

Schilddrüse

Datenbasierte Qualitätszirkel für Hausärzte 4/2015

Hausarztzentrierte Versorgung in Baden-Württemberg

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



© 2015 AQUA-Institut GmbH

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

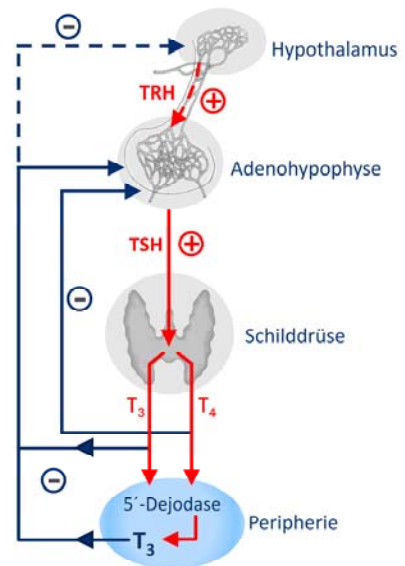
Themenschwerpunkte

- 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

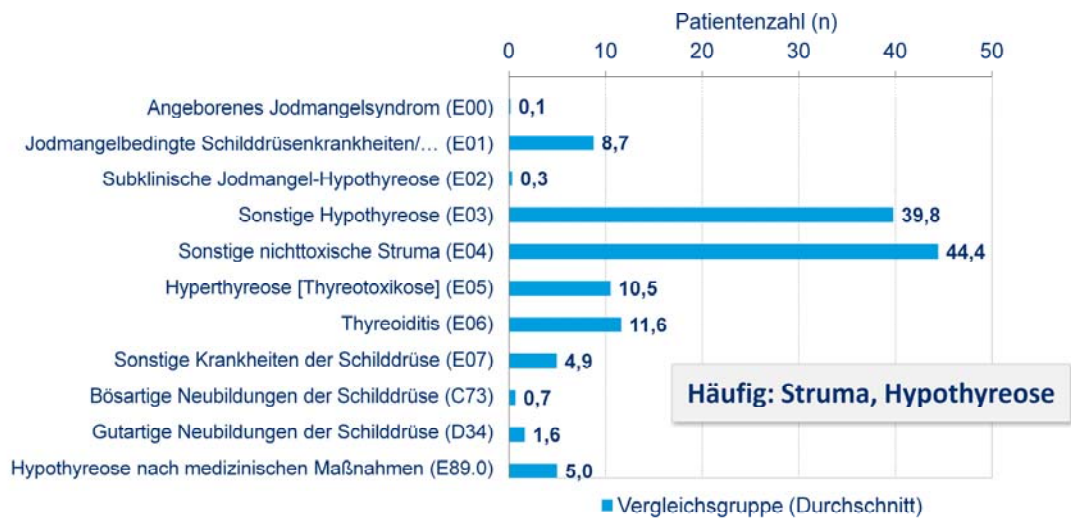


© 2015 AQUA-Institut GmbH 4

TPO = Thyroxinperoxidase

Tg = Thyreoglobulin

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



Wie schätzen Sie den Anteil von Jodmangelkrankungen 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 Jodübersorgung

- 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

© 2015 AQUA-Institut GmbH 7

Der Jodbedarf ist abhängig von: Alter, Stoffwechsellage (z.B. Schwangerschaft, Stillen), Umwelteinflüssen, Lebensstil (Rauchen).

Detektion des Jodstatus: Ernährungsgewohnheiten erfragen (jodiertes Speisesalz, Fisch/Meeresfrüchte, Nahrungsergänzungsmittel etc.); z.B. mittels Fragebogen (<http://www.bfr.bund.de/cm/350/jod-folat-folsaeure-und-schwangerschaft.pdf>)

Rauchen: Beim Rauchen wird Thiocyanat freigesetzt, das den Jodidtransport kompetitiv hemmt und damit den Jodbedarf indirekt erhöht.

Schwangere und Stillende:

- der erhöhte Jodbedarf kann über die Nahrung allein nicht gedeckt werden
- zusätzlich Jodtabletten mit 100 (/150) µg Jod/Tag, um eine Gefährdung des ungeborenen oder neugeborenen Kindes auszuschließen
- Mehrfach-Supplementierung von Jod über Jodtabletten, jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel und/oder Kombipräparate ist zu vermeiden

Gefahren des Jodmangels bei Schwangeren:

- Gefahr einer Fehlgeburt
- körperliche sowie geistige Entwicklungsverzögerungen mit Minderung der Intelligenz und der Organentwicklung beim Kind
- erhöhtes Risiko für spätere Hördefekte und für die Entwicklung einer Neugeborenenstruma mit der Folge einer Schilddrüsenunterfunktion.

Jodmangel bei Schulkindern und Erwachsenen:

- oft uncharakteristisch
- Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Lern- und Merkschwierigkeiten im Schulalter
- depressive Verstimmung, Kreislaufbeschwerden, trockene, schuppige Haut, Kälteempfindlichkeit, erhöhte Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Antriebsschwäche oder Verstopfung.

Algen und Seetang können extrem hohe Jodmengen (bis zu 11.000 mg Jod/kg Trockenprodukt) enthalten. Daher warnt das Bundesinstitut für Risikobewertung vor dem regelmäßigem Verzehr.

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 (μg /Tag)
Säuglinge, Kinder	50-100
Jugendliche, Erwachsene	100-200
Schwangere, Stillende	100-200

Welche Ernährungsempfehlungen geben Sie Ihren Patienten mit?

Wie begleiten Sie Vegetarier und Veganer?

© 2015 AQUA-Institut GmbH 8

Eine Verbesserung der Jodversorgung ist durch eine jodreiche Ernährung und Verwendung von jodiertem Speisesalz möglich.

Bedarfsgerechte Versorgung mit Jodtabletten wenn:

- kein Verzehr von Seefisch, Milch bzw. Milchprodukten (z.B. durch Unverträglichkeit)
- unzureichendes Jodangebot aus Lebensmitteln und Speisen (evtl. Vegetariern)
- erhöhter Bedarf an Jod wie bei **Schwangeren, Stillenden** oder Jugendlichen in der Pubertät

Zur Beurteilung der Jodversorgung sollte nach Ernährungsgewohnheiten bezüglich der Verwendung von jodiertem Speisesalz, dem Verzehr von Seefisch/Meeresfrüchten und Milch sowie nach Nahrungsergänzungstoffen, Jodtabletten und jodreichen Algen- und Seetang-Präparaten gefragt werden.

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?

© 2015 AQUA-Institut GmbH 9

Ein gesundheitliches Risiko ist mit der Verwendung von jodiertem Speisesalz nicht verbunden.

Die mit der Nahrung zugeführte Jodmenge in Höhe des täglichen Bedarfs:

- löst keine Hyperthyreose aus
- ist für Patienten mit Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie unbedenklich (bei Jodmangelkropf ist die Jodzufuhr sogar vorteilhaft, um weitere Vergrößerungen der Schilddrüse und Gewebeveränderungen (Knoten) zu vermeiden)
- bereitet Patienten mit Erkrankungen der Schilddrüse (Morbus Basedow, Autoimmunthyreoiditis) keine Probleme

Höhere Jodmengen, wie sie zum Teil Medikamente, Röntgenkontrastmittel sowie Algen enthalten, sollten Risikogruppen jedoch meiden.

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 Stoffwechsellage
- 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	primär: TSH erhöht sekundär: 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)

© 2015 AQUA-Institut GmbH 11

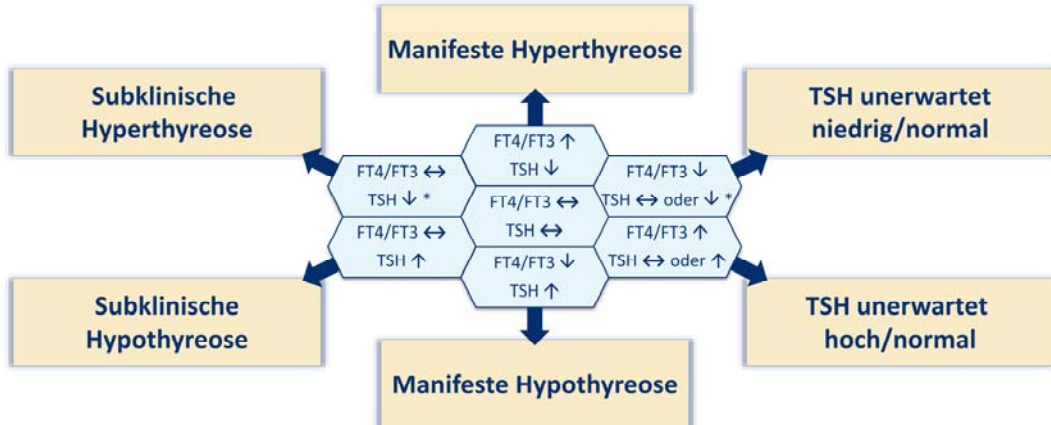
Sonstige **Ursachen der Hyperthyreose** (ca. 5%): u.a. Gestationshyperthyreose, TSH-produzierendes Adenom (TSHom), temporäre Freisetzung von Schilddrüsenhormonen aus zerstörten Follikeln bei Thyreoiditis, medikamentös induzierte Hyperthyreosen (Jod-Exzess, Levothyroxin, Amiodaron)

Ursachen der Hypothyreose: primäre Hypothyreose häufiger als sekundäre Form (95 % gegenüber 5 %); Häufigste Ursache einer primären Hypothyreose ist eine chronische Autoimmunthyreoiditis (Destruktion von Schilddrüsenngewebe).

Sonstige Ursachen: Systemerkrankungen (z.B. AL-Amyloidose), angeborene Hypothyreosen

Einstieg: Hormondiagnostik

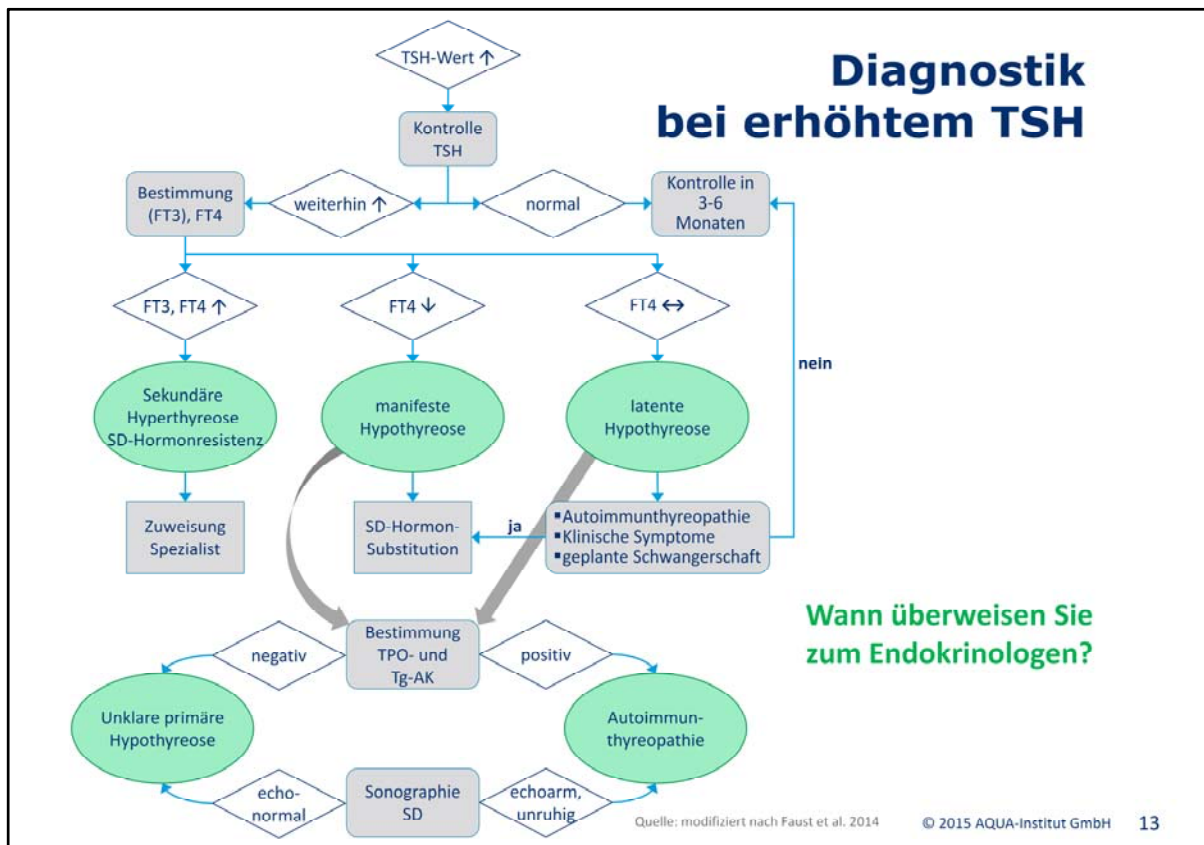
Prinzipiell sind 6 verschiedene Konstellationen im peripheren Blut möglich:



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



TPO= Thyroxinperoxidase
 TG-Ak= Thyreoglobulin-Antikörper

Wenn TSH im Normbereich liegt, ist die Bestimmung von FT3 und FT4 nicht notwendig.

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

Die Herstellerangaben der Schilddrüsenlabortests zu den Grenzwerten beruhen allerdings meist auf den Werten von Blutspendern, deren Schilddrüsenstatus unbekannt ist.

Mittelwertbildung der Werte unterschiedlicher Hersteller ist nicht möglich.

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

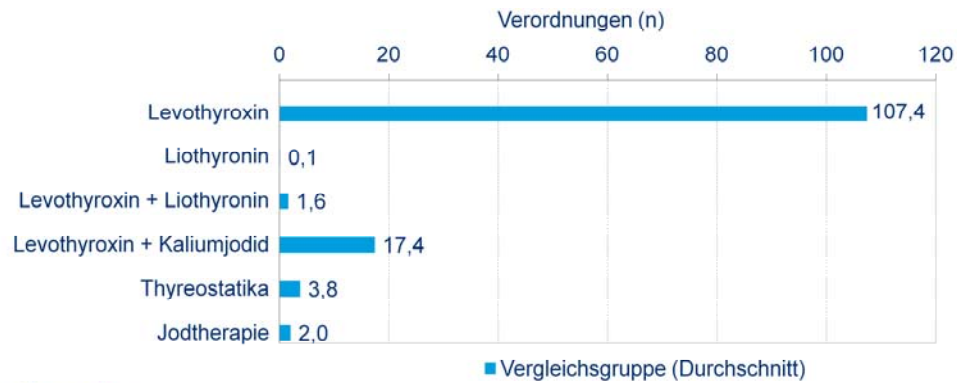
Antiepileptika

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?

Bei TSH-Werten ≥ 10 mU/l kann auf eine schwere Hypothyreose geschlossen werden. In diesen Fällen erscheint eine Therapie mit Schilddrüsenhormon für jüngere (< 65 Jahre) wie sehr alte (> 80-85 Jahre) Patienten gerechtfertigt, bei den jüngeren sogar in Abwesenheit klinischer Symptome. Alte Patienten weisen in aller Regel kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, was eine Behandlung rechtfertigt, da in einer großen Studie das Risiko für KHK-Ereignisse signifikant mit steigenden TSH-Werten > 10 mU/l zunahm (Faust et al. 2014; Pearce et al. 2013).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren: KHK, Atherosklerose, Herzinsuffizienz

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?

© 2015 AQUA-Institut GmbH 20

Wechselwirkungen (Nahrungsmittel):

Nahrungsmittel wie Sojaprodukte, Kaffee, Orangensaft aber auch Eisen-haltige Lebensmittel wie Fleisch und Wurstwaren können die intestinale Aufnahme von Levothyroxin beeinträchtigen.

Wechselwirkungen (Arzneimittel):

- Einnahmeabstand beachten bei Calciumcarbonat, Aluminium-haltige Magensäure-bindende Arzneimittel, Eisensalze, Ionenaustauscherharze (z.B. ältere Lipidsenker) und Gallensäurekomplexbildner
- Glucocorticoide und Betablocker können die Konversion von Levothyroxin zum wirksamen T3 vermindern.
- Enzyminduktoren wie z.B. Carbamazepin oder Phenytoin führen des Weiteren zu einer erhöhten Ausscheidung von Levothyroxin
- Östrogene können zu einem erhöhten Levothyroxin-Bedarf führen
- Amiodaron bzw. jodhaltige Kontrastmittel können eine Störung der Schilddrüsenfunktion verursachen.
- orale Antidiabetika → insbesondere zu Beginn einer Hormontherapie die Blutzuckerspiegel kontrollieren.
- mögliche Verstärkung der antikoagulativen Wirkung von Cumarinderivaten wie Phenprocoumon.

Veränderter Levothyroxin-Bedarf bei Schwangerschaft, im Alter, Gewichtszunahme, ... → ggf. Dosisanpassung

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?

© 2015 AQUA-Institut GmbH 21

TSH-Kontrollen bei Hypothyreose:

Zur Beurteilung der Wirkung sollte bei manifester Hypothyreose 4-8 Wochen nach Therapiebeginn bzw. nach Dosisänderung der TSH-Wert kontrolliert werden.

Ist eine adäquate Dosis gefunden, sollte **zunächst nach 6 Monaten** und **anschließend** in einem **Intervall von 12 Monaten** eine TSH-Kontrolle stattfinden (Garber et al. 2012).

TSH-Zielwerte unter Levothyroxin-Therapie:

Hypothyreose TSH 0,4-4,0 mU/l

Schwangere mit Hypothyreose

1. Trimenon: TSH 2,5 mU/l

2. Trimenon: TSH 3,0 mU/l

3. Trimenon: TSH 3,5 mU/l

Ältere (> 70-75 Jahre): TSH 1-5 mU/l

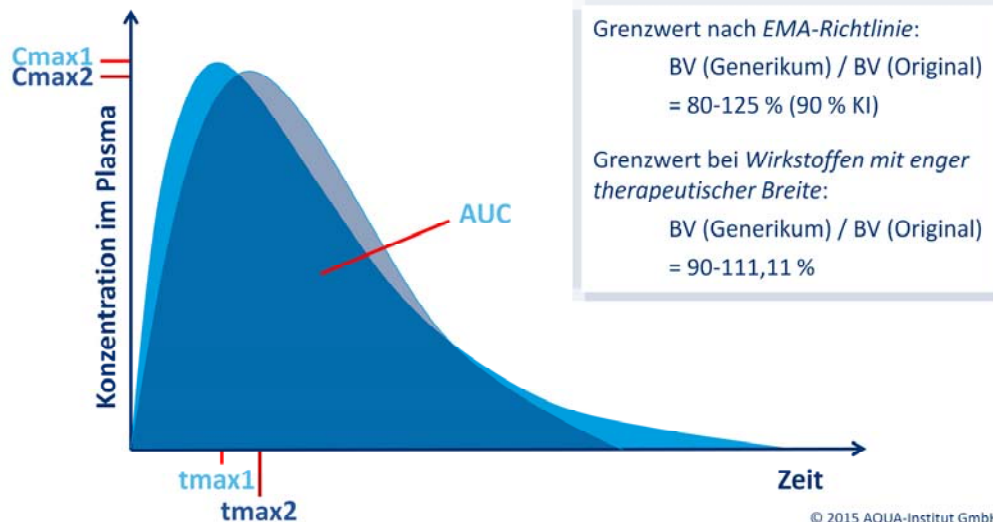
Schilddrüsenkarzinom (Suppressionstherapie)

hohes Risiko: TSH < 0,1 mU/l

niedriges Risiko: TSH 0,1-0,5 mU/l

Bioverfügbarkeit (BV)

- Beurteilung anhand von AUC, C_{max}, (t_{max})
- Bioäquivalenz: Präparate mit gleicher BV - Bioäquivalenz relevant für Generika-Zulassung



Bioverfügbarkeit (BV)= Ausmaß und Geschwindigkeit, mit der ein therapeutisch wirksamer Arzneistoff (unverändert bzw. bei Prodrugs nach Metabolisierung) freigesetzt, resorbiert und am Wirkort verfügbar ist (Mutschler et al. 2008).
Parameter der BV (anhand der Plasmaspiegelkurve des Wirkstoffs nach Präparateeinnahme bzw. Applikation): **AUC** = Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve; **C_{max}**= maximale Konzentration des Wirkstoffs; **t_{max}** = Zeitpunkt, zu welchem die maximale Konzentration des Wirkstoffs (C_{max}) erreicht ist
Feststellung der Bioäquivalenz anhand humaner Bioäquivalenzstudien: mind. 12 gesunde Freiwillige; zwei Formulierungen (Original, Generikum), randomisiert, i.d.R. Crossover Design (zwei Perioden: jeder Proband bekommt jedes Präparat als Einzeldosis; Auswaschphase zwischen der Einnahme des ersten und des zweiten Präparates wenigstens 5 Eliminationshalbwertszeiten)
Grenzwert: I.d.R. sind Akzeptanzgrenzen nur für AUC und C_{max} relevant. AUC(Generikum)/AUC(Original) sowie C_{max}(Generikum)/C_{max}(Original) sollen in den Grenzen von 80-125% liegen bei einem 90% Konfidenzintervall; für Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite ist für die AUC ein engerer Zielbereich von 90-111,11% gefordert

(Quelle: EMA 2010: Guideline on the investigation of bioequivalence)

Wechsel des Levothyroxin-Präparates

- Betraf jeden 5. Levothyroxin-Patienten (Q1+Q2/2014)
- Neuer Levothyroxin-Rabattvertrag ab Q2/2014

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

- Präparatewechsel abwägen mit Blick auf: Schilddrüsen-Erkrankung, Komorbidität (z.B. KHK) und Schwangerschaft
- TSH-Kontrolle erforderlich bei Präparateumstellung

Praxistipp:

- Jährliches Monitoring ggf. mit anstehendem Tranchenwechsel harmonisieren

Welche Erfahrungen haben Sie beim Präparateaustausch gemacht?

Worauf achten Sie? Wann wechseln Sie, wann nicht?

Warum wird Wechsel von Levothyroxin-Präparaten kritisch gesehen?:

- Levothyroxin ist ein Wirkstoff mit geringer therapeutischer Breite (therapeutische und toxische Konzentrationsbereiche liegen nah beieinander)
- Bioäquivalenz der Generika ist zu einem der Originalpräparate (L-THYROXIN HENNING, EUTHYROX) nachgewiesen

TSH-Kontrollen

- Regelmäßig (1x jährlich) unter Dauertherapie (bei Hypothyreose)
- 4-8 Wochen (im steady state) nach:
 - Dosisänderung
 - Beginn/Ende der Therapie mit interagierender Medikation
 - Wechsel des Levothyroxin-Präparates

Wechsel besonders problematisch/ nicht empfohlen bei (ATA-Leitlinie; Jonklaas et al. 2014):

Gebrechlichkeit, Schilddrüsenkrebs, Schwangeren, early childhood hypothyroidism

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) (AACE/ATA-Leitlinie)
 - Austausch von Levothyroxin-Präparaten wird kritisch gesehen



Wie gehen Sie bei Schwangeren mit Hashimoto vor?

© 2015 AQUA-Institut GmbH 24

ATA = American Thyroid Association

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists

Die **Gestationshyperthyreose**, die bei bis zu 30 % der Schwangeren auftreten kann, wird durch eine Stimulation des TSH-Rezeptors durch hCG ausgelöst, vornehmlich im ersten Trimenon. Sie ist meist subklinisch. Eine manifeste Hyperthyreose wird bei ca. 1 % ausgelöst, wenn sehr hohe hCG-Serumkonzentrationen vorliegen (insbesondere bei Zwillingsschwangerschaften). Die bekannteste transiente Hyperthyreose ist die postpartale Hyperthyreose, die etwa 6 Wochen postpartal bei ca. 6–8 % der Frauen auftritt, gefolgt von einer hypothyreoten Phase. Letztlich bleiben etwa 23 % der betroffenen Frauen dauerhaft hypothyreot (Pickardt 2011; Grußendorf 2010).

Die oberen Grenzwerte für TSH bei Frauen in der Schwangerschaft liegen aufgrund der (schwachen) TSH-Rezeptor-stimulierenden Wirkung des humanen Choriongonadotropins (hCG) deutlich niedriger (Anstieg der Schilddrüsenhormone, zunehmende Suppression von TSH), im ersten Trimenon < 2,5 mU/l mit einem nachfolgenden Anstieg bis zum dritten Trimenon auf ca. 3,5 mU/l. **Bei Werten > 2,5 mU/l im ersten Trimenon gilt bereits die Verdachtsdiagnose Hypothyreose.** Zu beachten ist, **dass die Absenkung der TSH-Werte bei Zwillingsschwangerschaften höher ausfällt als bei Einzelschwangerschaften** (Stagnaro-Green et al. 2011).

Bei schwangeren Frauen mit **M. Basedow** ist die **TRAK-Bestimmung unverzichtbar**, da TRAK plazentagängig sind und eine fetale Hyperthyreose auslösen können (Grußendorf 2010).

Der Routineeinsatz von Kombinationspräparaten (Liothyronin + Levothyroxin) wird nicht empfohlen, ebenso wenig die Gabe in der Schwangerschaft oder bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen (Jonklaas et al. 2014; Garber et al. 2012; Wiersinga et al. 2012).

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



© 2015 AQUA-Institut GmbH 25

Niedrigere TSH-Werte: Bei Kranken, speziell in Jodmangelgebieten, Tendenz zum Abfall des TSH mit dem Alter
Höhere TSH-Werte: Bei Gesunden mit normaler Jodversorgung; Anstieg des TSH mit dem Alter (Luster et al. 2010)

Besonders bei zu schneller Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung bzw. bei Überdosierung können Symptome einer Hyperthyreose auftreten wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche, Erbrechen, Hyperhidrosis oder Diarrhoe. (Fachinformation)

Für ältere (> 50 Jahre) Patienten ist bereits die subklinische Hyperthyreose wegen Mortalitätszunahme von Bedeutung und daher zu behandeln.

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.

„Wait-and-See“-Strategie: Verminderte Mortalität bei > 85-Jährigen und TSH < 10 mU/l sowie FT4 nur leicht erniedrigt

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
www.aqua-institut.de
www.a-qz.de

