

DEGAM

Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis

S2k-Leitlinie

AWMF-Register-Nr. 053-046
DEGAM-Leitlinie Nr. 18

Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin e.V.





Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien

Dr. med. Anne Barzel
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: +49 (0)40 7410-59769
Fax: +49 (0)40 7410-53681
leitlinien@degam.de

© **DEGAM 2016**

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

Autoren

Schübel J, Voigt K, Bründel K-H, Bergmann A

Bereich Allgemeinmedizin/Medizinische Klinik u. Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden



Konzeption und wissenschaftliche Redaktion
Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Stand 06/2016
Revision geplant 07/2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Inhalt

1	Einführung	6
1.1	Zielgruppen und Ziele der Leitlinie	6
1.2	Definition „Erhöhter TSH-Wert“	7
1.3	Epidemiologische Daten zur Häufigkeit erhöhter TSH-Werte	9
2	Diagnostik bei erhöhtem TSH	11
2.1	Anamnese	11
2.2	Körperliche Untersuchung	12
2.3	Diagnosesicherung bei Erstbefund „erhöhtes TSH“	12
2.4	Weiterführende Diagnostik	12
2.4.1	Bestimmung freier Hormone: fT4	12
2.4.2	Bestimmung freier Hormone: fT3	14
2.4.3	Schilddrüsenautoantikörper	14
2.4.4	Sonographie	14
2.5	Zusammenfassung der Empfehlungen für Diagnostik	15
3	Therapie bei erhöhtem TSH	18
3.1	Therapieindikationen	18
3.2	Therapiedurchführung	19
3.3	Zusammenfassung der Empfehlungen für Therapie	23
4	Leitlinienreport	26
4.1	Entwicklungskonzept	26
4.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	27
4.3	Literaturrecherchen und Empfehlungsgenerierung	27
4.4	Konsensprozess	29
4.5	Praxistest und Patientenbeteiligung	30
4.6	Redaktionelle Unabhängigkeit	31
4.7	Danksagung	31
4.8	Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik bei erhöhtem TSH	14
Tabelle 2: Übersicht der Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH	23
Tabelle 3: Entwicklungsschritte der Leitlinie	26
Tabelle 4: Empfehlungsstärken	29
Tabelle 5: Ablauf und Ergebnisse des Delphiverfahrens	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert	17
Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert	25

1 Einführung

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) wird als zentraler Marker für Schilddrüsenfunktionsstörungen häufig laborchemisch bestimmt. Die TSH-Wertbestimmungen erfolgen ambulant oder auch stationär einerseits bei symptombedingtem Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung, andererseits aber auch bei Routine-Laborbestimmungen. Allein in der ambulanten hausärztlichen Versorgung erfolgte im Jahr 2012 bei 24,7% der Patienten (repräsentative Stichprobe von Versicherten einer großen deutschen Krankenkasse in Baden-Württemberg) mindestens eine TSH-Wertbestimmung (unveröffentlichte eigene Daten). In der Folge der TSH-Wertbestimmungen ergeben sich häufig Hausarzt-Patienten-Kontakte mit dem Beratungsanlass „erhöhtes TSH“ und der Notwendigkeit weiterführender diagnostischer und therapeutischer Entscheidungen.

1.1 Zielgruppen und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie soll hausärztlich tätigen Ärzten Handlungsempfehlungen geben, welche diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit erhöhten TSH-Werten (Zielgruppe) eingeleitet werden sollten.

Nicht eingeschlossen in diese Leitlinie sind Therapie und Verlaufskontrolle von Patienten mit primärer angeborener Hypothyreose, die nach pädiatrischer Betreuung im Erwachsenenalter häufig von Endokrinologen weiterbetreut werden [1]. Auf die spezielle und weiterführende Diagnostik und Therapie bei Schilddrüsenkarzinomen, sekundär erworbener Hypothyreose sowie Struma und Knoten wird in der vorliegenden Leitlinie ebenfalls nicht eingegangen. Weiterhin werden auch Diagnostik und Therapie von schwangeren Patientinnen sowie Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und gehäuften Aborten, die einen erhöhten TSH-Wert aufweisen, nicht in diese Leitlinie eingeschlossen. Für Schwangere gelten andere Werte bzgl. schilddrüsenpezifischer Laborwerte, Medikamentendosierung und Kontrollintervallen [2,3]. Die Betreuung kann im Sinne der Vermeidung einer Iatrogenisierung durch zusätzliche Arztbesuche durch die betreuenden Gynäkologen erfolgen.

Die Empfehlungen der Leitlinie basieren auf der Zusammenfassung der aktuellen Evidenz. Bei einigen Themen liegt ausschließlich Evidenz aus dem spezialfachärztlichen Bereich vor, welche nicht direkt auf das hausärztliche Setting übertragbar ist. Diese Passagen wurden in einem Gremium hausärztlicher Experten diskutiert und es wurden gezielt Empfehlungen abgeleitet, die dem hausärztlichen Setting gerecht werden.

Diese Leitlinie will für einen überlegten Einsatz von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sensibilisieren mit dem Ziel der Vermeidung von Unter-, Fehl- und Überversorgung.

1 Sofern keine geschlechtsspezifischen Thematiken besprochen werden, werden im Folgenden zwecks besserer Lesbarkeit nur die männlichen Bezeichnungen verwendet. Gemeint sind immer Männer und Frauen.

Die hausärztlich tätigen Ärzte sollen sensibilisiert werden für:

- eine kritische Bewertung erhöhter TSH-Werte unter Beachtung unterschiedlicher TSH-Referenzbereiche und der hohen interindividuellen Variabilität von TSH-Werten,
- eine kontrollierte individuell angepasste Therapie, unter Abwägen von Nutzen und Risiken für den Patienten (Wohlbefinden, Nebenwirkungen, Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen)
- eine Vermeidung von Übertherapie durch Verringerung unnötiger Thyroxintherapien auch nach OP sowie Vermeidung von Kombinationstherapien (Jod mit Thyroxin, T3 mit T4),
- ein frühzeitiges Erkennen, Eingreifen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit („Schnittstellen“) bei Komplikationen und abwendbar gefährlichen Verläufen,
- eine Entängstigung der Patienten im latenten Krankheitsstadium auch durch die Vermeidung einer zu frühen Pathologisierung.

1.2 Definition „Erhöhter TSH-Wert“

Der Referenzbereich für das basale TSH wird in der Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin mit 0,4 - 4,0 mU/l angegeben [4]. Für Deutschland liegen unterschiedliche Studienergebnisse zu oberen TSH-Referenzwerten vor, die in Abhängigkeit von Population und Testverfahren meist unterhalb des o.g. Referenzwertes von 4,0 mU/l angegeben sind [5-7].

Amerikanische Studien empfehlen basierend auf TSH-Wert-Verteilungen in der gesunden Normalbevölkerung für Erwachsene (Kaukasier ohne diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen) obere TSH-Referenzwerte um 4,0 mU/l [8,9]. Subgruppenanalysen ergaben, dass bei älteren Menschen von höheren TSH-Referenzwerten ausgegangen werden muss. Für 70-79-Jährige wurde ein oberer TSH-Referenzwert von 5,9 mU/l, für > 80-Jährige von 7,5 mU/l angegeben [9]. Um konkrete altersabhängige Referenzbereiche anzugeben, reicht die bisherige Evidenz nicht aus.

Basierend auf dieser Evidenz wird in der vorliegenden Leitlinie ein TSH-Wert > 4,0 mU/l als erhöht definiert.

CAVE - von Laboren festgelegte Referenzbereiche:

International und innerhalb Deutschlands variieren jedoch die von Laboren festgelegten Referenzbereiche: Die TSH-Obergrenze liegt zwischen 2,5 bis 5,0 mU/l [10]. Veränderungen der von Laboren benutzten Referenzgrenzen sind ohne Angabe wissenschaftlich nachvollziehbarer Evidenz (z.B. Wechsel des Testverfahrens, epidemiologische Begründung) kritisch zu hinterfragen. Es besteht die Gefahr einer Pathologisierung gesunder Menschen [11-13].

Ein erhöhter TSH-Wert weist darauf hin, dass die Hypophyse vermehrt aktiv ist, um möglicherweise eine latente (freie Hormone im Normbereich) oder manifeste Hypothyreose (freie Hormone erniedrigt, vgl. Kap. 2.4.1) auszugleichen.

Eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) kann angeboren (siehe Leitlinie Angeborene primäre Hypothyreose [1]) oder erworben sein. Eine erworbene Schilddrüsenunterfunktion kann primär, sekundär oder tertiär bedingt sein. Bei der sekundär und der tertiär erworbenen Hypothyreose ist die verminderte Schilddrüsenhormonproduktion zentralnervös bedingt. Diese Schilddrüsenerkrankungen fallen durch einen erniedrigten TSH-Wert auf und werden daher in dieser Leitlinie nicht thematisiert.

Bei der primär erworbenen Hypothyreose ist die Schilddrüse ursächlich für die verminderte Thyroxinproduktion. Dies kann einerseits endogen durch den Untergang von Schilddrüsen-gewebe, z.B. nach atrophischer Thyreoiditis erfolgen. Andererseits können auch exogene Fak-toren eine primär erworbene Hypothyreose bedingen:

- iatrogen: Behandlung mit Thyreostatika, Zytokinen [14-16], Lithium [17-19], durch Schilddrüsenoperation und nach Radiojodtherapie,
- Gesundheitsverhalten: extremer Jod- und Selenmangel [20,21].

Ein erhöhter TSH-Wert kann, muss aber nicht von Symptomen begleitet sein. Die Unterteilung in asymptomatische oder symptomatische Hypothyreose ist jedoch sehr unscharf, da es sich bei den häufig berichteten Symptomen für Schilddrüsenerkrankungen um ein heterogenes Feld sehr unspezifischer Beeinträchtigungen handelt [22,23].

Einflussfaktoren auf Messung des TSH-Wertes

In Abhängigkeit von TSH-Bestimmungsmethoden existiert eine erhöhte Variabilität der ge-messenen TSH-Werte [24].

Empfehlung 1.1

Es sollten nur mit der gleichen Bestimmungsmethode erhobene TSH-Werte mitein-ander verglichen werden.

Der TSH-Spiegel wird durch multiple Faktoren (z.B. zirkadiane Rhythmik, Ernährung, Medika-mente, Jodversorgung) beeinflusst.

Empfehlung 1.2

Aufgrund physiologischer Tageszeitschwankungen sollte die Blutentnahme jeweils unter denselben Bedingungen (Uhrzeit, Nahrungsaufnahme, Medikamentenein-nahme) durchgeführt werden [25].

Bei der Interpretation der TSH-Werte ist weiterhin zu beachten, dass das TSH positiv mit dem Lebensalter und dem Gewicht korreliert ist [6,12,26]. Inwiefern erhöhtes Körpergewicht (Adi-

positas) Ursache oder Folge eines erhöhten TSH-Wertes ist, ist in der Praxis initial schwer festzustellen. Vor Hintergrund steigender Adipositasprävalenzen [103] sollte jedoch der Zusammenhang zwischen Körpergewicht/BMI und TSH-Wert beachtet werden [104].

Folgende Einflussfaktoren können aufgrund von Veränderungen der Schilddrüsenhormone auch ohne Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung zur Fehlbestimmung von Schilddrüsenhormonen führen [27]:

■ **Medikamente**

TSH beeinflussende Medikamente	Art der TSH-Veränderung
hochdosierte Azetylsalizylsäure 4 x 1000 mg/d	↓ [28]
Heparin	↓ [29]
Glukokortikoide	↓ [6,30,31]

■ (schwere) akute oder chronische Erkrankungen (z.B. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Anorexia nervosa),

■ angeborene Anomalien der Schilddrüsenhormonbindungsproteine.

Amiodaron und Lithium können durch verschiedene, u.a. zytotoxische Mechanismen eine organbedingte Erhöhung des TSH-Wertes auslösen [17,32,33].

1.3 Epidemiologische Daten zur Häufigkeit erhöhter TSH-Werte

Für Deutschland liegen keine repräsentativen Daten zum Vorkommen erhöhter TSH-Werte sowie zur Prävalenz von Schilddrüsenunterfunktion in der erwachsenen Bevölkerung vor. Es existieren einige epidemiologische Querschnittstudien, die je nach Studienpopulation, -zeitraum, -region und -methodik sehr verschiedene Prävalenzwerte aufzeigen.

Im Rahmen der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP) wurden für den Nationalen Untersuchungssurvey zwischen 1984 und 1992 in drei Erhebungsphasen repräsentative Daten zur gesundheitlichen Lage in Deutschland (Repräsentativstichproben der bundesdeutschen erwachsenen Wohnbevölkerung, 25-69 Jahre) gesammelt. Unter anderem wurde die Arzneimittelnutzung für diesen Zeitraum erfasst. Für die Einnahme von Schilddrüsenhormonen wurde eine Prävalenz von 5,1% festgestellt. Für medikamentös behandelte Erkrankungen der Patientengruppe mit Diagnose Struma und/oder Hypothyreose (unabhängig vom behandelnden Facharzt) ergab sich eine Prävalenz von 4,9% (alte Bundesländer). Frauen waren etwa 5mal häufiger von Struma und/oder Hypothyreose betroffen als Männer. Die Autoren verwiesen auf steigende Prävalenzwerte zwischen 1984 und 1992, die sie auf Verbesserung und Veränderungen in der Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten zurückführten [34,35]. Diese Prävalenzentwicklung sollte kritisch im Kontext der bereits o.g. Variabilität der TSH-Werte sowie der teilweise willkürlichen Veränderungen der TSH-Referenzbereiche seitens der Labore betrachtet werden. Dem Arzneiverordnungsreport 2014 zufolge lag die Verordnung von

Schilddrüsenhormonen als Mono- oder Kombinationspräparat bei 1,54 Milliarden definierten Tagesdosen (DDD). Das bedeutet, dass mind. 4,1 Millionen Menschen in Deutschland (bei Annahme einer vollen Dosis/Patient) mit Schilddrüsenhormonen versorgt werden [36].

Es liegen nur sehr wenige Erhebungen vor, die Hinweise auf Prävalenzen von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Primärversorgung geben. Auf Basis der Sekundäranalyse von kassenärztlichen Abrechnungsdaten schlüsselt das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) jährlich die 50 häufigsten diagnostizierten ICD-10-Schlüsselnummern (dreistellig) nach Fachgruppen auf. Für das Jahr 2012 fand sich bei den Allgemeinärzten die sonstige Hypothyreose (E03) auf Rang 25 [37]. In der Sächsischen Epidemiologischen Studie in der Allgemeinmedizin 4 (SESAM-4) lag die Jahresprävalenz für Hypothyreose (ICD-10: E03) in der allgemeinärztlichen Sprechstunde (Jahreserhebung 2008/2009, n=2.529) bei insgesamt 2,0% (Frauen 3,0% vs. Männer 0,9%) [38].

2 Diagnostik bei erhöhtem TSH

Viele Menschen mit erhöhtem TSH fühlen sich nicht krank. Sie berichten bei der Konsultation ihrem Hausarzt eher beiläufig von möglicherweise krankheitsassoziierten Beschwerden (z.B. Gewichtsveränderungen, Müdigkeit, Haut-/Haar-Veränderungen, Konzentrationsstörungen, Kälteintoleranz, Menstruationsstörungen, Obstipation [39-45]), bisweilen mit, aber auch ohne Krankheitscharakter. In vielen Leitlinien und Nachschlagewerken wird ohne Evidenzangaben auf sog. typische Symptome verwiesen. Ergebnissen einer Querschnittstudie im hausärztlichen Setting in Sachsen zufolge waren keine typischen Symptome oder Beratungsanlässe bei Patienten mit Hypothyreose (als Dauer- oder Neudiagnose) festzustellen [22]. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität von einzelnen oder kombinierten Symptomen [46] ist keine Handlungsempfehlung zur gezielten Abfrage von „typischen“ Beschwerden/Symptomen zwecks Diagnoseabsicherung ableitbar.

Auch gänzlich asymptomatische Verläufe der Schilddrüsenunterfunktion sind nicht ungewöhnlich. Teilweise fallen erhöhte TSH-Werte eher zufällig im Kontext von Laboruntersuchungen auf, in denen der TSH-Wert parallel zu anderen Parametern mitbestimmt wurde.

2.1 Anamnese

Empfehlung 2.1

Bei Patienten mit erhöhtem TSH-Wert sollte im Hinblick auf die Absicherung der Diagnose die Anamnese insbesondere auf Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Hypothyreose fokussieren [47].

Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Diagnose Hypothyreose [47]:

- a) Dokumentierte Schilddrüsenerkrankungen und/oder früherer chirurgischer Eingriff an Schilddrüse
- b) Autoimmune Schilddrüsenerkrankung oder Schilddrüsenunterfunktion bei Verwandten 1. Grades
- c) Kopf-Halsbestrahlung der Schilddrüse oder Radiojodtherapie zur Therapie der Hyperthyreose sowie externe Bestrahlung zur Behandlung bösartiger Erkrankungen im Bereich Kopf und Hals
- d) Psychiatrische Erkrankungen (Demenz, Depression)
- e) Autoimmunerkrankungen, z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Mb. Addison, Zöliakie, Vitiligo

- f) Weitere somatische Erkrankungen: Nebenniereninsuffizienz, unspezifische Anämie, perniziöse Anämie, KHK, kongestive Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, gemischte Hyperlipidämie
- g) Dauermedikationen, die einen Untergang von Schilddrüsenzellen verursachen und damit eine „echte“ Hypothyreose auslösen können: Amiodaron und Lithium

2.2 Körperliche Untersuchung

Empfehlung 2.2

In Abhängigkeit von Beschwerden, die vom Patienten berichtet werden, sollte eine symptomorientierte körperliche Untersuchung erfolgen, um weitere Krankheitsbilder abzuklären [46].

2.3 Diagnosesicherung bei Erstbefund „erhöhtes TSH“

Empfehlung 2.3

Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Spiegels von $> 4,0$ und $\leq 10,0$ mU/l und unauffälligen anamnestischen Befunden sollte zunächst eine Wiederholungsmessung des TSH-Wertes unter Beachtung der Einflussfaktoren (vgl. 1.2) zur Verifizierung des Erstergebnisses erfolgen [12].

Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Spiegels $> 10,0$ mU/l [48,49] sollte zusätzlich zur Wiederholungsmessung des TSH-Wertes eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Bei Erstbefund eines erhöhten Serum-TSH-Spiegels ($> 4,0$ mU/l) und auffälligen anamnestischen Befunden sollte unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

2.4 Weiterführende Diagnostik

2.4.1 Bestimmung freier Hormone: fT4

Empfehlung 2.4

Zur weiteren Abklärung der Hypothyreose sollte der fT4-Wert bestimmt werden [27,45,47].

Bei einem **TSH > 4 mU/l mit einem fT4 unterhalb des Referenzbereichs** (10,1±1,2 SD bis 22,1±2,3 SD pmol/l in Abhängigkeit vom Testverfahren, vgl. [27]) ergibt sich die Diagnose einer manifesten Hypothyreose, die eine eindeutige Indikation zur Hormonsubstitution darstellt (weiter mit Kap. 3 „Therapie“).

Bei einem **TSH > 4 mU/l und normalem fT4-Wert** wird die Diagnose latente Hypothyreose gestellt. Die latente Hypothyreose verläuft asymptomatisch [50] und wird häufig bei Routineuntersuchungen entdeckt. Aktuelle Überblicksarbeiten/Reviews beschreiben, dass 2-5% der Patienten mit latenter Hypothyreose innerhalb eines Jahres eine manifeste entwickeln [12,51]. Dieses Risiko ist bei Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpern leicht erhöht [52].

Patienten mit einem **TSH > 10mU/l (bei normalem fT4)** weisen ein erhöhtes Risiko für die Progression zu einer manifesten Hypothyreose [51-53] und einer Verschlechterung einer bestehenden Hyperlipidämie auf [48]. Das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu erkranken oder zu versterben, steigt mit zunehmenden TSH-Werten auch nach Adjustierung für typische KHK-Risiken [54]. Patienten mit einer latenten Hypothyreose wiesen mit einem TSH \geq 10 gegenüber Patienten mit einem TSH < 7mU/l ein 1,9fach erhöhtes Risiko für KHK auf [49]. Entsprechend kann auch für diese Patientengruppe eine Substitutionstherapie von Nutzen sein (vgl. Kap. 3 „Therapie“).

Der Zusammenhang zwischen einer latenten Hypothyreose (**TSH > 4 und \leq 10 mU/l im Zusammenhang mit normalem fT4**) und kardiovaskulären Herzerkrankungen wird kontrovers diskutiert [44,48,55-59]. Ein Langzeit-Nutzen einer Substitutionsbehandlung für diese Patientengruppe ohne Vorliegen weiterer Risikomerkmale (vgl. Kap. 3 Therapie) ist nicht belegt [12].

Empfehlung 2.5

Wenn bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose keine Therapie begonnen wurde, kann das TSH nach 6 bis 12 Monaten nochmals kontrolliert werden, um vorübergehende Ursachen (akute Erkrankungen, Medikamente s.o.) für einen erhöhten TSH-Spiegel auszuschließen.

Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Patientenwunsch verlängert werden. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.

Empfehlung 2.6

Bei einem TSH > 4 mU/l und initial erhöhtem fT4-Wert kann eine anderweitige sekundäre Ursache einer Schilddrüsenenerkrankung vorliegen. In diesem Fall sollte eine Überweisung zur weiteren Abklärung durch den Endokrinologen/ Nuklearmediziner erfolgen [60].

2.4.2 Bestimmung freier Hormone: fT3

Die Bestimmung des fT3 hat bei erhöhtem TSH keinen Zusatznutzen [47,60]. Die fT3-Bestimmung erfolgt im Kontext der weiterführenden Diagnostik bei erniedrigtem TSH-Wert (Hyperthyreose) [60].

2.4.3 Schilddrüsenautoantikörper

Häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion ist eine autoimmune Entzündung (Hashimoto-Thyreoiditis) des Organs [61]. Diese lässt sich häufig über erhöhte Werte der Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK, früher TAK) und/oder der Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-AK, früher mikrosomale Antikörper - MAK) nachweisen [62]. Bei 70% der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis ist der TgAK-Wert und bei 90% der TPO-AK-Wert erhöht [40].

Empfehlung 2.7

Bei latenter Hypothyreose kann einmalig eine Bestimmung der TPO-Antikörper durchgeführt werden, um den Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis zu klären. Diese geht mit einem leicht erhöhten Risiko einer behandlungsbedürftigen manifesten Hypothyreose einher. [51]

Bei **latenter** Hypothyreose und dem Nachweis von TPO-AK besteht ein gering erhöhtes Risiko der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose. Das Risiko der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose korreliert stärker mit der Höhe des TSH-Wertes [52].

Aufgrund des erhöhten Assoziationsrisikos der Hashimoto-Thyreoiditis mit anderen Autoimmunerkrankungen [63] kann eine TPO-AK-Bestimmung zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen von Nutzen sein.

Bei **manifesten** Hypothyreose bringt die TPO-AK-Bestimmung für die weiteren hausärztlichen Entscheidungen keinen Zugewinn.² Patienten, die für ihr eigenes Krankheitsverständnis nach Ursachen ihrer Erkrankung suchen, könnten aber von dem Nachweis oder Ausschluss einer Hashimoto-Thyreoiditis profitieren. Zu bedenken ist jedoch, dass dieses Wissen Patienten potentiell auch verunsichern kann und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer somatoformen Störung begünstigen könnte.

2.4.4 Sonographie

Die Durchführung einer Sonographie ist bei Patienten mit erhöhten TSH-Werten verzichtbar. Zwar ist die Sensitivität der echoarmen Schilddrüse für Immunthyreopathie höher als die der TPO-AK und das Ausmaß einer Hashimoto-Thyreoiditis könnte von einem versierten Untersucher sonografisch erfasst werden [64], dies hat jedoch keine Relevanz für die Therapieentscheidung bei Patienten mit erhöhten TSH-Werten.

² Das bestätigte sich auch im Expertendiskurs mit den Autoren der niederländischen Leitlinie zu Schilddrüsenerkrankungen im hausärztlichen Setting (NGH-Standaard Schildklierandoeningen [2013]), die in ihrer aktuellen Leitlinie bei Hypothyreose keine Empfehlungen zur TPO-AK-Bestimmung geben.

2.5 Zusammenfassung der Empfehlungen für Diagnostik

Empfehlung 2.8

Die Bewertung der individuellen TSH-Werte sollte unter Berücksichtigung

- des Lebensalters,
- des fT4-Wertes,
- der klinischen Symptome,
- des Body Mass Index (BMI)
- der Einschränkung der gesundheitsbedingten Lebensqualität und des gesundheitlichen Allgemeinzustands (Vorliegen akuter Erkrankungen, Komorbiditäten) des Patienten erfolgen. Eine Pathologisierung allein anhand vom Referenzbereich abweichender TSH-Werte ist nicht zu rechtfertigen [6,12,26,27,45,47].

Tabelle 1:

Übersicht der Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik bei erhöhtem TSH

Empfehlung 1.1

Es sollten nur mit der gleichen Bestimmungsmethode erhobene TSH-Werte miteinander verglichen werden.

Empfehlung 1.2

Aufgrund physiologischer Tageszeitschwankungen sollte die Blutentnahme jeweils unter denselben Bedingungen (Uhrzeit, Nahrungsaufnahme, Medikamenteneinnahme) durchgeführt werden.

Empfehlung 2.1

Bei Patienten mit erhöhtem TSH-Wert sollte im Hinblick auf die Absicherung der Diagnose die Anamnese insbesondere auf Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Hypothyreose fokussieren.

Empfehlung 2.2

In Abhängigkeit von Beschwerden, die vom Patienten berichtet werden, sollte eine symptomorientierte körperliche Untersuchung erfolgen, um weitere Krankheitsbilder abzuklären.

Empfehlung 2.3

Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Spiegels von $> 4,0$ und $\leq 10,0$ mU/l und unauffälligen anamnestischen Befunden sollte zunächst eine Wiederholungsmessung des TSH-Wertes unter Beachtung der Einflussfaktoren zur Verifizierung des Erstergebnisses erfolgen.

Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Spiegels $> 10,0$ mU/l sollte zusätzlich zur Wiederholungsmessung des TSH-Wertes eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Bei Erstbefund eines erhöhten Serum-TSH-Spiegels ($> 4,0$ mU/l) und auffälligen anamnestischen Befunden sollte unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Empfehlung 2.4

Zur weiteren Abklärung der Hypothyreose sollte der fT4-Wert bestimmt werden.

Empfehlung 2.5

Wenn bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose keine Therapie begonnen wurde, kann das TSH nach 6 bis 12 Monaten nochmals kontrolliert werden, um vorübergehende Ursachen (z.B. akute Erkrankungen, Medikamente) für einen erhöhten TSH-Spiegel auszuschließen.

Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Patientenwunsch verlängert werden. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.

Empfehlung 2.6

Bei einem TSH > 4 mU/l und initial erhöhtem fT4-Wert kann eine anderweitige sekundäre Ursache der Schilddrüsenerkrankung vorliegen. In diesem Fall sollte eine Überweisung zur weiteren Abklärung durch den Endokrinologen erfolgen.

Empfehlung 2.7

Bei latenter Hypothyreose kann einmalig eine Bestimmung der TPO-Antikörper durchgeführt werden, um den Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis zu klären. Diese geht mit einem leicht erhöhten Risiko einer behandlungsbedürftigen manifesten Hypothyreose einher.

Empfehlung 2.8

Die Bewertung der individuellen TSH-Werte sollte unter Berücksichtigung

- des Lebensalters,
- des fT4-Wertes,
- der klinischen Symptome,
- des Body Mass Index (BMI),
- der Einschränkung der gesundheitsbedingten Lebensqualität und des gesundheitlichen Allgemeinzustands (Vorliegen akuter Erkrankungen, Komorbiditäten) des Patienten erfolgen.

Eine Pathologisierung allein anhand vom Referenzbereich abweichender TSH-Werte ist nicht zu rechtfertigen.

Das folgende Flussdiagramm (Abb. 1) fasst die erarbeiteten Empfehlungen zu Diagnostik bei erhöhtem TSH-Wert vereinfachend zusammen.

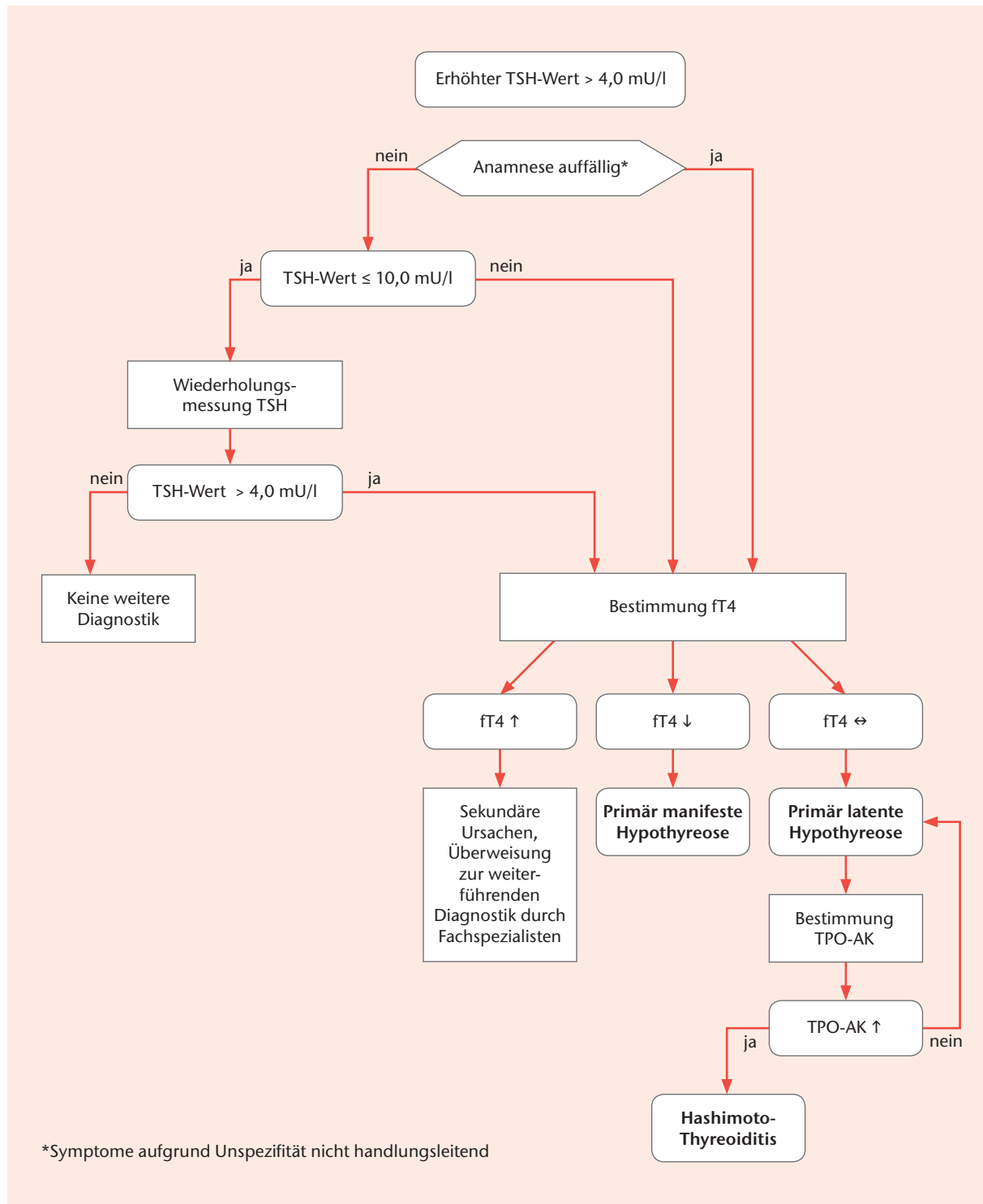


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert

3 Therapie bei erhöhtem TSH

Das Ziel der Therapie von Patienten mit erhöhtem TSH besteht in der Vermeidung eines Krankheitsprogresses und/oder von Folgeerkrankungen [48]. Unabhängig von der Ätiologie der Hypothyreose kann eine (teils lebenslange) Substitution des fehlenden Hormons notwendig sein. In jedem Fall ist die intensive Kooperation mit dem Patienten von zentraler Bedeutung, um eine hohe Adhärenz zu erreichen. Wichtig ist ein aufklärendes Arzt-Patienten-Gespräch über die Schilddrüsenunterfunktion und deren potentielle Folgen bei Nichtbehandlung sowie über die Art (inklusive Nebenwirkungen und Kontraindikationen) und Absicht der Therapie [39].

3.1 Therapieindikationen

Empfehlung 3.1

Eine Therapie (Hormonsubstitution) sollte bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose immer erfolgen [42,44,47,48,51].

Empfehlung 3.2

Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell entschieden werden [65]. Ein asymptomatischer Patient mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) sollte nicht substituiert werden [66].

Eine Hormonsubstitution sollte bei latenter Hypothyreose eingeleitet werden:

- wenn TSH > 10 mU/l [39,51,56,67] oder
- bei Patientenwunsch nach Aufklärung.

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.

Generell wird die Substitutionsnotwendigkeit bei latenter Hypothyreose kontrovers diskutiert [39,43,44,68-70]. Auch wenn keine ausreichende Evidenz zur substitutionsbedingten Verbesserung psychischer Symptome vorliegt, können manche Patienten bezüglich Wohlbefinden, besserer Leistungsfähigkeit und Stimmungsaufhellung von niedrigdosierten Levothyroxin-gaben profitieren [53].

Die Datenlage bzgl. der Therapie der latenten Hypothyreose ist jedoch uneinheitlich und aufgrund unterschiedlich gewählter TSH-Referenzbereiche schwer vergleichbar. Einige Studien wiesen allenfalls Verbesserungen von Surrogatparametern (Lipidprofil, echokardiografische Parameter), jedoch keine Auswirkungen auf klinisch relevante Parameter wie Morbiditäts- oder Mortalitätsraten nach [71-75]. Da aber das kardiovaskuläre Risiko nur zum kleinen Teil vom Lipidspiegel abhängt, sollte das gesamte kardiovaskuläre Risiko beachtet werden [76].

Internistische Leitlinien empfehlen bei latenter Hypothyreose mit nachgewiesener Hashimoto-Thyreoiditis immer eine Hormonsubstitution [42,44,47,48,51].

Bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose in Kombination mit Struma wird in der Literatur eine auf Expertenkonsens basierende Empfehlung einer möglichen Hormonsubstitution ausgesprochen [51]. Im dazu zitierten Review wird keine Evidenz zur Wirksamkeit einer Substitution bei latenter Hypothyreose mit Struma angegeben [77]. Aus Sicht der Autoren der vorliegenden Leitlinie ist keine Handlungsempfehlung für eine Substitution bei latenter Hypothyreose mit Struma ableitbar.

Relative Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution sind kardiale Vorerkrankungen des Patienten wie z.B. Koronare Herzkrankheit (KHK) oder tachykarde Herzrhythmusstörungen [43].

3.2 Therapiedurchführung

Empfehlung 3.3

Bei Patienten mit behandlungsbedürftiger Hypothyreose sollte Levothyroxin substituiert werden [42,44,47,48].

Da Lebensmittel (z.B. Milch und Milchprodukte) die Resorption von Levothyroxin beeinflussen, sollte die Einnahme mit Wasser und mind. 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen [45]. Die regelmäßige Einnahme ist am Morgen (mind. 30 Minuten vor dem Frühstück) auf nüchternen Magen [42,45,47] oder am Abend vor dem Schlafengehen [78] zu empfehlen.

Das Antikonvulsivum Phenytoin, orale Antikoagulantien, hohe Furosemid-Dosen und Salicylate haben eine gesteigerte Wirkung der Schilddrüsenhormone zur Folge, da sie die Schilddrüsenhormone aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und somit deren freien Hormonanteil erhöhen [39]. Die Einnahme von Östrogenen führt hingegen zu einer Wirkungsminderung, da diese die Plasmaeiweißbindung der Schilddrüsenhormone erhöhen. Colestyramin, Ferrosulfate, Sucralfat, Kalzium und Antazida behindern die Levothyroxinaufnahme, da sie Aluminiumhydroxide beinhalten. Levothyroxin sollte entsprechend zeitlich versetzt (mind. 30 Minuten) eingenommen werden [45].

Empfehlung 3.4

Der behandelnde Hausarzt sollte eine Einstellung der Levothyroxindosis, die auf das Erreichen eines euthyreoten Zustandes abzielt, unter Beachtung von Absorption und medikamentösen Wechselwirkungen vornehmen [39].

In mehreren klinischen Studien wurden Vor- und Nachteile der Kombinationstherapie von T3 und T4 gegenüber Monotherapien untersucht, die mehrheitlich keine Überlegenheit der T3/T4-Kombinationstherapie ergaben [79-84].

Empfehlung 3.5

Eine Therapie mit T3, T3/T4-Kombinationen bzw. natürlichen Schilddrüsenhormonpräparaten sollte nicht verordnet werden [39,47,51,80].

Die Aussagen der Studien, die die natürlichen Präparate tendenziell empfehlen, waren methodisch bedingt von geringer Aussagekraft [85,86] oder wiesen keine signifikanten positiven Effekte für die Patienten nach [79-84,87].

Es gibt keine Evidenz, dass die zusätzliche Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln (z.B. Jod, Selen, Vitamine) einen Nutzen für die Therapie der Hypothyreose und der Hashimoto-Thyreoiditis haben [47,88-90].

Dosierung bei primär manifester Hypothyreose

Die empfohlene Dosis für Levothyroxin beträgt 1,6 µg/kg Körpergewicht pro Tag (das entspricht bei einem Körpergewicht von 75 kg einer täglichen Dosis von 125 µg L-Thyroxin). Dies stellt jedoch nur eine ungefähre Empfehlung für den Behandlungseinstieg dar, die vorliegende Evidenz hierzu ist nicht eindeutig [39,40,42,48,91]. Das Wohlbefinden der Patienten und die Ausprägung der klinischen Symptomatik sollten maßgeblich für die Dosisentscheidung sein. Bei Patienten ohne kardiale Erkrankungen ist der Behandlungsstart mit einer vollen Dosis Levothyroxin (1,6 µg/kg Körpergewicht) verträglicher und kosteneffektiver als eine anfangs geringere Dosierung (25 µg/Tag) mit nachfolgender Dosisanpassung [91]. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit Adipositas das geschätzte fettfreie Körpergewicht bzw. das sog. Normalgewicht zur Berechnung der initialen Dosis herangezogen werden kann [105].

Empfehlung 3.6

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten liegt bei 1,6 µg/kg Körpergewicht [44,45,51,91].

Die Dosisanpassung sollte für jeden Patienten individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden des Patienten erfolgen [39,48].

Der Behandlungsverlauf hängt von der Dauer und Schwere der Hypothyreose sowie der Präsenz von anderen mit der Erkrankung assoziierten medizinischen Störungen und Komorbiditäten ab.

Die anfängliche Levothyroxindosierung schwankt von 12,5 µg/Tag bis zu einer vollen Ersatzdosierung in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und kardialen Status des Patienten und der Schwere und Dauer der Hypothyreose [39]. Danach sollte die Dosis in Stufen (jeweils nach ca. 6 Wochen [42]) von 25-50 µg eingestellt werden, um eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Konkrete Zeitpunkte zur Dosisanpassung wurden nicht definiert [48]. Nach einer gewissen Therapiedauer ist die benötigte Dosis zum Erreichen eines euthyreoten Zustandes im Allgemeinen geringer als zu Beginn der Therapie. Bei jungen und gesunden Patienten kann die volle Dosis des Ersatzpräparates sofort gegeben werden. Bei Menschen älter 60 Jahren und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen empfiehlt sich ein etwas langsamerer Be-

ginn (25 µg mit einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vom TSH-Wert alle 4 bis 6 Wochen) [42,45,51,92].

Eine höhere Startdosis bei Patienten mit vorangegangener Schilddrüsenektomie kann angebracht sein (2,04 µg/kg/Tag [93]). Bei vollständiger Schilddrüsenentfernung werden Dosen von 100-150 µg bei Frauen und 125-200 µg bei Männern gegeben [51].

Dosierung bei primär latenter Hypothyreose

Empfehlung 3.7

Bei Substitution einer latenten Hypothyreose sollte eine anfängliche Dosis Levothyroxin von 25 bis 50 µg/Tag angewandt werden [39].

Bei älteren (≥ 60 Jahre) und hochbetagten (≥ 85 Jahre) Patienten ist – nicht zuletzt auch unter dem Aspekt der Multimorbidität und der damit einhergehenden Polymedikation – zu prüfen, ob eine Levothyroxintherapie einen Benefit für den Patienten bringt. In einer großen prospektiven Kohortenstudie (ca. 6.000 Patienten ≥ 65 Jahre) ergab sich der Verdacht der Übertherapie mit Levothyroxin insbesondere bei Hochbetagten mit latenter Hypothyreose [94]. Parle et al. zeigten in einem RCT mit 94 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit latenter Hypothyreose, dass die Thyroxinsubstitution keine Verbesserung der kognitiven Funktion erbrachte [95].

TSH-Verlaufskontrolle

Der TSH-Wert benötigt 8 bis 12 Wochen nach Änderung der Levothyroxindosis, um sich auf einen konstanten Wert einzustellen.

Empfehlung 3.8

Nach Initiierung sowie nach jeder Veränderung der Levothyroxindosis sollten frühestens nach 8 Wochen die Schilddrüsenhormone kontrolliert werden [39,44,48].

Einige Autoren empfehlen TSH-Verlaufskontrollen auch nach jeder Änderung des Levothyroxinpräparates, jedoch ohne Benennung eindeutiger Evidenz [39,96].

Nach erneuter Bestimmung der Schilddrüsenhormone sollte ggf. die Therapie an die aktuelle Schilddrüsenhormonlage angepasst werden [39]. Nach klinischer Stabilisierung reicht die TSH-Bestimmung aus [48]. Die hierfür notwendige Blutentnahme sollte vor Einnahme der jeweiligen Tagesdosis des Thyroxins erfolgen (maximaler Plasmaspiegel 2-3 Stunden nach Einnahme), jedoch ohne Unterbrechung derselben in den Tagen und Wochen vor der Blutabnahme.

Empfehlung 3.9

TSH-Verlaufskontrollen sollten nach etablierter Dosis halbjährlich und schließlich nur noch jährlich durchgeführt werden [47].

Bei Fehlen klinischer Symptome und Levothyroxindosen $< 125 \mu\text{g/d}$ ist bei Patienten ohne Amiodaron- oder Lithiumtherapie sowie ohne Schwangerschaft nach Stabilisierung eines normalen TSH ein 2-Jahres-Kontrollintervall ausreichend [97].

Empfehlung 3.10

Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Patientenwunsch verändert werden. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten.

Bei Nichterreichen des Therapieziels bzw. weiterhin hohem TSH sollte auch die Adhärenz des Patienten hinterfragt werden. Malabsorption und medikamentöse Wechselwirkungen können ebenfalls ursächlich sein [39,44,51].

Empfehlung 3.11

Bei Dauertherapie mit unklarer Indikation (keine eindeutige Diagnose der manifesten Hypothyreose oder keine andere objektiv nachvollziehbare Indikation mit klinischen Symptomen) sollte ein kontrolliertes Absetzen der Ersatztherapie unter Beachtung der Patienteninteressen erwogen werden [98,99].

Empfehlung 3.12

Eine Überweisung zum Endokrinologen sollte bei Patienten mit gesicherter Adhärenz erfolgen,

- deren TSH-Level trotz voller Levothyroxindosis nicht sinkt oder weiter ansteigt
- deren Beschwerden, die für die Therapieentscheidung relevant waren, unter Therapie bestehen bleiben oder sich verschlechtern [44].

CAVE Medikamentenmissbrauch Levothyroxin:

Die anregende Wirkung von Levothyroxin auf den Energiestoffwechsel kann zu einem Missbrauch führen. Es besteht die Gefahr, dass Patienten mit Wunsch zur Gewichtsreduktion das Medikament überdosiert einnehmen. Allerdings ist der beobachtete Gewichtsverlust vor allem auf Flüssigkeitsverlust (nicht höher als 5 kg) zurückzuführen. Der Abbau von Körperfett durch Levothyroxineinnahme ist gering und – wenn überhaupt – erst im späteren Behandlungsverlauf zu beobachten [51,100]. Mögliche Folgen bei Überdosierung sind Tachykardien, Übererregbarkeit und/oder Tremor.

Hypothyreose kann sekundäre Ursache für eine arterielle Hypertonie sein [101]. Bei einigen Patienten (9 von 16 Patienten) mit Hypertonie konnte durch Substitutionstherapie der diastolische Blutdruck gesenkt werden [102].

3.3 Zusammenfassung der Empfehlungen für Therapie

Tabelle 2:

Übersicht der Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH

Empfehlung 3.1

Eine Therapie (Hormonsubstitution) sollte bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose immer erfolgen.

Empfehlung 3.2

Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell entschieden werden. Ein asymptomatischer Patient mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) sollte nicht substituiert werden.

Eine Hormonsubstitution sollte bei latenter Hypothyreose eingeleitet werden:

- wenn TSH > 10 mU/l oder
- bei Patientenwunsch nach Aufklärung.

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.

Empfehlung 3.3

Bei Patienten mit behandlungsbedürftiger Hypothyreose sollte Levothyroxin substituiert werden.

Empfehlung 3.4

Der behandelnde Hausarzt sollte eine Einstellung der Levothyroxindosis, die auf das Erreichen eines euthyreoten Zustandes abzielt, unter Beachtung von Absorption und medikamentösen Wechselwirkungen vornehmen.

Empfehlung 3.5

Eine Therapie mit T3, T3/T4-Kombinationen bzw. natürlichen Schilddrüsenhormonpräparaten sollte nicht verordnet werden.

Empfehlung 3.6

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten liegt bei $1,6 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht. Die Dosisanpassung sollte für jeden Patienten individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden des Patienten erfolgen.

Empfehlung 3.7

Bei Substitution einer latenten Hypothyreose sollte eine anfängliche Dosis Levothyroxin von 25 bis 50 µg/Tag angewandt werden.

Empfehlung 3.8

Nach Initiierung sowie nach jeder Veränderung der Levothyroxindosis sollten frühestens nach 8 Wochen die Schilddrüsenhormone kontrolliert werden.

Empfehlung 3.9

TSH-Verlaufskontrollen sollten nach etablierter Dosis halbjährlich und schließlich nur noch jährlich durchgeführt werden.

Empfehlung 3.10

Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und Patientenwunsch verändert werden. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung des Patienten.

Empfehlung 3.11

Bei Dauertherapie mit unklarer Indikation (keine eindeutige Diagnose der manifesten Hypothyreose oder keine andere objektiv nachvollziehbare Indikation mit klinischen Symptomen) sollte ein kontrolliertes Absetzen der Ersatztherapie unter Beachtung der Patienteninteressen erwogen werden.

Empfehlung 3.12

Eine Überweisung zum Endokrinologen sollte bei Patienten mit gesicherter Adhärenz erfolgen,

- deren TSH-Level trotz voller Levothyroxindosis nicht sinkt oder weiter ansteigt
- deren Beschwerden, die für die Therapieentscheidung relevant waren, unter Therapie bestehen bleiben oder sich verschlechtern.

Das folgende Flussdiagramm (Abb. 2) fasst die erarbeiteten Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH-Wert (primär manifeste oder primär latente Hypothyreose) vereinfachend zusammen.

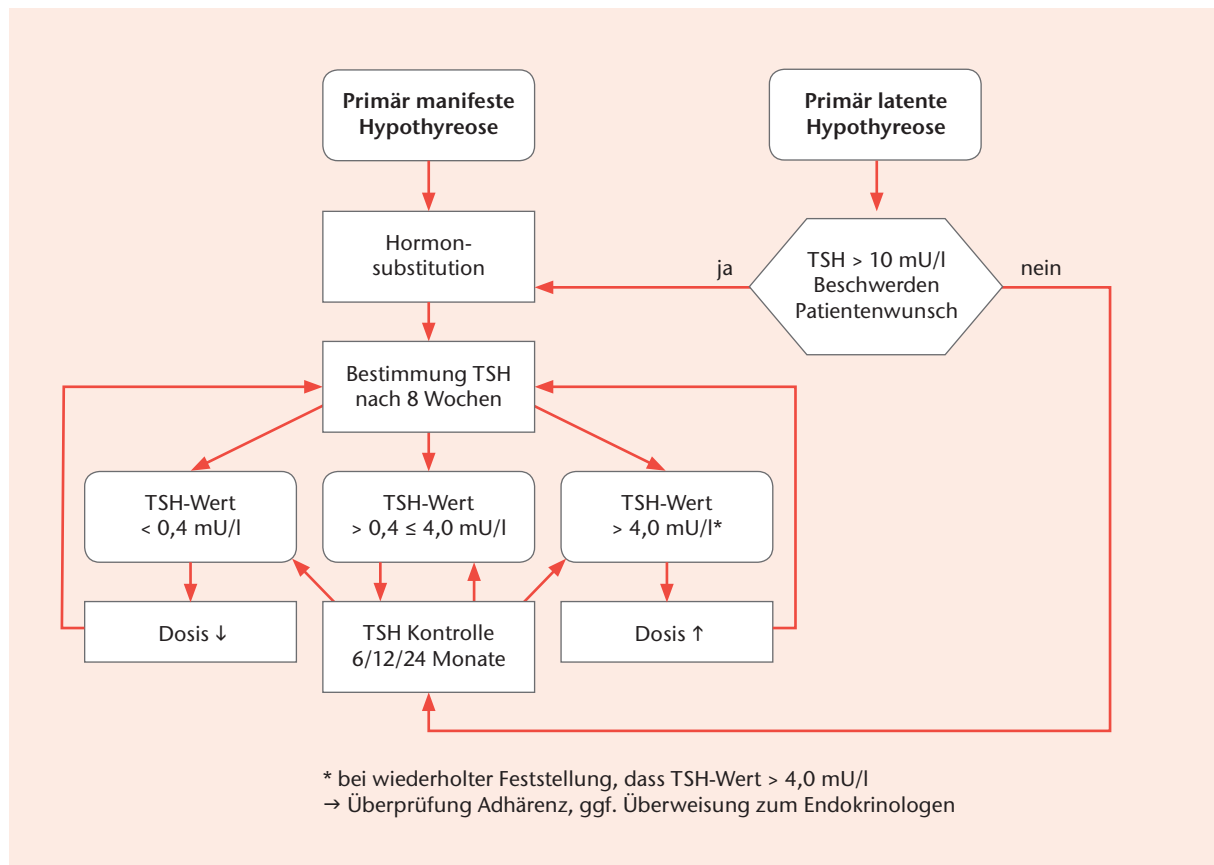


Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen beim erhöhten TSH-Wert

4 Leitlinienreport

4.1 Entwicklungskonzept

Tabelle 3:
Entwicklungsschritte der Leitlinie

Arbeitsschritt	Zeitraum
Stufe 1: Beauftragung eines koordinierenden Zentrums (DEGAM)	2006
Stufe 2: Konstituierung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe und Durchführung erster Literatur-Review	2006-2008
Stufe 3: Erstellung eines Erstentwurfs	08/2009
Stufe 4: Strukturierte Stellungnahme eines Ärztepanels (ca. 25 Allgemeinärzte aus Forschung, Lehre und Praxis)	11/2009
Stufe 5: Erstellung eines resultierenden Zweitentwurfs, Patenvotum bzgl. Praxistesttauglichkeit, intensive Überarbeitung des Zweitentwurfes und Nachrecherchen	02/2011
erneutes Patenvotum	08/2012 -08/2013
Überarbeitung und Fokussierung auf Thema „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“	02-12/2014
Finales Patenvotum	01/015
SLK-Votum	
Stufe 6: Konsultation: Kommentierung durch Fachgesellschaften (FG), Berufsverbänden und Vertretern anderer Berufsgruppen, ggf. Erstellung eines Drittentwurfs	03-11/2015
Stufe 7: Praxistest in Qualitätszirkeln, Praxisnetzen u. Einzelpraxen	2016
Stufe 8: Erstellung eines Viertentwurfs und formale Überprüfung durch die Paten	12/2015
Stufe 9: Autorisierung durch das DEGAM-Präsidium als Empfehlung der DEGAM	02/2016
Stufe 10: Erstveröffentlichung in der „ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin“, in einer Druckfassung sowie einer (gekürzten) allgemein zugänglichen Internetpublikation	

4.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Durch Beschluss der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde im Jahr 2006 Frau Prof. Dr. med. Antje Bergmann mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfes „Schilddrüsenerkrankungen in der Hausarztpraxis“ (S3) beauftragt. Sie wählte die weiteren Mitglieder der Leitliniengruppe aus. Bei der Auswahl der Mitglieder wurde besonderer Wert auf Repräsentativität für den Adressatenkreis sowie auf eine interdisziplinäre Zusammensetzung gelegt, um fachliche und methodische Expertise abzusichern. Weiterhin wurden der Leitliniengruppe durch die DEGAM sieben Paten zugeordnet, die im Erstellungsprozess zusätzlich inhaltliche Expertise einbrachten und die strukturierte Konsensfindung innerhalb der federführenden Fachgesellschaft unterstützten.

Durch interne Verzögerungen und erneuten Aktualisierungs- und Nachbesserungsbedarf im Evidenzreport wurde 2013 das S3-Niveau verlassen. Die Ständige Leitlinienkommission der DEGAM beschloss im Februar 2014 die Leitlinie stärker fokussiert auf das Thema „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“ als S2k-Leitlinie zu erstellen. Im Juli 2014 wurde das Leitlinienvorhaben bei der AWMF angemeldet (Registernummer 053 – 046).

Die Federführung und Koordination der Leitlinie erfolgte durch Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM):

Prof. Dr. med. Antje Bergmann	Professur für Allgemeinmedizin, TU Dresden, FÄ für Allgemeinmedizin
Dr. med. Klaus-Heinrich Bründel	FA für Allgemeinmedizin (im Ruhestand), Gütersloh
Jeannine Schübel	FÄ für Allgemeinmedizin, TU Dresden
Dr. rer. medic. Dipl.-Soz. Karen Voigt MPH	Soziologin und Gesundheitswissen- schaftlerin, TU Dresden

4.3 Literaturrecherchen und Empfehlungsgenerierung

Es erfolgten systematische Literaturrecherchen in der PubMed- und der Cochrane-Datenbank, um alle für das allgemeinmedizinische Setting relevanten Veröffentlichungen zum Thema erhöhter TSH-Wert/Schilddrüsenunterfunktion zu erfassen und darauf aufbauend eine praxistaugliche Leitlinie für Hausärzte und deren Patienten zu erstellen. Die Empfehlungen aktuell gültiger deutsch- und englischsprachiger Leitlinien der Medizinischen Fachgesellschaften wurden ebenfalls in die vorliegende Leitlinie eingearbeitet. Es wurde zudem auf Webseiten nationaler und internationaler medizinischer Fachgesellschaften und –organisationen (z.B. AkdÄ, NICE) nach vorliegenden Leitlinien und Studien recherchiert. Darüber hinaus wurden

Querverweise auf Leitlinien und Artikel erfasst und nachrecherchiert (Snowball-Technik). Die durch diese zusätzlichen Handrecherchen gefundenen Publikationen wurden in die Analyse aufgenommen.

Für die Basisrecherchen galten folgende Einschlusskriterien:

- Veröffentlichung der Publikation ab 2000,
- Volltext in englischer oder deutscher Sprache,
- Patientenklientel: Erwachsene ≥ 19 Jahre
- Studientypen: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Review, Practice Guideline, Guideline, Review.

Publikationen wurden ausgeschlossen, wenn sie mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten. Durch Querverweise erwähnte inhaltlich relevante Beobachtungs- und nichtrandomisierte Studien wurden zusätzlich in die Analyse aufgenommen.

Die Suchstrategien in Pubmed basierten auf Kombination der o.g. Einschlusskriterien und folgenden Recherchebegriffen (MeSH):

Diagnostik

„hypothyroidism“[MeSH Terms] NOT „Thyroid Neoplasms“[Mesh] sowie
“subclinical hypothyroidism” NOT „Thyroid Neoplasms“[Mesh] jeweils einzeln kombiniert recherchiert mit:

AND „Ultrasonography“[Mesh]
AND „Laboratory Techniques and Procedures“[Mesh]
AND „Physical Examination“[Mesh]
AND “Thyroid Function Tests“[Mesh]
AND “Diagnostic Imaging“[Mesh]
AND „diagnostic process“[Mesh]
AND “Diagnostic Techniques, Endocrine“[Mesh]
AND “laboratory tests“[Mesh]
AND „Diagnosis, Differential“[Mesh]
AND „Palpation“[Mesh]

Therapie

„Hypothyroidism/diet therapy“[Mesh] OR „Hypothyroidism/drug therapy“[Mesh] OR „Hypothyroidism/economics“[Mesh] OR „Hypothyroidism/prevention and control“[Mesh] OR „Hypothyroidism/therapy“[Mesh] NOT „Thyroid Neoplasms“[Mesh] sowie
“subclinical hypothyroidism” NOT „Thyroid Neoplasms“[Mesh] jeweils kombiniert und einzeln recherchiert mit:

AND „Therapeutics/adverse effects“[Mesh]
AND „Therapeutics/complications“[Mesh]
AND „Therapeutics/contraindications“[Mesh]
AND „Therapeutics/methods“[Mesh]
AND „Therapeutics/prevention and control“[Mesh]

Die Recherche in der Cochrane Library erfolgte mit dem Stichwort “Thyroid” in Title, Abstract or Keywords.

Die Empfehlungen dieser Leitlinie basieren auf den durch die Recherche gefundenen und analysierten Leitlinien und Studien sowie dem darauf aufbauenden Konsens der Autoren, Experten (Paten) der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM und den Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften. In einigen Empfehlungen wird in der vorliegenden Leitlinie von den Empfehlungen anderer Leitlinien oder Schlussfolgerungen aus Studien abgewichen, da diese aus Sicht des Autoren- und Patenteams für das hausärztliche Setting so nicht übernommen werden konnten. Mitunter lagen keine Studien, teils keine verwendbaren Erhebungen für den Bereich der Primärversorgung vor. Da es dem hausärztlichen Expertenkreis jedoch wichtig war, handlungsleitende Empfehlungen anzubieten, entschieden sie sich konsentiertere Expertenempfehlungen mit unterschiedlichen Empfehlungsstärken (vgl. Tab. 4) abzugeben.

Tabelle 4:
Empfehlungsstärken

Empfehlungsstärke	Formulierung
Starke Empfehlung	„soll“
Empfehlung	„sollte“
Empfehlung offen	„kann“

4.4 Konsensprozess

Im Januar 2015 wurden jeweils die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin um eine Teilnahme am Konsensprozess angefragt. Beide Fachgesellschaften stimmten einer Teilnahme zu und benannten folgende Mandatsträger:

- PD Dr. Joachim Feldkamp/Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
- Dr. Wolfgang Drossard/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Dr. Alexander Iwen/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Die beiden Vertreter der DGIM vertraten ihre Fachgesellschaft mit einer Stimme. Im März 2015 wurde der Konsensprozess in Form eines schriftlichen Delphi-Verfahrens gestartet und in allen Verfahrensrunden per Email-Kommunikation durchgeführt (ohne Anonymisierung). Den Mandatsträgern wurden die Langversion der Leitlinie und die daraus extrahierten 22 Empfehlungen zur Verfügung gestellt. Das Einholen der Rückmeldungen erfolgte über ein strukturiertes Formblatt. Das Delphiverfahren, an dem sich drei Mandatsträger (s.o.) und zwei Autorinnen (Jeannine Schübel, Antje Bergmann) beteiligten, fokussierte auf die Konsentierung der Empfehlungen. Jede Runde wurde von einer der Autorinnen (Karen Voigt), die nicht am Bewertungsprozess beteiligt war, zusammengefasst und der Delphigruppe gespiegelt.

Tabelle 5:
Ablauf und Ergebnisse des Delphiverfahrens

Delphi-verfahren	Konsentierete Empfehlungen	Nichtkonsentierete Empfehlungen	Überarbeitung durch Autoren
1. Runde	16	6	evidenzbasierte Korrekturen bei 2 Empfehlungen begründetes Beibehalten von 4 Empfehlungen
2. Runde	5	1	begründetes Beibehalten der nicht einstimmig konsentierten Empfehlung
3. Runde	0	1	begründetes Beibehalten der nicht einstimmig konsentierten Empfehlung
Final	21	1	Erstellung der Finalversion mit Beschreibung des Konsensprozesses

Der Konsensprozess endete im September 2015 mit 21 Empfehlungen, die durch beide Fachgesellschaften konsentiert wurden. Eine Empfehlung wurde nur durch die DGIM konsentiert, die DGE stimmte der Empfehlung zu, forderte jedoch eine Ergänzung:

DEGAM-Empfehlung 2.7:

Bei latenter Hypothyreose kann einmalig eine Bestimmung der TPO-Antikörper durchgeführt werden, um den Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis, die mit einem leicht erhöhten Risiko einer manifesten Hypothyreose einhergeht, welche behandlungsbedürftig wäre, zu klären.

DGE-Sondervotum - Ergänzung zur Empfehlung 2.7:

Bei persistierender latenter Hypothyreose kann bei negativen TPO-AK eine einmalige Bestimmung der TG-AK zum Nachweis einer Autoimmunerkrankung erfolgen.

Der überarbeitete Leitlinienentwurf mit den konsentierten Empfehlungen wurde allen Mandatsträgern und Paten zur Information zugesandt. Darüber hinaus wurde die Leitlinie fachinhaltlich von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN, vertreten durch Prof. Dr. (NL) Dr. med. Frederik Verburg, Marburg) begutachtet und wird ohne Einschränkung durch die DGN unterstützt.

4.5 Praxistest und Patientenbeteiligung

Der Praxistest wird unter Einbezug von Hausärzten und Patienten 2017-2018 in Kooperation mit Lehrpraxen der LMU München (Koordination: Jörg Schelling) durchgeführt.

4.6 Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der vorliegenden Leitlinie wurde mit Mitteln des Bereichs Allgemeinmedizin/MK3 der TU Dresden und der DEGAM unterstützt. Dabei erfolgte keine inhaltliche Einflussnahme durch die unterstützenden Institutionen. Die Arbeit der Autorinnen und Autoren an der Leitlinie fand überwiegend auf ehrenamtlicher Basis statt, sie erhielten für ihre Leitlinienarbeit keine Vergütungen oder sonstige Zuwendungen.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Zu Beginn der Leitlinienarbeit wurden von allen an der Leitlinie beteiligten Autorinnen und Autoren mit Hilfe des AWMF-Formblattes die Interessenkonflikterklärungen eingeholt (s. Website www.degam.de und www.awmf.de). Die Bewertung der Angaben erfolgten in der Selbsteinschätzung durch die Autoren und Mandatsträger. Die Erklärungen, dass keine Befangenheiten der Beteiligten vorliegen, die zur Beeinflussung des Leitlinieninhaltes oder zur Enthaltung bei der Abstimmung geführt hätten, sind dem Anhang zu entnehmen.

4.7 Danksagung

Für die Unterstützung bei der Recherche und Auswertung der Literatur danken wir: Henna Riemenschneider, Uta Katharina Schmidt-Göhrich, Katharina Gerlach, Jan Liebnitzky und Robert Sadowsky. Für die kritische und konstruktive Begleitung der Leitlinienerstellung danken wir unseren Paten Michael Becker, Norbert Donner-Banzhoff, Günther Egidi, Markus Gulich, Detmar Jobst, Armin Mainz und Til Uebel. Anne Barzel und Cathleen Muche-Borowski danken wir für die prozessbegleitende beratende Unterstützung bei der Leitlinienerstellung. Jana Isfort sowie Ansgar Jonietz und seinem Team von www.washabich.de danken wir für die Unterstützung bei der Entwicklung der Patientenversion.

4.8 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Formal ist die Aktualisierung der Leitlinie bis zum Jahr 2020 vorgesehen. Die Autoren der vorliegenden Leitlinie beobachten regelmäßig die zum Leitlinienthema neu erscheinenden klinischen Studien. Die DEGAM behält sich vor, vor Ablauf der angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

Literaturverzeichnis

- 1.** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose. Edited by Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Registernr. 027/017. 2009.
- 2.** De GL, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 2543-2565.
- 3.** Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B: 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014, 3: 76-94.
- 4.** Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E et al.: Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2). Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 2003, 42: 109-115.
- 5.** Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R: Indirect reference intervals of plasma and serum thyrotropin (TSH) concentrations from intra-laboratory data bases from several German and Italian medical centres. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49: 659-664.
- 6.** Faust M, Krone W: [Incidental finding: elevated TSH level]. *Internist (Berl)* 2014, 55: 1149-1156.
- 7.** Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L et al.: New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005, 51: 1480-1486.
- 8.** Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ: Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1224-1230.
- 9.** Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al.: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 489-499.
- 10.** Rink T: Das basale TSH - Grundlagen und aktuelle Interpretation, basierend auf neuen epidemiologischen Daten. *Nuklearmediziner* 2009, 2009; 32(3):199-205..
- 11.** Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I et al.: Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 633-637.
- 12.** Brabant G: [Clinical relevance of new normative data for TSH]. *MMW Fortschr Med* 2010, 152: 37-39.

13.

Zöphel K, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Doge H, Kotzerke J: [Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone]. *Nuklearmedizin* 2005, 44: 56-61.

14.

Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E: Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004, 3: 199-210.

15.

Vasiliadis T, Anagnostis P, Nalmpantidis G, Soufleris K, Patsiaoura K, Grammatikos N et al.: Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Ann Acad Med Singapore* 2011, 40: 394-400.

16.

Weetman AP: Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61: 405-413.

17.

Barbesino G: Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010, 20: 763-770.

18.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379: 721-728.

19.

Sheu SY, Levin S, Schmid KW: [Therapy related alterations to the thyroid gland]. *Pathologe* 2006, 27: 13-18.

20.

WHO. Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Edited by de Benoist B, Andersson M, Takkouche B, Allen H. 2004. Geneva, WHO.

21.

Zimmermann MB: Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol* 2008, 22: 81-92.

22.

Schübel J, Voigt K, Gerlach K, Riemenschneider H, Voigt R, Bergmann A: Beratungsanlässe bei Neudiagnose „Schilddrüsenerkrankung“. *ZFA, Z Allg Med* 2012, 88: 422.

23.

Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedus L, Bjorner JB et al.: Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 501-510.

24.

Beckett G, MacKenzie F: Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem* 2007, 44: 203-208.

25.

Eastman CJ: Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology* 2012, 44: 153-159.

26.

Surks MI, Hollowell JG: Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4575-4582.

27.

Bieglmayer C, Buchinger W, Fodinger M, Muller MM, Sinha P, Vogl M et al.: [Diagnostic laboratory guideline for assessment of functional disorders and diseases of the thyroid gland]. *Wien Klin Wochenschr* 2008, 120: 370-382.

28.

Samuels MH, Pillote K, Asher D, Nelson JC: Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5710-5716.

29.

Beyer HK, Schulze B: [Heparin and thyroid hormones--in vivo studies of the causes of the increase in thyroid hormone serum concentrations after heparin administration]. *Nuklearmedizin* 1982, 21: 242-248.

30.

Brabant G: [Pulsatile and circadian TSH secretion. Clinical relevance?]. *Internist (Berl)* 1998, 39: 619-622.

31.

Henzen C, Kraenzlin M, Meier C: [Laboratory investigation of endocrine function - interpretation of results and pitfalls]. *Ther Umsch* 2013, 70: 481-489.

32.

Heufelder A, Wiersinga W: Störungen der Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron. *Deutsches Ärzteblatt* 1999, 13: A853-A860.

33.

Kahaly G, Dietlein M, Gärtner R, Mann K, Dralle H: Amiodaron und Schilddrüsendysfunktion. *Dtsch Arztebl* 2007.

34.

Melchert H, Thierfelder W: Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2003.

35.

Melchert H, Görsch B, Thierfelder W: Gebrauch von Schilddrüsentherapeutika und Schilddrüsenhormon-Status. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2005.

36.

Ziegler R, Schwabe U: Schilddrüsentherapeutika. *Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare 2014*, 981-990.

37.

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die 50 häufigsten ICD-10-Schlüsselnummern nach Fachgruppen. *Basis: aus dem ADT-Panel des Zentralinstituts Jahr 2012*. Berlin: 2013.

38.

Voigt K, Gerlach G, Riemenschneider H, Voigt R, Bergmann A: Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. *Ergebnisse der SESAM-4*. *ZFA, Z Allg Med* 2011, 2011; 87 (3).

39.

Baskin HJC, Committee Members Rhoda H. Cobin, Daniel S. Duick, Hossein Gharib, Richard B. Guttler, Michael M. Kaplan et al.: Medical Guidelines for Clinical practice for the elevation and treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *ENDOCRINE PRACTICE Vol 8 No 6 November/December 2002* 2006, 457-469.

40.

Block B: *Innere Medizin - Leitlinien 2007/2008*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.

41.

Mann K: Praxisbezogene Schilddrüsendiagnostik: Klinische Befunde. *Med Welt* 2001, 52: 13-23.

42.

Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR: Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008, 66: 134-142.

43.

Toward Optimized Practice Guideline Working Group. Clinical Practice Guideline: Investigation and Management of Primary Thyroid Dysfunction. 2005. Kanada, Toward Optimized Practice.

44.

Vaidya B, Pearce SH: Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008, 337: a801.

45.

Zulewski H: Hypothyreose. *Ther Umsch* 2011, 68: 315-320.

46.

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius E, Boer A, Burgers J, Bouma M et al.: NHG-Standaard Schilddklierandoeningen (tweede herziening). *Huisarts & Wetenschap* 2013, 56: 2-22.

47.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al.: Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012, 1-207.

48.

Beastall GH, Beckett GK, Franklyn J, Fraser WD, Hickey J, John R et al.: UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 24-37,56. 2006. Great Britain, The Association for Clinical Biochemistry; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation.

49.

Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al.: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010, 304: 1365-1374.

50.

Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kearney PM, Gussekloo J et al.: Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid* 2014, 24: 208-214.

51.

Khandelwal D, Tandon N: Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 2012, 72: 17-33.

52.

Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI: Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007, 167: 1533-1538.

53.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004, 291: 228-238.

54.

Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR et al.: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012, 126: 1040-1049.

55.

Akhoundi FH, Ghorbani A, Soltani A, Meysamie A: Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* 2011, 77: 349-354.

56.

Fatourechi V: Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009, 84: 65-71.

57.

Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000, 132: 270-278.

58.

Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M et al.: Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3365-3370.

59.

Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R: Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008, 125: 41-48.

60.

Köhrle J, Brabant G: Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone. *Der Internist* 2010, 51: 559-567.

61.

Fink H, Hintze G: Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie. *Medizinische Klinik* 2010, 105: 485-493.

62.

Zöphel K, Gruning T, Roggenbuck D, Wunderlich G, Kotzerke J: On specificity of 2nd generation TSH receptor autoantibody measurements. *Clin Lab* 2008, 54: 243-249.

63.

Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM et al.: Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010, 123: 183-189.

64.

Nagele W, Nagele J: Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsensonographie. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009, 2: 7-14.

65.

Hintze G, Derwahl M: Hypothyreose Von der latenten Funktionsstörung zum Koma. [Hypothyreodism. From the latent functional disorder up to coma]. *Internist (Berl)* 2010, 51: 570-573.

66.

Herrmann R: Wann die Schilddüse eine Therapie braucht. *MMW Fortschr Med Sonderheft* 2012, 3: 60-63.

67.

Pearce S, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S et al.: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European thyroid journal* 2013, 2: 215-228.

68.

Helfand M, Redfern CC: Clinical Guideline, Part 1. Screening for Thyroid Disease. *Ann Intern Med* 1998, 129: 141-143.

69.

Helfand M, Redfern CC: Clinical Guideline, Part 2. Screening for Thyroid Disease: An Update. *Ann Intern Med* 1998, 129: 144-158.

70.

Pham CB, Shaughnessy AF: Should we treat subclinical hypothyroidism? *BMJ* 2008, 337: a834.

71.

Mainenti MR, Vigario PS, Teixeira PF, Maia MD, Oliveira FP, Vaisman M: Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009, 32: 470-473.

72.

Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR et al.: TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4860-4866.

73.

Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU: The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, 92: 1715-1723.

74.

Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA et al.: Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Hormone and metabolic research* 2008, 40: 50-55.

75.

Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN: Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism.. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2007 Issue 3* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD0034; 1919; 2007.

76.

Donner-Banzhoff N, Popert U, Altiner A. *Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention*. Auflage 4.2. 2007.

77.

Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008, 29: 76-131.

78.

Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A: Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010, 170: 1996-2003.

79.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J: Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Annals of internal medicine* 2005, 142: 412-424.

80.

Grozinsky GS, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L: Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials (Brief record). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006, 91: 2592-2599.

81.

Joffe RT, Sawka AM, Marriott MJ, MacQueen GM, Gernstein HC: Does substitution of T4 with T3 plus T4 for T4 replacement improve depressive symptoms in patients with hypothyroidism? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004, 1032: 287-288.

82.

Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF: Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2005, 11: 223-233.

83.

Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM: Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodo-thyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, 90: 805-812.

84.

Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T et al.: Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clinical endocrinology* 2004, 60: 750-757.

85.

Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr.: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999, 340: 424-429.

86.

Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V et al.: Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3466-3474.

87.

Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al.: Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, 90: 2666-2674.

88.

Gärtner R: Selen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. *Der Nuklearmediziner* 2013, 36: 241-245.

89.

Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, Catterick J, Galassini R, Hall E et al.: Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr* 2008, 87: 370-378.

90.

van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H: Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 6: CD010223.

91.

Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A: The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Archives of internal medicine* 2005, 165: 1714-1720.

92.

Mistry D, Atkin S, Atkinson H, Gunasekaran S, Sylvester D, Rigby AS et al.: Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011, 74: 384-387.

93.

Sukumar R, Agarwal A, Gupta S, Mishra A, Agarwal G, Verma AK et al.: Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World J Surg* 2010, 34: 527-531.

94.

Somwaru LL, Arnold AM, Cappola AR: Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011, 66: 809-814.

95.

Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS et al.: A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3623-3632.

96.

Gärtner R, Reincke M: Substitution von Schilddrüsenhormonen. *Der Internist* 2008, 49: 538-544.

97.

Pecina J, Garrison GM, Bernard M: Levothyroxine Dosage is Associated with Stability of TSH Values. *The American Journal of Medicine* 2013.

98.

Viniol A: Querschnitterhebung zur Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Philipps-Universität Marburg; 2012 (Dissertationsschrift).

99.

Viniol A, Bosner S, Baum E, Donner-Banzhoff N: Forgotten drugs: long-term prescriptions of thyroid hormones - a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2013, 6: 329-334.

100.

Kowalska I, Borawski J, Nikolajuk A, Budlewski T, Otziomek E, Gorska M et al.: Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine* 2011, 40: 95-101.

101.

Spitzweg C, Reincke M: Schilddrüse und Blutdruck. [Thyroid diseases and hypertension]. *Internist (Berl)* 2010, 51: 603-8, 610.

102.

Streeten DH, Anderson GH, Jr., Howland T, Chiang R, Smulyan H: Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988, 11: 78-83.

103.

Völzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Baumeister SE, Schipf S, Alte D et al.: Prevalence Trends in Lifestyle-Related Risk Factors. Two Cross-Sectional Analyses With a Total of 8728 Participants From the Study of Health in Pomerania From 1997 to 2001 and 2008 to 2012. *Dtsch Arztebl* 2015, 112: 185-192.

104.

Rotondi M, Magri F, Chiovato L: Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 344-346.

105.

Santini F, Pinchera A, Marsili ACG, Castagna MG, Valeriano R, Gianetti M et al.: Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 124-127.