

# **TSH suppressive Therapie - immer gut oder manchmal auch schlecht?**

**Univ.-Prof. Dr. Rudolf W. Gasser  
Univ. Klinik für Innere Medizin I  
Medizinische Universität Innsbruck**

**Schilddrüsen-Dialog 2016  
Seefeld, Tirol - 18.3.2016**

# TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom

Postoperativ bzw. nach RJ-Therapie zur Prävention eines  
Tumorrezidivs oder einer Progression von Rest-Tumor

Low – intermediate – high risk Patienten

TSH - Norm 0.35 -3.5 mU/l

Suppression mit L-Thyroxin 100 – 250 µg tgl.

**Ziel:** < 0.1 mU/l bei high risk

0.2 – 1,0 bei low risk

(Dietlein M et al. Thieme - Refresher Onkologie Update 2013/2014)

Schilddrüsenhormonspiegel im Normbereich

# TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom

TSH erniedrigt, FT4 und FT3 normal

→ gemäß Definition **exogene subklinische Hyperthyreose (ExoSHyper)**

Wirkung auf

- Kardiovaskuläres System
- Knochen, Frakturinzidenz
- Weitere Auswirkungen?

# Hyperthyreose und kardiovaskuläres System

## Hyperthyreose – Einfluss auf

- Chronotrope Wirkung → Frequenzanstieg, Extrasystolen
- Inotrope Wirkung → Li-Hypertrophie (teilweise)
- Lusitrope Wirkung (diastolische Relaxation) → diastolische Dysfunktion (teilweise)
- Auswirkung auf Gerinnungsparameter → Arteriosklerose

Effekte in geringerem Ausmaß auch bei **subklinischer Hyperthyreose**, v.a. bei älteren Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit

# TSH-Suppression und kardiovaskuläres Risiko

Subklinische Hyperthyreose assoziiert mit

- Auftreten von Vorhofflimmern
- Erhöhtem Risiko für Herzinsuffizienz ( HR 1.46 )
- Erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankheit
- Erhöhtem Mortalitätsrisiko (gesamt u. KHK-bedingt)
- Schlaganfall ?
- Negative kardiovaskuläre Effekte durch TSH-Suppression v.a. bei älteren Patienten

# **Subklinische Hyperthyreose Schlaganfallrisiko**

Metaanalyse ( 6 prospektive Studien )

Kein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei subklinischer  
Hyperthyreose

Einzelne Studien jedoch kontrovers und heterogen

**Chaker L et al. Eur J Epidemiol 2014;29:791**

# Hyperthyreose und Knochen

## Pathogenese der Osteoporose bei Hyperthyreose

### Wirkung von T3, T4

#### **T3 und T4 steigern Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten ( ↑ remodeling )**

- Knochenresorption überwiegt die Knochenneubildung
- Tendenz zu milder Hyperkalzämie

#### **PTH supprimiert, Abfall von 1,25 OH Vitamin D**

- ↓ intestinale Ca - Absorption
- ↑ renale Ca – Ausscheidung

#### **Progressive Demineralisation, Knochenmasseverlust**

Frauen mehr betroffen als Männer ( Menopause )

# TSH und Knochen

TSH wirkt via TSH-Rezeptor auch direkt am Knochen

Osteoklast: Hemmung der Knochenresorption -  
Osteoprotektion

Osteoblast: intermittierend appliziertes TSH stimuliert  
Knochenneubildung

Fehlen des TSH-Rezeptors ( fehlendes TSH signaling )  
führt zu stärkerem Knochenverlust bei Hyperthyreose  
(Ergebnisse bei artefizieller Hyperthyreose bei TSHr-  
knockout Mäusen)



# Subklinische Hyperthyreose und Knochen

Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012;379:1142

- Bone mineral density (BMD) vermindert bei **postmenopausalen** Frauen
- Besonders kortikaler Knochen (distaler Radius) betroffen
- Wenig Evidenz für Auswirkung auf den Knochen bei prämenopausalen Frauen, bei Männern Daten kontroversiell
- Erhöhtes Frakturrisiko – divergierende Studien
- ↑Wirbel- und Hüftfrakturen postmenopausal (Bauer DC 2001)
- ↑Hüftfrakturen bei Männern, nicht bei Frauen >65a (Lee JS 2010)

# Effect of postoperative TSH suppressive therapy on BMD in patients with papillary thyroid carcinoma

Sugitani I et al. Surgery 2011;150:1250

Frauen mit DTC

Gruppe A n = 144: TSH Suppr. (mean TSH < 0.07 mU/l)

Gruppe B n = 127: keine Suppr. (mean TSH 3.14 mU/l)

Präoperativ: BMD A = B

Gruppe A: signifikanter BMD Abfall nach 1 a postoperativ bei Alter > 50a, nicht bei Alter < 50 a

Gruppe B: kein signifikanter BMD Abfall nach 5 a postop.

# TSH Suppression und Osteoporoserisiko bei Patienten mit low and intermediate-risk DTC

(Wang LY et al, Thyroid 2015;25:300)

771 Pat., mittl. Alter 48a, low und intermediate risk DTC

davon 537 ♀ ohne präoperative Osteoporose

29/537 (5,4%) postoperativ Osteoporose (T-score <-2.5)  
nach median 6,5 a

	<b>TSH ≤ 0.4 mU/l</b>	<b>TSH &gt; 0.4 mU/l</b>
Risiko	3.5	1
Risiko alterskorr.	4.3	1

Synergistischer Effekt von Alter und ↓TSH

# Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk

Blum MR et al. JAMA 2015;313:2055

Metaanalyse, inkludiert 13 Kohortenstudien

70298 Personen, Männer und Frauen

davon 2219 mit subklinischer Hyperthyreose

Bei subklinischer Hyperthyreose **vermehrt** Knochenbrüche

Hazard ratio (HR) subklin. Hyperthyreose vs. Euthyreose

**Alle Frakturen      HR 1.28**

**Hüftfrakturen      HR 1.36**

**Wirbelfrakturen    HR 1.51**

Mit sinkendem TSH nahm die HR der Frakturen zu

# Subklinische Hyperthyreose

## Kognitive Funktion / Depression

**Kognitive Funktion:** Studien kontroversiell bzgl. negativer Auswirkung auf kognitive Funktion (Demenz)

**Moon JH et al.** J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3782 - keine negative Auswirkung einer TSH-Suppression bei DTC auf kognitive Funktion

**Depression:** mögliche Assoziation mit vermehrt depressiven Symptomen  
(**Blum MR et al.** Neuroendocrinology 2015)

# Thyroid Function and Cancer Risk: A Prospective Population Study

Hellevik AI et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18: 570–4

**Subklinische Hyperthyreose vs. Euthyreose**

**9 Jahre Follow up**

**Total Cancer                    HR 1.27**

**Lung Cancer                    HR 2.11**

**Prostatic Cancer              HR 1.87**

**Conclusion:** Thyrotropin levels suggestive of hyperthyroid function are **associated** with increased cancer risk, and specifically, with increased risk of lung and prostate cancer.

# **TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom**

## **Zusammenfassung – kardiovaskuläres System**

### **Subklinische Hyperthyreose:**

- Vermehrtes Auftreten von VH-Flimmern
- Erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz
- Erhöhtes Risiko für KHK
- Schlaganfallrisiko nicht sicher erhöht
- Erhöhtes Mortalitätsrisiko ( altersabhängig )

Konsequenz: Für TSH-Suppression niedrigst mögliche  
L-Thyroxin-Dosis

Internistisch-kardiologische Observanz

# TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom

## Zusammenfassung - Knochen

### Subklinische Hyperthyreose:

- **Knochenstoffwechsel:**

T3,T4 aktivieren Remodeling, Resorption > Neubildung

TSH-Mangel unabhängiger RF für Knochenmasseverlust

- **Knochendichte:** Abnahme, v.a. postmenopausale Frauen

- **Frakturinzidenz:** Zunahme (Metaanalyse Blum 2015)

Je niedriger TSH desto mehr Frakturen

Studien sehr heterogen, teils widersprechende Ergebnisse



# **TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom**

## **Osteologische Aspekte für die Praxis**

**TSH < 0.3 mU/l** Risikofaktor für Osteoporose (DVO)

TSH-Zielwert entsprechend onkologischer Kriterien

**Alle Patienten**, prä- u. postmenopausale Frauen, Männer:

Für TSH-Suppression niedrigst mögliche L-Thyroxin-Dosis

Ausreichend Kalzium/Vitamin D ( Lifestyle / Supplement )

**Frauen mit Östrogen-Mangel (Menopause):**

Knochendichtemessung / Knochenstoffwechsel

Kalzium / Vit D Supplement, antiresorptive Therapie bei

Osteoporose, ggf. FRAX Risiko-Score zur Entscheidung

für Therapie, bzw. DVO-Leitlinien

**Prämenopausale Frauen / Männer:**

Knochendichtemessung / Knochenstoffwechsel nur bei

zusätzlichen Risikofaktoren

# **TSH-Suppression bei differenziertem SD-Karzinom**

## **Zusammenfassung – Psyche, Karzinominzidenz**

### **Subklinische Hyperthyreose:**

Kognitive Funktion (Demenz): Keine gesicherte negative  
Auswirkung

Depressive Symptome: mögliche Assoziation mit  
Depressio

Karzinomrisiko: Assoziation mit erhöhtem Karzinomrisiko,  
vor allem Lungen- und Prostatakarzinom

# ATA Risk Assessment for DTC at the Time of Initial Surgery

## Low Risk

No local or distant metastases

Complete surgery

No locoregional or vascular invasion

No aggressive histology

No uptake outside the thyroid bed on initial posttreatment scan

## Intermediate Risk

Microscopic invasion into the perithyroidal soft tissues

Aggressive histology

Vascular invasion

## High Risk

Increased age (>45–50 y)

Increased size (>4 cm)

Macroscopic tumor invasion

Incomplete tumor resection

Distant metastases

Radioiodine uptake outside the thyroid bed

# Assessment of Risk of Adverse Effects from TSH Suppression in DTC Patients

**Mild risk:** young and middle-aged patients, asymptomatic, no cardiovascular disease, normal BMD etc.

**Moderate risk:** elderly subjects, hypertension, cardiovascular risk factors, smoker, postmenopausal women, osteopenia etc.

**Higher risk:** heart disease, atrial fibrillation, previous stroke, pAVK, osteoporosis, diabetes, renal failure etc.

# TSH suppressive Therapie bei differenziertem SD-Karzinom (DTC)

- Prävention eines Rezidivs  
Prävention einer Progression  
Ausmaß der notwendigen Suppression je nach  
individuellem Risiko-Status
- Risiko von z.T. gravierenden Nebenwirkungen einer  
TSH-Suppression (ExoSHyper)  
bei Therapie zu berücksichtigen
- Empfehlungen zur TSH-Suppression bei DTC:  
**Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone.  
Endocrine Reviews 2014;35:433-512** (download frei möglich)

# Therapie bei differenziertem SD-Karzinom (DTC)

Mögliche zukünftige Option:

Medikamente mit

**Hemmung der hypophysären TSH-Produktion**

ohne Nebenwirkung auf kardiovaskuläres System oder  
Knochen

( analog zu GnRH-Agonisten bei Prostata-Ca )