

Latente Hypothyreose: "to treat or not to treat"?

Prof. N. Rodondi, Chefarzt Poliklinik & Direktor des BIHAM



Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin (KAIM) Inselspital, Bern

Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM) Universität Bern



Diagnostik Symposium, Liechtenstein – 14.03.2019

Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin

Plan

- Fälle von subklinischer Hypothyreose & Vorgehen
- Wann eine Therapie für subklinische Hypothyreose?
- Schwellenwerte & Evidenz
- Wie fasst man häufige Situationen mit unklarer Datenlage in der klinischen Praxis an?

Prof. N. Rodondi

2

Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin

2 Fälle von subklinischer Hypothyreose

Fall	Geschlecht	Alter	Symptome	TSH (normaler Grenzwert, 0.5–4.5)	T4 (normaler Grenzwert 4.5–12.0)
1	weiblich	26	Leichte Müdigkeit	9.1 mU/ml 8.2 mU/ml (2. Mal)	6.4 mg/dl
2	weiblich	71	Leichte Müdigkeit	8.7 mU/ml 8.1 mU/ml (2. Mal)	6.3 mg/dl

Fragen:

- Für wen ist eine Thyroxin-Therapie sinnvoll?
- Andere Interventionen oder Messungen vor einer Entscheidung?
- Welche Gründe für eine Therapie?

Prof. N. Rodondi

3

Subklinische Hypothyreose (SCH)

- Subklinische Hypothyreose (SCH) = ¹
 - Erhöhte Schilddrüsen-stimulierende Hormone (TSH, Thyrotropin)
 - Normale Werte von freiem Thyroxin (T4)
- Prävalenz:
 - Erwachsene Bevölkerung: 4.3% (NHANES III)
 - Zunahme mit Alter: ~ 10-15% bei älteren Menschen > 65 Jahren
- Kontroverse bezüglich Screening und Behandlung von subklinischer Hypothyreose seit >20 Jahren¹⁻³

¹ USPTSF 2004, Helfand M. *Ann Intern Med* 2004; ² Surks *JAMA* 2004; ³ Villard H, *Cochrane* 2009

Risiken von SHypo und Nutzen der Therapie

- Verschiedene epidemiologische Studien
- 14 kleinere RCTs mit Limitierungen

Klinische Befunde	Assoziation	Behaltungsnutzen
Progression zu klinischer Hypothyreose	Gut	Effektiv, insbesondere wenn TSH>10mU/L
Erhöhung des total und LDL-Cholesterins	ausreichend	ungenügend
Risiko von KHK und Herzinsuffizienz	ungenügend, stärker wenn TSH ↑	Keine Studie
Herzinsuffizienz	ungenügend	ungenügend
Systemische Hypothyreose-Symptome	ungenügend	Ungenügend aber Hauptursache für eine Therapie
Neuropsychiatrische Symptome (Depression, ...)	ungenügend	ungenügend
Behaltungsrisiken		
Entwicklung einer subklin. Hyperthyreose		14-21%

USPTSF, Helfand M, *Ann Intern Med* 2004; Surks, *JAMA* 2004

Fall 3

- Frau UW, 71J
- Gesund, Osteopenie, sehr aktiv
- Labor:

TSH	15.00 mu/L
Anti-TG (Thyroglobulin)	141 U/mL (N<33)
Anti-TPO (Thyroxidase)	14130 U/mL (N>60)

- Keine Beschwerden
- Welches Vorgehen?

Fall 3 (2)

- Die Patientin entwickelt eine schwere Müdigkeit unter Thyroxin!
– Sie lehnt weitere Therapie ab
- TSH im Verlauf :

Nach 1 J	Nach 2 J	Nach 3 J	Nach 4 J
16.49	11.25	13.30	8.11

- Keine Beschwerden!
- Welches Vorgehen?

Schilddrüsen-Autoantikörper?

- Autoantikörper erhöhen das Risiko einer Progression zur manifesten Hypothyreose¹⁻³ (anti TPO sensitiver)

TSH Spiegel	Schilddrüsen Autoantikörper	Progression zu manif. Hypothyr.
N	+	2% / Jahr
↗	-	3% / Jahr
↗	+	4.3% / Jahr

- Risiko stärker verbunden mit TSH-Wert:
– Über 4 J, alle ältere Personen haben manifeste Hypothyreose entwickelt, wenn initial der TSH-Spiegel >20 mU/Liter; 30% wenn tiefer⁴
- Schilddrüsen Autoantikörper sind kein Vorsagewert für erhöhtes Risiko für KHK⁵
- Aktuell kein Kriterium für die Entscheidung für eine Therapie!

¹ Biondi B, *Endocr Rev*, 2008; ² Vanderpump M, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995; ³ Huber G, *JCEM*, 2002
⁴ Rosenthal MJ, *JAMA* 1987; ⁵ Collet T & Rodondi N, *JCEM*, 2014

Fall 4: TSH Screening wenn Dyslipidämie?

- Junge Frau im Alter von 18 J, in gutem Allgemeinzustand
- Hat schwere Muskelschmerzen infolge Einnahme von verschiedenen Statinen

Cholesterin	7,7
HDL	1,9
LDL	5,3
TG	1,1

- Sportlich, keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren
- Vater hatte mit 65 Jahren einen Herzinfarkt im Rahmen eines schweren Tabakkonsums

DD? Untersuchungen? Was unternehmen Sie?

Hypothyreose: sekundäre Ursache von Dyslipidämie: wann TSH Messung?

Umstritten, aber TSH Messung in den folgenden Fällen:

- Symptome oder Anzeichen einer Hypothyreose, einschliesslich Muskelschmerzen unter Statinen!
- Steigende Cholesterinspiegel ohne Behandlungsänderung
- Gesamt-Cholesterin >7 mmol/l ab 40 Jahren ohne vorherige Hypercholesterinämie

Ursachen von Dyslipidämien: nicht verpassen!

- Sekundäre Dyslip.: zuerst abklären/ausschliessen!
 - Situationen, die eine Dyslipidämie favorisieren
- Familiäre Dyslip.:
 - Genetische Anomalien, 1-2 % der Bevölkerung
 - Verdacht wenn **LDL > 5 mmol/l** oder **Triglyzeride > 5.0**
 - aber <2% mit familiärer Hypocholesterolemie bestätigt wenn 7% der Erwachsenen mit LDL > 5!³
 - **Kardiovaskuläre Risikoscores falsch für solche Patienten:**
 1. Herzinfarkt zwischen 20-60 Jahren
- Allgemeine Dyslipidämie: = häufigste Dyslipidämie
 - Oft komplexe Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umfeld

¹ Rodondi N, *Schweiz Med Forum (SMF)* 2019; ² NICE 2008 Guidelines; ³ Khera JC, *JACC* 2016

Dyslipidämie: 2018 US Empfehlungen & 2016 ESC

Hohe Intensität Statin-Therapie, um das LDL-Cholesterin $\geq 50\%$ zu senken wenn:

1. Herz-Kreislauf-Krankheit, im Alter von < 76 Jahren
2. Diabetes im Alter von 40-75 Jahren, mit anderen Komplikationen oder Risikofaktoren
3. LDL > 4.9 mmol/l ohne sekundäre Ursachen
 - **Therapie ab 12 Jahren alt bei allen, ESC ab 8 Jahren alt**
4. Im Alter von 40-75 Jahren mit 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse $\geq 7,5\%$ nach einem neuen Score basierend auf US-Bevölkerung

Grundy SM et al., *J Am Coll Cardiol* 2018; Catapano AL et al., *Eur Heart J*, 2016, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Randomisierte Studie: The TRUST trial (1): Multi-modal effects of Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism: a randomised placebo-controlled Trial

- **Teilnehmer:** 737 ältere Erwachsene ≥ 65 J. mit subklinischer Hypothyreose
- **Intervention:** Thyroxin vs. Placebo
- **Patientenrelevante Endpunkte:**
 - Veränderung der Symptome und Lebensqualität
 - Veränderung der Kognition
 - Veränderung der Muskelfunktion
- **Grant:** European Commission - Research: The Seventh Framework Programme FP7 (agreement number 278148)



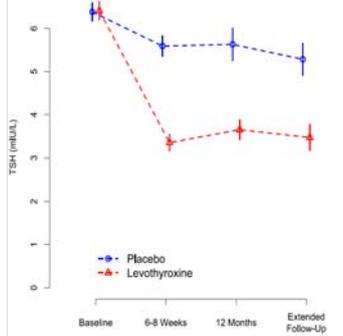
Stott DJ, Rodondi N et al., *NEJM* 2017

4 Länder in Europa



FP7-HEALTH-2011: Specific Programm "Cooperation" – Theme "Health"
Investigator-driven clinical trials for therapeutic interventions in elderly populations

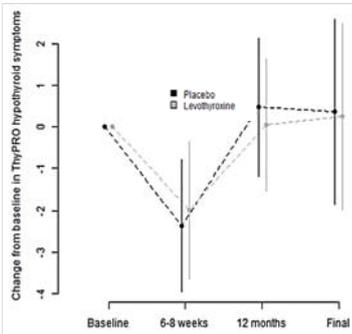
TSH in Placebo- und Levothyroxin-Gruppen



$p < 0.001$ für alle in Studienzeitpunkte
Mittelwert und 95% CI

Stott DJ, Rodondi N et al., *NEJM* 2017

Veränderung in ThyPRO Hypothyroid Symptome



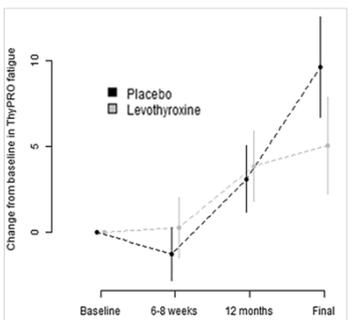
ThyPRO:
- Skala von 0 bis 100
- Höhere Punkte bedeuten mehr Symptome

Primärer Endpunkt:
- 1 Jahr

Verlängertes Follow-up bei Mittelwert von 24,4 Monaten

Stott DJ, Rodondi N et al., *NEJM* 2017

Änderung in ThyPRO Müdigkeit (0-100 Skala)



Primärer Endpunkt:
- 1 Jahr

Zwischen
Gruppenunterschied bei
verlängertem Follow-up
nach 24,4 Monaten:
-3.49 (95%CI: -7,00, 0,01)
P = 0,05:
- Whs. per Chance

Stott DJ, Rodondi N, et al., *NEJM* 2017

Keine Auswirkungen von Levothyroxin auf die folgenden sekundären Ergebnisse:

- Handgriffstärke
- "Digit-symbol Substitution" (Kognition)
- Blutdruck
- BMI, Gewicht, Taillenumfang
- Barthel-Index
- IADL

Sekundäranalysen

- Untergruppen
 - Sex (weiblich / männlich)
 - TSH
 - $<10, \geq 10$ mIU/L
 - $<7, 7-9.99, >10$ mIU/L

Keine signifikanten Effekte von Levothyroxin vs. Placebo in diesen sekundären Analysen

2019 Vorgehen für subklinische Hypothyreose

- Sollen wir subklinische Hypothyreose behandeln?
- Die meisten Experten vor der TRUST Studie:
 - Therapie wenn $TSH \geq 10$ mU/L, aber Nutzen nicht erwiesen!
 - Häufig wenn $TSH 4,5 - 10$ mU/L: wenn erhöhtes LDL oder Beschwerden
- **Nach der TRUST Studie:**
 - **Therapie wenn $TSH \geq 10$ mU/L**, aber Nutzen nicht erwiesen!
 - **Keine Therapie wenn $TSH < 10$ mU/L**
 - Tieferer Grenzwert: 2.5 - 4.5 mU/L? Keine Beweise

Problem der Schwellenwerte

- Häufige Senkung der Schwellenwerte, um Krankheiten oder Risikofaktoren zu definieren (Cholesterin, TSH, Ferritin, ...)
 - Sollten wir diese Empfehlungen anwenden?
 - \uparrow Patienten zu behandeln
 - Ist es geeignet?

Grenzwerte und besonders Ziele häufig definiert für eher "gesunde" Personen¹

- Die multimorbiden Patienten (60% der ≥ 65 -jährigen Bevölkerung) sind nicht ausreichend erforscht²:
 - 63% der Studien schliessen Patienten mit Multimorbidität aus (≥ 2 Krankheiten)
 - Bloss 2% sind explizit eingeschlossen
- Empfehlungen («Guidelines») sind vor allem auf Patienten mit nur einer Krankheit anwendbar

¹ Rodondi N & Héritier F, *Rev Med Suisse* 2014; ² Jadad AR et al., *JAMA* 2011

Wie fasst man diese häufigen Situationen mit unklarer Datenlage in der klinischen Praxis an?

- Oft **ungenügende Daten für die Schwellenwerte** von Krankheiten oder Behandlungsziele:
 - zukünftig sollen sie den Risiken oder Vorteilen von Behandlungen entsprechen
- **Vorsichtig** mit der Anwendung der **neuen Grenzen** in der klinischen Praxis:
 - Immer die Beweise und untersuchte Population zu berücksichtigen! (z.B. LDL $< 1,8$ mmol/L)
 - nicht unbedingt auf multimorbide Patienten anwendbar
- Entwicklung für „Richtlinien“ durch Generalisten wie in Holland?
- Schlüsselrolle der Hausärzte bei **Individualisierung der Therapie**

Rodondi N, Héritier F, *Rev Med Suisse* 2014; Rieben C, Streit S, Rodondi N, *Primary Care* 2014

Für zukünftige Fragen:

MedPol, KAIM:
Tel: 031/632 41 63
E-Mail: Lipidsprechstunde.Medpol@insel.ch
Nicolas.Rodondi@insel.ch
Direktor des Berner Instituts für Hausarztmedizin
& Chefarzt der Poliklinik, KAIM, Inselspital
Bern

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!
