



# Wer braucht wirklich L-Thyroxin?

## Eine Übersicht zum Forschungsstand

VON ANDREAS SÖNNICHSEN IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS  
EVIDENZBASIERTE MEDIZIN (DNBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Laut Arzneimittelreport 2017 der Barmer GEK erhielten im Jahr 2016 etwa 10,5 Prozent der Versicherten regelmäßig L-Thyroxin [1]. Mit 45 Mio. Euro belegt die Substanz den 16. Platz in der Kostenstatistik aller auf Kosten der Barmer verordneten Arzneimittel.

Wenn man davon ausgeht, dass etwa zehn Prozent 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 [2]. Es stellt sich die Frage, ob nach den Kriterien einer evidenzbasierten Arzneimitteltherapie wirklich zehn Prozent der Bevölkerung diese Substitutionsbehandlung benötigen und ob eine mögliche Übertherapie nicht sogar mit erheblichem Schaden

verbunden ist, der weit über den gesundheitsökonomischen hinausgeht.

Neben der wirklich erforderlichen Substitution bei klinisch manifester Hypothyreose können zwei mögliche „Indikationen“ identifiziert werden, die es gilt, einer eingehenden Prüfung zu unterziehen:

- die so genannte subklinische (asymptomatische) Hypothyreose
- die Prävention oder Behandlung der euthyreoten Struma (diffusa oder nodosa).

### Subklinische Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose wird definiert als erhöhter TSH-Wert (>4 mIU/l) bei Normalwerten für FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub> und Abwesenheit von Symptomen einer Hypothyreose. Als möglicher Grund für eine Substitution von L-Thyroxin wird ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei subklinischer Hypothyreose angeführt.

In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse konnte jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (RR 1,17, 95%-Konfidenzintervall [KI] ,91-1,52), Gesamtmortalität (RR 1,02, 95% KI 0,93-1,13), kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,06, 95% KI ,77-1,45) und Herzinsuffizienz (RR 1,17, 95% KI 0,87-1,57) bestätigt werden [3].

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. In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Risikoanstieg erst ab einem TSH >10 mIU/l zu beob-

achten ist (RR 1,58, 95% KI 1,10-2,27) [4,5]. Die Gesamtmortalität blieb in allen Alters- und TSH-Gruppen unbeeinflusst.

Zudem gibt es bisher keine Studienevidenz, dass eine Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin das kardiovaskuläre Risiko günstig beeinflusst, weder bei einem TSH zwischen 4 und 10 mIU/l noch bei einem Wert >10 mIU/l. Die kürzlich publizierte randomisiert kontrollierte TRUST-Studie untersuchte als primären Endpunkt den Einfluss einer Substitutionsbehandlung auf den Hypothyreose-Symptom-Score und einen Müdigkeits-Score – mit negativem Ergebnis [6]. 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 Studienevidenz, die für eine medikamentöse Substitutionstherapie bei subklinischer Hypothyreose zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse spricht.

### **Euthyreote Struma**

Der zweite Behandlungsgrund könnte die Prävention oder Behandlung einer euthyreoten Struma sein. Die Daten hierfür sind allerdings spärlich. Eine 2010 erschienene Metaanalyse inkludierte drei Kohorten-Studien und acht randomisierte kontrollierte Studien zur Größenentwicklung von Strumaknoten unter einer Suppressionsbehandlung mit L-Thyroxin [7].

Die Chance, eine Volumenreduktion der Knoten zu erzielen, lag unter L-Thyroxin bei 1,68 (95% KI 1,3-2,1) im Vergleich zu Plazebo. Die Studien waren aber sehr heterogen hinsichtlich der Kriterien, die für eine Knotenverkleinerung angelegt wurden. In einigen Studien wurde jede minimalste Reduktion als Therapieerfolg gewertet, in manchen nur Reduktionen über 50 Prozent.

Die Fallzahlen waren insgesamt klein (in allen Studien zusammen 417 Patienten unter L-Thyroxin und 326 unter Plazebo) und die Beobachtungszeiten sehr variabel (6 bis 60 Monate). Das Gesamtergebnis ist angesichts dieser Heterogenität kaum als belastbare Evidenz zu werten.

An diesem Bild ändert auch eine neuere deutsche Studie nichts, die in der Metaanalyse noch nicht berücksichtigt werden konnte, und die eine mittlere Größenreduktion von Knoten um 20 Prozent und des Schilddrüsenvolumens um 10 Prozent unter L-Thyroxin/Jodid-Kombinationstherapie zeigte [8]. Zudem gibt es keine verwertbaren Outcome-Studien: Für den Patienten relevant wäre weniger die Chance einer Volumenreduktion der in der Regel asymptomatischen Knoten, die meist als sonographischer Zufallsbefund entdeckt werden, sondern vielmehr die Aussicht, zukünftig notwendige Operationen und die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms zu verhindern. Hierzu gibt es keine direkten Untersuchungen. Möglicherweise führt L-Thyroxin gerade bei malignen Knoten nicht zu einer Größenreduktion [7].

Ob also durch die Substitutionsbehandlung eine Karzinomentstehung verhindert werden kann, ist unklar, und wir wissen auch nicht, ob dadurch zukünftige Strumektomien oder Radiojodtherapien vermieden werden.

### **Risiken einer L-Thyroxin-Behandlung**

Es gibt zwar keine wirklich belastbare Evidenz für den Nutzen der L-Thyroxin-Substitution bei der subklinischen Hypothyreose oder der euthyreoten Struma, aber es könnte 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) [9]. In der TRUST-Studie zeigte sich numerisch die gleiche Risikoerhöhung (RR 1,06), das Ergebnis war aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant [6]. Ein inverser Zusammenhang zwischen TSH-Wert und Frakturrisiko zeigt sich auch in epidemiologischen Untersuchungen [10].

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 konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie erhöht sein könnte [11]. 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 Prozent aller Patienten bei der Substitution mit L-Thyroxin überbehandelt (das heißt: TSH wird vollständig supprimiert), und bei einem Drittel der Fälle dauerte die Überbehandlung

zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits mehr als zwei Jahre an [12].

#### Fazit für die Praxis

Eine routinemäßige Behandlung mit L-Thyroxin kann in Anbetracht fehlender belastbarer Studienevidenz weder bei einer asymptomatischen subklinischen Hypothyreose noch bei einer Struma diffusa oder bei Schilddrüsenknoten empfohlen werden, vor allem nicht bei einem TSH-Wert  $<10$  mIU/l 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.

#### Prof. Dr. Andreas Sönnichsen

Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin,

Universität Witten/Herdecke

E-Mail: andreas.soennichsen@uni-wh.de

1. Grandt D, Schubert, Ingrid. Arzneimittelreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Asgard Verlagsservice GmbH; 2017.
2. Viniol, Börsner, Baum, Donner-Banzhoff. Forgotten drugs: long-term prescriptions of thyroid hormones &ndash; a cross-sectional study. *Int. J. Gen. Med.* 2013;329.
3. Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, 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.
4. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur. Heart J. [Internet]* 2017 [cited 2017 Dec 3]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/3056578/Subclinical>
5. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA* 2010;304:1365.
6. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2534–44.
7. Yousef A, Clark J, Doi SAR. Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis. *Clin. Med. Res.* 2010;8:150–8.
8. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:2786–95.
9. 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.
10. Blum MR, Bauer DC, Collet T-H, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2055.
11. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann. Intern. Med.* 2002;137:904–14.
12. 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.

