

Subklinische Hypothyreose

Im Alter behandeln oder ignorieren?

eingereicht von

Dr. med. univ. Melanie Ofensberger

zur Erlangung des

ÖÄK Diploms für Geriatrie

St. Veit im Pongau im Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Begriffsdefinition	2
3. Epidemiologie der Hypothyreose	3
4. TSH-Referenzbereiche	3
5. Einflussfaktoren auf den TSH-Spiegel	5
6. Diagnostik der Hypothyreose.....	7
7. Konsequenzen und assoziierte Risiken einer Hypothyreose	10
8. Therapieindikationen.....	11
9. Therapiedurchführung	16
9.1 Womit therapieren?.....	16
9.2 Dosierungsempfehlungen	18
9.2.1 Dosierungsempfehlungen bei primär manifester Hypothyreose	18
9.2.2 Dosierungsempfehlungen bei primär latenter Hypothyreose	19
9.3 Therapiemonitoring.....	19
9.4 TSH-Zielbereich	19
10. Schlussfolgerung	20
11. Literaturverzeichnis.....	21
12. Erklärung gendergerechte Sprache.....	22
13. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	23

1. Einleitung

Die Hypothyreose und die Substitution von Schilddrüsenhormonen sind eine der am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen bzw. durchgeführten Therapien im klinischen Alltag. (1)

Die vorliegende Arbeit widmet sich speziell den hypothyreoten Schilddrüsenfunktionsstörungen und im Besonderen der Frage, ob latente Hypothyreosezustände – insbesondere auch im höheren Lebensalter – behandelt werden sollten, und wenn ja, womit und in welchem Ausmaß. Beleuchtet werden insbesondere auch wichtige Aspekte im Hinblick auf physiologische Veränderungen im Alter und wie diese Diagnose- und Therapieentscheidungen wesentlich beeinflussen.

2. Begriffsdefinition

Eine Hypothyreose ist als Schilddrüsenhormonmangel definiert, wobei man zwischen einer primären (Pathologie der Schilddrüse), sekundären (Hypophysenpathologie) und tertiären Hypothyreose (Mangel an Thyrotropin-Releasing-Hormon [TRH]) unterscheidet. Bei den in den allermeisten Fällen vorliegenden primären Hypothyreosen, auf die in dieser Arbeit vorwiegend eingegangen wird, unterscheidet man weiterführend eine manifeste von einer latenten Hypothyreose. (1, 2)

Die latente bzw. subklinische Hypothyreose ist als Erhöhung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) mit im Normbereich liegenden peripheren Schilddrüsenhormonen (fT3 und fT4) definiert. Bei der subklinischen Hypothyreose wird je nach TSH-Wert eine milde (TSH bis 10 mU/L) von einer schweren Form (TSH > 10 mU/L) unterschieden. (1, 2)

Im Gegensatz hierzu spricht man von einer manifesten Hypothyreose, wenn – neben einer TSH-Erhöhung – auch die peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 erniedrigt sind. (1, 2, 4)

3. Epidemiologie der Hypothyreose

Die subklinische bzw. latente Hypothyreose ist insgesamt deutlich häufiger als die manifeste Hypothyreose. (3)

Die Prävalenz der latenten Hypothyreose liegt epidemiologischen Daten zufolge bei der Bevölkerung zwischen 3 und 15 %. (1, 4, 5) Unterschiedliche Angaben hierzu ergeben sich nicht zuletzt auch wegen teils unterschiedlichen oberen TSH-Referenzbereichen auf die im Punkt 4 noch detaillierter eingegangen wird.

Bei Frauen tritt eine latente Hypothyreose häufiger auf als bei Männern, ebenso bei älteren Menschen häufiger als bei jüngeren. (4, 5, 6, 7, 8) Zudem ist auch eine höhere Prävalenz der weißen Bevölkerung anzunehmen. (7, 8)

In etwa 90 % der Patienten mit subklinischer Hypothyreose weisen TSH-Werte < 10 mU/L auf. (4, 6, 7)

Das Risiko der Progression einer latenten Hypothyreose in eine manifeste Form liegt zwischen 2 bis 5 % jährlich, wobei die Progressionsrate bei deutlich erhöhten TSH-Werten wesentlich höher ist und das Risiko einer Progression bei Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpern leicht erhöht ist im Gegensatz zu jenen ohne Autoantikörper. (2, 4, 7)

4. TSH-Referenzbereiche

International und auch innerhalb europäischer Länder variieren TSH-Referenzbereiche häufig. (2) In Laborreferenzbüchern werden je nach Quellenangabe verschiedene mögliche Normbereiche vorgestellt.

Der Normbereich des TSH wird in den meisten Fällen zwischen 0,3 und 5 mU/L angegeben. (1, 3, 5, 6, 8) So wird beispielsweise in den *Europäischen Guidelines zum Management der subklinischen Hypothyreose* (6) sowie auch in *S2k-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin* (2) (in Anlehnung an die Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin) ein TSH-Referenzbereich zwischen 0,4 und 4,0 mU/L festgelegt.

Insbesondere wird der obere Normbereich des TSH-Spiegels häufig kontrovers diskutiert. Einerseits liegt der TSH-Spiegel bei 95 % aller schilddrüsengesunden Menschen zwischen 0,4 und 2,5 mU/L, weshalb von einigen Experten immer wieder diskutiert wird den oberen

Grenzwert auf 2,5 mU/L herabzusetzen, was im Umkehrschluss allerdings zu einem Anstieg der Diagnosen mit möglicher Therapiekonsequenz bzw. auch Übertherapie führen würde. (3)

Andererseits zeigt sich mit zunehmenden Alter ein physiologischer Anstieg des TSH, so dass sich mittlerweile auch altersabhängig unterschiedliche Normbereiche etabliert haben. (3) Der tatsächliche TSH-Normbereich wird bei Patienten im höheren Lebensalter in vielen Quellen somit mittlerweile als höher angegeben. Beispielsweise berichten *Werder et al.* (3) von TSH-Normbereichen bei Personen älter als 70 Jahren zwischen 4,0 und 6,0 mU/L, *Pilz et al.* (1) nehmen an, dass milde TSH-Erhöhungen von 4,0 bis 7,0 bei über 80jährigen als physiologisch anzusehen sind und in den *S2k-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin* (2) wird - basierend auf Subgruppenanalysen amerikanischer TSH-Wert-Verteilungsstudien für Erwachsene - ein oberer TSH-Referenzwert von 5,9 mU/L für 70 bis 79jährige und von 7,5 mU/L für über 80jährige erwähnt. Auch *die Europäischen Guidelines zum Management der subklinischen Hypothyreose* (6) propagieren, dass eine milde TSH-Erhöhung zwischen 4,0 und 7,0 mU/L bei den über 80jährigen als physiologische Altersadaptation zu sehen ist. Um konkrete allgemeingültige altersabhängige Referenzbereiche anzugeben, reicht die bisherige Evidenz wohl nicht aus.

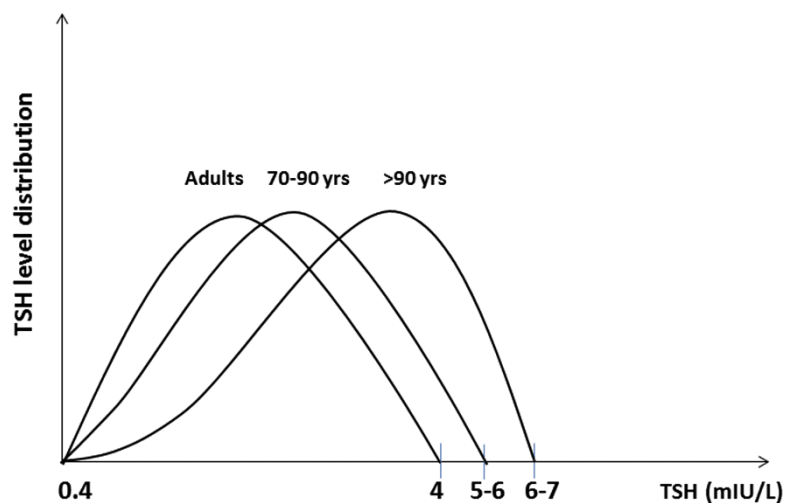


Abbildung 1: TSH-Veränderungen im Alter, übernommen aus *Calsolaro et al.* (15)

Ist man sich dessen bewusst, wird klar, dass die derzeit weitgehend in den Laboren etablierten TSH-Obergrenzen für alle Altersgruppen zu einer möglichen Überdiagnose von subklinischen Hypothyreosen bei Älteren führen können und angesichts dessen wird ebenso klar, dass sich aus einem pathologischen TSH-Wert alleine keine Therapie - insbesondere im höheren Lebensalter - rechtfertigen lässt.

5. Einflussfaktoren auf den TSH-Spiegel

Es gibt zahlreiche endogene als auch exogene Faktoren, die auf den TSH-Spiegel einwirken und dessen Höhe beeinflussen.

Zunächst einmal unterliegt die TSH-Konzentration im Blut einer bestimmten zirkadianen Rhythmik mit Spitzenwerten vor allem nachts. Aufgrund dieser physiologischen Tageszeit-schwankungen sollte die Blutentnahme zur TSH-Bestimmung jeweils unter denselben Bedingungen (betreffend Uhrzeit, Nahrungsaufnahme oder Nüchternheit des Patienten und begleitende Medikamenteneinnahme) erfolgen. (1, 2) Denn beispielsweise je nachdem, ob die Blutabnahme morgens oder am späten Nachmittag erfolgt, kann der TSH-Wert um mehr als 1 mU/L abweichen. (4)

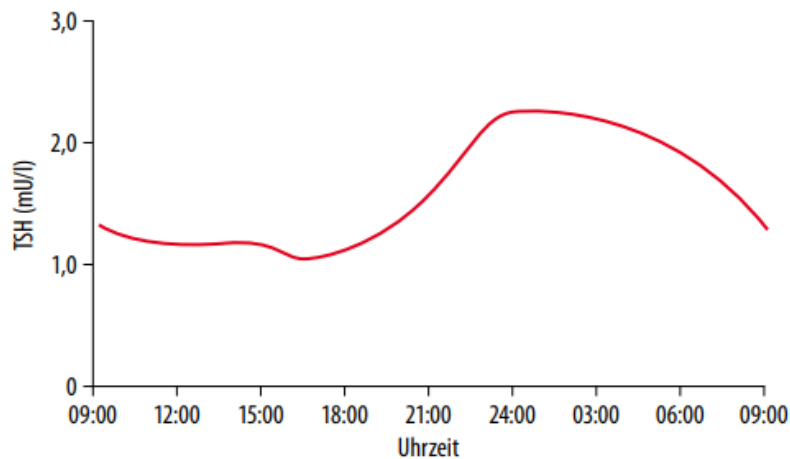


Abbildung 2: Zirkadiane Rhythmik des TSH-Werts, übernommen aus Lichtenauer et al.

(4)

Bei der Interpretation der TSH-Spiegel ist weiters zu beachten, dass das TSH positiv mit dem Lebensalter (wie bereits im Punkt 4 besprochen) und auch positiv mit dem Körpergewicht korreliert. (2) Tatsächlich kann eine Gewichtsabnahme bei stark adipösen Menschen zu einem relevanten Sinken bzw. auch zu einer Normalisierung der vermutlich Leptin-vermittelt erhöhten TSH-Werte führen. (1, 3, 4) Umgekehrt kann anhand der aktuell vorliegenden Evidenz aber nicht bestätigt werden, dass eine latente Hypothyreose kausal zu einer Körpergewichtszunahme führt bzw. dass eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie bei subklinischer Hypothyreose eine Gewichtsabnahme hervorruft. (1)

Weiters ist zu erwähnen, dass bei schweren Erkrankungen bzw. kritisch kranken Patienten (wie zum Beispiel Patienten mit einer Sepsis, im Schock, nach schweren Operationen oder bei Tumorleiden) das TSH teils reduziert sein kann. Man spricht in diesem Zusammenhang typischerweise vom Low-T3 bzw. Low-T3-/Low-T4-Syndrom. Wegweisend ist hier ein reduzierter fT3-Spiegel (bzw. auch kombiniert mit einer Erniedrigung des fT4-Spiegels) und auch oft einer TSH-Erniedrigung. (1, 9) Diese Verminderung der peripheren Schilddrüsenhormone stellt gewissermaßen einen physiologischen Schutz im Zustand dieser schweren Erkrankungen dar: Durch die Reduktion der peripheren Schilddrüsenhormone wird der Energiestoffwechsel in den peripheren Organen reduziert um lebensnotwendige Prozesse in anderen Bereichen zu begünstigen. (9)

Unter den exogenen Einflussfaktoren sind in erster Linie potenziell TSH-beeinflussende Medikamente zu nennen. So können beispielsweise die Medikamente Amiodaron, Lithium und Dopaminantagonisten wie Metoclopramid, Sulpirid oder Domperidon zu einer Erhöhung des TSH-Wertes führen. (5) Glukokortikoide, Heparin oder hochdosierte Azetylsalicylsäure (4 x 1000 mg/Tag) können hingegen den TSH-Wert potenziell vermindern. (2)

Unter Berücksichtigung der zahlreichen möglichen Einflussfaktoren wird deutlich, dass TSH-Schwankungen nicht zwangsläufig klinisch relevant sein müssen oder auf eine schwere Einstellbarkeit hinweisen. (4) *Schübel et al.* weisen beispielsweise darauf hin, dass Veränderungen des TSH-Wertes von bis zu 40 % nicht zwingend eine Änderung der Schilddrüsenfunktion widerspiegeln und man folglich erst eine Differenz von über 40 % zum TSH-Vorwert sicher als eine „echte“ Funktionsänderung der Schilddrüse bewerten soll. (5)

6. Diagnostik der Hypothyreose

Eine Vielzahl an möglichen (wenig sensitiven und spezifischen) Symptomen, darunter zum Beispiel eine vermehrte Müdigkeit, Gewichtsveränderungen, Konzentrationsstörungen, Obstipation, Haarausfall, trockene Haut, Kälteintoleranz etc. werden mit Hypothyreosezuständen assoziiert. (1, 2, 3, 5)

Viele Betroffene mit erhöhten TSH-Werten, insbesondere jene mit latenter Hypothyreose, fühlen sich aber oft nicht krank. Auch ältere Patienten zeigen oft nur eine geringe bis gar keine Symptomatik. Dementsprechend sind asymptomatische Verläufe der Schilddrüsenunterfunktion nicht ungewöhnlich und erhöhte TSH-Werte häufig Zufallsbefunde im Rahmen von Routineuntersuchungen. (2, 3)

Somit stellte sich in der Vergangenheit oft die Frage nach der Sinnhaftigkeit bzw. Notwendigkeit eines generellen Screenings auf Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Bevölkerung. Wann in der klinischen Praxis eine Indikation für eine TSH-Bestimmung und eventuell auch zusätzlich fT4/fT3-Bestimmung besteht, wird kontroversiell diskutiert bzw. es besteht kein internationaler Konsensus hierzu. Ein generelles Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen bei jedem Menschen wird aber von den meisten Fachgesellschaften nicht empfohlen bzw. wird diesbezüglich kein Statement abgegeben. Bei spezifischen Bedingungen wie z.B. Schwangerschaftswunsch oder auch vorliegender Schwangerschaft wird eine generelle Testung klarerweise aber häufig empfohlen. (1)

Grundsätzlich wird bei der Diagnosesicherung der Hypothyreose bei Patienten mit erhöhtem TSH und im Normbereich liegendem fT4 (subklinische Konstellation) aber empfohlen, die TSH-Messung zunächst nach zwei bis drei Monaten zu wiederholen, bevor man über eine eventuelle Therapie entscheidet. Grund hierfür sind nicht allzu selten zu beobachtende transiente TSH-Erhöhungen, welche sich in den Kontrollen oft wieder normalisieren. (1, 4, 8) Berichtet wird beispielsweise von *Pilz et al.* (1), dass etwa die Hälfte aller erhöhten TSH-Werte zwischen 4 und 10 mU/L sich ohne Therapie bei Nachkontrollen innerhalb von fünf Jahren normalisieren. Mitverantwortlich hierfür dürften nicht zuletzt auch o.g. endogenen und exogenen Einflussfaktoren auf die TSH-Konzentration sein.

Lediglich bei TSH-Werten > 10 mU/L, ausgeprägten Symptomen oder einer geplanten beziehungsweise vorliegenden Schwangerschaft wird eine direkte und unmittelbare Überprüfung des Wertes empfohlen. (4)

Die Bestimmung des peripheren Schilddrüsenhormons fT3 hat bei erhöhten TSH-Konzentrationen keinen Zusatznutzen und eine alleinige fT4-Bestimmung neben der TSH-Bestimmung erscheint ausreichend. (2)

Eine Hashimoto-Thyreoiditis (auch Autoimmunthyreoiditis bzw. chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis genannt) ist die häufigste Ursache für eine Hypothyreose, welche sich häufig über erhöhte Werte spezifischer Antikörper nachweisen lässt. Hierbei handelt es sich um Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK), welche in ca. 70 % der Hashimoto-Thyreoiditiden erhöht sind und/oder Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK), welche bei etwa 90 % der von Hashimoto-Betroffenen erhöht sind. (1, 2, 5)

Bei einer Hypothyreose kann einmalig eine Bestimmung der o.g. Antikörper durchgeführt werden, um den Verdacht auf eine Autoimmunthyreoiditis zu klären. Das Risiko des Übergangs einer latenten in eine manifeste Hypothyreose ist nämlich bei Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpern im Vergleich zu jenen ohne Antikörper leicht erhöht. (1, 2, 5) Laut *Pilz et al.* haben TPO-AK-negative Personen ein jährliches Risiko der Progression von einer latenten zur manifesten Hypothyreose von 2 bis 6 %, jene mit positiven TPO-Antikörpern haben ein in etwa doppelt so hohes Risiko zur Progression. (1)

Das Risiko der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose korreliert aber insgesamt stärker mit der Höhe des TSH-Wertes. Bei manifester Hypothyreose bringt die AK-Bestimmung bezüglich der Therapieentscheidung keinen weiteren Zugewinn. (2)

Wiederholte Bestimmungen der Antikörper sind im Verlauf nicht empfohlen, zumal diese Antikörper im Verlauf der Erkrankung auch absinken können bzw. manchmal sogar negativ werden können. Zudem sind diese Antikörper bei vielen gesunden Menschen ohne Hashimoto-Thyreoiditis positiv (positive TPO-Antikörper bei 8 bis 27 % der gesunden Probanden). (1, 4)

Eine sonografische Untersuchung der Schilddrüse im Rahmen einer Hypothyreose wird insgesamt nicht routinemäßig empfohlen und ist in vielen Fällen verzichtbar. Zwar wird im klinischen Alltag häufig eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung zur Abklärung einer möglichen Hashimoto-Thyreoiditis ergänzend durchgeführt (typischerweise zeigt sich dann ein echoarmes Schilddrüsenparenchym), dies hat jedoch für Patienten mit erhöhten TSH-Werten keine unmittelbare Relevanz für die Therapieentscheidung. (1, 2) Bei auffällig palpablen Schilddrüsenknoten kann – angesichts des auch etwas erhöhten Malignomrisikos welches mit einer Hashimoto-Thyreoiditis einhergeht – eine Schilddrüsenuntersuchung in einigen Fällen aber durchaus sinnvoll sein. (1, 5)

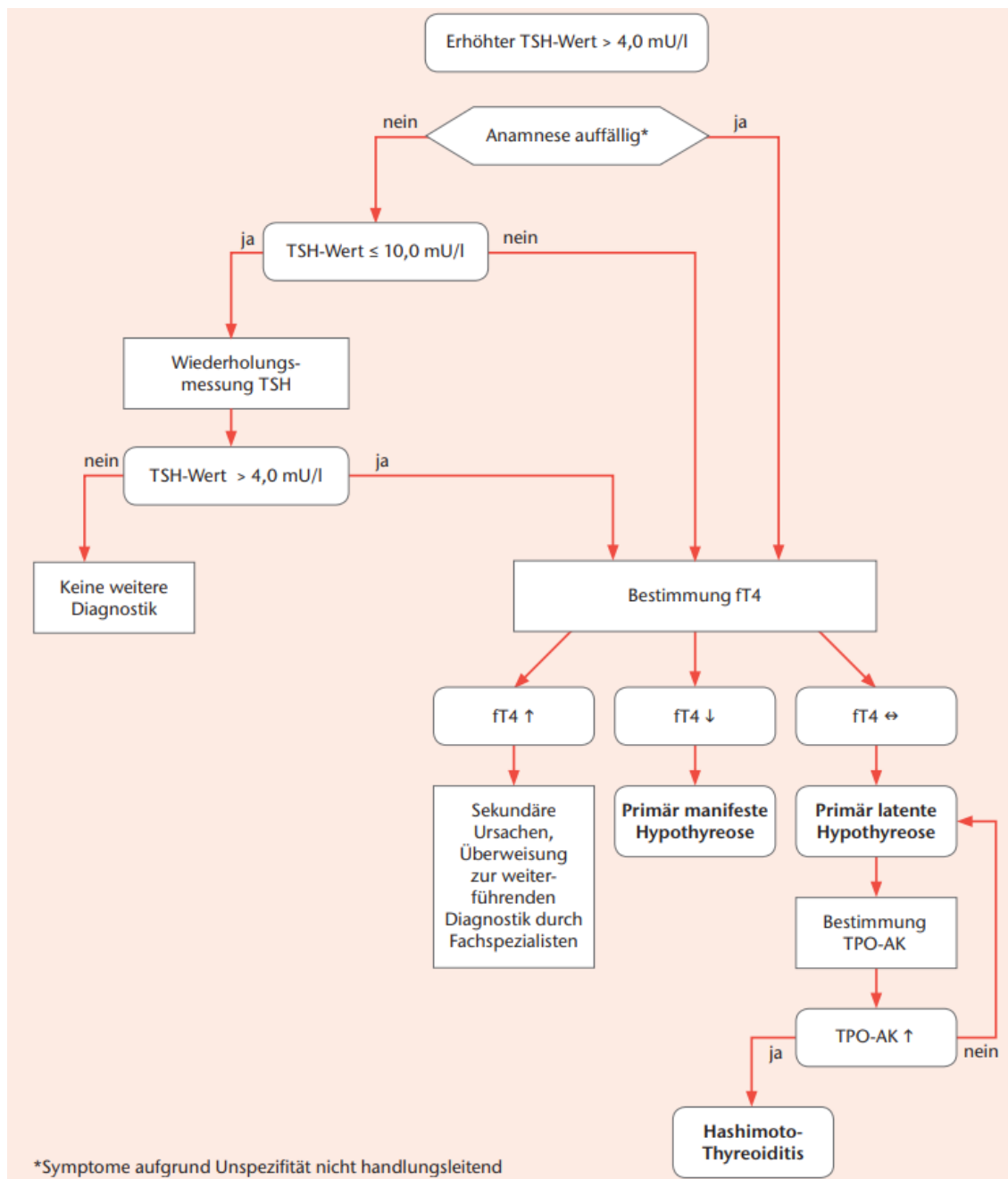


Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert, übernommen aus Schübel et al. (2)

7. Konsequenzen und assoziierte Risiken einer Hypothyreose

Die Schilddrüsenhormone haben multiple Effekte im menschlichen Organismus und greifen in den verschiedensten physiologischen Systemen regulatorisch ein. Immer wieder wurde in diesem Zusammenhang deshalb auch der Einfluss auf Lebensqualität, kognitive Funktionen, psychiatrische Beschwerden und im Besonderen auch auf kardiovaskuläre Komorbiditäten untersucht bzw. diskutiert.

Die Hypothyreose wurde unter anderem teilweise mit einer erhöhten Inzidenz von neuropsychiatrischen Problemen wie kognitiven Defiziten und depressiver Symptomatik assoziiert. Einige andere Studien konnten diesen Zusammenhang – insbesondere für latente Hypothyreosen - aber teilweise nicht bestätigen und insgesamt ist die Datenlage diesbezüglich zu gering bzw. vor allem im Bezug auf die Kausalität nicht ganz klar. (1, 5, 8) Auch wenn aber keine ausreichende Evidenz zur Verbesserung psychischer Symptome bei L-Thyroxinsubstitution vorliegt, können manche Betroffene bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit, dem Wohlbefinden und der Stimmung dennoch von einer niedrigdosierten Levothyroxin-gabe profitieren. (2)

Zahlreiche Studien ließen in der Vergangenheit zudem einen Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vermuten, wobei die Datenlage, insbesondere für subklinische Hypothyreoseformen, aufgrund der Heterogenität der Studienlage und der untersuchten Patientenpopulationen dazu nach wie vor inkonsistent bzw. nicht eindeutig geklärt ist. (2, 8) Einige Studiendaten legen aber nahe, dass eine Hypothyreose, v.a. mit zunehmender Ausprägung und sehr hohem TSH (TSH-Werte ≥ 10 mU/L), mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen dürfte. (1, 2, 8) In diesem Zusammenhang wurde unter anderem teilweise nachgewiesen, dass eine Hypothyreose zu Veränderungen des Lipidstoffwechsels, im Sinne vorwiegend einer LDL-Erhöhung, führen kann. Weiters sind als mögliche weitere Mechanismen für diese Assoziation beispielsweise eine Verschlechterung der Elastizität von Blutgefäßen (endotheliale Dysfunktion) oder auch Auswirkungen auf die Herzfunktion im Sinne einer diastolischen Dysfunktion zu nennen. (1, 4, 8)

Inwieweit diese postulierten Veränderungen auch Auswirkungen auf klinisch relevante Parameter, wie beispielsweise einem Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und der Gesamtsterblichkeit (Mortalität), haben und inwieweit Patienten von einer Substitution mit Levothyroxin bei subklinischer Hypothyreose tatsächlich profitieren, wird weiterhin teils

kontroversiell diskutiert (8). Eine rezente systematische Übersichtsarbeit randomisiert kontrollierter Studien aus dem Jahr 2018 (10) kam allerdings zu dem Schluss, dass eine LT4-Therapie bei latenter Hypothyreose keinen signifikanten Effekt auf Lebensqualität, Hypothyreosesymptome, Müdigkeit, depressive Beschwerden, kognitive Funktionen, Muskelkraft, systolischer Blutdruck, Body-Mass-Index (BMI), Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse hat. Angesichts dieser neueren Daten sprechen sich Experten nun zunehmend auch gegen eine generelle Therapieindikation bei subklinischer Hypothyreose aus – hierzu wird im folgenden Kapitel genaueres erläutert.

8. Therapieindikationen

Während man sich international einig ist, dass eine Hormonsubstitutionstherapie bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose immer erfolgen soll, wird die Substitutionsnotwendigkeit bei latenter Hypothyreose kontrovers diskutiert. (1, 2)

Überlegungen bzgl. einer eventuellen Therapieeinleitung bei subklinischer Hypothyreose basieren auf Berücksichtigungen des Alters des Patienten, der Höhe des TSH-Werts sowie den begleitenden Symptomen und Komorbiditäten. (1)

Zunächst seien in diesem Zusammenhang die Empfehlungen der *Europäischen Schilddrüsengesellschaft* (6) aus dem Jahr 2013 und jene der *Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft* (11) aus dem Jahre 2012 anzuführen. Anschließend werden noch Empfehlungen anderer Experten erläutert und schließlich untenstehend die – nun bereits einige Jahre alten - Empfehlungen der *Europäischen- und Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft* kritisch mit Bezug auf die rezente Literatur und andere Empfehlungen von Experten diskutiert. Die *Tabelle 1* soll die aktuell vorliegenden Empfehlungen zu den Therapieindikationen der einzelnen Fachgesellschaften bzw. Experten zusammenfassen.

Basierend auf den *Europäischen Leitlinien der Schilddrüsengesellschaft* (2013 publiziert) ist bei schwerer latenter Hypothyreose mit einem TSH-Wert von ≥ 10 mU/L und einem Alter ≤ 70 Jahren auch bei sonstiger Beschwerdefreiheit des Patienten eine Levothyroxintherapie einzuleiten. Bei jüngeren Patienten mit einem TSH-Wert < 10 mU/L oder allen älteren Patienten (> 70 Jahre) mit einem 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. Bei älteren Patienten > 70 Jahre mit TSH < 10 mU/L sollte zunächst eine „Watch-

and-wait“-Strategie ohne LT4-Gabe mit kurzfristiger sechsmonatiger Reevaluierung angestrebt werden. (6)

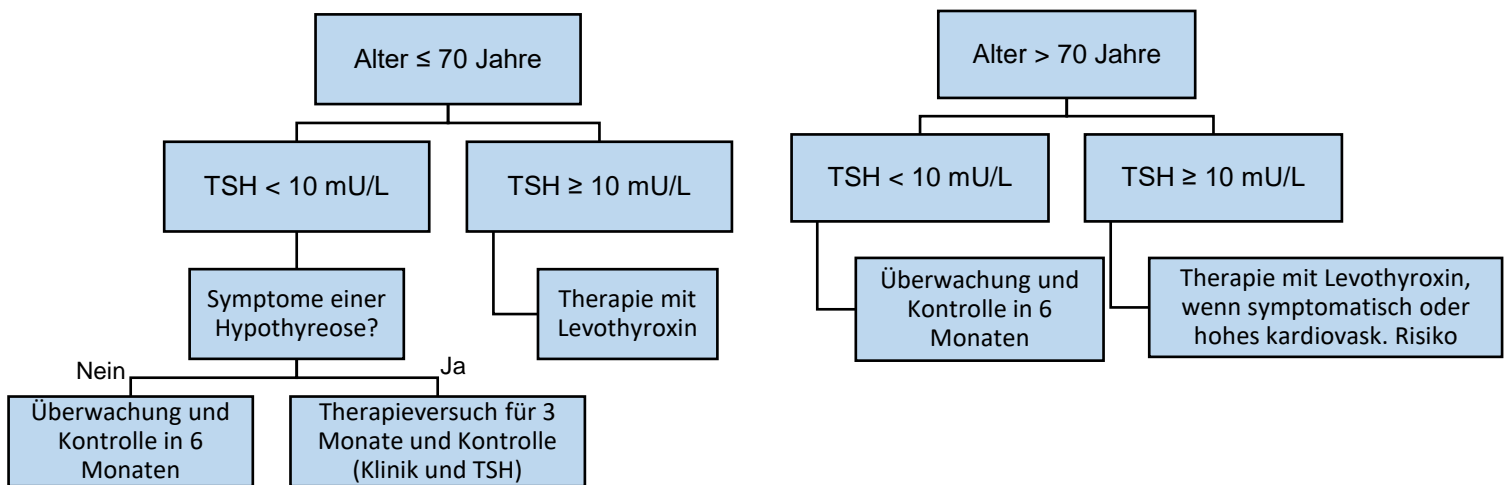


Abbildung 4: Therapieindikationen der Europäischen Schilddrüsengesellschaft bei erhöhtem TSH-Wert, modifiziert nach Pearce et al. (6)

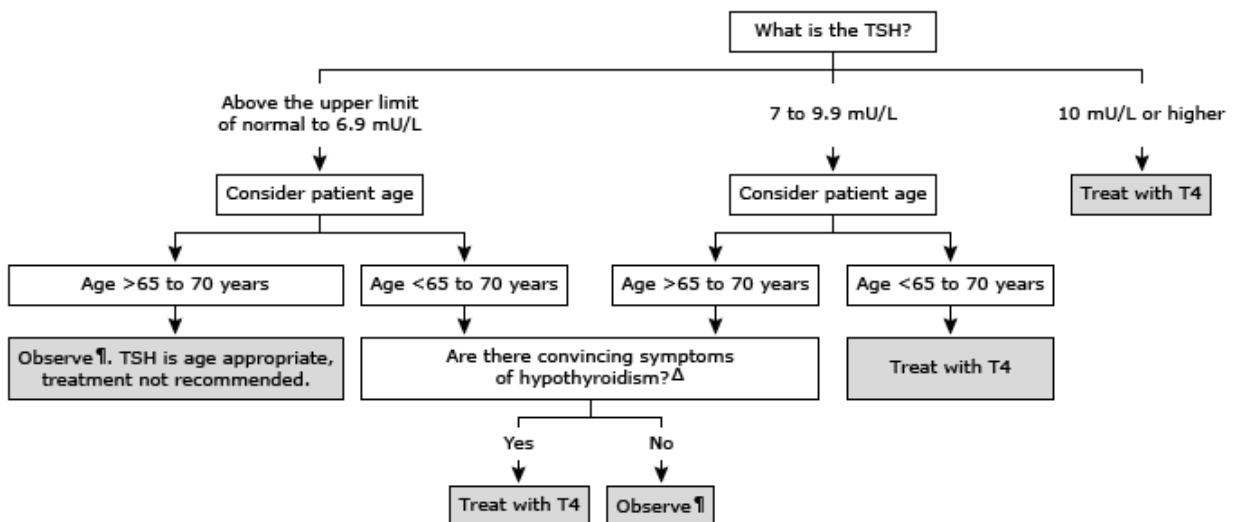
Die Amerikanische Leitlinie der Schilddrüsenspezialgesellschaft, welche im Jahre 2012 publiziert wurde, empfiehlt generell eine subklinische Hypothyreose bei einem TSH-Wert ≥ 10 mU/L zu behandeln und bei TSH-Werten < 10 mU/L vorerst nicht zu behandeln und abwartend zu beobachten. Im individuellen Fall sei aber bei TSH-Werten < 10 mU/L und Vorliegen von klinischen Hypothyreosesymptomen, positiven Schilddrüsenantikörpern, einer arteriosklerotisch kardiovaskulären Erkrankung, einer Herzinsuffizienz oder bei Vorliegen von Risikofaktoren für Letzteres durchaus eine Thyroxingabe angezeigt. (11)

In den S2k-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) aus dem Jahr 2016 wird bei subklinischer Hypothyreose geraten, asymptotische Patienten mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/L) nicht zu substituieren. Eine Hormonsubstitution sollte eingeleitet werden, wenn das TSH > 10 mU/L beträgt oder ein ausdrücklicher Patientenwunsch nach vorheriger umfassender Aufklärung in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik besteht. (2)

In großbritannischen Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahre 2018 ist eine Hormonsubstitution bei TSH-Werten > 10 mU/L bei < 70 jährigen angezeigt, ebenso bei TSH-Werten ≤ 10 mU/L bei < 65 jährigen mit

Hypothyreosebeschwerden. Eine „Watch-and-Wait“-Strategie wird hingegen bei TSH-Werten > 10 mU/L bei ≥ 70 jährigen sowie bei TSH-Werten ≤ 10 mU/L bei ≥ 65 jährigen empfohlen. (12)

In einem Review der medizinischen Datenbank *Uptodate zur subklinischen Hypothyreose* (zuletzt 2020 upgedated) hat man sich folgendermaßen bzgl. der Therapieindikation bei festgelegt: Eine Hormonsubstitution sollte bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose bei TSH-Werten ≥ 10 mU/L stattfinden. Bei TSH-Werten zwischen 7,0 und 9,9 mU/L sollten < 65 bzw. 70jährige behandelt werden, jene älteren Personengruppen sollten nur im Falle des Vorliegens von Hypothyreosesymptomen behandelt, ansonsten vorerst beobachtet werden. Unter einem TSH-Wert von 7 mU/L sprechen sie sich primär gegen eine Behandlung von Patienten > 65 - bzw. 70 Jahre aus. Ebenso wird ein zunächst abwartend, beobachtendes Verhalten von < 65 bzw. 70jährigen ohne Hypothyreosebeschwerden empfohlen und nur im Falle von jüngeren Patienten < 65 bzw. 70 Jahren mit vorliegenden Symptomen sei eine Indikation zur Substitutionstherapie angezeigt. Auch wird in diesem Zusammenhang erwähnt, dass jene mit auch vorliegendem Struma und jene mit positiven Antikörpern (TgAK bzw. TPO-AK) von einer großzügigeren Indikation zur Therapie profitieren könnten. (8)



¶ For patients not treated with T4, monitor TSH and free T4 initially at six months and, if stable, yearly thereafter. Δ Convincing symptoms of hypothyroidism (new or worsening fatigue, constipation, cold intolerance) or growing goiter.

Abbildung 5: Therapieindikationen (UptoDate) bei erhöhtem TSH-Wert, modifiziert nach Ross et al. (8)

Guidelines und Empfehlungen zur Therapie bei subklinischer Hypothyreose	
European Thyroid Association (ETA), 2013 (6)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 70 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> - bei TSH ≥ 10 mU/L: behandeln - bei TSH < 10 mU/L mit Symptomen: behandeln - bei TSH < 10 mU/L ohne Symptome: beobachten • > 70 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> - bei TSH < 10 mU/L: beobachten - bei TSH ≥ 10 mU/L: Behandlung erwägen bei Hypothyreosesymptomen oder hohem kardiovaskulärem Risiko
American Thyroid Association (ATA), 2012 (11)	<ul style="list-style-type: none"> • bei TSH ≥ 10 mU/L: behandeln • bei TSH < 10 mU/L: Therapie bei Vorliegen von Symptomen, positiven Schilddrüsenantikörpern und kardiovaskulären Erkrankungen erwägen
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DE-GAM), 2016 (2)	<ul style="list-style-type: none"> • TSH > 10 mU/L: behandeln • TSH ≤ 10 mU/L und asymptomatisch: beobachten
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CKS guidelines, 2018 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • TSH > 10 mU/L: <ul style="list-style-type: none"> - Alter < 70 Jahre: behandeln - Alter ≥ 70 Jahre: beobachten • TSH 4-10 mU/L: <ul style="list-style-type: none"> - Alter < 65 Jahre mit Symptomen: Therapie erwägen - Alter ≥ 65 Jahre: beobachten
UptoDate, 2018 (8)	<ul style="list-style-type: none"> • TSH ≥ 10 mU/L: behandeln • TSH 7-9,9 mU/L: <ul style="list-style-type: none"> - $> 65/70$ Jahre: behandeln bei Symptomen, beobachten bei Fehlen von Symptomen - $< 65/70$ Jahre: behandeln • TSH < 7 mU/L: <ul style="list-style-type: none"> - $> 65/70$ Jahre: beobachten - $< 65/70$ Jahre: behandeln bei Symptomen, beobachten bei Fehlen von Symptomen

Tabelle 1: Guidelines und Empfehlungen zur Therapie bei subklinischer Hypothyreose (2, 6, 8, 11, 12)

Nachdem wir obenstehend die derzeit gültigen Empfehlungen der *Europäischen* sowie auch *Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft* und auch anderer Fachgesellschaften und Experten dargelegt haben, muss weiters auf neuere Daten und Empfehlungen hingewiesen werden, welche grundsätzlich nunmehr doch recht deutlich gegen eine Therapie der latenten Hypothyreose bei den meisten Patienten sprechen. (7) Diese internationale Richtlinie aus dem Jahr 2019 bezieht sich in erster Linie auf einen rezenten systematischen Übersichtsartikel (10), welcher bei randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) bei latenter Hypothyreose keinen signifikanten Effekt einer LT4-Therapie auf Lebensqualität, Hypothyreosebeschwerden, Müdigkeit, depressive Beschwerden, kognitive Funktion, Muskelkraft, systolischer Blutdruck, Body-Mass-Index (BMI), Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen konnte. Somit wird nach dieser internationalen Leitlinie bei den meisten Patienten mit latenter Hypothyreose keine Levothyroxin-Therapie empfohlen. Es wird dabei aber explizit erwähnt, dass diese Empfehlung nicht für folgende Patientengruppen Gültigkeit hat: Frauen mit Kinderwunsch oder ungeplanter Schwangerschaft, Patienten mit TSH-Werten > 20 mU/L, junge Patienten (≤ 30 Jahre), Patienten mit schweren Symptomen und Patienten, die bereits einen Schilddrüsenhormonersatz einnehmen. (7)

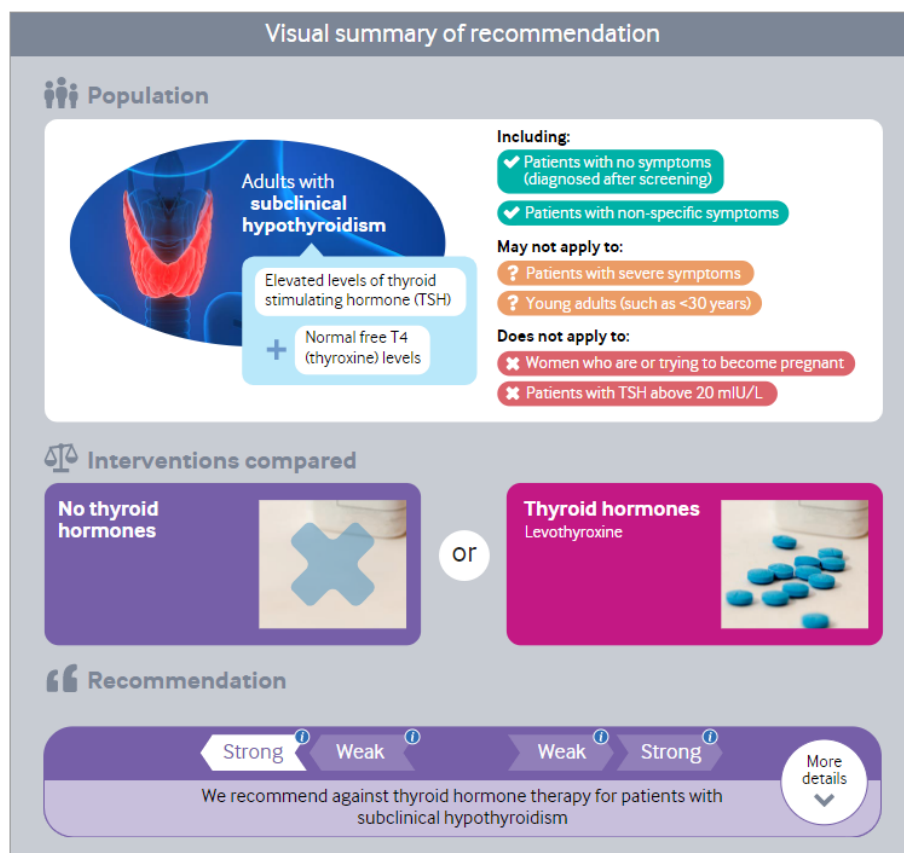


Abbildung 6: Therapieempfehlungen zur subklinischen Hypothyreose, übernommen aus Bekkering et al. (7)

9. Therapiedurchführung

9.1 Womit therapieren?

Wenngleich Therapieindikationen bei subklinischer Hypothyreose kontrovers diskutiert werden, sind sich sämtliche Fachgesellschaften bzgl. des Mittels der Wahl zur Substitution bei behandlungsbedürftiger Hypothyreose einig: Ein Levothyroxin-Präparat (LT4-Präparat) ist Mittel der Wahl. (2, 3, 6)

Physiologischerweise werden täglich etwa 100 µg T4 und 10 µg T3 von der Schilddrüse gebildet, 80 % des T3 wird wiederum in der Peripherie aus T4 gebildet. Die Substitution kann daher in der Regel mit T4 erfolgen. (13)

Ein generelles Wechseln bzw. Switchen zwischen den unterschiedlichen L-Thyroxinpräparaten wird aufgrund von Resorptionsunterschieden und der Bioverfügbarkeit der einzelnen Präparate bei stabilen Bedingungen nicht empfohlen. (13, 14)

Auch ergaben mehrere klinische Studien mehrheitlich keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie von T3 und T4 gegenüber einer reinen Monotherapie mit T4. (1, 2, 3) Zudem sind LT3/LT4-Kombinationspräparate häufig teurer und sie haben oft die Limitierung, dass sie kein physiologisches T4/T3-Verhältnis aufweisen und somit zu unphysiologischen T3-Spitzen führen können. (1) Teilweise wird aber angemerkt, dass im Falle von persistierenden Hypothyreosebeschwerden trotz LT4-Therapie und einem TSH im Normbereich in manchen Fällen ein „experimenteller“ Versuch mit einem Kombinationspräparat erwogen werden kann mit jedoch wieder Beendigung dieser Therapie, wenn sich die geschilderten Beschwerden nach drei Monaten auch so nicht gebessert haben. (1)

Die Halbwertszeit von rund sieben Tagen erlaubt die tägliche Einmaldosierung von Levothyroxin. Wird einmal eine Tablette vergessen, hat das wenig Konsequenz. (1, 13)

Nüchtern beträgt die Resorption von Levothyroxin (T4) 80 %, postprandial liegt sie ca. 15 % tiefer (13), weshalb die tägliche Einnahme des LT4-Präparats mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit – idealerweise morgens auf nüchternem Magen (alternativ auch abends vor dem Schlafengehen mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit) – erfolgen soll (1, 2). Bei bestimmten Lebensmitteln wie Milchprodukten (durch den Calciumgehalt), Kaffee oder Sojaprodukten ist insbesondere eine schlechtere Absorption von Levothyroxin bei gemeinsamer Einnahme anzunehmen. (6)

Circa vier Stunden nach Einnahme eines LT4-Präparates kommt es zum Hormonspitzen-
spiegel von fT4 (je nach Literatur 10 bis 15 % über dem Basiswert bzw. 16 bis 20%iger fT4-
Anstieg), weshalb häufig empfohlen wird, die Schilddrüsenhormonsubstitution am Tag der
Laborbestimmung nicht vor der Blutabnahme einzunehmen. (1, 13)

Im Falle, dass bei schweren Erkrankungen oder beispielsweise auch vorangegangenen
Operationen eine orale Einnahme eines LT4-Präparats durch den Patienten nicht möglich
ist, ist auch eine parenterale Gabe von Levothyroxin möglich. Als parenterale Dosis wird
ca. 80 % der üblichen oralen Dosis empfohlen, weil eben auch – wie bereits oben erwähnt
– in etwa 80 % des Levothyroxins bei oraler Einnahme im Darm resorbiert wird. (1)

T4 liegt im Blut zu 99 % gebunden an Plasmaproteine vor. Veränderungen der Plasmapro-
teine können somit auch Veränderungen der gemessenen Hormonwerte zur Folge haben.
(13) Dies ist relevant für bestimmte ebenso durch die Patienten begleitend eingenommene
Medikamente, welche somit auch mindestens 30 Minuten zeitlich versetzt zu den Schild-
drüsenpräparaten eingenommen werden sollten. Beispielsweise verdrängen das Antikon-
vulsivum Phenytoin, orale Antikoagulanzen, hohe Furosemid-Dosen und Salicylate die
Schilddrüsenhormone teils aus ihrer Plasmaproteinbindung und können so durch deren
freien Hormonanteil eine gesteigerte Wirkung der Schilddrüsenhormone zur Folge haben.
Umgekehrt kann die Einnahme von Östrogenen hingegen zu einer Wirkungsminderung füh-
ren, da diese die Plasmaproteinbindung der Schilddrüsenhormone erhöhen. (2)

Weiters kann die Levothyroxin-Aufnahme durch sämtliche andere Medikamente negativ be-
einflusst werden. Hierzu zählen unter anderem Colestyramin, Ferrosulfate, Kalziumpräpa-
rate oder Antazida (inkl. Protonenpumpenhemmern, Sucralfat und H₂-Rezeptorblockern).
(2, 6)

Nebenbei können bestimmte gastrointestinale Erkrankungen die LT4-Aufnahme ver-
schlechtern. Hier seien eine atrophische Gastritis (Typ-A-Gastritis), die perniziöse Anämie
oder eine Zöliakie zu nennen. (6)

9.2 Dosierungsempfehlungen

Maßgeblich für die Dosisentscheidung ist eine individuelle Orientierung an dem jeweiligen Patienten mit besonderer Beachtung der Ausprägung seiner Symptomatik, des Alters, Gewichts und auch kardialen Status des Patienten. (1, 2) Im Rahmen der Substitutionstherapie ist auch immer das Risiko einer Überbehandlung zu berücksichtigen. Dies sollte, angesichts der gesicherten negativen Auswirkungen eines supprimierten TSH im Sinne einer Hyperthyreose (unter anderem erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern oder auch ein erhöhtes Osteoporoserisiko), insbesondere auch bei Patienten im höheren Lebensalter dringend vermieden werden. (1, 3)

9.2.1 Dosierungsempfehlungen bei primär manifester Hypothyreose

Bei primär manifester Hypothyreose beträgt die empfohlene Dosis von Levothyroxin in diversen Literaturstellen bei eher jüngeren Patienten ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten 1,6 µg/kg Körpergewicht pro Tag (entspricht beispielsweise bei einem Körpergewicht von 75 kg einer täglichen Dosis von 125 µg L-Thyroxin). (1, 2, 8)

Bei älteren Menschen über 60 Jahren (2) bzw. 70 Jahren (1) und/oder jenen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen empfiehlt sich eine niedrigere bzw. einschleichende Initialdosis mit anschließend stufenweiser Dosisanpassung. (1, 2, 8) So soll beispielsweise bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) mit einer niedrigeren Dosierung von 25 bis 50 µg täglich begonnen werden und diese dann alle paar Wochen in Steigerungsschritten von 12,5 bis 25 µg an die Zieldosis angepasst werden. (1, 8) Bezüglich des zeitlichen Intervalls bis zur nächsten Dosissteigerung findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben: In den *S2k-Leitlinien der DEGAM* (2) wird eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom TSH-Wert alle vier bis sechs Wochen angegeben und die *Europäischen Guidelines* aus dem Jahr 2013 (6) sowie *Pilz et al.* (1) sprechen von jeweils 25 µg-Steigerungsschritten alle zwei bis drei Wochen bis zur gewünschten Zieldosis.

Besondere Patientengruppen bzgl. der Dosierungsempfehlung sind beispielsweise adipöse Patienten, bei denen angenommen werden kann, dass zur Berechnung der Dosis das geschätzte Normalgewicht (fettfreie Körpergewicht) herangezogen werden sollte. Auch Patienten mit vorangegangener Schilddrüsenektomie nehmen gewissermaßen eine Sonderstellung ein, da hier in der Regel eine höhere Startdosis angebracht sein kann (2,04 µg/kg Körpergewicht pro Tag). So werden beispielsweise nach vollständiger Schilddrüsenektomie Dosen von 100-150 µg bei Frauen und 150-200 µg bei Männern notwendig sein. (2)

9.2.2 Dosierungsempfehlungen bei primär latenter Hypothyreose

Bei primär latenter Hypothyreose wird je nach Literatur eine anfängliche Levothyroxin-Dosis von 25 bis 75 µg täglich empfohlen. (1, 2, 6) Bei älteren und auch insbesondere herzerkrankten Personen gelten auch hier wie in 9.2.1 angeführten einschleichenden Dosierungsempfehlungen mit schrittweiser Steigerung. (2)

9.3 Therapiemonitoring

Eine erste TSH-Kontrolle sollte – unabhängig davon, ob einschleichend oder schon zu Beginn voll dosiert wurde – nach etwa sechs bis acht Wochen (ca. alle zwei Monate) erfolgen. (1, 2, 4, 6, 8) Grund hierfür ist, dass der TSH-Wert acht bis zwölf Wochen benötigt um sich nach Einstellung bzw. Änderung einer L-Thyroxindosis auf einen konstanten Wert einzustellen. (2, 5)

Je nach Laborbefunden sollte dann die Dosis ggf. adaptiert werden. Nach jeder Veränderung der Levothyroxindosis ist wiederum ein sechs- bis achtwöchiges Kontrollintervall angezeigt. (2, 8)

Sind die Werte schließlich nach etablierter Dosis stabil, sollten TSH-Verlaufskontrollen zunächst halbjährlich und schließlich nur noch jährlich durchgeführt werden. (1, 2, 5, 8) Die *DEGAM* spricht sich sogar bei Fehlen klinischer Symptome und Levothyroxindosen von täglich unter 125 µg ohne Amiodaron- oder Lithiumtherapie sowie ohne Schwangerschaft für ein mögliches TSH-Kontrollintervall von zwei Jahren aus. (2)

Bei Verzicht auf eine Therapie bzw. Substitution mit Schilddrüsenhormonen bei latenter Hypothyreose (aus welchen Gründen auch immer) sollte eine TSH-Verlaufskontrolle in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung halbjährlich und bei stabilen Werten in der Folge jährlich erfolgen, damit die Entwicklung zu einer manifesten Hypothyreose nicht übersehen wird. (2, 3, 5, 14)

9.4 TSH-Zielbereich

Die meisten Autoren sprechen sich für einen generellen TSH-Zielwert bei eher jüngeren Patienten zwischen 0,4 (bzw. 0,5) bis 2,5 mU/L aus. (1, 6, 8) Der Zielbereich von zumindest 2,5 mU/L TSH rührt daher, dass der TSH-Spiegel bei 95 % aller schilddrüsengesunden Personen eben zwischen 0,4 und 2,5 mU/L liegt. (3)

Manche Experten weisen aber explizit darauf hin, dass aber grundsätzlich bei jeglichem im Normbereich liegendem TSH-Wert keine weitere Dosisadaptierung erfolgen muss. (1)

Auch weitgehend einig ist man sich, dass bei älteren Patienten – aufgrund des physiologischen TSH-Anstiegs im Alter - höhere TSH-Zielbereiche akzeptal sind. (1, 6, 8) Bezüglich der genauen TSH-Zielwerte im höheren Lebensalter herrscht kein generell international übereinstimmender Konsens. Die TSH-Zielbereiche bewegen sich je nach Autor bei älteren Patienten > 70 Jahre zwischen 1-5 mU/L. (1, 3, 6, 14) Andere Experten sprechen von TSH-Zielbereichen zwischen 3 und 6 mU/L bei 65jährigen und noch älteren (8) oder einem Zielbereich von 2-6 mU/L zwischen 70 und 80 Jahren (4).

10. Schlussfolgerung

Die Hypothyreose und die Substitution von Schilddrüsenhormonen sind eine der am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen bzw. durchgeführten Therapien im klinischen Alltag.

Ältere Patienten nehmen bei Schilddrüsenfunktionsstörungen eine Sonderrolle ein, da mit zunehmendem Alter physiologischerweise auch die TSH-Werte steigen. Dies erschwert bei dieser Patientengruppe oft die Diagnose und mögliche Therapieentscheidungen bei insbesondere Vorliegen einer latenten Hypothyreose.

In den letzten Jahren wurde immer wieder zunehmend die Indikation zur Behandlung subklinischer Hypothyreoseformen infrage gestellt bzw. diskutiert. Die Datenlage bezüglich relevanter klinischer Endpunkte bei einer Substitutionstherapie ist teilweise limitiert.

Ein allgemeingültiger internationaler Konsens besteht bezüglich der Indikationen zur Therapie derzeit noch nicht, es kann aber durchaus derzeit ein eher Trend der Zurückhaltung im Hinblick auf die Einleitung einer Therapie bei subklinischer Hypothyreose beobachtet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind in vielen Fällen bei nur leicht erhöhten TSH-Spiegeln ein vorerst abwartendes Beobachten und TSH-Kontrollen ausreichend.

Überlegungen bzgl. einer eventuellen Therapieeinleitung bei subklinischer Hypothyreose basieren somit allgemein auf Berücksichtigungen des Alters des Patienten, der Höhe des TSH-Werts sowie den begleitenden Symptomen und Komorbiditäten. Behandelnde Ärzte sollten Betroffene deshalb jeweils individuell und unter vorsichtiger Nutzen-Risiko-Abwägung über die Notwendigkeit einer Therapie beraten.

11. Literaturverzeichnis

1. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Malle O, Steinberger E, Trummer C. Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis. *J. Klin. Endokrinol. Stoffw.* 13, 88–95 (2020). <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00114-9>
2. Schübel J, Voigt K, Bründel K-H, Bergmann A. Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis (DEGAM-Leitlinie Nr. 18). [053-0461_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04-verlaengert.pdf \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/053-0461_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04-verlaengert.pdf) (letzter Zugriff am 26.02.2020)
3. von Werder A, von Werder K. Substitution mit Schilddrüsenhormonen im höheren Lebensalter. *Internist* 59, 1114–1118 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0458-6>
4. Lichtenauer UD, Reincke M. Latente Hypothyreose – (k)ein Problem? *MMW Fortschr. Med.* 2020; 162 (S3). <https://doi.org/10.1007/s15006-020-4370-3>
5. Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A, Drossard W, Voigt K. Latent hypothyroidism in adults. *Dtsch Ärztebl Int* 2017; 114: 430-8. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0430
6. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
7. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, Abdulazeem H, Aertgeerts B, Beecher D, Brito JP, Farhoumand PD, Singh Ospina N, Rodondi N, van Driel M, Wallace E, Snel M, Okwen PM, Siemieniuk R, Vandvik PO, Kuyjpers T, Vermandere M. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006
8. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate. Last updated: Jul 01, 2020.
9. Grünwald F, Derwahl K-M. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. 3. Auflage. Lehmanns Media, Berlin 2019. S. 70.
10. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. 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.* 2018;320(13):1349–1359. doi:10.1001/jama.2018.13770

11. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL
12. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries. Subclinical hypothyroidism (non-pregnant). 2018. <https://cks.nice.org.uk/hypothyroidism#!scenario:1>.
13. Bas H. Hypothyreosetherapie orientiert sich am TSH-Wert. *Hausarztmedizin.* September 2015. <https://www.rosenfluh.ch/16113>
14. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376:2556-65. DOI: 10.1056/NEJMcp1611144
15. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, et al. Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2018;3(1):146-158. Published 2018 Nov 19. doi:10.1210/js.2018-00207

12. Erklärung gendergerechte Sprache

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der leichteren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Formulierungen beziehen sich jedoch auf beide Geschlechter, ohne eine Wertung vorzunehmen.

13. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	TSH-Veränderungen im Alter, übernommen aus <i>Calsolaro et al.</i> (15)	4
Abbildung 2:	Zirkadiane Rhythmik des TSH-Werts, übernommen aus <i>Lichtenauer et al.</i> (4)	5
Abbildung 3:	Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert, übernommen aus <i>Schübel et al.</i> (2)	9
Abbildung 4:	Therapieindikationen der Europäischen Schilddrüsengesellschaft bei erhöhtem TSH-Wert, modifiziert nach <i>Pearce et al.</i> (6)	12
Abbildung 5:	Therapieindikationen (Uptodate) bei erhöhtem TSH-Wert, modifiziert nach <i>Ross et al.</i> (8)	13
Abbildung 6:	Therapieempfehlungen zur subklinischen Hypothyreose, übernommen aus <i>Bekkering et al.</i> (7)	15
Tabelle 1:	Guidelines und Empfehlungen zur Therapie bei subklinischer Hypothyreose (2, 6, 8, 11, 12)	14