

Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis

S2k-Leitlinie

AWMF-Register-Nr. 053-046

DEGAM-Leitlinie Nr. 18

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin



Im nachfolgenden Vorspann bitte nur die Formatfelder ausfüllen und ggf. das Abkürzungsverzeichnis.

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

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
c/o Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Bereich Allgemeinmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

E-Mail: leitlinien@degam.de
Tel.: 0351 458 89234 oder 0351 458 89228

© DEGAM 2023

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

Autor:innen

Schübel J, Voigt K, Uebel T

Pat:innen

Becker M, Bergmann A, Egidi G, Jobst D, Mainz A

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen/Patientenvertretungen/Expert:innen/Panels

Rolle	Name
Mandatsträger Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. Joachim Feldkamp
Mandatsträger Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	PD Dr. Alexander Iwen
Mandatsträgerin Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	PD Dr. Maren Goeckenjan
Patientenvertretung (Schilddrüsenliga-Deutschland e.V)	Barbara Schulte

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Sektion Leitlinien und Qualitätsförderung der DEGAM

Stand April 2023

Revision geplant Mai 2027

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 Autor:innen 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.

Inhaltsverzeichnis

1 Versorgungsproblem	7
2 Zielgruppen, Adressaten und Ziel der Leitlinie	7
3 Zusammenfassung der Empfehlungen	8
3.1 Neues zur Vorversion.....	8
3.2 Zusammenfassung der Empfehlungen zu Diagnostik	12
3.3 Zusammenfassung der Empfehlungen zur Therapie	15
4 Definition und Epidemiologie des Gesundheitsproblems	18
4.1 Definition „Erhöhter TSH-Wert“	18
4.2 Epidemiologische Daten zur Häufigkeit erhöhter TSH-Werte	22
5 Diagnostik bei erhöhtem TSH	24
5.1 Anamnese.....	25
5.2 Körperliche Untersuchung	25
5.3 Diagnosesicherung bei Erstbefund „erhöhtes TSH“	25
5.4 Weiterführende Diagnostik.....	26
5.4.1 Bestimmung freier Hormone: fT4	26
5.4.2 Bestimmung freier Hormone: fT3	28
5.4.3 Schilddrüsenautoantikörper	28
5.4.4 Sonographie.....	30
6 Therapie bei erhöhtem TSH.....	32
6.1 Therapieindikationen	32
6.2 Therapiedurchführung.....	36
7 Literatur	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Empfehlungen zur (weiterführenden) Diagnostik bei erhöhtem TSH.....	9
Tabelle 2: Übersicht der Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH.....	12
Tabelle 3: Altersabhängige obere TSH-Referenzwerte.....	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert.....	14
Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert	17

1 Versorgungsproblem

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) als zentraler Marker für Schilddrüsenfunktionsstörungen wird ambulant oder auch stationär häufig bestimmt. Die TSH-Bestimmungen erfolgen einerseits bei symptombedingtem Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung, andererseits aber auch bei Routine-Laborbestimmungen. Allein in der hausärztlichen Versorgung erfolgte im Jahr 2012 bei 24,7% der Patient:innen (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“ mit der Fragestellung zu weiterführenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen.

2 Zielgruppen, Adressaten und Ziel der Leitlinie

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

Nicht eingeschlossen in diese Leitlinie sind Therapie und Verlaufskontrolle von Patient:innen mit primärer angeborener Hypothyreose, die nach pädiatrischer Betreuung im Erwachsenenalter häufig von Endokrinolog:innen weiterbetreut werden [1]. Auf die spezielle und weiterführende Diagnostik und Therapie bei Schilddrüsenkarzinomen, sekundär erworbener Hypothyreose, z.B. nach Operationen, sowie Struma und Knoten wird in der vorliegenden Leitlinie ebenfalls nicht eingegangen. In die vorliegende Aktualisierung der Leitlinie werden nun auch Diagnostik und Therapie von schwangeren Patientinnen sowie Frauen mit Kinderwunsch und gehäuften Aborten, die einen erhöhten TSH-Wert aufweisen, eingeschlossen, da sich auch für diese Patientengruppen relevant häufige hausärztliche Beratungsanlässe ergeben. Nicht eingeschlossen in diese Leitlinie sind Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, die im Rahmen der Infertilitätsbehandlung im fachspezialistischen Setting (Gynäkologie/ Reproduktionsmedizin) betreut werden. Spezifische Empfehlungen für diese Patientengruppe können der AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART)“ (Registernr. 015-85) entnommen werden [2].

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 (Leitlinienpaten) 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. Die hausärztlich tätigen Ärzte sollen sensibilisiert werden für

- eine kritische Bewertung erhöhter TSH-Werte unter Beachtung unterschiedlicher TSH-Referenzbereiche und der hohen intra- und interindividuellen Variabilität von TSH-Werten,
- eine kontrollierte individuell angepasste Therapie, unter Abwägen von Nutzen und Risiken für die/ den Patient:in (Wohlbefinden, Nebenwirkungen, Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen)
- eine Vermeidung von Übertherapie durch Verringerung unnötiger Levothyroxintherapien sowie Vermeidung von Kombinationstherapien (Jod mit Levothyroxin, T3 mit T4),
- ein frühzeitiges Erkennen, Eingreifen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit („Schnittstellen“) bei Komplikationen und abwendbar gefährlichen Verläufen,
- eine Entängstigung der Patient:innen bei latenter Unterfunktion auch durch die Vermeidung einer zu frühen Pathologisierung.

3 Zusammenfassung der Empfehlungen

3.1 Neues zur Vorversion

Definition altersabhängiger Normwerte:

Empfehlung 4.1.1

In Abhängigkeit vom Alter sollten für die hausärztliche Praxis folgende TSH-Werte als erhöht interpretiert werden:

- 18 bis 70 Jahre: > 4,0 mU/l
- > 70 bis 80 Jahre: > 5,0 mU/l
- > 80 Jahre: > 6,0 mU/l

Alt:

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

Prozedere nach Krankenhausentlassung:

Empfehlung 4.1.4

Bei Patient:innen nach Krankenhausentlassung (ausgenommen Schilddrüsenoperation) kann der TSH-Wert durch die vorübergehende Stoffwechsellage erhöht sein. Zur Verifizierung der Diagnose sollte poststationär eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen.

(neu)

TSH-Screening:

Empfehlung 4.2.1

- a) Ein TSH-Screening bei asymptomatischen Erwachsenen sollte nicht erfolgen.
- b) Ein routinemäßiges TSH-Screening bei Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung sollte ebenfalls nicht erfolgen.

(neu)

TPO-Bestimmung:

Empfehlung 5.4.3.1

- a) Lediglich 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.
- b) Eine Wiederholungsmessung der TPO-AK sollte nicht erfolgen, da sich aus einem „TPO-Verlauf“ keine Konsequenzen für die weitere Behandlung ergeben.
- c) Eine Bestimmung der TPO-AK sollte bei TSH im Normbereich nicht erfolgen.

Alt:

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.

Sonographie:

Empfehlung 5.4.1.1

Eine routinemäßige Durchführung einer Sonographie sollte bei Patient:innen mit erhöhten TSH-Werten nicht durchgeführt werden.

(neu)

Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose

Empfehlung 6.1.2

Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell entschieden werden:

- a) Unabhängig vom Alter sollte ein:e asymptomatische:r Patient:in mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) nicht substituiert werden.
- b) Bei Patient:innen ≤ 75 Jahre mit latenter Hypothyreose sollte eine Therapie eingeleitet werden bei einem TSH-Wert > 10 mU/l.

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes (bis TSH < 20 mU/l) eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung der/ des Patient:in über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.

- c) Bei Patient:innen > 75 Jahre mit latenter Hypothyreose (bis TSH < 20 mU/l) kann auf eine Hormonsubstitution verzichtet werden.

Alt:

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.

Initialdosis, Zielkorridor bei der Therapieeinstellung

Empfehlung 6.3.4

Die Initialdosis sollte individuell abhängig von Alter, Gewicht, kardialen Status sowie der Schwere der Hypothyreose mit einem TSH-Zielkorridor zwischen 0,4 und 4,0 mU/l festgelegt werden. Folgende Initialdosen werden empfohlen:

- a) Patient:innen mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten: 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht.
- b) Patient:innen mit manifester Hypothyreose ≥ 60 Jahre und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen:
0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht.
- c) Patient:innen mit latenter Hypothyreose: 25 bis 50 $\mu\text{g}/\text{Tag}$.

Die Dosisanpassung sollte für jede/n Patient:in individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden der/ des Patient:in erfolgen.

Alt:

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.

Beschwerdepersistenz unter Therapie

Empfehlung 6.2.10

Wenn Beschwerden, die für die Therapieentscheidung relevant waren, unter Therapie bestehen bleiben oder sich verschlechtern, sollten alternative Ursachen geprüft werden (z. B. andere endokrine oder autoimmune Erkrankungen, Mangelzustände, Substanzmissbrauch).

(neu)

Empfehlungen für Schwangere mit erhöhtem TSH-Wert:

Oberer TSH-Referenzwert - Empfehlung 4.1.2

Für Schwangere mit und ohne bekannte Hypothyreose sollte 4,0 mU/l als oberer TSH-Referenzwert gelten, sofern keine regionalen oberen TSH-Referenzwerte für Schwangere verfügbar sind.

TPO-Bestimmung - Empfehlung 5.4.3.1

- d) Eine Bestimmung der TPO-AK sollte auch bei Schwangeren mit TSH im Normbereich nicht erfolgen.
- e) Eine Bestimmung der TPO-AK kann bei Frauen mit erhöhtem TSH in der Schwangerschaft einmalig erfolgen (sofern zuvor noch nie bestimmt).

Therapie bei bekannter manifester Hypothyreose - Empfehlung 6.1.3

Eine Hormonsubstitution soll bei Schwangeren mit manifester Hypothyreose eingeleitet oder fortgeführt werden.

Statement zur Hormontherapie bei latenter Hypothyreose:

Eine Empfehlung zur Hormontherapie bei latenter Hypothyreose in der Schwangerschaft kann aufgrund der vorliegenden Datenlage aktuell nicht formuliert werden.

Statement zur Therapie bei positivem TPO-Status:

Aus dieser Sachlage lassen sich keine Empfehlungen für eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom TPO-AK-Status bei Schwangeren mit latenter Hypothyreose ableiten.

Therapieanpassung bei Vorbehandelten - Empfehlung 6.2.5

Bei vorbehandelten Schwangeren mit Hypothyreose soll weiter substituiert werden. Anzustreben ist eine durchgehend euthyreote Einstellung mit TSH-Wert zwischen 0,4 und 4,0 mU/l.

Postpartal sollte bei Patientinnen mit vorbestehender Hypothyreose auf die präkonzeptionelle L-Thyroxindosis reduziert werden.

Kontrollintervalle - Empfehlung 6.2.8

Bei Schwangeren mit Hypothyreose, die eine Hormonsubstitution erhalten,

- a) sollte das TSH regelmäßig, mindestens einmal pro Trimenon, kontrolliert werden.

Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von Verlauf und Höhe des TSH-Wertes individuell angepasst werden.

- b) sollte 6 Wochen postpartal eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen, um die Notwendigkeit einer Therapiefortsetzung bzw. einer möglichen Dosisreduktion oder Therapiebeendigung zu erfassen.

3.2 Zusammenfassung der Empfehlungen zu Diagnostik

Tabelle 1: Übersicht der Empfehlungen zur (weiterführenden) Diagnostik bei erhöhtem TSH

<p>Empfehlung 4.1.1</p> <p>In Abhängigkeit vom Alter werden für die hausärztliche Praxis folgende TSH-Werte als erhöht definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• 18 bis 70 Jahre: > 4,0 mU/l• > 70 bis 80 Jahre: > 5,0 mU/l• > 80 Jahre: > 6,0 mU/l
<p>Empfehlung 4.1.2</p> <p>Für Schwangere mit und ohne bekannte Hypothyreose gilt > 4,0 mU/l als oberer TSH-Referenzwert, sofern keine regionalen oberen TSH-Referenzwerte für Schwangere verfügbar sind.</p>
<p>Empfehlung 4.1.3</p> <p>Es sollten nur mit der gleichen Bestimmungsmethode erhobene TSH-Werte miteinander verglichen werden.</p>
<p>Empfehlung 4.1.4</p> <p>Bei Patient:innen nach Krankenhausentlassung (ausgenommen Schilddrüsenoperation) kann der TSH-Wert durch die vorübergehende Stoffwechsellumstellung erhöht sein. Zur Verifizierung der Diagnose sollte poststationär eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen.</p>
<p>Empfehlung 4.2.1</p> <ul style="list-style-type: none">a) Ein TSH-Screening bei asymptomatischen Erwachsenen sollte nicht erfolgen.b) Ein routinemäßiges TSH-Screening bei Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung sollte ebenfalls nicht erfolgen.
<p>Empfehlung 5.1.1</p> <p>Patient:innen mit erhöhtem TSH-Wert sollten nach Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Hypothyreose befragt werden.</p>
<p>Empfehlung 5.2.1</p> <p>In Abhängigkeit von Beschwerden, die von der/ dem Patient:in berichtet werden, sollte eine symptomorientierte körperliche Untersuchung erfolgen, um weitere Krankheitsbilder abzuklären.</p>
<p>Empfehlung 5.3.1</p> <ul style="list-style-type: none">a) Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Wertes über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert und $\leq 10,0$ mU/l sowie unauffälligen anamnestischen Befunden sollte zunächst eine Wiederholungsmessung des TSH-Wertes unter Beachtung der Einflussfaktoren zur Verifizierung des Erstergebnisses erfolgen.b) Bei Erstbefund eines Serum-TSH-Wertes > 10,0 mU/l sollte zusätzlich zur Wiederholungsmessung des TSH-Wertes eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.c) Bei Erstbefund eines erhöhten Serum-TSH-Wertes und auffälligen anamnestischen Befunden sollte unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Empfehlung 5.4.1.1

Zur weiteren Abklärung der Hypothyreose sollte zunächst einmalig das fT4 bestimmt werden.

Empfehlung 5.4.1.2

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-Wert auszuschließen.

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

Empfehlung 5.4.1.3

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 die/ den Endokrinolog:in erfolgen.

Empfehlung 5.4.3.1

- a) Lediglich 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.
- b) Eine Wiederholungsmessung der TPO-AK sollte nicht erfolgen, da sich aus einem „TPO-Verlauf“ keine Konsequenzen für die weitere Behandlung ergeben.
- c) Eine Bestimmung der TPO-AK sollte bei TSH im Normbereich nicht erfolgen.
- d) Eine Bestimmung der TPO-AK sollte auch bei Schwangeren mit TSH im Normbereich nicht erfolgen.
- e) Eine Bestimmung der TPO-AK kann bei Frauen mit erhöhtem TSH in der Schwangerschaft einmalig erfolgen (sofern zuvor noch nie bestimmt).

Empfehlung 5.4.4.1

Eine routinemäßige Durchführung einer Sonographie sollte bei Patient:innen mit erhöhten TSH-Werten nicht durchgeführt werden.

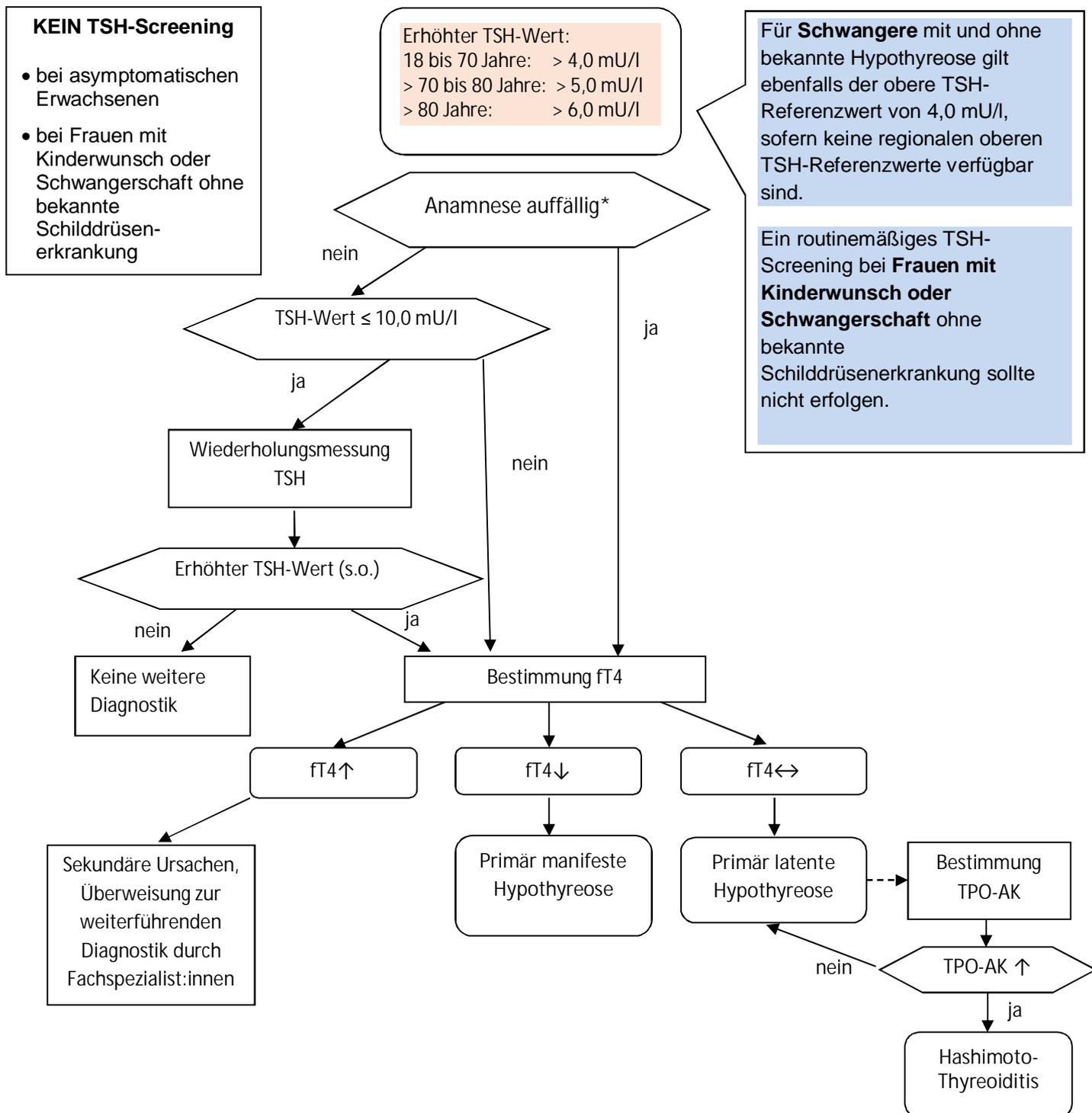
Empfehlung 5.4.4.2

Die Bewertung der individuellen TSH-Werte sollte unter Berücksichtigung

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

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.



*Symptome aufgrund Unspezifität nicht handlungsleitend

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert

3.3 Zusammenfassung der Empfehlungen zur Therapie

Tabelle 2: Übersicht der Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH

<p>Empfehlung 6.1.1 Eine Therapie (Hormonsubstitution) sollte bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose immer erfolgen.</p>
<p>Empfehlung 6.1.2 Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell entschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Unabhängig vom Alter sollte ein:e asymptomatische:r Patient:in mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) nicht substituiert werden.b) Bei Patient:innen ≤ 75 Jahre mit latenter Hypothyreose sollte eine Therapie eingeleitet werden bei einem TSH-Wert > 10 mU/l. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes (bis TSH < 20 mU/l) eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung der/ des Patient:in über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen.c) Bei Patient:innen > 75 Jahre mit latenter Hypothyreose (bis TSH < 20 mU/l) kann auf eine Hormonsubstitution verzichtet werden.
<p>Empfehlung 6.1.3 Eine Hormonsubstitution soll bei Schwangeren mit manifester Hypothyreose eingeleitet oder fortgeführt werden.</p>
<p>Empfehlung 6.2.1 Bei Patient:innen mit behandlungsbedürftiger Hypothyreose sollte Levothyroxin – als Monotherapie - als Mittel der Wahl verwendet werden.</p>
<p>Empfehlung 6.2.2 Die Substitution mit Levothyroxin sollte unter Beachtung von Absorption und medikamentösen Wechselwirkungen durchgeführt werden.</p>
<p>Empfehlung 6.2.3 Eine Therapie mit T3, T3/T4-Kombinationen bzw. natürlichen Schilddrüsenhormonpräparaten sollte nicht verordnet werden.</p>

Empfehlung 6.2.4

Die Initialdosis sollte individuell abhängig von Alter, Gewicht, kardialen Status sowie der Schwere der Hypothyreose mit einem TSH-Zielkorridor zwischen 0,4 und 4,0 mU/l festgelegt werden. Folgende Initialdosen werden empfohlen:

- a) Patient:innen mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten: 1,6 µg/kg Körpergewicht.
- b) Patient:innen mit manifester Hypothyreose ≥ 60 Jahre und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen: 0,3-0,4 µg/kg Körpergewicht.
- c) Patient:innen mit latenter Hypothyreose: 25 bis 50 µg/Tag.

Die Dosisanpassung sollte für jede/n Patient:in individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden der/ des Patient:in erfolgen.

Empfehlung 6.2.5

Bei vorbehandelten Schwangeren mit Hypothyreose soll weiter substituiert werden. Anzustreben ist eine durchgehend euthyreote Einstellung mit TSH-Wert zwischen 0,4 und 4,0 mU/l. Postpartal sollte bei Patientinnen mit vorbestehender Hypothyreose auf die präkonzeptionelle L-Thyroxindosis reduziert werden.

Empfehlung 6.2.6

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

Empfehlung 6.2.7

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

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

Empfehlung 6.2.8

Bei Schwangeren mit Hypothyreose, die eine Hormonsubstitution erhalten,

- a) sollte das TSH regelmäßig, mindestens einmal pro Trimenon, kontrolliert werden. Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von Verlauf und Höhe des TSH-Wertes individuell angepasst werden.
- b) sollte 6 Wochen postpartal eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen, um die Notwendigkeit einer Therapiefortsetzung bzw. einer möglichen Dosisreduktion oder Therapiebeendigung zu erfassen.

Empfehlung 6.2.9

Bei Dauertherapie mit unklarer Indikation sollte ein kontrolliertes Absetzen der Ersatztherapie unter Beachtung der Patienteninteressen erwogen werden.

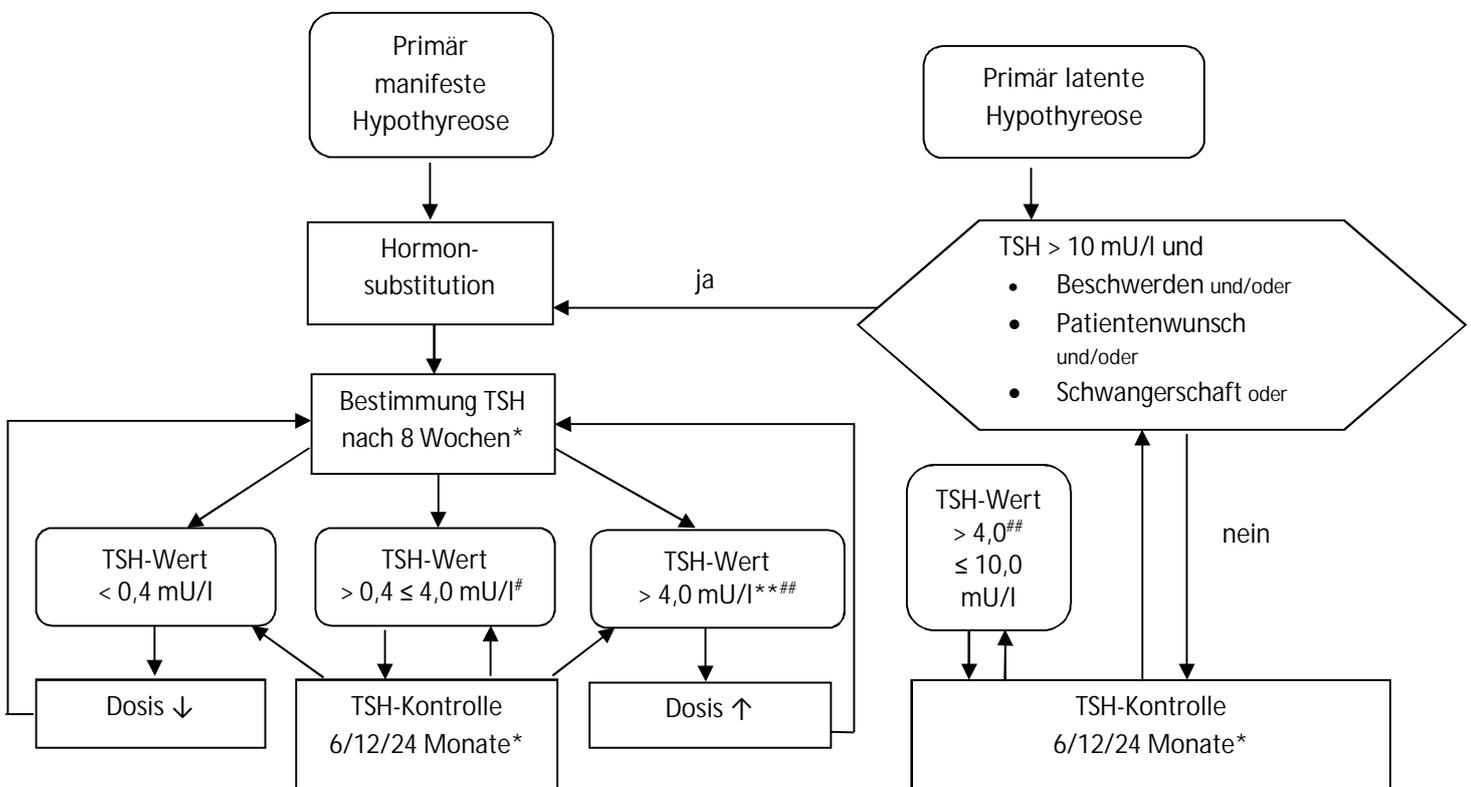
Empfehlung 6.2.10

Wenn Beschwerden, die für die Therapieentscheidung relevant waren, unter Therapie bestehen bleiben oder sich verschlechtern, sollten alternative Ursachen geprüft werden (z. B. andere endokrine oder autoimmune Erkrankungen, Mangelzustände, Substanzmissbrauch).

Empfehlung 6.2.11

Eine Überweisung zur/m Endokrinolog:in sollte bei Patient:innen mit gesicherter Adhärenz erfolgen, deren TSH-Level trotz voller Levothyroxindosis nicht sinkt oder weiter ansteigt.

Das folgende Flussdiagramm (Abb. 2) fasst die erarbeiteten Empfehlungen zur Therapie bei erhöhtem TSH-Wert vereinfachend zusammen:



* bei Schwangerschaft mindestens einmal pro Trimenon

** bei wiederholter Feststellung, dass TSH-Wert > 4,0 mU/l

→ Überprüfung Adhärenz, ggf. Überweisung zur Endokrinologie

altersadjustiert: > 70 bis 80 Jahre: ≤ 5,0 mU/l bzw. > 80 Jahre: ≤ 6,0 mU/l

altersadjustiert: > 70 bis 80 Jahre: > 5,0 mU/l bzw. > 80 Jahre: > 6,0 mU/l

Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen bei erhöhtem TSH-Wert

4 Definition und Epidemiologie des Gesundheitsproblems

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. Weiterführende Diagnostik) auszugleichen.

Eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) kann angeboren 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 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 Schilddrüsengewebe, z.B. nach atrophischer Thyreoiditis erfolgen. Andererseits können auch exogene Faktoren eine primär erworbene Hypothyreose bedingen:

- Iatrogen: Behandlung mit Thyreostatika, Zytokinen [3-5], Lithium [6-8], Amiodaron [7, 9, 10], Tyrosinkinaseinhibitoren [11], Checkpoint-Inhibitoren [12], durch Schilddrüsenoperation und nach Radiojodtherapie,
- Gesundheitsverhalten: extremer Jod- und Selenmangel [13, 14] (in Deutschland sehr selten).

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 [15, 16].

4.1 Definition „Erhöhter TSH-Wert“

Für Deutschland lagen bis zum Erscheinen der Erstfassung dieser Leitlinie 2016 unterschiedliche Studienergebnisse zu oberen TSH-Referenzwerten vor, die in Abhängigkeit von Population und Testverfahren meist unterhalb von 4,0 mU/l angegeben waren [17-19]. Es liegen derzeit keine aktuellen AWMF-Leitlinien anderer Fachgesellschaften zur Diagnostik der Hypothyreose vor, die einen oberen TSH-Referenzwert definieren. Die aktuelle britische Leitlinie gibt unverändert einen oberen Referenzbereich von 4,0 mU/l an [20]. Barth et al. leiten für Großbritannien eine obere Normgrenze von 4,4 mU/l ab (Synthese von empirischen Ergebnissen im Primärversorgungssetting und Ergebnissen

einer Literaturanalyse) [21]. Amerikanische Studien empfehlen basierend auf TSH-Wert-Verteilungen in der gesunden Normalbevölkerung für Erwachsene (ohne diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen) obere TSH-Referenzwerte um 4,0 mU/l [22, 23].

Ein mit zunehmendem Alter physiologischer Anstieg des TSH-Wertes wurde mehrfach belegt [24-28]. Vor allem für die Patientengruppe ≥ 85 Jahre konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine latente Hypothyreose nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert ist und im Vergleich zu TSH-Werten < 4 mU/l einen Überlebensvorteil bringen kann [29, 30]. Raverot et al. wie auch Barbesino sprechen sich zur Verhinderung von Überdiagnostik und Übertherapie für die Anwendung altersabhängiger Normwerte aus [31].

Tabelle 3: Altersabhängige obere TSH-Referenzwerte

Altersgruppen	obere TSH-Referenzwerte	Quellen
> 70-80 Jahre	4,37 - 5,9 mU/l	[24, 25, 27, 31, 32]
> 80 Jahre	4,81 - 7,5 mU/l	

Aktuelle Leitlinien verweisen auf den Bedarf alterssensibler Versorgungsentscheidungen, legen aber keine altersspezifischen Referenzwerte fest (vgl. Kap. Therapie) [33, 34].

Empfehlung 4.1.1

In Abhängigkeit vom Alter sollten für die hausärztliche Praxis folgende TSH-Werte als erhöht interpretiert werden:

- 18 bis 70 Jahre: $> 4,0$ mU/l
- > 70 bis 80 Jahre: $> 5,0$ mU/l
- > 80 Jahre: $> 6,0$ mU/l

Konsens: 5/5

Eine weitere Möglichkeit, einen erhöhten TSH-Wert einzuordnen, besteht in der Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit des Eintretens relevanter Krankheitsverläufe zu benennen: auch wenn die Ursache des Anstiegs des TSH-Wertes ungewiss bleibt, gilt es als gesichert, dass ältere Personen mit leicht erhöhten TSH-Werten kein Risiko einer erhöhten Morbidität und Mortalität haben. Einige Studien deuten sogar darauf hin, dass erhöhte TSH-Werte in diesem Zusammenhang mit einem verbesserten Funktionsstatus (Mobilität, kardiorespiratorische Belastbarkeit) assoziiert sind [30, 35, 36].

Besonderheiten im Zusammenhang mit der Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Die Schwangerschaft nimmt Einfluss auf die Stoffwechsellage der Frau, da das Schwangerschaftshormon β -hCG dem TSH strukturell und funktionell sehr ähnlich ist. Das β -hCG bindet am TSH-Rezeptor und imitiert eine schwache Wirkung. Dadurch wird der TSH-Wert insbesondere im 1. Trimenon physiologisch leicht gesenkt. Mit fallendem β -hCG im weiteren Schwangerschaftsverlauf lässt diese Wirkung nach, und der TSH-Wert steigt wieder leicht an. Bei schilddrüsengesunden schwangeren Frauen (insbesondere ohne vorliegende Hypothyreose) stellt dies nicht nur kein Gesundheitsrisiko für Mutter und/oder Kind dar, sondern muss als physiologischer Verlauf betrachtet werden. [37]

Bei schwangeren Frauen mit bereits bestehender Hypothyreose kann dies zu einer Absenkung des TSH-Wertes führen. Eine manifeste Hypothyreose bei Schwangeren mit TSH-Werten > 10 mU/l kann mit dem Risiko einer leicht eingeschränkten kognitiven Entwicklung des Kindes einhergehen. Die Datenlage ist allerdings sehr limitiert, teilweise widersprüchlich [38-41]. Einige endokrinologische Empfehlungen weisen vor diesem Hintergrund obere TSH-Referenzwerte für Schwangere 2,5 mU/l im 1. Trimenon und 3,0 mU/l im 2. und 3. Trimenon aus [42-44]. Klinische Studien zeigten jedoch, dass es in der Schwangerschaft nur zu einer leichten TSH-Senkung im oberen TSH-Referenzbereich kommt, typischerweise in der Frühschwangerschaft (gegen Ende des ersten Trimenon), was in der Regel klinisch nicht relevant ist [45-50].

Aufgrund bekannter geographischer und ethnischer Unterschiede der TSH-Werte auch in der Schwangerschaft empfiehlt die American Thyroid Association (ATA) die Festlegung populationsbasierter trimenonspezifischer Referenzbereiche [51]. Für Deutschland liegen aktuell keine publizierten populationsbasierten TSH-Verteilungen für Schwangere vor. Laut ATA liegt die Untergrenze des Normbereichs für TSH während der Schwangerschaft um etwa 0,2 mU/l unter der Untergrenze nicht-schwangerer Frauen. Die Obergrenze des Normbereichs für TSH während der Schwangerschaft liegt um 0,5 – 1,0 mU/l unter der Obergrenze nicht-schwangerer Frauen (definiert bei 4,8 mU/l). Empfohlen wird letztlich ein oberer TSH-Referenzwert von 4,0 mU/l, sofern keine populationsbasierten Referenzbereiche für Schwangere vorliegen [51]. Regionale obere TSH-Referenzwerte werden ggf. von Laboren definiert. Auch der Berufsverband deutscher Nuklearmediziner hat sich aufgrund der aktuellen Studienlage [52, 53] zuletzt mit einem Statement von jeglicher Therapie bei Schwangeren mit TSH-Werten $< 4,0$ mU/l distanziert [54].

Empfehlung 4.1.2

Für Schwangere mit und ohne bekannte Hypothyreose sollte 4,0 mU/l als oberer TSH-Referenzwert gelten, sofern keine regionalen oberen TSH-Referenzwerte für Schwangere verfügbar sind [51].

CAVE - von Laboren festgelegte Referenzbereiche: International und innerhalb Deutschlands variieren die von Laboren festgelegten Referenzbereiche: Die TSH-Obergrenze wird von 2,5 bis 5,0 mU/l [55] angegeben. 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 [56-58].

Einflussfaktoren auf Messung des TSH-Wertes

In Abhängigkeit von TSH-Bestimmungsmethoden existiert eine erhöhte Variabilität der gemessenen TSH-Werte [59, 60]. TSH-Werte im Grenzbereich (3,5 bis 5) sind deswegen mit Bedacht zu beurteilen.

Empfehlung 4.1.3

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

Konsens: 5/5

Der TSH-Wert wird durch multiple Faktoren beeinflusst. Die TSH-Sekretion ändert sich über den Tag und über das Jahr [61]. Bei der Interpretation der TSH-Werte ist weiterhin zu beachten, dass das TSH positiv mit dem Gewicht korreliert ist [18, 24, 58]. Es gibt keinen nachgewiesenen Nutzen einer Substitutionstherapie hinsichtlich einer Reduktion von BMI oder Taillenumfang [62, 63].

Wie oben beschrieben, finden sich in der Frühschwangerschaft erniedrigte TSH-Werte.

Folgende Einflussfaktoren können aufgrund von Veränderungen der Schilddrüsenhormone auch ohne Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung zur Fehlbestimmung von Schilddrüsenhormonen führen [64, 65]:

- **Medikamente**

TSH beeinflussende Medikamente	Art der TSH-Veränderung
hochdosierte Azetylsalizylsäure 4 x 1000 mg/d	↓ [66]
Heparin	↓ [67]
Glukokortikoide	↓ [18, 68, 69]
Biotin	↓ [70]

- angeborene Anomalien der Schilddrüsenhormonbindungsproteine
- akute Erkrankungszustände: Je nach Schweregrad kann es zu nicht-schilddrüsenbedingten TSH-Veränderungen kommen (Non-Thyroidal-Illness-Syndrom).

Dabei tritt während der Erkrankung (z.B. akutes schweres Infektgeschehen, Anorexia nervosa) eine milde TSH-Suppression ein, im Laufe der Rekonvaleszenz dann eher eine TSH-Erhöhung [71-74]. Vor allem bei poststationären Patient:innen sollte dies beachtet werden.

Empfehlung 4.1.4

Bei Patient:innen nach Krankenhausentlassung (ausgenommen Schilddrüsenoperation) kann der TSH-Wert durch die vorübergehende Stoffwechsellumstellung erhöht sein. Zur Verifizierung der Diagnose sollte 4 Wochen nach Entlassung eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen.

Konsens: 5/5

4.2 Epidemiologische Daten zur Häufigkeit erhöhter TSH-Werte

Prävalenz erhöhter TSH-Werte in Deutschland

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. 5,1% der untersuchten Patient:innen nahmen Schilddrüsenhormon ein. Für medikamentös behandelte Erkrankungen der Patientengruppe mit Diagnose Struma und/oder Hypothyreose (unabhängig vom behandelnden ärztlichen Fachpersonal) ergab sich eine Prävalenz von 4,9% (alte Bundesländer). Frauen waren etwa 5mal häufiger von Struma und/oder Hypothyreose betroffen als Männer. Die Autor:innen verwiesen auf steigende Prävalenzwerte zwischen 1984 und 1992, die sie auf die häufigere Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten zurückführten [75, 76]. Diese Prävalenzentwicklung ist im Kontext der bereits o.g. Variabilität der TSH-Grenzwerte sowie der teilweise willkürlichen Veränderungen der TSH-Referenzbereiche seitens mancher Labore kritisch zu betrachten.

Eine Metaanalyse zu Prävalenzdaten funktionaler Schilddrüsenstörungen in Europa (Zeitraum 1975-2021) ergab durchschnittliche Prävalenzen für Hypothyreose in Höhe von 3.05% (95% CI, 3.01%–

3,09%) mit einer stärkeren Betroffenheit von Frauen (F: 5,1% vs. M: 0,92%). Es zeigte sich ein höherer Anteil latenter vs. manifester Hypothyreose (F: 4,61%/M: 2,83% vs. F: 0,48%/M:0,18%) [77].

Dem Arzneiverordnungsreport 2019 zufolge lag die Verordnung von Schilddrüsenhormonen als Mono- oder Kombinationspräparat bei 1,75 Milliarden definierten Tagesdosen (DDD) (Vergleich 2014: 1,54 Milliarden DDD). Das bedeutet, dass mind. 4,8 Millionen (Vergleich 2014: 4,1 Millionen) Menschen in Deutschland (bei Annahme einer vollen Dosis/Patient) mit Schilddrüsenhormonen versorgt werden [75, 78].

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 2015 fand sich bei den *Hausärzten* die „sonstige Hypothyreose“ (E03) auf Rang 18 [79]. 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%) [80]. Eine britische Studie, die Daten zu allen diagnostizierten und mit Levothyroxin-therapierten Patient:innen in 10 Hausarztpraxen (Jahreserhebung 2016, Population n=66 843, Nordost-England) analysierte, berichtete eine Prävalenz der Hypothyreose von 4,5% [81].

TSH-Screening

Trotz einer vergleichsweise hohen Prävalenz der Hypothyreose zeigt die Evidenz, dass ein generelles Screening auf erhöhte TSH-Werte in der Bevölkerung nicht von Nutzen ist und insbesondere vor dem Hintergrund ökonomischer Aspekte und fehlendem Behandlungsbedarf milder Verlaufsformen kritisch bewertet werden muss [82-85].

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Auch für Schwangere kann keine Empfehlung zum TSH-Screening ausgesprochen werden. Es fehlt bisher aussagekräftige Evidenz, die einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhtem TSH-Wert und Schwangerschaftskomplikationen nachweist. Die Literatur ist widersprüchlich: Zusammenhänge werden nicht belegt oder spiegeln Beobachtungen aus Studien mit so kleinen Fallzahlen wider, dass ein Zusammenhang zwar möglich ist, aber nicht als gesichert gelten kann, d.h. andere Einflussfaktoren können nicht ausgeschlossen werden [86-89]. Teilweise werden minimale Assoziationen zwischen erhöhtem TSH-Wert und Anzahl von Schwangerschaften, Aborten beschrieben [90]. Zusammenhänge zwischen erhöhtem TSH-Wert und leichten kognitiven und motorischen Entwicklungsverzögerungen, werden zwar beschrieben, basieren aber auf schwacher Evidenz [91, 92].

Ein generelles Screening auf TSH hätte zur Konsequenz, dass bis zu 12,5% der schwangeren Frauen (anstelle ca. 1% bei gezielter Diagnostik) medikalisiert und mit weiteren Diagnosen stigmatisiert werden, ohne dass sich ein Nutzen daraus ergeben würde [93].

Im Rahmen der Infertilitätsdiagnostik bei Frauen, die im fachspezialistischen Setting (Gynäkologie) erfolgt, wird die Messung des TSH-Wertes empfohlen [51]. Die aktuelle gynäkologische Leitlinie empfiehlt zwar eine TSH-Messung bei Frauen mit wiederholten spontanen Aborten (Expertenkonsens), jedoch belegt die zugrunde gelegte Evidenz keine kausalen Zusammenhänge [90, 94, 95].

Empfehlung 4.2.1

a) Ein TSH-Screening bei asymptomatischen Erwachsenen sollte nicht erfolgen [82-85].

Konsens: 5/5

b) Ein routinemäßiges TSH-Screening bei Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung sollte ebenfalls nicht erfolgen [37, 41].

Konsens: 4/5 (1 Enthaltung)

5 Diagnostik bei erhöhtem TSH

Viele Menschen mit erhöhtem TSH fühlen sich nicht krank. Sie berichten bei der Konsultation in der Hausarztpraxis eher beiläufig von möglicherweise krankheitsassoziierten Beschwerden (z.B. Gewichtsveränderungen, Müdigkeit, Haut-/Haar-Veränderungen, Konzentrationsstörungen, Kälteintoleranz, Menstruationsstörungen, Obstipation [96-102]), bisweilen mit, aber auch ohne Krankheitscharakter. In medizinischen Leitlinien [103] und Nachschlagewerken [104], aber auch Onlinedatenbanken wie AMBOSS oder DEXIMED wird ohne Evidenzangaben auf sog. typische Symptome verwiesen. Ergebnissen einer Querschnittstudie im hausärztlichen Setting in Sachsen zufolge waren keine typischen Symptome oder Beratungsanlässe bei Patient:innen mit Hypothyreose (als Dauer- oder Neudiagnose) festzustellen [16]. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität einzelner oder kombinierter Symptome kann keine Handlungsempfehlung zur gezielten Abfrage von „typischen“ Beschwerden/Symptomen zur Diagnoseabsicherung gegeben werden [105]. Dies gilt auch für Schwangere [106, 107].

Auch gänzlich asymptomatische Verläufe der Schilddrüsenunterfunktion sind nicht ungewöhnlich. Insbesondere bei älteren Patient:innen (> 85 Jahre) zeigt sich kein Zusammenhang zwischen erhöhtem

TSH-Wert und Symptomen [29]. Meist fallen erhöhte TSH-Werte eher zufällig im Kontext von Laboruntersuchungen auf, in denen das TSH parallel zu anderen Parametern mitbestimmt wurde.

5.1 Anamnese

Empfehlung 5.1.1

Patient:innen mit erhöhtem TSH-Wert sollten nach Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Hypothyreose befragt werden [108].

Konsens: 5/5

Faktoren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Diagnose Hypothyreose [82, 108]:

- 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, M. Addison, Zöliakie, Vitiligo, perniziöse Anämie
- f) Weitere somatische Erkrankungen: unspezifische Anämie, KHK, kongestive Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, gemischte Hyperlipidämie
- g) Dauermedikationen, die eine „echte“ Hypothyreose auslösen können: Amiodaron und Lithium [109]

5.2 Körperliche Untersuchung

Empfehlung 5.2.1

In Abhängigkeit von Beschwerden, die von der/ dem Patient:in berichtet werden, sollte eine symptomorientierte körperliche Untersuchung erfolgen, um weitere Krankheitsbilder abzuklären [106].

Konsens: 5/5

5.3 Diagnosesicherung bei Erstbefund „erhöhtes TSH“

Da Erstbefunde „Erhöhter TSH-Wert“ häufig zufällig erhoben werden und die Werte durch die beschriebenen Faktoren beeinflusst werden können, ist eine Diagnosesicherung notwendig, um eine

Therapieentscheidung zu treffen. In Abhängigkeit von der Höhe des TSH-Wertes (\leq / $>$ 10 mU/l) ergeben sich unterschiedliche Pfade für die weitere Diagnostik und Therapie [58], [110, 111].

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Bei Schwangeren im ersten Trimenon (n= 111.522) mit einem einmalig gemessenen TSH-Wert zwischen 4-9,99 mU/l zeigte sich in der Kontrollmessung zwischen 3-9 Wochen nach Erstbefund bei 67,9% ein TSH-Wert \leq 4,0 mU/l. Entsprechend ist bei vorliegendem Erstbefund „Erhöhter TSH-Wert“ in der Schwangerschaft vor Therapieentscheidung eine Diagnosesicherung sinnvoll, um Übertherapie zu vermeiden [112].

Empfehlung 5.3.1

- a) Bei Erstbefund eines TSH-Wertes über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert und \leq 10,0 mU/l sowie unauffälligen anamnestischen Befunden sollte zunächst eine Wiederholungsmessung des TSH-Wertes unter Beachtung der Einflussfaktoren (vgl. Kap. Definition TSH-Wert) zur Verifizierung des Erstergebnisses erfolgen [54].
Konsens: 5/5
- b) Bei Erstbefund eines TSH-Wertes $>$ 10,0 mU/l sollte zusätzlich zur Wiederholungsmessung des TSH-Wertes eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden [102, 103].
Konsens: 5/5
- c) Bei Erstbefund eines erhöhten TSH-Wertes und auffälligen anamnestischen Befunden (vgl. Kap. Diagnostik) sollte unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.
Konsens: 5/5

5.4 Weiterführende Diagnostik

5.4.1 Bestimmung freier Hormone: fT4

Empfehlung 5.4.1.1

Zur weiteren Abklärung der Hypothyreose sollte zunächst einmalig das fT4 bestimmt werden [64, 102, 108].

Konsens: 5/5

In Abhängigkeit von fT4-Bestimmungsmethoden existiert eine erhöhte Variabilität der gemessenen Werte [113]. Insbesondere bei Werten im Grenzbereich sind diese mit Bedacht zu beurteilen.

Bei einem TSH über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert mit einem fT4 unterhalb des Referenzbereichs ($10,1 \pm 1,2$ SD bis $22,1 \pm 2,3$ SD pmol/l in Abhängigkeit vom Testverfahren, vgl. [64]) ergibt sich die Diagnose einer *manifesten Hypothyreose*, die eine eindeutige Indikation zur Hormonsubstitution darstellt (weiter mit Kap. 3 „Therapie“).

Bei einem TSH über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert und normalem fT4-Wert wird die Diagnose *latente Hypothyreose* gestellt. Die latente Hypothyreose verläuft asymptomatisch und wird häufig bei Routineuntersuchungen entdeckt [114]. Überblicksarbeiten/Reviews beschreiben, dass nur 2-5% der Patient:innen mit latenter Hypothyreose innerhalb eines Jahres eine manifeste Hypothyreose entwickeln [58, 115]. Dieses Risiko ist bei Patient:innen mit Schilddrüsenautoantikörpern leicht erhöht [116].

Patient:innen mit TSH > 10mU/l und normalem fT4-Wert weisen ein erhöhtes Risiko für die Progression zu einer manifesten Hypothyreose und eine Hyperlipidämie auf [110, 115-117]. Das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu erkranken oder zu versterben, steigt mit zunehmenden TSH-Werten auch nach Adjustierung für typische KHK-Risiken leicht, aber abhängig von der Höhe des TSH-Wertes [118]: Patient:innen mit latenter Hypothyreose wiesen bezogen auf 1000 Patient:innenjahre bei TSH ≥ 10 gegenüber Patient:innen mit TSH < 7mU/l ein 1,9fach erhöhtes, altersadjustiertes Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit auf [111]. Entsprechend kann auch für diese Patientengruppe eine Substitutionstherapie von Nutzen sein (vgl. Kap. Therapie).

Der Zusammenhang zwischen einer latenten Hypothyreose (TSH über dem jeweiligen altersspezifischen Referenzwert, aber ≤ 10 mU/l und fT4 normal) und kardiovaskulären Erkrankungen wird kontrovers diskutiert [101, 110, 119-125]. Ein Langzeit-Nutzen einer Substitutionsbehandlung für diese Patientengruppe ohne Vorliegen weiterer Risikomerkmale (vgl. Kap. Therapie) ist nicht belegt [34, 58]. Eine Überversorgung dieser Patientengruppe hingegen gilt als gesichert: So zeigte ein Review von 2021, dass bis zu 1/3 der behandelten Patient:innen – insbesondere solche mit ursprünglicher Indikation „latente Hypothyreose“ – auch nach Absetzen der L-Thyroxintherapie euthyreot bleiben [126].

Empfehlung 5.4.1.2

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-Wert auszuschließen.

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

Empfehlung 5.4.1.3

Bei einem TSH > 4 mU/l und initial erhöhtem fT4-Wert kann eine anderweitige sekundäre Ursache einer Schilddrüsenerkrankung vorliegen. In diesem Fall sollte eine Überweisung zur weiteren Abklärung durch die/ den Endokrinolog:in erfolgen [127].

Konsens: 5/5

5.4.2 Bestimmung freier Hormone: fT3

Die Bestimmung des fT3 hat bei erhöhtem TSH keinen Zusatznutzen [108, 127]. Die fT3-Bestimmung erfolgt im Kontext der weiterführenden Diagnostik bei erniedrigtem TSH-Wert (Hyperthyreose) [127]. Zu beachten ist weiterhin eine spezifische Indikation bei Patient:innen unter Amiodaron-Dauertherapie, unter der ein halbjährliches Monitoring von TSH, fT3 und fT4 empfohlen wird [10, 109].

5.4.3 Schilddrüsenautoantikörper

Häufigste Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion ist eine autoimmune Entzündung (Hashimoto-Thyreoiditis) des Organs [128]. 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 [129]. Bei 70% der Patient:innen mit Hashimoto-Thyreoiditis ist der TgAK-Wert und bei 90% der TPO-AK-Wert erhöht [99].

Empfehlung 5.4.3.1

a) Lediglich 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 [115].

Konsens: 5/5 (mit Sondervotum der DGE)

Sondervotum der DGE:

Bei negativen TPO-AK-Werten kann einmalig eine TG-AK-Bestimmung erfolgen, da ein Teil der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis lediglich TG-Ak positiv ist.

b) Eine Wiederholungsmessung der TPO-AK-Werte sollte nicht erfolgen, da sich aus einem „TPO-Verlauf“ keine Konsequenzen für die weitere Behandlung ergeben [73].

Konsens: 5/5

c) Eine Bestimmung der TPO-AK-Werte sollte bei TSH im Normbereich nicht erfolgen.

Konsens: 5/5

d) Eine Bestimmung der TPO-AK sollte auch bei Schwangeren mit TSH im Normbereich nicht erfolgen.

Konsens: 4/5 (1 Enthaltung)

e) Eine Bestimmung der TPO-AK kann bei Frauen mit erhöhtem TSH in der Schwangerschaft einmalig erfolgen (sofern zuvor noch nie bestimmt).

Konsens: 5/5

Bei latenter Hypothyreose und dem Nachweis von TPO-AK besteht ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose [130]. Das Risiko der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose korreliert stärker mit der Höhe des TSH-Wertes [116].

TPO-AK sind in bei 7-14 % der Gesamtbevölkerung nachweisbar und werden auch häufig bei Patient:innen mit anderen Autoimmunerkrankungen (Rheumatooidarthritis, Mb. Addison, Diabetes mellitus Typ I) nachgewiesen [131, 132]. Nur wenige Patient:innen mit erhöhten TPO-AK und einem TSH-Wert zwischen 2,5 bis 4,5 mU/l sind Schilddrüsen-krank [133]. Das isolierte Vorliegen von TPO-AK (ohne laborchemischen Nachweis einer manifesten Hypothyreose, ohne sonographisches Korrelat) begründet die Diagnose „Hashimoto-Thyreoiditis“ nicht hinreichend [134].

Aufgrund des erhöhten Assoziationsrisikos der Hashimoto-Thyreoiditis mit anderen Autoimmunerkrankungen kann eine TPO-AK-Bestimmung zur Risikoeinschätzung für das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen von Nutzen sein [135].

Bei manifester Hypothyreose ergibt sich durch die TPO-AK-Bestimmung für die weiteren hausärztlichen Entscheidungen kein Zugewinn.¹ Patient:innen, 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 einige Patient:innen auch verunsichern kann.

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

¹ Das bestätigte sich auch im Expertendiskurs mit den Autor:innen der niederländischen Leitlinie zu Schilddrüsenerkrankungen im hausärztlichen Setting (NGH-Standaard Schildklieraandoeningen [2013]), die in ihrer Leitlinie bei Hypothyreose keine Empfehlungen zur TPO-AK-Bestimmung geben.

Die endokrinologischen Leitlinien zur Diagnostik/Behandlung von Frauen mit Schwangerschaft und post partum präsentieren keine Evidenz, die die Notwendigkeit einer TPO-AK-Bestimmung bei euthyreoten Schwangeren belegen [51]. Daher gibt es für euthyreote Schwangere keine abweichende Vorgehensweise im Vergleich zu euthyreoten erwachsenen Nichtschwangeren. Die Entscheidung für oder gegen eine Hormonsubstitution bei Schwangeren mit latenter oder manifester Hypothyreose orientiert sich am TSH-Wert.

Dhillon-Smith et al. belegten in einer großen doppelt-verblindeten und placebokontrollierten Studie, dass eine Substitutionstherapie bei euthyreoten Frauen mit positivem TPO-Status keine Wirksamkeit bezüglich Konzeption oder Schwangerschaftskomplikationen hat [52]. Eine TPO-AK-Bestimmung führt daher zu keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für weiterführende Diagnostik oder Therapie.

Liu et al. 2014 belegen im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie ein 5-10fach erhöhtes Abort-Risiko bei Frauen mit latenter Hypothyreose (TSH 5,2 – 10,0 mU/l) mit positivem TPO-AK-Status innerhalb der 4. bis 8. Schwangerschaftswoche [136]. Es gibt jedoch keine Studien, die den Nutzen einer Hormonsubstitution oder anderer Intervention zur Verhinderung dieser Aborte belegen. Einerseits schließen die meisten Interventionsstudien Schwangere ab dem 2. Trimenon ein, andererseits zielt die Hormonsubstitution auf die Senkung des TSH ab und hat keinen Einfluss auf den TPO-AK-Status. Aus dieser Sachlage lassen sich keine Empfehlungen für eine TPO-AK-Bestimmung bei Schwangeren mit latenter Hypothyreose ableiten.

5.4.4 Sonographie

Internationale und endokrinologische Fachgesellschaften sprechen sich für einen Verzicht einer routinemäßigen Durchführung einer Sonographie bei Patient:innen mit isoliertem erhöhtem TSH-Wert aus [137-139]. 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, dies hat jedoch keine Relevanz für die Therapieentscheidung bei Patient:innen mit erhöhten TSH-Werten [140].

Empfehlung 5.4.4.1

Eine routinemäßige Durchführung einer Sonographie sollte bei Patient:innen mit erhöhten TSH-Werten nicht durchgeführt werden.

Konsens: 4/5 (1 Gegenstimme)

Anmerkung zur Empfehlung 5.4.4.1

Sämtliche konsentierende Fachgesellschaften sprechen sich gegen eine routinemäßige Sonographie bei Patient:innen mit erhöhten TSH-Werten aus. Die Mandatstragende der Patientenvertretung stimmt dieser Empfehlung nicht zu, da sie besorgt ist, dass sonst maligne Schilddrüsenknoten übersehen werden würden. Diese realen Bedenken bzw. Ängste sind im hausärztlichen Beratungsgespräch zu adressieren.

Empfehlung 5.4.4.2

Die Bewertung der individuellen TSH-Werte sollte unter Berücksichtigung

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

erfolgen. Eine Pathologisierung allein anhand vom Referenzbereich abweichender TSH-Werte ist nicht zu rechtfertigen [18, 24, 58, 64, 102, 108].

Konsens: 5/5

6 Therapie bei erhöhtem TSH

Das Ziel der Therapie von Patient:innen mit erhöhtem TSH besteht in der Vermeidung eines Krankheitsprogresses und/oder von Folgeerkrankungen [110]. Unabhängig von der Ätiologie der Hypothyreose kann eine (teils lebenslange) Substitution des fehlenden Hormons notwendig sein. In jedem Fall ist die intensive Kooperation mit der/ dem Patient:in 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 [98].

6.1 Therapieindikationen

Empfehlung 6.1.1

Eine Therapie (Hormonsubstitution) soll bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose *immer* erfolgen [20, 51, 100, 101, 108, 110, 115].

Konsens: 5/5

Empfehlung 6.1.2

Die Indikation zur Hormonsubstitution bei latenter Hypothyreose sollte individuell entschieden werden [141]:

- a) Unabhängig vom Alter sollte ein:e asymptomatische:r Patient:in mit leicht erhöhtem TSH (≤ 10 mU/l) nicht substituiert werden [34, 142].

Konsens: 5/5

- b) Bei Patient:innen ≤ 75 Jahre mit latenter Hypothyreose sollte eine Therapie eingeleitet werden bei einem TSH-Wert > 10 mU/l [98, 103, 115, 122].

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem Patientenwunsch kann ein Therapieverzicht unter Kontrolle des TSH-Wertes (bis TSH < 20 mU/l) eine Alternative sein. Notwendige Voraussetzung dafür ist die umfassende Aufklärung der/ des Patient:in über die möglichen Konsequenzen der verschiedenen Vorgehensweisen [34, 143, 144].

Konsens: 5/5

- c) Bei Patient:innen > 75 Jahre mit latenter Hypothyreose (bis TSH < 20 mU/l) kann auf eine Hormonsubstitution verzichtet werden [34, 143, 144].

Konsens: 5/5

Generell wird die Substitutionsnotwendigkeit bei latenter Hypothyreose kontrovers diskutiert [97, 98, 101, 145-147]. Auch wenn keine ausreichende Evidenz zur substitutionsbedingten Verbesserung psychischer Symptome vorliegt, können manche Patient:innen bezüglich Wohlbefinden, besserer Leistungsfähigkeit und Stimmungsaufhellung von niedrigdosierten Levothyroxingaben profitieren [117]. Differenzialdiagnostisch ist an eine zugrunde liegende Depression oder bipolare Störung zu denken, da nicht auszuschließen ist, dass Levothyroxin auch antidepressive Effekte hat [148].

Die Datenlage zur Therapie der latenten Hypothyreose ist uneinheitlich und aufgrund unterschiedlich gewählter TSH-Referenzbereiche schwer vergleichbar. Feller et al. überprüften in ihrer Metaanalyse die Effekte von Hormonsubstitutionen bei erwachsenen Patient:innen ≥ 30 Jahre mit latenter Hypothyreose mit Adjustierung unterschiedlicher Referenzbereiche [143]. Dabei zeigte sich unabhängig vom Alter weder für Lebensqualität noch krankheitsspezifische Parameter (KHK, Depression, Kognition) oder Mortalität ein patientenrelevanter Nutzen einer Therapie bei Patient:innen mit TSH < 20 mIU/l.

Bei älteren (≥ 60 Jahre) und hochbetagten (≥ 85 Jahre) Patient:innen ist – nicht zuletzt auch unter dem Aspekt der Multimorbidität und der damit einhergehenden Polymedikation – zu prüfen, ob eine Levothyroxintherapie einen Benefit für die/ den Patient:in bringt. In einer großen prospektiven Kohortenstudie (ca. 6.000 Patient:innen ≥ 65 Jahre) ergab sich der Verdacht der Übertherapie mit Levothyroxin insbesondere bei Hochbetagten mit latenter Hypothyreose [149]. Parle et al. zeigten in einem RCT mit 94 älteren Patient:innen (≥ 65 Jahre) mit latenter Hypothyreose, dass die Thyroxinsubstitution keine Verbesserung der kognitiven Funktion erbrachte [150]. Calsolaro et al. empfehlen basierend auf einem selektiven Literaturreview folgende Therapiestrategie stratifiziert nach Alter und Gebrechlichkeit [144]:

- 1) Bei rüstigen älteren Patient:innen mit einem TSH ≤ 10 mU/l soll ein zurückhaltender Einsatz der Substitutionstherapie erfolgen, primär empfiehlt sich ein abwartendes Offenhalten.
- 2) Bei rüstigen älteren Patient:innen mit einem TSH > 10 mU/l soll bis zum Alter von 75 Jahren eine Substitutionstherapie eingeleitet werden. Bei über 75-Jährigen kann auf eine Therapie verzichtet werden, es empfiehlt sich ein abwartendes Offenhalten.
- 3) Bei gebrechlichen älteren Patient:innen soll unabhängig vom Ausmaß der TSH-Erhöhung ein zurückhaltender Einsatz der Substitutionstherapie erfolgen, primär empfiehlt sich ein abwartendes Offenhalten.
- 4) Bei vorbekannt positivem TPO-AK-Status empfehlen die Autor:innen eine Hormonsubstitution bei:
 - gebrechlichen Patient:innen zwischen 65 und 75 Jahren und TSH > 10 mU/l
 - rüstigen Patient:innen aller Altersgruppen mit TSH > 4 mU/l, ausgenommen Patient:innen > 75 Jahren mit nur leicht erhöhtem TSH zwischen 4 und 6 mU/l.

Bekkering leitet aus den Ergebnissen der Metaanalyse von Feller et al. keine Therapieempfehlung für ältere Patient:innen mit latenter Hypothyreose ab, da sich unabhängig vom Alter kein patientenrelevanter Nutzen einer Therapie bei Patient:innen mit TSH < 20 mIU/l ergab [34, 143].

In der Metaanalyse von Zhao zeigte sich bei Patient:innen > 60 Jahren zwar eine Korrelation depressiver Symptomatik mit dem Vorliegen einer latent hypothyreoten Stoffwechsellaage, eine L-Thyroxin-Substitution besserte die Beschwerden jedoch nicht [151].

Einige Studien wiesen bei Patient:innen aller Altersgruppen allenfalls Verbesserungen von Surrogatparametern (Lipidprofil, echokardiografische Parameter), jedoch keine Auswirkungen auf klinisch relevante Parameter wie Morbiditäts- oder Mortalitätsraten nach [152-157]. Da aber das kardiovaskuläre Risiko nur zum kleinen Teil vom Lipidspiegel abhängt, empfiehlt die DEGAM-Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ (AWMF-Registernummer 053 – 024) entsprechend, dass in der Primärprävention das globale, absolute kardiovaskuläre Risiko als vorrangige Entscheidungsgrundlage dienen soll [158].

In aktuellen internistischen oder interdisziplinären Leitlinien findet sich keine belastbare Evidenz für den Nutzen einer Hormonsubstitution bei Patient:innen mit latenter Hypothyreose und nachgewiesener Hashimoto-Thyreoiditis [73, 159]. Daher ist auch hier gemeinsam mit der/ dem Patient:in sorgfältig abzuwägen, ob eine Hormonsubstitution begonnen wird [33, 34].

In älteren Leitlinien und Originalarbeiten finden sich Empfehlungen, dass bei latenter Hypothyreose mit nachgewiesener Hashimoto-Thyreoiditis immer eine Hormonsubstitution erfolgen soll [100, 101, 108, 110, 115]. Den Empfehlungen liegt jedoch keine ausreichende Evidenz für einen Nutzen zu Grunde.

Bei Vorliegen einer latenten Hypothyreose in Kombination mit Struma wird in der Publikation von Khandelwal und Tandon eine auf Expertenkonsens basierende Empfehlung einer möglichen Hormonsubstitution ausgesprochen [115]. Im dazu zitierten Review wird keine Evidenz zur Wirksamkeit einer Substitution bei latenter Hypothyreose mit Struma angegeben [160]. Bekkering et al. formuliert keine gesonderte Empfehlung zur Behandlung von Patient:innen mit latenter Hypothyreose und Struma [34]. Aus Sicht der Autor:innen der vorliegenden Leitlinie ist keine Handlungsempfehlung für eine Substitution bei latenter Hypothyreose mit Struma ableitbar.

Relative Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution sind kardiale Vorerkrankungen der/ des Patient:in wie z.B. Koronare Herzkrankheit (KHK) oder tachykarde Herzrhythmusstörungen [97].

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Empfehlung 6.1.3

Eine Hormonsubstitution soll bei Schwangeren mit manifester Hypothyreose eingeleitet oder fortgeführt werden [51], [161].

Konsens: 5/5

Der Nutzen einer Hormonsubstitution bei Schwangeren mit latenter Hypothyreose und einem TSH \leq 10 mU/l ist nicht eindeutig belegt [161, 162]. Yamamoto et al. fanden in ihrem systematischen Review keine Belege für den Vorteil einer Hormonsubstitution bezüglich Outcomes bei Mutter (Schwangerschaftskomplikationen) oder Kind [163]. Die retrospektive Kohortenstudie von Maraka et al. 2017 zeigte zwar einen geringen Nutzen einer Hormonsubstitution hinsichtlich Verhinderung von Aborten (OR=0,62), jedoch eine Risikoerhöhung für Frühgeburt (OR=1,6), Schwangerschaftsdiabetes (OR=1,37) oder Präeklampsie (OR=1,61) [164]. Ding et al. beschrieben in ihrer Metanalyse zu Schwangeren mit latenter Hypothyreose einen Nutzen der Hormonsubstitution bzgl. Abort (OR=0,55), Frühgeburt (OR=0,63) und Schwangerschaftshypertonie (OR=0,78) [165].

Es kann als hinreichend gesichert gelten, dass eine Substitution von Levothyroxin bei Schwangeren mit latenter Hypothyreose nicht zu einer Verbesserung der neurokognitiven und/oder -motorischen Fähigkeiten der Neugeborenen führt [50, 166].

Statement:

Eine Empfehlung zur Hormontherapie bei latenter Hypothyreose in der Schwangerschaft kann aufgrund der vorliegenden Datenlage aktuell nicht formuliert werden.

Die bereits zitierte Studie von Liu et al. 2014 beschreibt einen Zusammenhang zwischen deutlich erhöhtem Abort-Risiko bei Frauen mit latenter Hypothyreose (TSH 5,2 – 10,0 mU/l) und positivem TPO-AK-Status innerhalb der 4. bis 8. Schwangerschaftswoche [136]. Darauf aufbauend empfiehlt die ATA-Leitlinie eine Hormonsubstitution [51]. Es gibt jedoch keine Studien, die den Nutzen einer Hormonsubstitution in diesem Zusammenhang belegen [161], potentielle Schäden wurden nicht evaluiert.

Statement:

Aus dieser Sachlage lassen sich keine Empfehlungen für eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom TPO-AK-Status bei Schwangeren mit latenter Hypothyreose ableiten.

Aktuelle klinische Studien und Metaanalysen weisen keinen Nutzen einer Hormonsubstitution bei euthyreoten Schwangeren mit positivem TPO-AK-Status nach [52, 161, 167, 168].

Für Frauen mit künstlicher Befruchtung sind ggf. abweichende Vorgehensweisen abzuklären, dies sollte im Spezialsetting (Reproduktionsmedizin/Gynäkologie) erfolgen [51, 162].

6.2 Therapiedurchführung

Empfehlung 6.2.1

Bei Patient:innen mit behandlungsbedürftiger Hypothyreose soll Levothyroxin - als Monotherapie - als Mittel der Wahl verwendet werden [100, 101, 108, 110, 159].

Konsens: 5/5

Da Lebensmittel (z.B. Milch und Milchprodukte) die Absorption und Resorption von Levothyroxin beeinflussen, ist die Einnahme mit Wasser günstig [102].

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 [98]. 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 [169].

Aufgrund der verschiedenen potentiellen Interaktionen ist Levothyroxin zeitlich versetzt zu Nahrungsergänzungsmitteln und den anderen genannten Medikamenten einzunehmen. Praktikabel ist dabei die Einnahme auf nüchternen Magen, z.B. mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit und vor der Einnahme anderer Medikamente [100, 102, 108]. In Untersuchungen zeigte sich auch die abendliche Einnahme vor Zubettgehen als geeignete Alternative [170-172].

Studien der letzten Jahre legen nahe, dass den Patient:innen im Sinne einer besseren Adhärenz größere Flexibilität bei der Zeit der Medikamenteneinnahme ermöglicht werden kann, ohne einen klinisch relevanten Nachteil befürchten zu müssen [173, 174].

Empfehlung 6.2.2

Die Substitution mit Levothyroxin sollte unter Beachtung von Absorption und medikamentösen Wechselwirkungen durchgeführt werden [111].

Konsens: 5/5

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 [175-180].

Empfehlung 6.2.3

Eine Therapie mit T3, T3/T4-Kombinationen bzw. natürlichen Schilddrüsenhormonpräparaten sollte nicht verordnet werden [73, 98, 108, 115, 159, 180].

Konsens: 5/5

Die Aussagen der Studien, die die natürlichen Präparate tendenziell als empfehlenswert einstufen, waren methodisch bedingt von geringer Aussagekraft oder wiesen keine signifikanten positiven Effekte für die Patient:innen nach [175-183].

Eine systematische Übersichtsarbeit von 2014 über 58 Studien gibt anhand subjektiv berichteter Symptome Hinweise auf eine mögliche positive Wirkung einer Selentherapie. Es kamen jedoch keine erprobten und validierten Messinstrumente zur Erhebung von relevanten Endpunkten, wie z.B. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zum Einsatz. Zusammenfassend schlussfolgern die Autor:innen, dass die Evidenz einer Selentherapie zu gering ist, um eine Empfehlung zur Supplementierung zu geben [184].

Es gibt keine Evidenz, dass die (zusätzliche) Gabe von Spurenelementen, pflanzlichen Präparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln (z.B. Jod, Selen, Vitamine) einen patienten-bezogenen Nutzen bei Hypothyreose und der Hashimoto-Thyreoiditis haben [108, 185-191].

Besonderheiten in der Schwangerschaft – was ist zu beachten?

In der Schwangerschaft ist der tägliche Bedarf für Jod gesteigert. Jodmangel bei Kindern und Frauen im reproduktiven Alter und in der Schwangerschaft wurde von der WHO als globales Gesundheitsproblem definiert [13]. Die präventive Gabe von Jodid und Jodierung von Speisen hat das Auftreten von schwerem Jodmangel in der Schwangerschaft und Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung wie angeborene Hypothyreose und Entwicklungsstörungen effektiv reduziert [192].

Die Evidenzlage hinsichtlich einer Jodsupplementierung vor, während und nach der Schwangerschaft ist unzureichend, insbesondere die Methodik limitiert [193]. Metaanalysen über publizierte Studien der letzten Jahrzehnte belegen, dass es keine aktuelle Evidenz gibt, die einen Zusammenhang zwischen Jodsupplementierung während der Schwangerschaft der Mutter und der körperlichen und kognitiven Entwicklung der Kinder gibt [194-196]. Auch für den Zusammenhang zwischen Jodsupplementierung und maternaler Schilddrüsenfunktion gibt es kaum Belege; Menendez-Torre et al. bewerten zusätzliche Jodzufuhr bei Schwangeren als unnötig, sofern täglicher Konsum von Milch-/Molkereiprodukten und jodiertem Speisesalz erfolgt [196]. Entsprechend ist bei Schwangeren bei der Anamnese das Ernährungsverhalten zu thematisieren und eine Jodsupplementierung davon abhängig zu machen.

Eine Empfehlung zur Selensupplementierung in der Schwangerschaft kann aufgrund der schwachen Evidenz zum Nachweis der Wirksamkeit von Selen auf den menschlichen Metabolismus (generell) nicht abgeleitet werden [197].

Randomisiert-kontrollierte Studien, die einen möglichen Effekt von Selen in der Schwangerschaft, z.B. auf das erhöhte Fehlgeburtsrisiko bei Hashimoto-Thyreoiditis nachweisen könnten, fehlen bis heute.

Dosierung von Levothyroxin

Ziel einer Levothyroxin-Therapie ist die Einstellung des TSH-Wertes im euthyreoten Bereich. Die altersspezifischen oberen Referenzwerte sind dabei zu beachten. Zur Vermeidung einer iatrogenen Hyperthyreose gilt ein TSH-Wert von 0,4 mU/l als unterer Referenzwert. Es ist zu beachten, dass es (gerade bei älteren Patient:innen) infolge einer Überdosierung des Levothyroxin zu Nebenwirkungen wie Arrhythmien und Osteoporose kommen kann [198].

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) [101, 102, 115, 199]. Dies stellt jedoch nur eine ungefähre Empfehlung für den Behandlungseinstieg dar, die vorliegende Evidenz hierzu ist nicht eindeutig [98-100, 110, 199]. Das Wohlbefinden der Patient:innen und die Ausprägung der klinischen Symptomatik sind maßgeblich für die Dosisentscheidung. Bei Patient:innen 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 [199]. Es gibt Anhaltspunkte, dass bei Patient:innen mit Adipositas das geschätzte fettfreie Körpergewicht bzw. das sog. Normalgewicht zur Berechnung der initialen Dosis herangezogen werden kann [200].

Empfehlung 6.2.4

Die Initialdosis sollte individuell abhängig von Alter, Gewicht, kardialen Status sowie der Schwere der Hypothyreose mit einem TSH-Zielkorridor zwischen 0,4 und 4,0 mU/l festgelegt werden. Folgende Initialdosen werden empfohlen:

- a) Patient:innen mit manifester Hypothyreose < 60 Jahre ohne Komorbiditäten: 1,6 µg/kg Körpergewicht [101, 102, 115, 199]
- b) Patient:innen mit manifester Hypothyreose ≥ 60 Jahre und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen: 0,3-0,4 µg/kg Körpergewicht [100, 102, 115, 201].
- c) Patient:innen mit latenter Hypothyreose: 25 bis 50 µg/Tag [98, 144].

Die Dosisanpassung sollte für jede/n Patient:in individuell orientiert an den laborchemisch ermittelten Schilddrüsenwerten und dem subjektiven Wohlbefinden/Beschwerden der/ des Patient:in erfolgen [98, 110].

Konsens: 5/5

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 ist abhängig von Alter, Gewicht und kardialen Status der/des Patient:in und der Schwere und Dauer der Hypothyreose [98]. Im Verlauf ist die Dosis in Stufen (jeweils nach ca. 6 Wochen [100]) von 25-50 µg anzupassen, um eine euthyreote Stoffwechsellage zu erreichen. Bei der initialen Verordnung ist daher ein Rezept für eine N2-Packung praktikabel. 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 Patient:innen ist die Gabe der vollen Dosis des Ersatzpräparates sofort möglich. Bei Menschen älter 60 Jahren und/oder mit kardiovaskulären Erkrankungen ist eine geringere Initialdosis von 0,3-0,4 µg/kg Körpergewicht (25 µg mit einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vom TSH-Wert alle 4 bis 6 Wochen) günstiger [100, 102, 115, 201].

Eine höhere Startdosis bei Patient:innen mit vorangegangener Schilddrüsenektomie ist möglich (2,04 µg/kg/Tag [202]). Bei vollständiger Schilddrüsenentfernung, die nur noch selten vorgenommen wird, werden Dosen von 100-150 µg bei Frauen und 125-200 µg bei Männern gegeben [115].

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Ein größerer Teil der mit Levothyroxin vorbehandelten Schwangeren (ca. 70-80%) bedürfen vorübergehend einer höheren Dosis (ca. 20-30%), um euthyreot zu bleiben. Der erhöhte LT4-Bedarf in der Schwangerschaft ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: schwangerschaftsbedingte Zunahme des Thyroxin-bindenden Globulin, eingeschränkte Stimulation durch das βHCG bei Hypothyreose, zusätzliche Dejodierung des T4 in der Plazenta. Nach der Schwangerschaft sinkt der Bedarf bei den meisten Frauen wieder auf die präkonzeptionelle Dosis [203, 204].

Lemieux et al. wiesen mit einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 10.000 schwangeren Frauen, die vor Schwangerschaft eine Hormonsubstitution erhielten, ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit bei Levothyroxinübertherapie (TSH < 0,1 mU/l) nach [205].

Ein nicht erhöhter Bedarf an Levothyroxin während der Schwangerschaft gibt Anlass, die Indikation für die Levothyroxintherapie post partum in Frage zu stellen.

Empfehlung 6.2.5

Bei vorbehandelten Schwangeren mit Hypothyreose soll weiter substituiert werden. Anzustreben ist eine durchgehend euthyreote Einstellung mit TSH-Wert zwischen 0,4 und 4,0 mU/l [51]. Postpartal sollte bei Patientinnen mit vorbestehender Hypothyreose auf die präkonzeptionelle L-Thyroxindosis reduziert werden.

Konsens: 5/5

TSH-Verlaufskontrolle

Bei einer Halbwertszeit des Levothyroxin von 7 Tagen kann es mehrere Wochen dauern, bis sich ein geänderter TSH-Wert nach Dosisänderung konstant darstellt.

Empfehlung 6.2.6

Nach Initiierung sowie nach jeder Veränderung der Levothyroxindosis sollten frühestens nach 8 Wochen die Schilddrüsenhormone kontrolliert werden [98, 101, 110].

Konsens: 5/5

Einige Autor:innen empfehlen TSH-Verlaufskontrollen nach jeder Änderung des Levothyroxinpräparates, jedoch ohne Benennung eindeutiger Evidenz [98, 206].

Nach erneuter Bestimmung der Schilddrüsenhormone ist ggf. die Therapie an die aktuelle Schilddrüsenhormonlage anzupassen [98]. Nach klinischer Stabilisierung reicht die TSH-Bestimmung aus [110]. Die hierfür notwendige Blutentnahme ist vor Einnahme der jeweiligen Tagesdosis des Thyroxins umzusetzen (maximaler Plasmaspiegel 2-3 Stunden nach Einnahme), jedoch ohne Unterbrechung der Einnahme in den Tagen und Wochen vor der Blutabnahme.

Empfehlung 6.2.7

TSH-Verlaufskontrollen sollten nach etablierter Dosis halbjährlich und schließlich nur noch jährlich durchgeführt werden [108].

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

Konsens: 5/5

Bei Fehlen klinischer Symptome und Levothyroxindosen $< 125 \mu\text{g/d}$ ist bei Patient:innen ohne Amiodaron- oder Lithiumtherapie sowie ohne Schwangerschaft nach Stabilisierung eines normalen TSH ein 2-Jahres-Kontrollintervall ausreichend [207].

Besonderheiten Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Die Datenlage zu notwendigen TSH-Kontrollintervallen bei Schwangeren mit Hypothyreose ist unzureichend, es fehlen belastbare Studien. Die Studien, die in den Leitlinien für Schwangere mit Schilddrüsenerkrankungen [51] zitiert werden, basieren auf sehr kleinen selektierten Stichproben, die keine generellen Empfehlungen erlauben [204, 208].

Empfehlung 6.2.8

Bei Schwangeren mit Hypothyreose, die eine Hormonsubstitution erhalten,

a) sollte das TSH regelmäßig, mindestens einmal pro Trimenon, kontrolliert werden. Das Kontrollintervall kann in Abhängigkeit von Verlauf und Höhe des TSH-Wertes individuell angepasst werden.

b) sollte 6 Wochen postpartal eine erneute TSH-Kontrolle erfolgen, um die Notwendigkeit einer Therapiefortsetzung bzw. einer möglichen Dosisreduktion oder Therapiebeendigung zu erfassen [51].

Konsens: 5/5

Bei Nichterreichen des Therapieziels bzw. weiterhin hohem TSH ist auch die Adhärenz der/ des Patient:in zu hinterfragen. Malabsorption und medikamentöse Wechselwirkungen können ebenfalls ursächlich sein [98, 101, 115].

Reduktions- oder Auslassversuche

Bei Patient:innen mit Levothyroxin-Therapie, aber unklarer Indikation (keine eindeutige Diagnose der manifesten Hypothyreose, keine andere objektiv nachvollziehbare Indikation mit klinischen Symptomen) bedarf es einer kritischen Überprüfung der Weiterführung. Hilfreich können dabei auch elektronische Entscheidungshilfen zum Absetzen von Medikamenten sein [209].

Empfehlung 6.2.9

Bei Dauertherapie mit unklarer Indikation sollte ein kontrolliertes Absetzen der Ersatztherapie unter Beachtung der Patienteninteressen erwogen werden. [210, 211].

Konsens: 5/5

Empfehlung 6.2.10

Wenn Beschwerden, die für die Therapieentscheidung relevant waren, unter Therapie bestehen bleiben oder sich verschlechtern, sollten alternative Ursachen geprüft werden (z. B. andere endokrine oder autoimmune Erkrankungen, Mangelzustände, Substanzmissbrauch) [159].

Konsens: 5/5

Empfehlung 6.2.11

Eine Überweisung zur/m Endokrinolog:in sollte bei Patient:innen mit gesicherter Adhärenz erfolgen, deren TSH-Level trotz voller Levothyroxindosis nicht sinkt oder weiter ansteigt [101].

Konsens: 5/5

CAVE Medikamentenmissbrauch Levothyroxin: Die anregende Wirkung von zu hohen Dosen Levothyroxin auf den Energiestoffwechsel kann zu einem Missbrauch führen. Es besteht die Gefahr, dass Patient:innen mit Wunsch zur Gewichtsreduktion das Medikament absichtlich 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 [115, 212]. Mögliche Folgen bei Überdosierung sind Tachykardien, Übererregbarkeit und/oder Tremor.

7 Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft P₂diatrische, E., *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose*, F. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen, Editor. 2009.
2. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART) (AWMF-Registernr. 015-85)*. 2019 [letzter Zugriff 01.04.2023]; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-085>.
3. Monzani, F., et al., *Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy*. Clin.Exp.Med., 2004. 3(4): p. 199-210.
4. Weetman, A.P., *Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease*. Clin.Endocrinol.(Oxf), 2004. 61(4): p. 405-413.
5. Vasiliadis, T., 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(9): p. 394-400.
6. Sheu, S.Y., S. Levin, and K.W. Schmid, *[Therapy related alterations to the thyroid gland]*. Pathologe, 2006. 27(1): p. 13-18.
7. Barbesino, G., *Drugs affecting thyroid function 1*. Thyroid, 2010. 20(7): p. 763-770.
8. McKnight, R.F., et al., *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis 84*. Lancet, 2012. 379(9817): p. 721-728.
9. Heufelder, A.E. and W.M. Wiersinga, *Störungen der Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron*. Deutsches Ärzteblatt, 1999. 13: p. A853-A860.
10. Kahaly, G., et al., *Amiodaron und Schilddr sendysfunktion*. Dtsch Arztebl, 2007(104(51-52): A-3550 / B-3129 / C-3021).
11. Lodish, M.B., *Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(4): p. 1333-42.
12. Joshi, M., et al., *Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical review*. Clinical endocrinology, 2016. 85(3): p. 331-339.
13. Who, *Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency*, B. de Benoist, et al., Editors. 2004, WHO: Geneva.
14. Zimmermann, M.B., *Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations*. J Trace Elem.Med.Biol., 2008. 22(2): p. 81-92.
15. Watt, T., et al., *Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review*. Eur.J.Endocrinol., 2006. 154(4): p. 501-510.
16. Schübel, J., et al., *Beratungsanlässe bei Neudiagnose "Schilddrüsenerkrankung"*. ZFA, Z Allg Med, 2012. 88(10): p. 422.
17. Arzideh, F., W. Wosniok, and R. Haeckel, *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(4): p. 659-664.
18. Faust, M. and W. Krone, *[Incidental finding: elevated TSH level]*. Internist (Berl), 2014. 55(10): p. 1149-1156.

19. Kratzsch, J., 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(8): p. 1480-1486.
20. Okosieme, O., et al., *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee.* Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(6): p. 799-808.
21. Barth, J.H., et al., *Reference intervals for thyroid hormones on Advia Centaur derived from three reference populations and a review of the literature.* Ann Clin Biochem, 2016. 53(Pt 3): p. 385-9.
22. Hollowell, J.G., 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(2): p. 489-499.
23. Hamilton, T.E., et al., *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(4): p. 1224-1230.
24. Surks, M.I. and J.G. Hollowell, *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(12): p. 4575-4582.
25. Bremner, A.P., et al., *Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort.* The Journal of Clinical Endocrinology, 2012. 97(5): p. 1554-1562.
26. Waring, A.C., et al., *Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. 97(11): p. 3944-3950.
27. Vadiveloo, T., et al., *Age-and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS).* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(3): p. 1147-1153.
28. Chaker, L., et al., *Thyroid function characteristics and determinants: the Rotterdam Study.* Thyroid, 2016. 26(9): p. 1195-1204.
29. Gussekloo, J., et al., *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age.* Jama, 2004. 292(21): p. 2591-2599.
30. Pearce, S.H., et al., *Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85+ study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. 101(11): p. 4385-4394.
31. Raverot, V., et al., *Age-and sex-specific TSH upper-limit reference intervals in the general French population: there is a need to adjust our actual practices.* Journal of clinical medicine, 2020. 9(3): p. 792.
32. Kahapola-Arachchige, K.M., et al., *Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction.* Clinical endocrinology, 2012. 77(5): p. 773-779.
33. Jonklaas, J., et al., *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement.* thyroid, 2014. 24(12): p. 1670-1751.
34. Bekkering, G., et al., *Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline.* Bmj, 2019. 365.
35. Simonsick, E.M., et al., *Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults.* Archives of internal medicine, 2009. 169(21): p. 2011-2017.
36. Biondi, B., A.R. Cappola, and D.S. Cooper, *Subclinical Hypothyroidism: A Review.* JAMA, 2019. 322(2): p. 153-160.
37. Goeckenjan, M., et al., *Schilddrüse und Kinderwunsch - Was ist in der Praxis zu beachten?* Gynäkologische Praxis, 2019: p. 425-434.
38. Andersen, S.L., et al., *Maternal thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. 103(2): p. 660-670.

39. Haddow, J.E., et al., *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child*. New England Journal of Medicine, 1999. 341(8): p. 549-555.
40. Lazarus, J.H., et al., *Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function*. New England Journal of Medicine, 2012. 366(6): p. 493-501.
41. Spencer, L., et al., *Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(9).
42. Stagnaro-Green, A., et al., *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. Thyroid, 2011. 21(10): p. 1081-1125.
43. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. 97(8): p. 2543-2565.
44. Lazarus, J., et al., *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children*. Eur. Thyroid J, 2014. 3(2): p. 76-94.
45. Marwaha, R., et al., *Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. 115(5): p. 602-606.
46. Yan, Y.Q., et al., *Trimester-and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals*. Clinical endocrinology, 2011. 74(2): p. 262-269.
47. Korevaar, T.I., et al., *Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(11): p. 4382-4390.
48. Li, C., et al., *Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(1): p. 73-79.
49. Moon, H.-W., et al., *Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women*. Annals of laboratory medicine, 2015. 35(2): p. 198-204.
50. Casey, B.M., et al., *Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy*. New England Journal of Medicine, 2017. 376(9): p. 815-825.
51. Alexander, E.K., et al., *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum*. Thyroid, 2017. 27(3): p. 315-389.
52. Dhillon-Smith, R.K., et al., *Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception*. New England Journal of Medicine, 2019. 380(14): p. 1316-1325.
53. Wang, H., et al., *Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial*. Jama, 2017. 318(22): p. 2190-2198.
54. Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. *Studien geben Entwarnung für schwangere Frauen*. 2020 [cited 2021 08.11.]; Available from: <https://www.berufsverband-nuklearmedizin.de/presse/pressemitteilungen/meldung/news/studien-geben-entwarnung-fuer-schwangere-frauen/>.
55. Rink, T., *Das basale TSH - Grundlagen und aktuelle Interpretation, basierend auf neuen epidemiologischen Daten*. Nuklearmediziner, 2009. 2009; 32(3):199-205.
56. Zöphel, K., et al., *[Where does subclinical hypothyroidism start? Implications for the definition of the upper reference limit for thyroid stimulating hormone]*. Nuklearmedizin, 2005. 44(2): p. 56-61.
57. Brabant, G., et al., *Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?* Eur.J Endocrinol., 2006. 154(5): p. 633-637.

58. Brabant, G., [Clinical relevance of new normative data for TSH]. *MMW.Fortschr.Med*, 2010. 152(13): p. 37-39.
59. Beckett, G. and F. MacKenzie, *Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? 5*. *Ann.Clin.Biochem.*, 2007. 44(Pt 3): p. 203-208.
60. Kalaria, T., et al., *The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent– Implications for clinical practice*. *Clinical Endocrinology*, 2021. 94(6): p. 1012-1016.
61. Ehrenkranz, J., et al., *Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex*. *Thyroid*, 2015. 25(8): p. 954-961.
62. Valdés, S., et al., *Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@ bet. es study*. *Obesity*, 2017. 25(4): p. 788-793.
63. Diniz, M.d.F.H.S., et al., *Association between TSH levels within the reference range and adiposity markers at the baseline of the ELSA–Brasil study*. *PLoS one*, 2020. 15(2): p. e0228801.
64. Bieglmayer, C., et al., [Diagnostic laboratory guideline for assessment of functional disorders and diseases of the thyroid gland]. *Wien.Klin.Wochenschr.*, 2008. 120(11-12): p. 370-382.
65. Gurnell, M., D.J. Halsall, and V.K. Chatterjee, *What should be done when thyroid function tests do not make sense?* *Clinical endocrinology*, 2011. 74(6): p. 673-678.
66. Samuels, M.H., et al., *Variable effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on thyroid test results*. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 2003. 88(12): p. 5710-5716.
67. Beyer, H.K. and B. Schulze, [Heparin and thyroid hormones--in vivo studies of the causes of the increase in thyroid hormone serum concentrations after heparin administration]. *Nuklearmedizin*, 1982. 21(6): p. 242-248.
68. Brabant, G., *Pulsatile und zirkadiane TSH-Sekretion. Klinische Relevanz?* *Internist (Berl)*, 1998. 39(6): p. 619-622.
69. Henzen, C., M. Kraenzlin, and C. Meier, [Laboratory investigation of endocrine function - interpretation of results and pitfalls]. *Ther.Umsch.*, 2013. 70(8): p. 481-489.
70. Colon, P.J. and D.N. Greene, *Biotin Interference in Clinical Immunoassays*. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2019. 2(6): p. 941-951.
71. Farwell, A.P., *Nonthyroidal illness syndrome*. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2013. 20(5): p. 478-484.
72. Sheehan, M.T., *Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care*. *Clinical medicine & research*, 2016. 14(2): p. 83-92.
73. UK, N.G.C., *Thyroid disease: assessment and management*. 2019.
74. Krude, H. and A. Grüters-Kieslich, *Erworbene Hypothyreose*, in *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. 2020, Springer. p. 389-394.
75. Melchert, H.U. and W. Thierfelder, *Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys*. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, 2003.
76. Melchert, H.U., B. G"rsch, and W. Thierfelder, *Gebrauch von Schilddr. sentherapeutika und Schilddr. senhormon-Status*. *Beitr.,ge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, 2005.
77. Garmendia Madariaga, A., et al., *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. 99(3): p. 923-931.
78. Ziegler, R. and U. Schwabe, *Schilddrüsen therapeutika*. *Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*, 2014: p. 981-990.
79. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik, D., *Die 50 häufigsten ICD-10-Schlüsselnummern nach Fachgruppen. Basis: aus dem ADT-Panel des Zentralinstituts Jahr 2012*. 2013: Berlin.
80. Voigt, K., et al., *Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. Ergebnisse der SESAM-4*. *ZFA, Z Allg Med*, 2011. 2011; 87 (3).
81. Ingoe, L., et al., *Prevalence of treated hypothyroidism in the community: Analysis from general practices in North-East England with implications for the United Kingdom*. *Clinical Endocrinology*, 2017. 87(6): p. 860-864.

82. Birtwhistle, R., et al., *Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care*. CMAJ, 2019. 191(46): p. E1274-E1280.
83. LeFevre, M.L., *Screening for thyroid dysfunction: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. Annals of internal medicine, 2015. 162(9): p. 641-650.
84. *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder*. 2018 [cited 2021.08.11; Available from: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/thyroid-testing>].
85. *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline*. 2014 [cited 2021.08.11; Available from: <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/thyroid-guideline.pdf>].
86. Casey, B.M., et al., *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes*. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(2): p. 239-245.
87. Casey, B.M., et al., *Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2007. 109(5): p. 1129-1135.
88. Spencer, L., et al., *Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): p. Cd011263.
89. Jahan, Y., et al., *Impact of High-normal Serum TSH with First Trimester Pregnancy Loss: A Case-control Study in Tertiary Care Hospitals in Bangladesh*. Journal of Biomedical Analytics, 2018. 1(1): p. 29-35.
90. Negro, R., et al., *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(9): p. E44-E48.
91. Li, Y., et al., *Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months*. Clinical endocrinology, 2010. 72(6): p. 825-829.
92. Carle, A., et al., *Development of autoimmune overt hypothyroidism is highly associated with live births and induced abortions but only in premenopausal women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(6): p. 2241-2249.
93. Granfors, M., et al., *Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice*. Obstetrics & Gynecology, 2014. 124(1): p. 10-15.
94. Benhadi, N., et al., *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death*. European Journal of Endocrinology, 2009. 160(6): p. 985-991.
95. Toth, B., et al., *Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2018. 78(04): p. 364-381.
96. Mann, K., *Praxisbezogene Schilddr sendiagnostik: Klinische Befunde*. Med Welt, 2001. 52(1-2): p. 13-23.
97. Toward Optimized Practice Guideline Working, G., *Clinical Practice Guideline: Investigation and Management of Primary Thyroid Dysfunction*. 2005, Toward Optimized Practice: Kanada.
98. Baskin, H.J., 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: p. 457-469.
99. Block, B., *Innere Medizin - Leitlinien 2007/2008*. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 313-315.
100. Muller, A.F., et al., *Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine*. Neth.J Med., 2008. 66(3): p. 134-142.
101. Vaidya, B. and S.H. Pearce, *Management of hypothyroidism in adults*. BMJ, 2008. 337: p. a801.
102. Zulewski, H., *Hypothyreose. 1*. Ther.Umsch., 2011. 68(6): p. 315-320.
103. Pearce, S.H.S., et al., *2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism*. European thyroid journal, 2013. 2(4): p. 215-228.

104. Herold, G., *Innere Medizin*. 2009, K"ln.
105. Carlé, A., et al., *Does subclinical hypothyroidism add any symptoms? Evidence from a Danish population-based study*. *The American Journal of Medicine*, 2021. 134(9): p. 1115-1126. e1.
106. Van Lieshout, J., et al., *NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (tweede herziening)*. Huisarts & Wetenschap, 2013. 56(7): p. 2-22.
107. Pop, V., et al., *Thyroid disease symptoms during early pregnancy do not identify women with thyroid hypofunction that should be treated*. *Clinical endocrinology*, 2017. 87(6): p. 838-843.
108. Garber, J.R., 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: p. 1-207.
109. Bartalena, L., et al., *2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction*. *European thyroid journal*, 2018. 7(2): p. 55-66.
110. Beastall, G.H., et al., *UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests*. 2006, The Association for Clinical Biochemistry; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation: Great Britain. p. 24-37,56.
111. Rodondi, N., et al., *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality 5*. *JAMA*, 2010. 304(12): p. 1365-1374.
112. Yamamoto, J.M., et al., *Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy*. *Canadian Medical Association Journal*, 2020. 192(22): p. E596-E602.
113. Kalaria, T., et al., *The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent—Implications for clinical practice*. *Clinical Endocrinology*, 2021. 94(6): p. 1012-1016.
114. Virgini, V.S., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly*. *Thyroid*, 2014. 24(2): p. 208-214.
115. Khandelwal, D. and N. Tandon, *Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how 68 564*. *Drugs*, 2012. 72(1): p. 17-33.
116. Meyerovitch, J., et al., *Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians 2*. *Arch.Intern.Med.*, 2007. 167(14): p. 1533-1538.
117. Surks, M.I., et al., *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management*. *JAMA*, 2004. 291(2): p. 228-238.
118. Gencer, B., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts*. *Circulation*, 2012. 126(9): p. 1040-1049.
119. Hak, A.E., et al., *Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study*. *Ann.Intern.Med.*, 2000. 132(4): p. 270-278.
120. Imaizumi, M., et al., *Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism*. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 2004. 89(7): p. 3365-3370.
121. Singh, S., et al., *Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis*. *Int J Cardiol.*, 2008. 125(1): p. 41-48.
122. Fatourechi, V., *Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians*. *Mayo Clin.Proc.*, 2009. 84(1): p. 65-71.
123. Akhondi, F.H., et al., *Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism*. *Neurology*, 2011. 77(4): p. 349-354.
124. Eftekharzadeh, A., et al., *The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome as defined by the ATP III criteria*. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2016. 14(3): p. 137-144.
125. Nakova, V.V., et al., *The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism*. *Archives of endocrinology and metabolism*, 2018. 62: p. 392-398.
126. Burgos, N., et al., *Clinical outcomes after discontinuation of thyroid hormone replacement: a systematic review and meta-analysis*. *Thyroid*, 2021. 31(5): p. 740-751.

127. Köhrle, J. and G. Brabant, *Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone*. Der Internist, 2010. 51(5): p. 559-567.
128. Fink, H. and G. Hintze, *Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie*. Medizinische Klinik, 2010. 105(7): p. 485-493.
129. Zöphel, K., et al., *On specificity of 2nd generation TSH receptor autoantibody measurements*. Clin.Lab, 2008. 54(7-8): p. 243-249.
130. Vanderpump, M., et al., *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. Clinical endocrinology, 1995. 43(1): p. 55-68.
131. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. 87(2): p. 489-499.
132. Völzke, H., et al., *Five-year change in morphological and functional alterations of the thyroid gland: the Study of Health in Pomerania*. Thyroid, 2012. 22(7): p. 737-746.
133. Surks, M.I. and L. Boucai, *Age-and race-based serum thyrotropin reference limits*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(2): p. 496-502.
134. Feldkamp, J., *[Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment]*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. 134(49): p. 2504-9.
135. Boelaert, K., et al., *Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease*. Am.J Med, 2010. 123(2): p. 183-189.
136. Liu, H., et al., *Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study*. Thyroid, 2014. 24(11): p. 1642-1649.
137. *Don't routinely order a thyroid ultrasound in patients with abnormal thyroid function tests if there is no palpable abnormality of the thyroid gland*. . [cited 2021.08.11; Available from: <https://www.aafp.org/afp/recommendations/viewRecommendation.htm?recommendationid=141>].
138. *Five Things Physicians and Patients Should Question*. 2013 [cited 2021.08.11; Available from: <https://www.choosingwisely.org/societies/endocrine-society/>].
139. *Don't routinely order a thyroid ultrasound in patients with abnormal thyroid function tests if there is no palpable abnormality of the thyroid gland*. . 2015 [cited 2021.08.11; Available from: <https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/esa1>].
140. Nagele, W. and J. Nagele, *Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsenonographie*. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009. 2(4): p. 7-14.
141. Hintze, G. and M. Derwahl, *Hypothyreose Von der latenten Funktionsstörung zum Koma. [Hypothyreodism. From the latent functional disorder up to coma]*. Internist (Berl), 2010. 51(5): p. 568,570-568,573.
142. Hehrmann, R., *Wann die Schilddrüse eine Therapie braucht*. MMW Fortschr.Med.Sonderheft, 2012. 3: p. 60-63.
143. Feller, M., et al., *Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2018. 320(13): p. 1349-1359.
144. Calsolaro, V., et al., *Overt and subclinical hypothyroidism in the elderly: when to treat?* Frontiers in endocrinology, 2019. 10: p. 177.
145. Helfand, M. and C.C. Redfern, *Clinical Guideline, Part 1. Screening for Thyroid Disease*. Ann.Intern.Med., 1998. 129(2): p. 141-143.
146. Helfand, M. and C.C. Redfern, *Clinical Guidline, Part 2. Screening for Thyroid Disease: An Update*. Ann.Intern.Med., 1998. 129(2): p. 144-158.
147. Pham, C.B. and A.F. Shaughnessy, *Should we treat subclinical hypothyroidism?* BMJ, 2008. 337: p. a834.
148. Bauer, M., et al., *Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study*. Molecular psychiatry, 2016. 21(2): p. 229-236.

149. Somwaru, L.L., A.M. Arnold, and A.R. Cappola, *Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2011. 66(7): p. 809-814.
150. Parle, J., 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(8): p. 3623-3632.
151. Zhao, T., et al., *Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis*. Translational psychiatry, 2018. 8(1): p. 1-8.
152. Villar, H.C.C.E., et al. *Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism*.
153. Meier, C., 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(10): p. 4860-4866.
154. Razvi, S., et al., *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(5): p. 1715-1723.
155. Teixeira, P.F., et al., *Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial*. Hormone.and.metabolic.research., 2008. 40(1): p. 50-55.
156. Mainenti, M.R., et al., *Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism*. J Endocrinol.Invest, 2009. 32(5): p. 470-473.
157. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin zur kardiovaskulären Prävention, *S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-024 DEGAM-Leitlinie Nr. 19*. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024I_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2017-11_1.pdf. Stand, 2018. 22.
158. Blum, M.R., et al., *Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. 103(8): p. 2988-2997.
159. Parretti, H., O. Okosieme, and M. Vanderpump, *Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive*. British Journal of General Practice, 2016. 66(651): p. 538-540.
160. Biondi, B. and D.S. Cooper, *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr.Rev, 2008. 29(1): p. 76-131.
161. Reid, S.M., et al., *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(5).
162. Rao, M., et al., *Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2019. 25(3): p. 344-361.
163. Yamamoto, J.M., et al., *Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ open, 2018. 8(9): p. e022837.
164. Maraka, S., et al., *Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment*. Bmj, 2017. 356.
165. Ding, Z., et al., *Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis*. Frontiers in endocrinology, 2021. 12.
166. Hales, C., et al., *Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. 103(4): p. 1583-1591.
167. Sun, X., et al., *A meta-analysis of pregnancy outcomes with levothyroxine treatment in euthyroid women with thyroid autoimmunity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. 105(4): p. 1009-1019.

168. Negro, R., A. Schwartz, and A. Stagnaro-Green, *Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH less than 2.5 mIU/L*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. 101(10): p. 3685-3690.
169. Giassi, K., et al., *Evaluation of evening versus morning levothyroxine intake in elderly (MONIALE)*. Trials, 2019. 20(1): p. 1-7.
170. Ala, S., et al., *Dose levothyroxine consumption in hypothyroid patients before dinner change the levels of TSH and T4?* 2015.
171. Pang, X., et al., *Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis*. Clinical endocrinology, 2020. 92(5): p. 475-481.
172. Bolk, N., et al., *Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial 567*. Arch.Intern.Med., 2010. 170(22): p. 1996-2003.
173. Cappelli, C., et al., *Adherence to levothyroxine treatment among patients with hypothyroidism: a northeastern Italian survey*. Frontiers in endocrinology, 2018. 9: p. 699.
174. Skelin, M., et al., *Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study*. Endocrine, 2018. 62(2): p. 432-439.
175. Joffe, R.T., et al., *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: p. 287-288.
176. Siegmund, W., 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(6): p. 750-757.
177. Escobar-Morreale, H.F., et al., *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(6): p. 412-424.
178. Rodriguez, T., et al., *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(4): p. 223-233.
179. Saravanan, P., et al., *Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial*. The.Journal of clinical.endocrinology and metabolism, 2005. 90(2): p. 805-812.
180. Grozinsky, G.S., et al., *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(7): p. 2592-2599.
181. Bunevicius, R., et al., *Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism*. N.Engl.J.Med., 1999. 340(6): p. 424-429.
182. Appelhof, B.C., 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(5): p. 2666-2674.
183. Celi, F.S., 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(11): p. 3466-3474.
184. Dietz, F., *Das Spurenelement Selen und Hashimoto-Thyreoiditisunter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Relevanz*. 2014.
185. van Zuuren, E.J., et al., *Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(6).
186. Ke, L.q., et al., *Chinese herbal medicines for hypothyroidism*. Cochrane database of systematic reviews, 2015(2).

187. Winther, K.H., et al., *Selenium in thyroid disorders—essential knowledge for clinicians*. Nature Reviews Endocrinology, 2020. 16(3): p. 165-176.
188. Gärtner, R., *Selen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse*. Der Nuklearmediziner, 2013. 36: p. 241-245.
189. Rayman, M.P., 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(2): p. 370-378.
190. van Zuuren, E.J., et al., *Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 6: p. CD010223.
191. Qiu, Y., et al., *Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis*. Endocrine, 2021. 73(2): p. 384-397.
192. Chittimoju, S.B. and E.N. Pearce, *Iodine deficiency and supplementation in pregnancy*. Clinical obstetrics and gynecology, 2019. 62(2): p. 330-338.
193. Harding, K.B., et al., *Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(3).
194. Dineva, M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women*. The American journal of clinical nutrition, 2020. 112(2): p. 389-412.
195. Nazeri, P., et al., *Is breast milk iodine concentration an influential factor in growth-and obesity-related hormones and infants' growth parameters?* Maternal & Child Nutrition, 2021. 17(1): p. e13078.
196. Torre, E.M., et al., *Iodine nutrition in pregnant women in the Oviedo area. Is iodine supplementation required?* Endocrinología y Nutrición (English Edition), 2014. 61(8): p. 404-409.
197. Hubalewska-Dydejczyk, A., L. Duntas, and A. Gilis-Januszewska, *Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium*. Hormones, 2020. 19(1): p. 47-53.
198. Mammen, J.S., et al., *Thyroid hormone therapy and risk of thyrotoxicosis in community-resident older adults: findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Thyroid, 2015. 25(9): p. 979-986.
199. Roos, A., et al., *The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial*. Archives.of internal.medicine, 2005. 165(15): p. 1714-1720.
200. Santini, F., et al., *Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases*. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 2005. 90(1): p. 124-127.
201. Mistry, D., et al., *Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy*. Clin.Endocrinol.(Oxf), 2011. 74(3): p. 384-387.
202. Sukumar, R., et al., *Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders*. World J.Surg., 2010. 34(3): p. 527-531.
203. Abalovich, M., et al., *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*. Thyroid, 2002. 12(1): p. 63-68.
204. Alexander, E.K., et al., *Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism*. New England Journal of Medicine, 2004. 351(3): p. 241-249.
205. Lemieux, P., et al., *Thyroid laboratory testing and management in women on thyroid replacement before pregnancy and associated pregnancy outcomes*. Thyroid, 2021. 31(5): p. 841-849.
206. Gärtner, R. and M. Reincke, *Substitution von Schilddrüsenhormonen*. Der Internist, 2008. 49(5): p. 538-544.
207. Pecina, J., G.M. Garrison, and M. Bernard, *Levothyroxine Dosage is Associated with Stability of TSH Values*. The American Journal of Medicine, 2013.

208. Yassa, L., et al., *Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(7): p. 3234-3241.
209. Junius-Walker, U., et al., *MediQuit, an Electronic Deprescribing Tool for Patients on Polypharmacy: Results of a Feasibility Study in German General Practice*. Drugs & aging, 2021. 38(8): p. 725-733.
210. Viniol, A., *Querschnitterhebung zur Einnahme von Schilddrüsenhormonen*. 2012, Philipps-Universität Marburg.
211. Viniol, A., et al., *Forgotten drugs: long-term prescriptions of thyroid hormones - a cross-sectional study*. Int J Gen.Med, 2013. 6: p. 329-334.
212. Kowalska, I., et al., *Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy*. Endocrine., 2011. 40(1): p. 95-101.

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 06/2016

Überarbeitung von: 04/2023

Nächste Überprüfung geplant: 05/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online