

# Schilddrüse

---

## Datenbasierte Qualitätszirkel für Hausärzte 4/2015

Hausarztzentrierte Versorgung in Baden-Württemberg

AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung  
und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen



# agenda

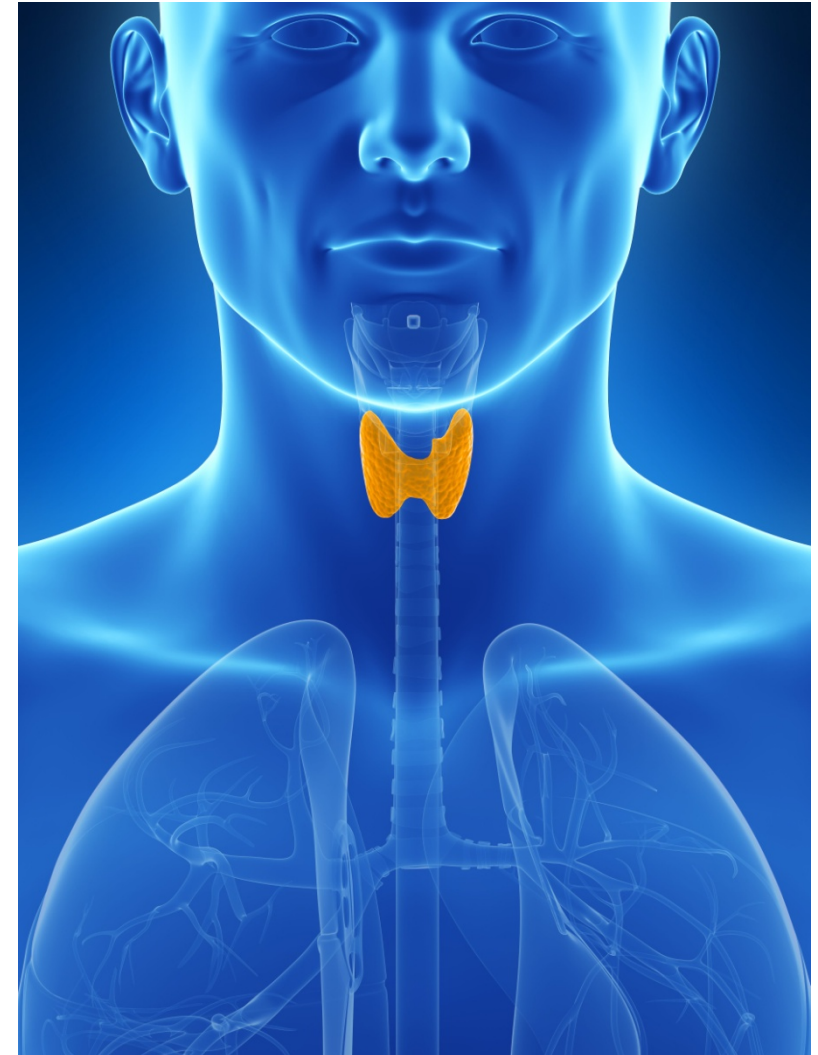
---

agenda

BEGRÜßUNG, TOP	FOLIE 1 - 2
THEMENSCHWERPUNKTE	FOLIE 3
STELLENWERT VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN	FOLIE 4 - 5
JODVERSORGUNG UND STRUMA	FOLIE 6 - 10
HYPOTHYREOSE VS. HYPERTHYREOSE	FOLIE 11
DIAGNOSTIK UND LABOR (TSH)	FOLIE 12 - 17
MEDIKAMENTÖSE THERAPIE (LEVOTHYROXIN)	FOLIE 18 - 23
PROBLEMATISCHE PATIENTENGRUPPEN: SCHWANGERE, ÄLTERE	FOLIE 24 - 25
FAZIT ZU SCHILDDRÜSE	FOLIE 26
RESÜMEE, BLITZLICHT, BEWERTUNGSBÖGEN	FOLIE 27 - 28

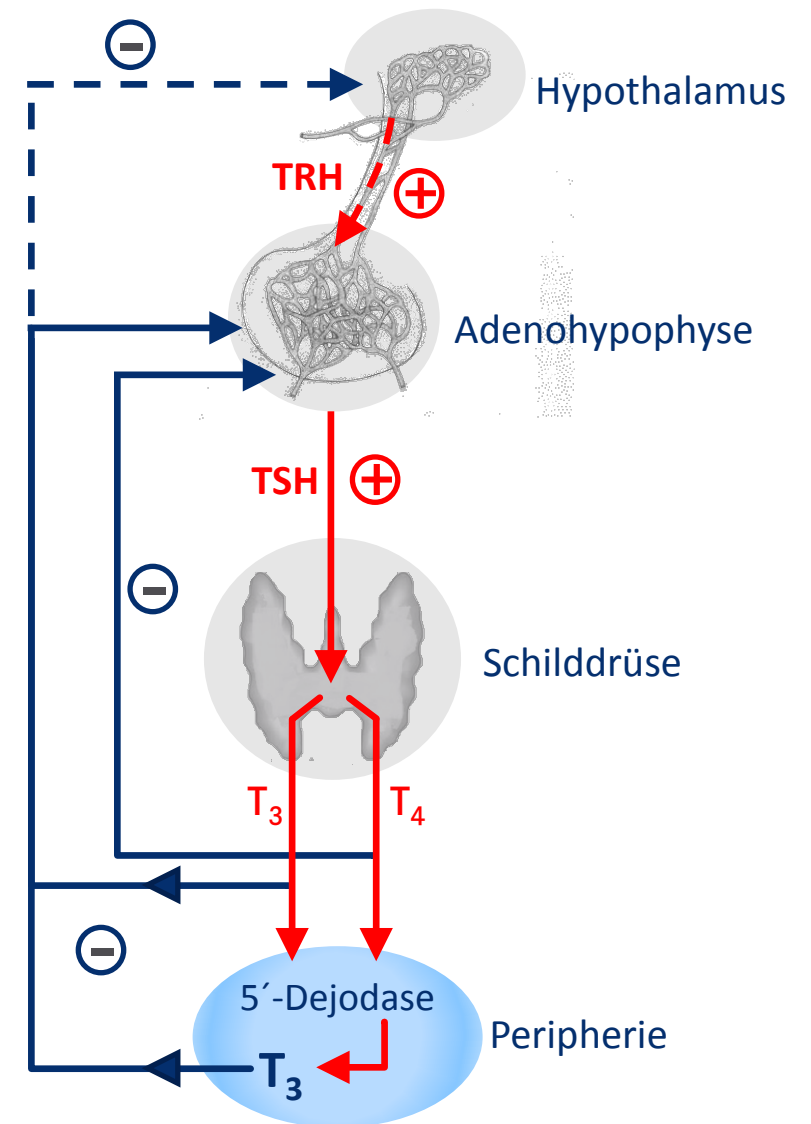
# Themenschwerpunkte

- Nicht-medikamentöse Prophylaxe (Jodversorgung)
- Unscharfe Referenzbereiche
- Angemessene Versorgung mit Levothyroxin
- Austausch von Levothyroxin-Präparaten
- Problematische Patientengruppen: Ältere, Schwangere/ Stillende

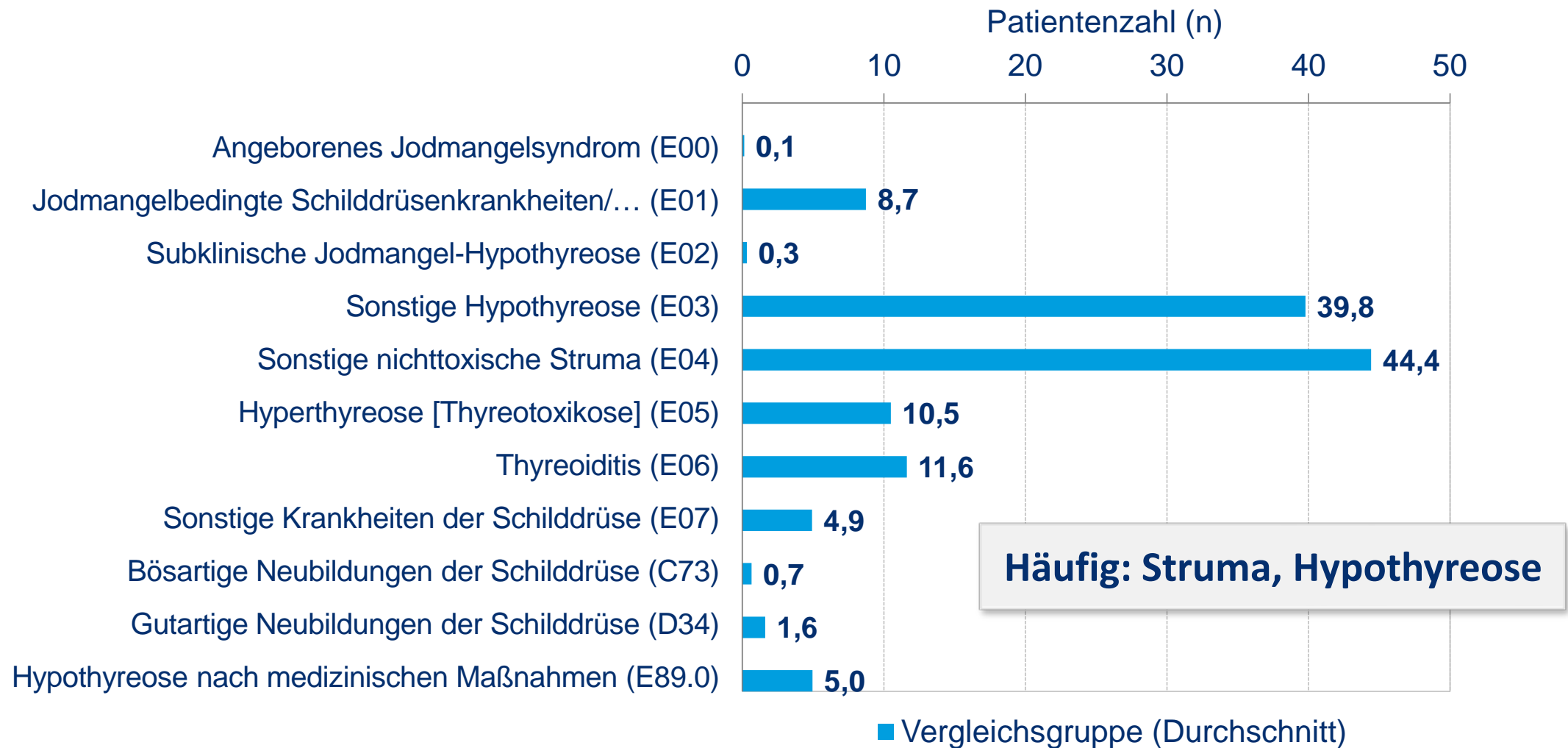


# Prävalenz

- Tastbare Struma geschätzt 10 % (RKI 2005)
- Bislang unbekannte Struma aufgrund Überschreitung Volumengrenzwerte: 31 % (KORA), 35,7 % (SHIP) (Meisinger 2012)
- Hyperthyreose 1,2 % (0,5 % manifest, 0,7 % subklinisch) (Rugge 2014)
- Hypothyreose 4,9 % (0,3 % manifest, 4,6 % subklinisch) (Rugge 2014)
- Inzidenz: Schilddrüsenkarzinome 11 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Schopohl 2011)
- Hashimoto-typische Autoantikörper gegen TPO / Tg bei bis zu 10 % der Bevölkerung, 2-4 % davon entwickeln pro Jahr eine Hypothyreose (Schopohl 2011)
- 70-80 % der Deutschen zeigen Abweichungen von Norm-Ref.-Werten im Labor oder im Ultraschall (SHIP, KORA)  
→ nur selten von klinischer Relevanz



# Patienten (n) mit Schilddrüsenerkrankungen in der Hausarztpraxis (Q1 + Q2/2014)



Wie schätzen Sie den Anteil von Jodmangelerkrankungen ein?

# Jod: Versorgung

- Jodmangel ist die wichtigste Ursache für die Entstehung von Struma und Schilddrüsenknoten.
- In Deutschland ist die Jodversorgung „nur gerade noch ausreichend“ (Thamm et al. 2007).
- **Bei ca. 30 % der Deutschen ist die Jodzufuhr unzureichend (BMEL 2014).**

## **WHO-Kriterien** einer ausreichenden Jodversorgung:

- ✓ mediane Jodausscheidung der Bevölkerung zwischen 100 – 200 µg Jod/l Urin
- ✓ < 50 % der Bevölkerung Jodausscheidung unter 100 µg Jod/l Urin
- ✓ max. 20 % der Bevölkerung Jodurie von unter 20 µg Jod/l Urin

# Jod: Bedarf

## Risikogruppen für Jodmangel

- Schwangere/ Stillende,
- Säuglinge, Kinder und Jugendliche
- Vegetarier, Veganer
- Raucher

## Risikogruppe für Jodübersversorgung

- Verwender von Algen- und Seetang-Produkten

**Wie detektieren Sie  
den Jodstatus Ihrer Patienten?**

## Schätzwerte (DGE 2015):

Alter	Jodbedarf (µg/Tag)
0 - 4 Monate	40
4 - 12 Monate	80
1 – 4 Jahre	100
4 - 7 Jahre	120
7 - 10 Jahre	140
10 – 13 Jahre	180
13 – 19 Jahre	200
19 – 25 Jahre	200
25 – 51 Jahre	200
51 – 65 Jahre	180
über 65 Jahre	180
Schwangere	230
Stillende	260

# Jod: Ernährungsempfehlungen (BfR 2012)

- Bevorzugung von jodiertem Speisesalz
- täglich Milch bzw. Milchprodukte
- 1-2 x wöchentlich Seefisch

**Sofern alimentäre Zufuhr unzureichend, Substitution mit Jodid-Tabletten erwägen.**

**Empfehlungen zur Substitution (Fachinformation):**

Lebensabschnitt	Jodid ( $\mu\text{g}$ /Tag)
Säuglinge, Kinder	50-100
Jugendliche, Erwachsene	100-200
<b>Schwangere, Stillende</b>	<b>100-200</b>

**Welche Ernährungsempfehlungen geben Sie Ihren Patienten mit?**

**Wie begleiten Sie Vegetarier und Veganer?**



# Jodiertes Speisesalz ist kein Risiko

Jodzufuhr in Höhe des täglichen Bedarfs ist unbedenklich bei:

- Hypo- und Hyperthyreose
- Älteren Menschen
- Autoimmunthyreoiditis
- Morbus Basedow



**Was empfehlen Sie einem Patienten mit Hypertonie in Bezug auf salzarme Ernährung und Jodversorgung?**

# Struma

- Vergrößerung der Schilddrüse  
(Frauen > 18 ml, Männer > 25 ml)
- Prävalenz  
(SHIP-Studie, KORA-Studie: Meisinger 2012)
  - 10 bis 20 % (bei 25-34-Jährigen)
  - 37 bis 59 % (bei > 74-Jährigen)
- Vorkommend mit euthyreoter, hyper- oder hypothyreoter Stoffwechsellaage
- alimentärer Jodmangel ist Hauptursache  
(> 90 % aller Struma-diffusa-Fälle und 100 % aller Struma-nodosa-Fälle)
- Prävalenz rückläufig durch bessere Jodversorgung



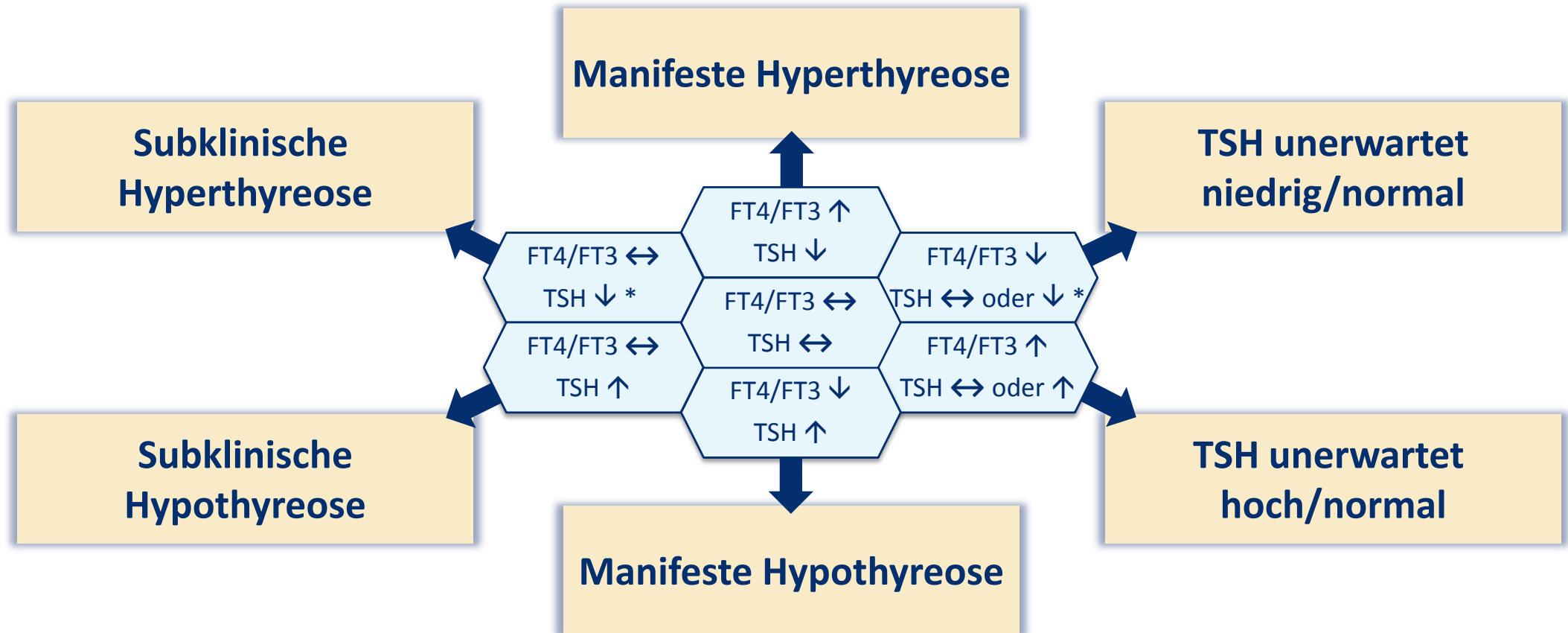
**Wie grenzen Sie Jodmangelstruma von Strumen anderer Genese ab?  
Welche Diagnostik hat sich bewährt?**

# Hypothyreose vs. Hyperthyreose

	Hypothyreose	Hyperthyreose
Ursache	Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto), OP, Radiojodtherapie, Medikation, u.a.	M. Basedow (50-60 %), Funktionelle Autonomie nach Jodmangel (30-40 %)
Symptomatik	Kälteintoleranz, Bradykardie, erniedrigter Grundumsatz, Gewichtszunahme, Antriebsschwäche	Wärmeintoleranz, Tachykardie, ungewollte Gewichtsabnahme, Hyperaktivität, emotionale Labilität, Schlafstörungen
Labor	<b>primär:</b> TSH erhöht <b>sekundär:</b> TSH, FT4/FT3 noch normal bis erniedrigt	TSH erniedrigt, FT4/FT3 ggf. erhöht
Therapie	Levothyroxin (ggf. + Liothyronin)	ggf. Thyreostatika (+ Levothyroxin), Radiojodtherapie, Operation
Prävalenz (Rugge 2014)	4,9 % (0,3 % manifest, 4,6 % subklinisch)	1,2 % (0,5 % manifest, 0,7 % subklinisch)

# Einstieg: Hormondiagnostik

Prinzipiell sind 6 verschiedene Konstellationen im peripheren Blut möglich:

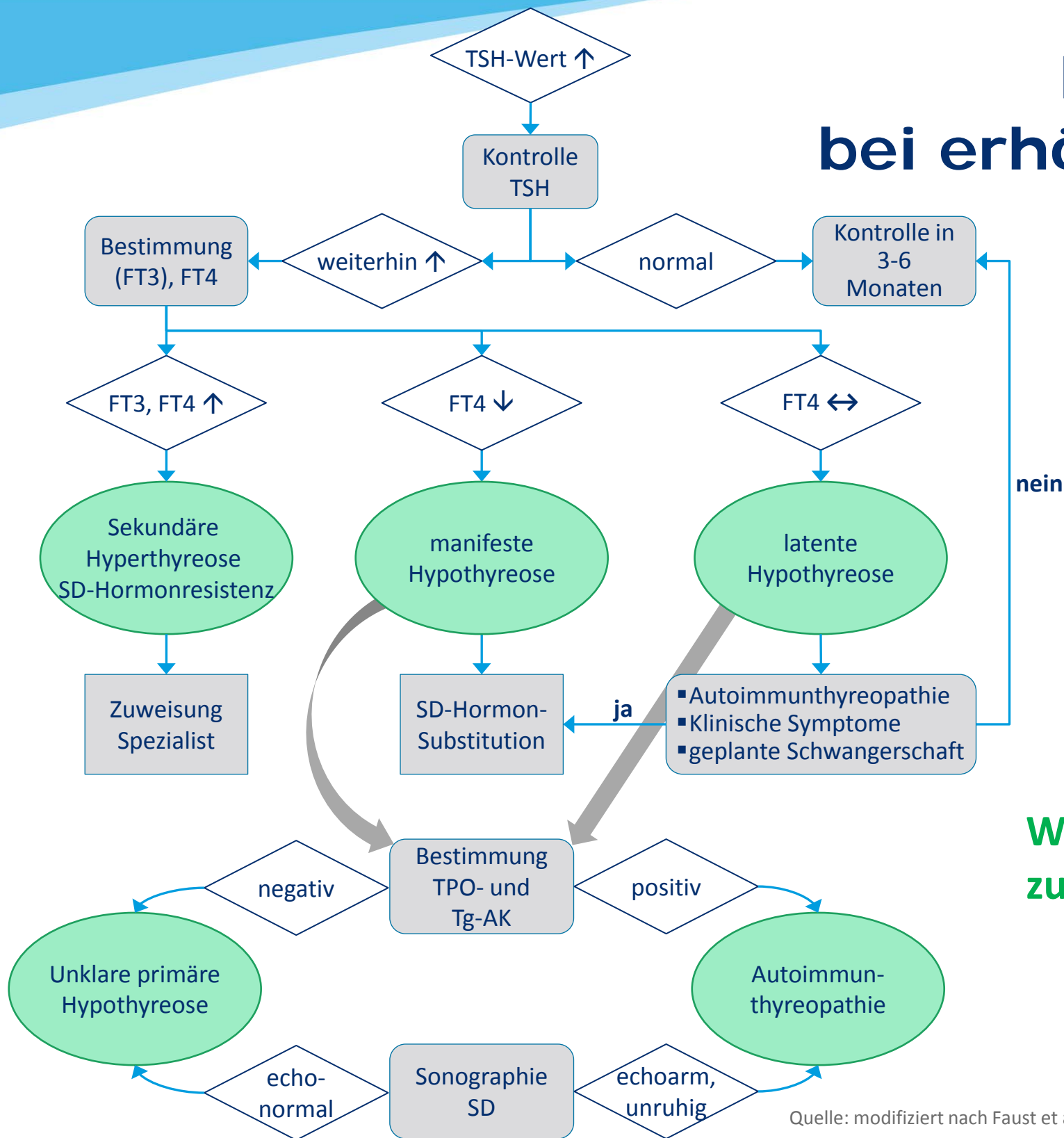


**Wie interpretieren Sie einseitig abweichende FT4/FT3-Laborwerte (d.h. ohne TSH-Abweichung)?**

\* TSH voll oder teilweise supprimiert (d.h. messbar, aber < unterer Grenzwert)

↑ oberhalb des Referenzbereichs; ↓ unterhalb des Referenzbereichs; ↔ innerhalb des Referenzbereichs

# Diagnostik bei erhöhtem TSH



**Wann überweisen Sie zum Endokrinologen?**

# Strittige Referenzbereiche

- Grenzwerte (TSH, FT3, FT4) populationsabhängig
  - TSH-Normbereich in der Literatur (NHANES III-Studie, USA):  
**0,4-4,0 mU/l (bzw. 0,4-4,5 mU/l)**
  - TSH-Normbereich in deutschen Kohortenstudien (SHIP, KORA):  
**0,2-2,2 mU/l bzw. 0,3-3,6 mU/l**

## Was ergibt sich daraus?

- Uneinheitliche Grenzwerte für TSH, FT3 und FT4 je nach Labor
- Referenzbereiche des Labors verwenden
- Laborwerte im Grenzbereich zurückhaltend interpretieren

# TSH-Kontrolle - Was ist zu beachten?

- Blutabnahme immer zur gleichen Zeit (morgens)
- Leicht erhöhte Werte können sich von selbst normalisieren
- Wenn TSH erhöht, dann FT4-Bestimmung durchführen
- Kontrollmessung nach 2-3 Monaten
- Beeinflussung durch zahlreiche externe Faktoren beachten (Medikamente, Ernährung)

# Einflüsse auf TSH-Wert

Einflussfaktor	Niedrigeres TSH	Höheres TSH
<b>Ethnie</b>	Bei schwarzen Menschen	Bei weißen Menschen
<b>Alter</b>	Bei Kranken (insb. in Jodmangelgebieten): Tendenz zum TSH-Abfall	Bei Gesunden mit normaler Jodversorgung
<b>Geschlecht</b>	Kein Einfluss	
<b>Tagesrhythmik</b>	10 – 16 Uhr Abfall auf ca. 50 % des Maximalwerts	Maximum zwischen 24 und 4 Uhr
<b>Schwere Erkrankung</b>	TSH fällt ab	Erholungsphase Anstieg TSH
<b>Ernährung</b>	Anorexie: Abfall des TSH	Anstieg bei Gewichtszunahme
<b>Komorbidity</b>	Depression: TSH fällt ab M. Cushing: TSH fällt ab	Glucocorticoid-Mangel (cave: Autoimmunthyreoiditis bei M. Addison)
<b>Medikamente</b>	Glucocorticoide	nach Metyrapon



# Arzneimittel beeinflussen die Schilddrüsenfunktion

## Lithium

50 % der Patienten entwickeln Struma bei Lithium-Therapie > 2 Jahre (bipolare Störungen) aufgrund Inhibierung sowohl der Hormonsynthese wie auch der Freisetzung von T4

## Amiodaron

5 – 15 % der Patienten entwickeln Hypothyreose, da eine tägliche Dosierung von 200 bis 600 mg zwischen 7 und 21 mg Jod abgibt (Jodexzess)

## Zytokine

Risiko zur Entwicklung einer Hypothyreose (bei bis zu 40 % der Patienten) und erhöhtes Risiko für Schilddrüsen-Autoimmunerkrankung bei Gabe von Interferonen, Interleukinen, koloniestimulierenden Faktoren

## Steroide

Östrogene erhöhen die TBG-Konzentration und damit den T4-Blutspiegel um 20-35 %, Androgene reduzieren die TBG-Synthese und damit den Blutspiegel an T4 und T3

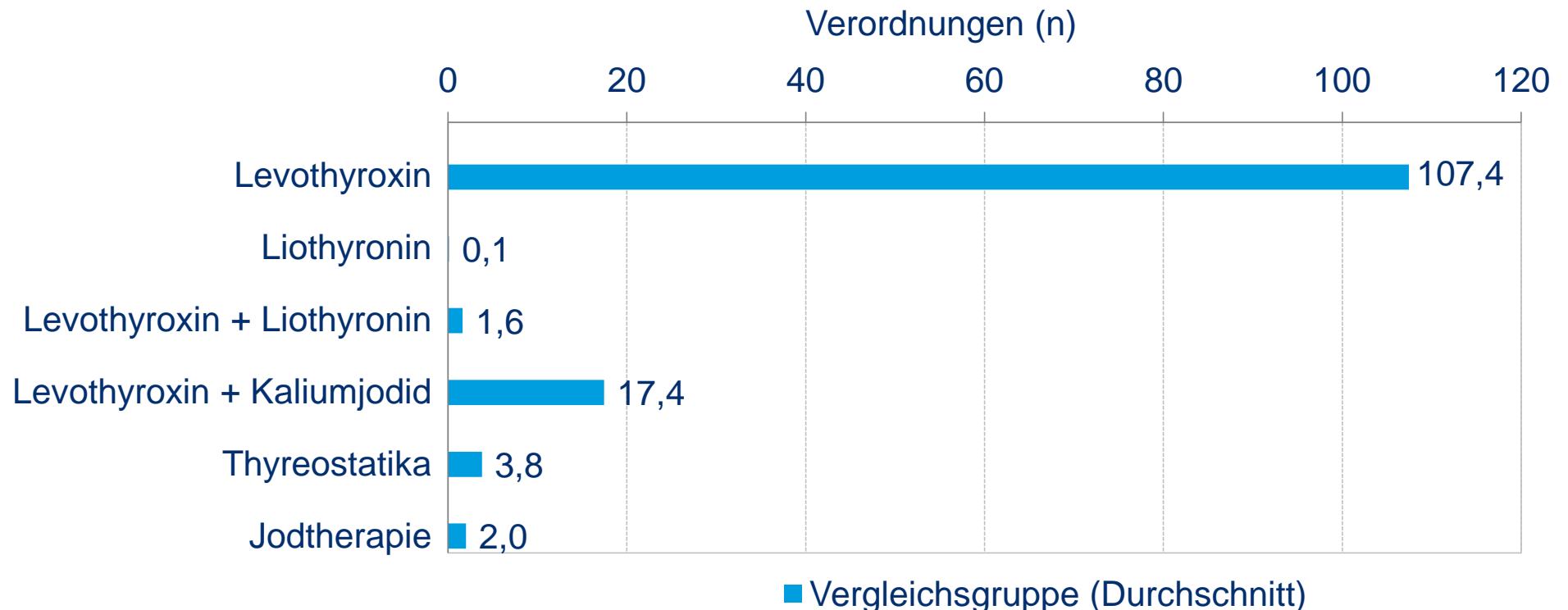
## Antiepileptika

Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital führen zu einer Senkung der T4- und FT4-Konzentration im Serum um 20-40 % aufgrund Aktivierung des hepatischen Cytochrom-P450 Systems mit Zunahme des T4-Metabolismus

## Rifampicin

Aktivierung von Cytochrom-P450 führt zu (um ca. 20 %) gesteigerter T4-Metabolisierung in der Leber; hypothyreote Patienten müssen ggf. ihre Levothyroxin-Dosis um bis zu 100 % steigern, um euthyreot zu bleiben

# Verordnung (n) von Schilddrüsentherapeutika (Q1 + Q2/2014)



## Levothyroxin:

- höchste Verordnungshäufigkeit in Bezug auf alle Schilddrüsentherapeutika
- gehört bzgl. Verordnungshäufigkeit zu den „Top Ten“-Arzneistoffen in Deutschland

**Bei welchen Patienten erwägen Sie eine Therapie mit Liothyronin?**

# Indikation zur Levothyroxin-Gabe?

- **Substitution empfohlen** (Faust et al. 2014; Pearce et al. 2013):
  - Bei erhöhtem Serum-TSH > 10 mU/l und
    - Alter < 65-70 Jahre
    - Alter > 80-85 Jahre und kardiovaskulären Risikofaktoren
  - Bei erhöhtem Serum-TSH < 10 mU/l und
    - Symptomatik (Klinik, Labor) einer Hypothyreose
    - Geplante Schwangerschaft
    - Hinweise auf Autoimmunthyreoiditis (AK, Sonographie)
- **Zunächst nicht empfohlen:**
  - Bei erhöhtem Serum-TSH < 10 mU/l und Alter > 80-85 Jahre („Wait-and-See“-Strategie)

**Ab welchem TSH-Wert erwägen Sie eine Substitution mit Levothyroxin?**

# Levothyroxin

- **Indikationen laut Fachinformationen:** Hypothyreose, euthyreote Struma, Hyperthyreose in Kombination mit Thyreostatika, Suppressionstherapie bei Schilddrüsenkarzinom
- **Einnahme:** nüchtern morgens oder zur Nacht; aber stets zur gleichen Zeit (!)
- **Wechselwirkungen** mit Nahrungsmitteln und Arzneimitteln beachten (z.B. Soja, Calcium-haltiges, Östrogene)
- **Dosierung:** individuell anhand TSH-Wert und Wohlbefinden, einschleichend
- Besonders vorsichtige **Dosiseinstellung** bei:
  - älteren Patienten
  - Patienten mit koronarer Herzerkrankung
  - Patienten mit schwerer oder lang bestehender Schilddrüsenunterfunktion
  - Patienten mit einem Risiko für psychotische Störungen

**Wann erwägen Sie eine Einnahme zur Nacht?**

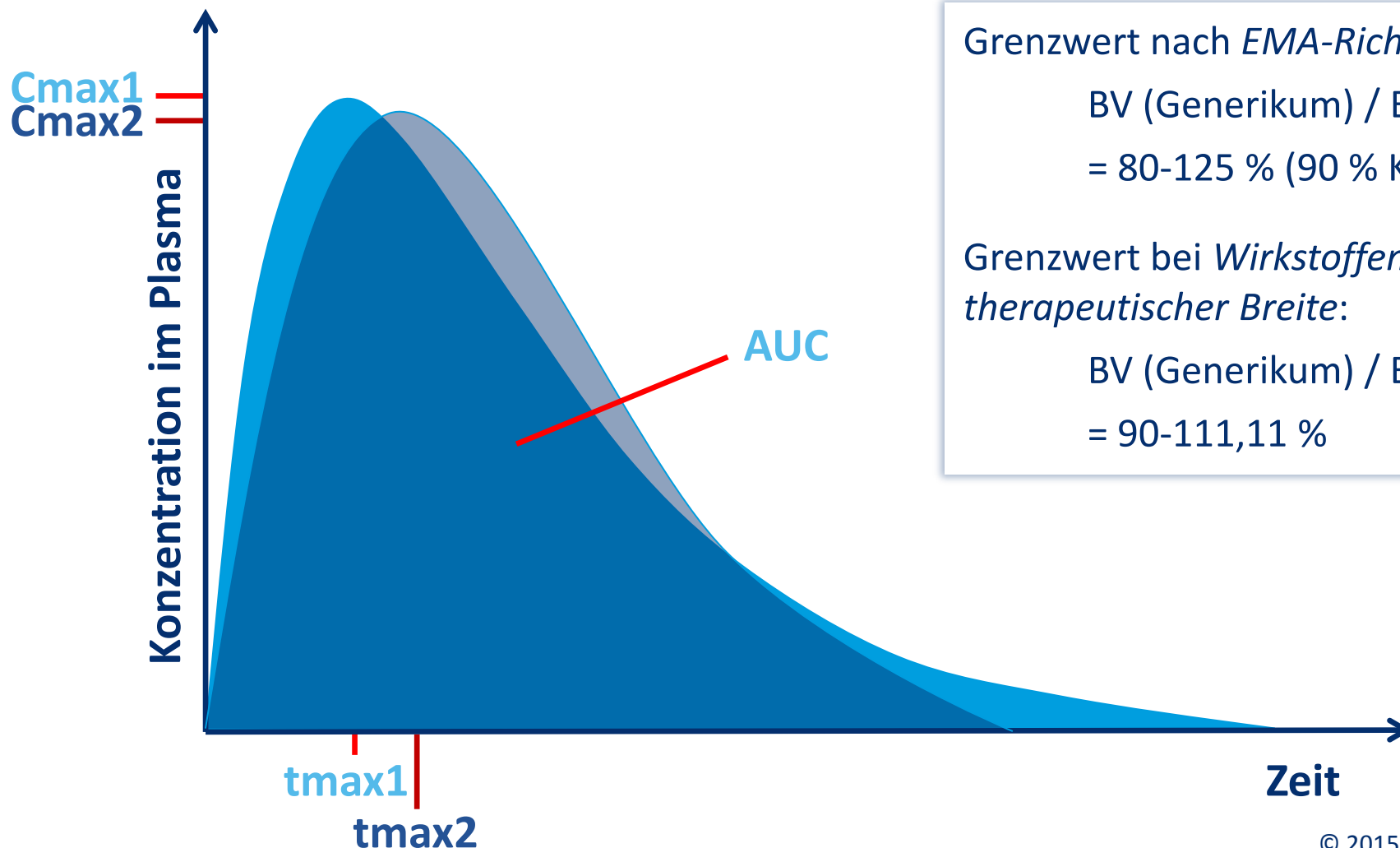
# Levothyroxin: geringe therapeutische Breite

- **TSH-Kontrollen notwendig:**
  - Regelmäßig (1x jährlich) unter Dauertherapie (bei Hypothyreose)
  - 4-8 Wochen nach:
    - Dosisänderung
    - Beginn/Ende der Therapie mit interagierender Medikation
    - Wechsel des Levothyroxin-Präparates
  - Bei TSH-Schwankungen auch Adhärenz hinterfragen
- **TSH-Zielwerte** richten sich nach Alter, Erkrankung, ggf. bestehender Schwangerschaft, Labor

**Welche Zielwerte sind Ihrer Erfahrung nach geeignet?**

# Bioverfügbarkeit (BV)

- Beurteilung anhand von AUC, C<sub>max</sub>, (t<sub>max</sub>)
- Bioäquivalenz: Präparate mit gleicher BV - Bioäquivalenz relevant für Generika-Zulassung



Grenzwert nach *EMA-Richtlinie*:

$$\frac{BV(\text{Generikum})}{BV(\text{Original})} = 80-125 \% (90 \% \text{ KI})$$

Grenzwert bei *Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite*:

$$\frac{BV(\text{Generikum})}{BV(\text{Original})} = 90-111,11 \%$$

# Wechsel des Levothyroxin-Präparates

- Betraf jeden 5. Levothyroxin-Patienten (Q1+Q2/2014)
- Neuer Levothyroxin-Rabattvertrag ab Q2/2014
- Präparatewechsel abwägen mit Blick auf: Schilddrüsen-Erkrankung, Komorbidität (z.B. KHK) und Schwangerschaft
- TSH-Kontrolle erforderlich bei Präparateumstellung

	Vergleichsgruppe
Patienten mit Levothyroxin	64,7
Anteil Pat. mit Präparaten unterschiedlicher Hersteller	21,8%

## Praxistipp:

- Jährliches Monitoring ggf. mit anstehendem Tranchenwechsel harmonisieren

**Welche Erfahrungen haben Sie beim Präparateaustausch gemacht?**

**Worauf achten Sie? Wann wechseln Sie, wann nicht?**

# Zielgruppe: Schwangere

- **Jod-Mangel verhindern**
  - Gefahr der Entwicklungsstörungen beim Kind
  - Erhöhter Bedarf (DGE): Schwangere/Stillende 230 bzw. 260 µg/Tag
  - Jod-Supplementierung empfohlen (BfR 2012)
- **Niedrigere TSH-Referenzwerte beachten; früher handeln**
  - hCG hat schwache TSH-Rezeptor-stimulierende Wirkung
  - Anstieg von T4, T3, Suppression von TSH
  - Erhöhte Rate von Fehlgeburten bei TSH 2,5-5,0 mU/l im ersten Trimenon (im Vergleich zu TSH <2,5 mU/l) (Negro et al. 2010)
  - Kinderwunsch: Levothyroxin-Therapie bei TSH > 2,5 mU/l zu erwägen
- **Hypothyreose-Therapie** in der Schwangerschaft:
  - ggf. Änderung der Levothyroxin-Dosis erforderlich
  - Regelmäßige TSH-Kontrolle (1. Hälfte alle 4 Wochen) (AAACE/ATA-Leitlinie)
  - Austausch von Levothyroxin-Präparaten wird kritisch gesehen



**Wie gehen Sie bei Schwangeren mit Hashimoto vor?**



# Zielgruppe: Ältere

- **Höhere TSH-Grenzwerte**

- NHANES III: > 80-Jährige oberer TSH-Grenzwert 7,5 mU/l
- Leiden-85+: > 85-Jährige oberer TSH-Grenzwert 10,0 mU/l

- **Wann behandeln?**

- Subklinische Hyperthyreose (erhöhte Mortalität)
- „Wait-and-See“-Strategie bei > 80-85-Jährigen und subklinischer Hypothyreose (TSH < 10 mU/l sowie FT4 nur leicht erniedrigt) (verminderte Mortalität; Leiden-85+-Studie)

- **Levothyroxin-Bedarf kann sich mit dem Alter ändern (verlängerte HWZ)**

- **Vorsichtige Levothyroxin-Therapie bei kardialer Komorbidität**

- Vorsichtige Dosissteigerung unter regelmäßiger TSH-Kontrolle
- Austausch von Präparaten kritisch gesehen



# Fazit

- Ausreichende Jodversorgung wichtig zur Prävention von Struma diffusa / nodosa
- TSH-Laborwerte: Grenzwerte zurückhaltend interpretieren (Ausnahme Schwangerschaft)
- Literaturwerte uneinheitlich: Grenzwerte des „eigenen“ Labors maßgebend
- Schwangere / Stillende: Unbedingt handeln (d.h. TSH-Kontrolle, Jod-Prophylaxe, ggf. Levothyroxin-Substitution)
- „Wait-and-See“-Strategie statt Levothyroxin-Therapie bei > 80-85-Jährigen und TSH < 10 mU/l sowie FT4 nur leicht erniedrigt
- Levothyroxin hat geringe therapeutische Breite
  - Daher regelmäßig TSH kontrollieren
  - Insbesondere bei Präparatewechsel, Dosisanpassung, Änderung von Körpergewicht & Medikation usw.

# Abschlussblitzlicht

Wie fanden Sie das heutige Treffen?

Welche Botschaft nehmen Sie mit?

Wann findet das nächste QZ-Treffen statt?

Ort:

Zeit:

Bitte vergessen Sie nicht, auf der Anwesenheitsliste zu unterschreiben und die Kurzbeurteilungsbögen auszufüllen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Gute Heimreise!

# Herzlichen Dank!



**AQUA – Institut für angewandte  
Qualitätsförderung und Forschung  
im Gesundheitswesen GmbH**

Maschmühlenweg 8–10  
37073 Göttingen

Telefon: (+49) 0551 / 789 52-0  
Telefax: (+49) 0551 / 789 52-10

[office@aqua-institut.de](mailto:office@aqua-institut.de)  
[www.aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de)  
[www.a-qz.de](http://www.a-qz.de)

