

## Schilddrüsenhormon-Substitution mit T4 oder mit T4 plus T3?

Unter Thyreo(ideo)logen wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob thyreoidektomierte Patienten nur mit L-Thyroxin (T4) oder mit einer Kombination aus L-Trijodthyronin (T3) und T4 substituiert werden sollten. Wir haben vor neun Jahren eine im N. Engl. J. Med. veröffentlichte Studie besprochen, die zu belegen schien, dass sich ein Teil der hypothyreoten Patienten unter T4/T3-Substitution besser fühlen als unter T4-Substitution allein bei vergleichbar normalisierten TSH-Konzentrationen im Blut (1). Andere Studien bestätigten diese Befunde nicht. Die menschliche Schilddrüse steuert 15-20% des im Körper zirkulierenden T3 durch Sekretion bei. Der größte Teil entsteht in der Körperperipherie (überwiegend in der Leber) durch enzymatische Konversion von T4 zu T3 durch spezifische Dejodasen.

Im JAMA erschien jetzt eine Arbeit von J. Jonklaas et al. (Georgetown University, Washington DC), die dafür spricht, dass bei einer großen Mehrheit thyreoidektomierter Patienten eine T4-Substitution mit Normalisierung des Serum-TSH-Werts ausreichend ist (2).

Bei 33 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit benignen euthyreoten Strumen, bei denen wegen der Größe des Organs oder suspekter Knoten eine (nahezu totale) Thyreoidektomie indiziert war, wurden zweimal kurz vor der Operation die Serum-Konzentrationen von freiem T4, Gesamt-T3 und TSH bestimmt (Gruppe A). Ähnlich wurde bei 17 Patienten mit Verdacht auf oder gesichertem Schilddrüsen-Karzinom verfahren, die anschließend thyreoidektomiert und mit Radiojodtherapie behandelt wurden (Gruppe B). Patienten der Gruppe A erhielten postoperativ 1,7 µg/kg Körpergewicht T4/d oral, nüchtern, eine Stunde vor dem Frühstück, mit dem Ziel, einen normalen TSH-Wert zu erreichen. Gruppe B erhielt nach Ausschaltung von Schilddrüsenresten durch Radiojodtherapie 2,2 µg/kg T4/d mit dem Ziel, einen sehr niedrigen oder supprimierten TSH-Wert zu erreichen. In angemessenem Abstand vom Beginn dieser Standard-Therapie wurden T3, T4 und TSH erneut gemessen. Danach konnte bei zu hohem TSH (oder zu niedrigem TSH in Gruppe A) die T4-Dosis korrigiert werden. Nach mehreren Wochen erfolgte eine erneute Messung der drei Hormonwerte. Postoperative Blutentnahmen erfolgten immer morgens vor Einnahme der T4-Tagesdosis („trough-level“).

In Gruppe A waren bei der zweiten postoperativen Messung die TSH-Werte im Normbereich, aber mit größerer Streuung als präoperativ. Die Gesamt-T3-Werte waren prä- und postoperativ fast identisch (im Mittel 127 ng/dl vs. 129 ng/dl). Die parallel hierzu gemessenen freien T4-Werte waren postoperativ (unter oraler Substitution) allerdings signifikant höher als präoperativ. Bei drei Patienten blieb trotz normalisiertem TSH-Wert die postoperative T3-Konzentration auffallend niedrig. Bei Patienten der Gruppe B mit auf TSH-Suppression zielender höherer Substitutionsdosis war T3 postoperativ nur wenig höher als präoperativ, aber die Diskrepanz zwischen freier T4-Konzentrationen prä- und

postoperativ war noch deutlicher als in Gruppe A. Ob diese im Vergleich mit dem präoperativen Zustand erhöhten T4-Konzentrationen im Serum langfristig schädlich sind, ist nicht bekannt.

Die Autoren der Studie und der Verfasser eines Kommentars im gleichen Heft des JAMA, D. S. Cooper aus Baltimore, USA (3) interpretieren die Ergebnisse in dem Sinn, dass nach Thyreoidektomie wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen die T3-Werte unter T4-Substitution normalisiert sind, wenn der TSH-Wert im mittleren bis unteren Normbereich liegt. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter T4-Substitution allein der T3-Wert zu niedrig sein. Hieraus könnten Symptome wie bei leichter Hypothyreose resultieren. Ein solcher Zustand könnte durch Polymorphismen im Deiodase-Gen mit verminderter Konversion von T4 zu T3 verursacht sein. In diesen Ausnahmefällen könnte die Verordnung eines Kombinationspräparats mit 10% T3 und 90% T4 indiziert sein. Allerdings hat T3 eine viel kürzere Halbwertszeit als T4, so dass die T3-Komponente eigentlich retardiert sein sollte. Einige im Handel befindliche T4/T3-Kombinationen (z.B. Novothyral 75 oder 100<sup>®</sup>) enthalten relativ zu viel T3, und Patienten, die mit Kombinationspräparaten substituiert werden, klagen oft über Herzklopfen, was für eine Substitution im Regelfall mit T4 allein spricht. Patienten mit Zustand nach Thyreoidektomie (und meist Radiojodtherapie) wegen differenzierter Schilddrüsenkarzinome erhalten höhere T4-Dosen, um TSH zu supprimieren und damit latenten Metastasen den Wachstumsstimulus zu entziehen. Diese Patienten haben ohnehin oft schon eine leichte iatrogene Hyperthyreose und sollten auf keinen Fall mit einer Kombination aus T3 und T4 behandelt werden. Patienten mit Zustand nach Operation wegen C-Zell-Karzinom der Schilddrüse werden mit nicht suppressiven T4-Dosen substituiert, da die Kalzitonin-sezernierenden C-Zellen in noch vorhandenen Metastasen oder Tumorresten nicht auf TSH reagieren.

**Fazit:** Die vorgestellte Studie, in der Patienten vor und nach Schilddrüsenentfernung als ihre eigenen Kontrollen dienten, spricht dafür, dass eine alleinige Substitution mit L-Thyroxin (T4) bei etwa 90% der Patienten mit normalisierten TSH-Werten auch zu einer normalen Konzentration von Trijodthyronin (T3) im Serum führt. Bei einer kleinen Minderheit von Patienten mit unzureichender Konversion von T4 zu T3 kann die Verordnung eines Mischpräparats mit 10% T3 plus 90% T4 indiziert sein. Das trifft nicht zu für die höher dosierte Hormontherapie bei Schilddrüsenkarzinom.

## Literatur

1. AMB 1999, **33**, 20a. [Link zur Quelle](#)
2. Jonklaas, J., et al.: JAMA 2008, **299**, 769. [Link zur Quelle](#)
3. Cooper, D.S.: JAMA 2008, **299**, 817. [Link zur Quelle](#)