LT4-Einnahme wird dieses zu ca. 80 % gastrointestinal resorbiert, und es kann nach ca. 4 h zu einem fT4-Anstieg von 16–20 % kommen, weswegen auch häufig empfohlen wird, die Schilddrüsenhormonsubstitution nicht vor einer Laborbestimmung einzunehmen [32, 33]. Bezüglich der LT4/LT3-Kombinationspräparate haben diese häufig die Limitierung, dass sie kein physiologisches T4/T3-Verhältnis

aufweisen (z. B. Novothyral® [Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Deutschland] enthält 100 µg LT4 und 20 µg LT3, also eine Ratio von 5:1) und somit u. a. auch zu unphysiologisch hohen T3-Spitzen nach Einnahme führen (Anmerkung: Bei Umstellung eines T3 enthaltenden Präparates auf eine LT4-Monotherapie sollte bedacht werden, dass T3 ca. 3- bis 4-mal so biologisch potent ist wie T4, d. h., 20 µg T3 entsprechen ca. 60 bis 80 µg T4) [37]. Viele Richtlinien sprechen sich gegen die Verwendung einer LT4/LT3-Kombinationstherapie aus, da diese u. a. in bisherigen Studien keine signifikanten Vorteile zeigte, häufig in unphysiologischen Dosierungen verabreicht wird (Präparate mit z. B. LT4:LT3-Ratio von 5:1 wie Novothyral® sollten gemäß Fachgesellschaften ohnehin nicht verwendet werden) und teurer als eine LT4-Monotherapie ist [4, 35]. Teilweise wird aber, u. a. von der Europäischen Schilddrüsengesellschaft, angemerkt, dass bei Patienten mit persistierenden Hypothyreosebeschwerden trotz LT4-Therapie und TSH im Normbereich eine LT4/LT3-Kombinationstherapie als „experimenteller“ Therapieversuch erwogen werden kann mit jedoch Beendigung dieser Therapie, wenn sich die Beschwerden nach 3 Monaten nicht gebessert haben [35]. Bei Laborkontrollen bei laufender LT4/T3-Therapie (die LT4:LT3-Ratio sollte dabei bei 13:1 bis 20:1 liegen) sollte man sich natürlich am TSH und nicht am Serum-fT3 orientieren, da dieses eine sehr kurze Halbwertszeit hat und somit stark fluktuiert, d. h. 3–4 h nach Einnahme erhöht sein kann, aber vor einer nächsten Einnahme wiederum reduziert sein kann (LT3-Präparate sollten daher auch (zumindest) 2-mal tgl. verabreicht werden) [35].

Patienten mit laufender LT4-Therapie, welche trotz ausreichender voller Dosierung immer noch erhöhte TSH-Werte haben und bei denen man eine Incompliance vermutet, können mittels eines LT4-Absorptionstests evaluiert werden, bei dem man z. B. die 7-fache Tagesdosis unter Aufsicht nüchtern morgens vom Patienten einnehmen lässt [42]. Man misst dann den fT4-Wert im Serum vor und 2 h nach Einnahme mit einem zu erwarten-

den Anstieg von mindestens 54 %. Sollte der Anstieg deutlich niedriger sein, wäre das vereinbar mit gastrointestinalen Resorptionsstörungen, ist er höher, lag vor-mals vermutlich eine Incompliance vor. Man sollte aber natürlich auch evaluieren, ob die Einnahmemodalitäten (nüchtern!) eingehalten werden bzw. ob nicht zusätzliche Medikamente (z. B. gleichzeitig eingenommene Kalziumsupplemente reduzieren die fT4-Resorption) für persistierend erhöhte TSH-Werte trotz LT4-Substitution mitverantwortlich sind.

Bei Patienten, die aufgrund von Erkrankungen bzw. Operationen ihre LT4-Therapie nicht oral einnehmen können, sollte, wenn dieser Zustand sich nicht in ca. 5–7 Tagen bessert, eine parenterale LT4-Therapie eingeleitet werden, wobei man als parenterale Dosis ca. 80 % der üblichen oralen Dosis empfiehlt, weil eben auch ca. 80 % des oral gegebenen LT4 im Darm resorbiert werden (Präparat z. B. L-Thyroxin Henning® inject [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland]; enthält insgesamt 500 µg LT4 bzw. 100 µg LT4 pro ml). Diesbezüglich gibt es auch Daten, welche nahelegen, dass bei schlechter Compliance und fehlender Möglichkeit zur täglichen LT4-Therapie es auch denkbar wäre, die LT4-Dosis als 7-fache Tagesdosis einmal pro Woche bei solchen Ausnahmefällen zu verabreichen. Bei Patienten, welche aus unklaren Gründen eine LT4-Therapie chronisch einnehmen und bei denen man vermutet, dass dies nicht indiziert ist, kann bei normalem oder niedrigem TSH ein Absetzversuch durchgeführt werden, bei dem die LT4-Dosis halbiert wird und dann nach ca. 6–8 Wochen eine TSH-Kontrolle erfolgt, mit dann evtl. vollständigem Absetzen von LT4 bei normalem TSH und wiederum Laborkontrolle nach weiteren 6–8 Wochen.

Bezüglich Selen-Supplementierung wird diese aktuell in der Therapie der Hypothyreose und bei Hashimoto-Thyreoiditis durch Richtlinien nicht empfohlen, da es unzureichende Evidenz dafür gibt, obwohl angemerkt werden sollte, dass Selen Schilddrüsenautoantikörper reduziert und ein Co-Faktor der Typ-1-Dejodinase ist, welche die Konversion von T4 in T3 katalysiert [43]. Trotz dieser

unzureichenden Evidenzlage verordnen dennoch relativ viele Endokrinologen eine Selen-Supplementierung bei Hypothyreose bzw. Hashimoto-Thyreoiditis, dies sollte aber im Hinblick auf Kosten sowie unzureichende Daten zu klinischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen aktuell als kritisch gesehen werden und ist unsererseits derzeit in diesen Indikationen nicht empfohlen [44].

Myxödemkoma

Das Myxödemkoma ist ein lebensbedrohliches Zustandsbild mit hoher Mortalitätsrate (ca. 30 %), welches als Komplikation einer schweren Hypothyreose auftreten kann. Trotz der Benennung als „Myxödemkoma“ liegt dabei selten ein Koma vor [45–47]. Das Myxödemkoma wird v. a. klinisch diagnostiziert und ist durch Hypothermie, neuropsychiatrische Symptome (u. a. Desorientiertheit, Lethargie, etc.), generalisierte Ödeme, kardiovaskuläre Pathologien (z. B. verlängerte QT-Zeit, AV-Block, Bradykardie, Niedervoltage, Herzinsuffizienz), allgemeine Hypothyreosesymptome in Verbindung mit Laborveränderungen wie Hyponatriämie, Hypoglykämie, Hyperkapnie (bei Hypoventilation mit Gefahr der CO₂-Narkose) und Hypoxämie sowie häufig auch erhöhter Kreatinkinase (CK) und Laktatdehydrogenase (LDH) charakterisiert. Obwohl es teils Scoring-systeme für das Myxödemkoma gibt, ist dieses Erkrankungsbild nicht exakt definiert. Es entsteht aber typischerweise auf dem Boden einer meistens bereits vorbekannten ausgeprägten Hypothyreose und tritt häufiger bei Frauen sowie im Winter auf, wobei Infekte bzw. Stresssituationen oder bestimmte Medikamente (z. B. Sedativa) als auslösende Faktoren fungieren können. Das Myxödemkoma sollte bereits bei klinischem Verdacht entsprechend antherapiert werden, und es sollte der Patient dann auch intensivmedizinisch versorgt werden. Die Therapie erfolgt in Ermangelung vorhandener RCTs gemäß Expertenempfehlungen, wobei es keinen Konsensus gibt, ob bei der Hormonsubstitution eine alleinige LT4-Therapie ausreichend ist oder ob bei vermuteter reduzierter Konversion und aufgrund der effektiveren Passage

der Blut-Hirn-Schranke zusätzlich LT3 zum Einsatz kommen soll. Bezüglich LT4 wird als Startdosis häufig 200–400 (gemäß manchen Autoren bis 500 oder sogar 600) µg LT4 i.v. empfohlen mit an den nachfolgenden Tagen dann 1,6 µg/kg pro Tag (p.o. oder i.v.) plus ggf. LT3 mit einer Startdosis von 5–20 µg i.v. mit dann Erhaltungstherapie 2,5 bis 10 µg alle 8 h für 1–2 Tage (cave: Zurückhaltung mit LT3 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit). Da auch begleitend eine Nebenniereninsuffizienz bestehen kann, wird auch häufig zusätzlich Hydrocortison empfohlen mit z. B. 200 mg in den ersten 24 h. Begleitend sind unbedingt supportive intensivmedizinische Maßnahmen angezeigt mit v. a. entsprechendem Atemmanagement bei häufig auch Hypoventilation mit Hyperkapnie. In Bezug auf die Hyponatriämie und die Ödeme sollte häufig eher eine Wasserrestriktion durchgeführt werden, und es muss bei ausgeprägter Hypothermie natürlich eine passive Erwärmung durch z. B. Wärmedecken erfolgen.

Schlussfolgerungen

Die Hypothyreose und die Schilddrüsenhormonsubstitution sind eine der am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen bzw. Therapien in der klinischen Praxis. In den letzten Jahren wurde diesbezüglich zunehmend die Indikation zur Behandlung der latenten Hypothyreose infrage gestellt, und es sollte somit eine diesbezügliche überschießende Diagnostik und Therapie vermieden werden. Vor allem bei älteren Patienten sollten latente Hypothyreosen mit TSH < 10 mU/L nicht (!) therapiert werden. Neue Erkenntnisse zur Homöostase und Allostase der Schilddrüse könnten aber möglicherweise die diagnostische und therapeutische Herangehensweise bei Hypothyreose in Zukunft noch modifizieren bzw. optimieren. In der Therapie der Hypothyreose sind nach wie vor LT4-Präparate die erste Wahl, obwohl auch diese pathophysiologisch betrachtet keinen optimalen Hormonersatz darstellen. Zukünftige Forschungen zur Hypothyreose werden vermutlich stärker darauf ausgerichtet sein, bestimmte Populationen mit einem Therapieeffekt bei nur gering aus-

geprägter Hypothyreose zu identifizieren oder solche Effekte auszuschließen, bzw. werden weiter evaluieren, ob LT4/LT3-Kombinationstherapien (oder ähnliche Präparate) Vorteile gegenüber einer LT4-Monotherapie haben. Entscheidend wird aber auch sein, in Zukunft mittels randomisierter Studien nachzuweisen, ob und inwieweit ein Screening bzw. eine weitreichende Testung auf Schilddrüsenfunktionsstörungen sinnvoll bzw. effektiv ist.

Korrespondenzadresse

Assoz. Prof. PD. Dr. Stefan Pilz, PhD

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
stefan.pilz@chello.at

PD. Dr. Christian Trummer

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
christian.trummer@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, O. Malte, E. Steinberger und C. Trummer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Literatur

- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP (2017) Hypothyroidism. *Lancet* 390:1550–1562
- Peeters RP (2017) Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 376:2556–2565
- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS (2019) Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA* 322:153–160
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL (2013) 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 22:215–228
- Midgley JEM, Toft AD, Larisch R, Dietrich JW, Hoermann R (2019) Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism. *BMC Endocr Disord* 19:37
- Dietrich JW, Midgley JEM, Hoermann R (2018) Editorial: “Homeostasis and allostasis of thyroid function”. *Front Endocrinol* 9:287
- Dietrich JW, Landgrafe-Mende G, Wiora E, Chatzitolmaris A, Klein HH, Midgley JE, Hoermann R (2016) Calculated parameters of thyroid homeostasis: emerging tools for differential diagnosis and clinical research. *Front Endocrinol* 7:57
- Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW (2017) Recent advances in thyroid hormone regulation: toward a new paradigm for optimal diagnosis and treatment. *Front Endocrinol* 8:364
- Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW (2015) Homeostatic control of the thyroid-pituitary axis: perspectives for diagnosis and treatment. *Front Endocrinol* 6:177
- Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J (2020) Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0535>
- LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force (2015) Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 162:641–650
- Cappola AR, Cooper DS (2015) Screening and treating subclinical thyroid disease: getting past the impasse. *Ann Intern Med* 162:664–665
- Bashkin A, Yaakobi E, Nodelman M, Ronen O (2018) Is routine measurement of TSH in hospitalized patients necessary? *Endocr Connect* 7:567–572
- Werhun A, Hamilton W (2015) Thyroid function testing in primary care: overused and under-evidenced? A study examining which clinical features correspond to an abnormal thyroid function result. *Fam Pract* 32:187–191
- Reyes Domingo F, Avey MT, Doull M (2019) Screening for thyroid dysfunction and treatment of screen-detected thyroid dysfunction in asymptomatic, community-dwelling adults: a systematic review. *Syst Rev* 8:260
- Sheehan MT (2016) Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—A review for primary care. *Clin Med Res* 14:83–92
- Livingston M, Twomey PJ, Basu A, Smellie S, Kane JW, Heald A (2015) Should free thyroxine go back into the routine thyroid profile? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123:594–597
- Shine B, James T, Adler A (2019) In primary care, is measuring free-thyroxine plus thyroid-stimulating hormone to detect hypopituitarism cost-effective? A cost utility analysis using Markov chain models. *BMJ Open* 9:e29369
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR (2014) Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 13:391–397
- Nourelidine SI, Tufano RP (2015) Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 27:21–25
- Klaver EI, van Loon HC, Stienstra R, Links TP, Keers JC, Kema IP, Kobold AC, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH (2013) Thyroid hormone status and health-related quality of life in the LifeLines Cohort Study. *Thyroid* 23:1066–1073
- Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. (2018) Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 320:1349–1359
- Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. (2019) Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 322:1–11
- Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, Peeters R, Zaman A, Iervasi G (2018) Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol* 71:1781–1796
- Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S (2020) Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement. *Front Endocrinol* 10:888
- Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ (2018) Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Thyroid* 28:1101–1110
- Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RH, Kao SL, Loh CH, Peng CC, Huang HK (2020) Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 105(6):dgz186. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz186>
- Jabbar A, Ingole L, Junejo S, Carey P, Addison C, Thomas H, Parikh JD, Austin D, Hollingsworth KG, Stocken DD, Pearce SHS, Greenwood JP, Zaman A, Razvi S (2020) Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA* 324:249–258
- Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F (2015) Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:4240–4248
- Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, Yang H, Mu L, Chen X, Chen Z (2019) Subclinical hypothyroidism and depression: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 10:340
- Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. (2019) Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 365:l2006
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM, American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014) Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 24:1670–1751
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woebler KA, American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22:1200–1235
- Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, Gruters A, Maiter D, Schoenmakers N, van Trotsenburg ASP (2018) 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 27:225–237
- Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, Leese G, McCabe C, Perros P, Smith V, Williams G, Vanderpump M (2016) Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol* 84:799–808
- Wiersinga WM (2015) Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J* 24:143–148
- Leese GP (2020) Nice guideline on thyroid disease: where does it take us with liothyronine? *Thyroid Res* 13:7
- Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, Pontecorvi A, Vitti P, Trimarchi F (2016) Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and liothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 39:1465–1474
- Weissl M (2019) Rolle der bioidenten Schilddrüsenhormone in der Behandlung der Hypothyreose: Ein Update. *J Klin Endocrinol Stoffw* 12:159–164
- Akirov A, Fazelzad R, Ezzat S, Thabane L, Sawka AM (2019) A systematic review and meta-analysis of patient preferences for combination thyroid hormone treatment for hypothyroidism. *Front Endocrinol* 10:477
- Han SX, Eisenberg M, Larsen PR, DiStefano J 3rd (2016) THYROSIM app for education and research predicts potential health risks of over-the-counter thyroid supplements. *Thyroid* 26:489–498
- Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, Wass JA, Allahabadia A (2013) A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol* 168:913–917
- Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L (2020) Selenium in thyroid disorders—essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol* 16:165–176
- Winther KH, Papini E, Attanasio R, Negro R, Hegedüs L (2020) A 2018 European Thyroid Association survey on the use of selenium supplementation in Hashimoto's thyroiditis. *Eur Thyroid J* 29:99–105
- Spitzweg C, Reincke M, Gärtner R (2017) Thyroid emergencies: thyroid storm and myxedema coma. *Internist* 58:1011–1019
- Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L (2019) Thyroid emergencies. *Pol Arch Intern Med* 129:526–534
- Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y (2017) Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 27:117–122

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.