

TRUST-Studie klärt umstrittene Richtlinien

## Risiken und Behandlung der subklinischen Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose kommt in der Gesamtbevölkerung Europas häufig vor. Obwohl sie mit der Möglichkeit erheblicher Langzeitriskien wie kardiovaskuläre Erkrankungen und kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wurde, sind die Indikationen für ein Screening und eine Hormonsubstitution noch umstritten. Eine europaweite randomisierte Multi-centerstudie sollte zur Klärung der Kontroversen und so zu einer verbesserten klinischen Betreuung betroffener Patienten beitragen.



Dr. med. Vanessa Virgini  
Bern



Prof. Dr. med.  
Nicolas Rodondi  
Bern

**+** L'hypothyroïdie infraclinique est une situation fréquemment rencontrée dans la population générale en Europe. Même si cette condition est potentiellement associée à d'importants risques à long terme, comme les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs, les indications au dépistage et à la substitution hormonale restent cependant controversées. Un grand essai clinique randomisé européen devrait clarifier cette controverse, afin d'améliorer la prise en charge clinique de ces patients et fournir d'importantes données sur les facteurs liés au maintien en bonne santé des personnes concernées.

### Subklinische Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose betrifft im Erwachsenenalter 8% der Frauen und 3% der Männer, wobei dieser Anteil ab einem Alter von 65 Jahren auf bis zu 8–18% zunimmt [1,2]. Definiert wird sie durch den Anstieg des TSH-Spiegels (Thyroid Stimulating Hormone bzw. Thyreotropin) auf 4,5–20,0 mUI/l, während die Thyroxinwerte im Normbereich bleiben. Die Schwellenwerte für TSH sind noch umstritten [3,4].

Schilddrüsenhormone sind massgeblich an der Regulierung zahlreicher physiologischer Systeme beteiligt. Die subklinische Hypothyreose äussert sich klinisch entweder gar nicht oder lediglich durch unspezifische Symptome. Darüber hinaus haben Beobachtungsstudien gezeigt, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hypothyreose und kardiovaskulären Komplikationen, Muskel-, Stoffwechsel- oder Knochenkrankungen sowie neuropsychiatrischen Störungen besteht [5].

### Subklinische Hypothyreose und assoziierte Risiken

Aufgrund der systemischen Wirkung von Schilddrüsenhormonen besteht die Möglichkeit, dass auch eine subklinische Funktionsstörung mit der Gefahr von Langzeitkomplikationen einhergeht [1,5].

Herz-Kreislauf-Risiken: Es gibt Hinweise darauf, dass die subklinische Hypothyreose mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen könnte. Beobachtet werden eine Erhöhung des peripheren Gefässwiderstands und der Rigidität von Arterien, Veränderungen der Endothelfunktion und der Blutgerinnung sowie eine Beschleunigung der atherosklerotischen Prozesse. Ebenso erhöht sich in dieser Situation der Gesamt- und der LDL-Cholesterinspiegel [2,4]. In Übereinstimmung mit diesen Mechanismen geht die subklinische Hypothyreose mit ischämischen Herzkrankheiten, systolischen und diastolischen Funktionsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz einher. Durch die Analyse der Einzeldaten von 55 000 Teilnehmern konnten wir zeigen, dass zwischen subklinischer Hypothyreose und Koronareignissen bzw. der koronar bedingten Mortalität ein Zusammenhang besteht, insbesondere bei einem TSH-Wert von  $\geq 10$  mUI/l (1). Bei Patienten mit einem TSH-Spiegel zwischen 7 und 9 mUI/l ergab sich lediglich eine leichte Erhöhung der koronaren Mortalität.

Da es sich dabei um Beobachtungsdaten handelt, lässt sich nicht auf eine Verminderung des kardiovaskulären Risikos durch Thyroxinsubstitution schliessen. Angesichts der hohen Prävalenz der subklinischen Hypothyreose und der grossen Anzahl in der kli-

nischen Praxis behandelter Patienten sollte diese Frage jedoch mittels einer randomisierten klinischen Studie geklärt werden.

**Muskelbeschwerden:** Es zeigte sich, dass Patienten mit subklinischer Hypothyreose an Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder anderen Muskelbeschwerden leiden. Diese Risiken könnten zu Mobilitätsstörungen bei älteren Menschen beitragen.

**Frakturrisiko:** Wie eine kürzliche Untersuchung gezeigt hat, verdoppelt sich im Falle einer subklinischen Hypothyreose bei über 65-jährigen Männern die Inzidenz von osteoporosebedingten Frakturen.

**Weitere Störungen in Zusammenhang mit einer subklinischen Hypothyreose:** Studien haben ergeben, dass bei älteren Menschen mit subklinischer Hypothyreose häufiger neuropsychiatrische Störungen auftreten. Auch scheint die Lebensqualität der Betroffenen im Vergleich zu Menschen mit normaler Schilddrüsenfunktion vermindert zu sein.

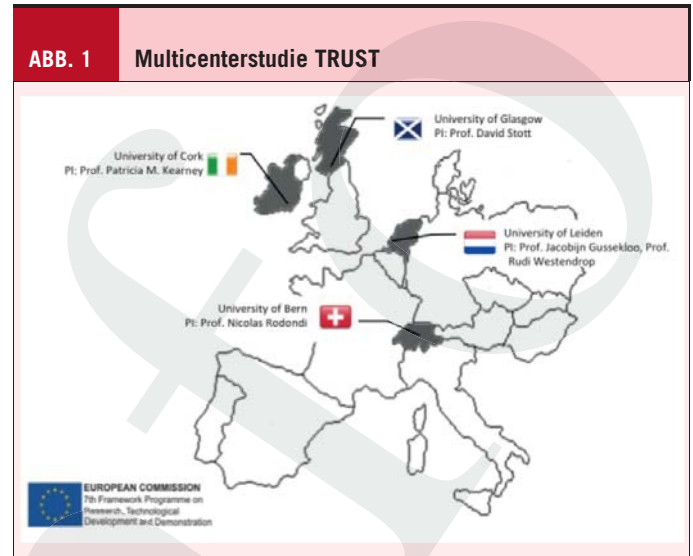
Überdies besteht das Risiko, dass eine subklinische Hypothyreose innerhalb von 10 Jahren in eine manifeste Hypothyreose übergeht [3].

### Nutzen und Risiken der Behandlung der subklinischen Hypothyreose

Bislang herrscht weiterhin Uneinigkeit darüber, ab wann eine subklinische Hypothyreose behandelt werden sollte und worin der Nutzen einer Therapie liegt.

Der bislang einzige nachweisliche Nutzen einer Hormonersatztherapie mit Levothyroxin bei subklinischer Hypothyreose besteht in der Verminderung des Risikos für den Übergang in eine manifeste Hypothyreose und in der Verbesserung des Lipidprofils [2]. Ebenfalls wurde eine Verbesserung der Herzfunktion durch Stärkung der Klappenfunktion festgestellt, eine Verbesserung der Endothelfunktion und eine Verringerung der subjektiven Müdigkeit [2,5]. Allerdings fehlt eine randomisierte Studie über kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität jeglicher Aetiologie (Tab. 1).

Bekannt ist hingegen, dass ungefähr 14–21% der mit Thyroxin behandelten Patienten eine subklinische Hyperthyreose entwickeln, wodurch das Risiko für Vorhofflimmern erhöht wird [2,3,4]. Im Übrigen sind die mit einer Levothyroxintherapie verbundenen unerwünschten Wirkungen bislang kaum bekannt und untersucht



[2]. Daher ist es ebenso wichtig, eine solide Datenlage bezüglich der unerwünschten Wirkungen einer Hormonsubstitution zu schaffen.

### Die europaweite randomisierte klinische TRUST-Studie

Erwachsene mit einer subklinischen Hypothyreose scheinen also potenziell Nutzen aus einer Hormonersatztherapie mit Levothyroxin ziehen zu können. Zur Beseitigung noch bestehender Ungewissheiten wird zurzeit die erste europaweite, randomisierte, klinische Multicenterstudie durchgeführt, welche den klinischen Nutzen und die Sicherheit einer Substitutionsbehandlung mit Levothyroxin bei älteren Menschen mit subklinischer Hypothyreose evaluieren soll.

Die TRUST-Studie (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism: a randomized placebo-controlled Trial) ist eine europaweite, randomisierte und placebokontrollierte, klinische Multicenterstudie über die Verabreichung von Levothyroxin, an der Schottland, Irland, die Niederlande und die Schweiz teilnehmen (Abb. 1).

Im Rahmen der Studie werden 3000 über 65-jährige Patienten mit persistierender subklinischer Hypothyreose nach dem Zufallsprinzip entweder mit Levothyroxin oder Placebo behandelt. Sämtliche klinische Ereignisse, die bei den Probanden auftreten, werden

| TAB. 1 Subklinische Hypothyreose: Risiken und Nutzen der Therapie |                                 |                                      |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|
| Klinischer Zustand  | Assoziationsgrad                | Therapienutzen                       |
| Übergang in eine manifeste Hypothyreose                           | Gut                             | Wirksam, vor allem bei TSH > 10 mU/l |
| Erhöhung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin                | Befriedigend                    | Mässig                               |
| Risiko für KHK und Herzinsuffizienz                               | Ungenügend, höher wenn TSH hoch | Keine Studie                         |
| Herzfunktionsstörungen  | Ungenügend, höher wenn TSH hoch | Ungenügend                           |
| Systemische Symptome der Hypothyreose                             | Ungenügend                      | Ungenügend                           |
| Neuropsychiatrische Symptome                                      | Ungenügend                      | Ungenügend                           |
| Therapierisiken   |                                 |                                      |
| Entwicklung einer subklinischen Hyperthyreose                     |                                 | 14–21%                               |

während vier Jahren im Rahmen von Verlaufskontrollen erfasst, wobei die sehr geringe Anzahl an Ausschlusskriterien gewährleisten soll, dass die externe Validität erhöht und Daten mit möglicherweise direktem Einfluss auf die klinische Praxis gewonnen werden.

Zu den bei dieser Studie untersuchten Primärkriterien zählen tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Amputation von Gliedmassen aufgrund peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Revaskularisation aufgrund stenosierender atherosklerotischer Gefässkrankheit, Hospitalisation infolge von akutem Koronarsyndrom oder Herzinsuffizienz sowie die Veränderung der Lebensqualität im Zusammenhang mit der subklinischen Hypothyreose. Ausserdem werden folgende Sekundärkriterien untersucht: Muskelkraft, kognitive Funktion, Gesamtmortalität, funktionelle Geschicklichkeit und allgemeine Lebensqualität.

Ziel dieser klinischen Studie ist es herauszufinden, ob eine Behandlung mit Levothyroxin für Patienten mit subklinischer Hypothyreose von Nutzen ist. Gleichzeitig wird sie erlauben, genauere Indikationen für ein Screening zu definieren, solide Grundlagen für ein besseres klinisches Management der subklinischen Hypothyreose zu liefern, zu einer Reduktion der Behandlungskosten und zu einer Förderung der Gesundheit älterer Menschen beitragen.

### Aktuelle Empfehlungen für die medizinische Praxis

Ein Screening bezüglich subklinischer Hypothyreose in der Bevölkerung kann aktuell nicht empfohlen werden, weil keine ausreichend solide wissenschaftliche Datenlage vorliegt. Auch die Empfehlungen bezüglich der Behandlung der subklinischen Hypothyreose sind umstritten. Aufgrund der jüngsten durchgeführten Studien empfehlen die meisten Experten und Richtlinien eine Therapie der subklinischen Hypothyreose, sobald der TSH-Wert 10 mUI/l übersteigt [3]. Bestimmten Richtlinien zufolge sollte bei TSH-Werten zwischen 5 und 10 mUI/l keine Behandlung eingeleitet werden [3]. Wir wissen auch nicht, was die labormässigen Grenzen einer eventuell etwas zu hoch dosierten Therapie im Langzeitverlauf sind [4].

Angesichts der unterschiedlichen momentan vorliegenden Ergebnisse erscheinen diese Empfehlungen vernünftig. Die TRUST-Studie wird es möglich machen, diese in Zukunft anzupassen.

Im Kontext der anhaltenden Kontroversen um die Indikationen zum Screening und zur Behandlung der subklinischen Hypothyreose wird die TRUST-Studie einen wichtigen Beitrag für klare Empfehlungen für die medizinische Praxis leisten und für eine bessere Betreuung von solchen Patienten sorgen.

### Sponsoren

Diese TRUST-Studie wird unterstützt durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU (FP7-HEALTH-2011), Spezifisches Programm „Zusammenarbeit“ – Thema „Gesundheit“ (Vorschlag Nr. 278148-2) sowie den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF 320030-138267).

**Dr. med. Vanessa Virgini**

**Prof. Dr. med. Drahomir Aujesky**

**Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi**

Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin  
Inselspital, Universitätsspital, 3010 Bern  
nicolas.rodondi@insel.ch

**Dr. med. Tinh-Hai Collet**

Policlinique Médicale Universitaire  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), 1011 Lausanne

**Prof. Dr. med. Emanuel Christ**

Inselspital, Universitätsspital, 3010 Bern

### Literatur:

1. Rodondi N, et al.: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365–1374.
2. Villar HC, et al.: Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2007;(3):CD003419.
3. Surks MI, et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228–238.
4. Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128–141.
5. Razvi S, et al.: The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715–1723.

### Take-Home Message

- ◆ Die subklinische Hypothyreose ist eine häufige leichte Schilddrüsenunterfunktion, deren Prävalenz mit dem Alter zunimmt und die mit wichtigen Langzeitriskien, wie kardiovaskuläre Erkrankungen und kognitiven Störungen, verbunden ist
- ◆ Die aktuellen Richtlinien für das Screening und die Behandlung der subklinischen Hypothyreose sind umstritten
- ◆ Die meisten Experten empfehlen eine Therapie der subklinischen Hypothyreose, sobald der TSH-Wert > 10 mUI/l ist
- ◆ Die europaweite TRUST-Studie wird die Empfehlungen für die medizinische Praxis klären und die Betreuung von Patienten mit subklinischer Hypothyreose verbessern

### Message à retenir

- ◆ L'hypothyroïdie infraclinique est une condition fréquente qui augmente avec l'âge et a été associée à d'importants risques à long terme, comme les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs
- ◆ Les indications actuelles quant au dépistage et au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont controversées
- ◆ La majorité des experts recommandent de traiter l'hypothyroïdie infraclinique lorsque la TSH est > 10 mUI/l
- ◆ L'étude européenne TRUST devrait permettre de clarifier les recommandations pour la pratique médicale et d'améliorer la prise en charge des patients avec hypothyroïdie infraclinique