



Struma: Was tun?

Nontoxic Goiter – What Should be Done?

Frage

Was ist zu tun nach der Diagnose einer nicht-toxischen, nicht-knotigen Struma?

Antwort

Es ist zu prüfen, ob die Jodzufuhr ausreichend ist. Sonografische Verlaufsbeurteilung bezüglich Größe und Knoten-Entwicklung zu Beginn. Nach Studienlage: Keine Gabe von L-Thyroxin, weil potenziell negative Effekte größer sind als der Nutzen. In Ausnahmesituationen, wie ungewöhnlich schnelle Größenzunahme, kann die Gabe von L-Thyroxin versucht werden; dies unter Kontrolle, ob überhaupt ein Wachstumstopp erfolgt. Wenn das der Fall ist, muss zusammen mit dem Patienten entschieden werden, ob man weiter damit behandelt; dies unter Benennung der unerwünschten möglichen Wirkungen sowie der Kontraindikationen.

Question

What should be done when identifying a non-toxic, non-nodular goitre?

Answer

Control of sufficient iodine intake. Sonographic control of size and new nodul development. According to the studies: No medication with Levothyroxine because there are more potential negative than positive effects. In some situations, as an exceptional increase in size, levothyroxine can be tried. A control in 6 to 12 months is necessary to find out, if the increase is stopped. If this is the case, it has to be decided together with the patient, if treatment should be continued; mentioning the negative effects and the contra-indications for long-term treatment.

Hintergrund

Es gibt zwei Gründe, eine Struma zu behandeln: Einmal will man ein massives Wachstum verhindern, was zu Symptomen und Schäden in der Region führen kann. Derartiges Wachstum aber ist heutzutage mit Jod-Supplementation in Lebensmitteln sehr selten geworden. Zum anderen will man einen Teil der Schilddrüsenkarzinome verhindern, zu deren Entstehung die folgende – nur zu Teilen auch empirisch gestützte – Hypothese besteht: Aus nicht-knotigen und nicht-toxischen Strumen resultieren gehäuft Knoten – die größeren, mehr als die kleinen Knoten, können Ort einer Karzinomentstehung werden.

Man muss sich dabei aber in Zahlen schon die mögliche Nutzendimension klar machen – dies hier in Anlehnung an einige Metaanalysen zur Beeinflussung des Knotenwachstums unter L-Thyroxin [1–4]:

- Einer von vier bis acht Behandelten hat mit einer relevanten Reduktion großer Knoten zu rechnen; im Durchschnitt beträgt damit die Rate für Knotenentstehung 15 %. Das sind 150 pro 1000 Struma-Patienten.

- Bei 5–10 % – im Mittel also 7 % – der großen Knoten finden sich im Verlauf Hinweise auf ein Karzinom. Das wären auf die 150 Personen mit großen Knoten bezogen zehn Personen, die ein Karzinom bekämen.
- Unterstellt man, dass 50 % davon durch die Behandlung verhindert werden könnten (was so zwar nicht bekannt ist), dann wären es also 5 Personen – aber bezogen auf die 1000 behandelten Personen mit Struma (s. erste Annahme des Gedankengangs). Dies bei einer lebenslangen Behandlung und in Bezug auf ein Karzinom mit guter Prognose bei Behandlung auch noch zum Zeitpunkt der Entdeckung.

Suchstrategie

Diese erfolgte auf drei Wegen:

- Unter dem Begriff „goitre AND guidelines“ wurde in PubMed gesucht.
- Ausgehend von einem Fortbildungsartikel von deutschen Endokrinologen aus dem Jahre 2012 [5] wurden die dort zitierten Arbeiten zum Beleg der zentralen Aussage in Bezug auf ei-

ne Behandlung von Strumen durchsucht. Grundlage für ein solches Vorgehen war die Annahme, dass Endokrinologen am besten wissen, was gut belegt für ihre Therapievorschläge ist.

C. In einer weiteren PubMed-Suche wurde für die Jahre 2001 bis 4/2016 nach Einzelstudien und Metaanalysen gesucht; dies mittels „goitre AND nontoxic AND therapy“. Diese Suche erfolgte, weil die unter A und B gefundenen Texte als Belegzitate alle nur Arbeiten bis 2003 einschlossen und Frage war, ob seitdem noch weitere Studien erschienen sind.

Ergebnisse

Es wurde nur eine einzige Leitlinie gefunden, die *auch* Aussagen zur nicht-toxischen und nicht-knotigen Struma macht (AAACE 2010) [6]; alle anderen bezogen sich ausschließlich auf knotige Strumen. Der Fortbildungsartikel (s. oben unter B) enthielt nur ein einziges Zitat als Beleg zu einer Empfehlung, in Bezug auf die nicht-knotigen und nicht-toxischen Strumen. Dieses Zitat aus dem Jahre 2003 [7] selbst wieder führt zu ins-

gesamt 4 Studien, die alle auch in der Leitlinie der AACE [6] aufgeführt sind. Die Suche nach C für den Zeitraum 2001–2016 erbringt insgesamt 91 findings, von denen aber nur zwei hier für die Beantwortung der Frage tauglich sind [8, 9].

- Nach der Leitlinie der Amerikanischen und Europäischen Fachgesellschaften (AACE) [6] als auch nach dem sehr detaillierten Überblick von Hegeduis [7] wird empfohlen, dass man bei einer nicht-toxischen und nicht-knotigen Struma nichts unternehmen soll – bestenfalls im Kindes- und Jugendalter in Jodmangel-Regionen Jod geben sollte. Nach einem halben und nach einem Jahr sollte man kontrollieren, ob das Wachstum zurückgeht bzw. nicht weiter fortschreitet. Im Erwachsenenalter dann sollte man nichts mehr unternehmen, es sei denn, der Patient lebt in einem Jodmangel-Gebiet (dann Jodgabe) oder es kommt aus anderen Gründen zu deutlichem Wachstum oder Knotenbildung.
- Die Studienlage, die zu diesen Empfehlungen vorliegen, bestehen aus fünf Studien [8, 10–13] aus den Jahren 1987–2001 und eine aus 2010 [9] sowie einer aus Deutschland aus 2011 [14]. Es sind überwiegend sehr kleine randomisierte Studien, die in keinen Jodmangel-Gebieten durchgeführt wurden. Eine davon hatte nur sechs Monate Nachverfolgung. Zudem sind alle Arbeiten bei Strumen durchgeführt worden, die auch einen oder mehrere Knoten aufwiesen; jedoch wurde in diesen hier aufgeführten Studien auch das Gesamtvolumen der Schilddrüse unter Therapie beschrieben.
- Zusammenfassend kann festgehalten werden: In nicht allen Studien kommt es überhaupt zu einer Reduktion der Knotengröße – in keiner in mehr als 50 % besser als in der Placebo-Gruppe.

Im Verlauf nimmt die Zahl neuer Knoten nur in wenigen Studien ab. Das **Volumen der Schilddrüse** wird nicht klinisch relevant – wenn überhaupt – beeinflusst. Wenn es einen positiven Effekt gibt, dann ist der nach sechs bzw. zwölf Monaten nachweisbar. Jedoch kommt es zu erneutem Wachstum, wenn die Medikation abgebrochen wird.

Daher wird in keiner Studie sowie in keiner der beiden Leitlinien [6, 15] eine Therapie bei der nicht-knotigen – und sogar auch nicht bei der knotigen – Struma mit L-Thyroxin empfohlen. Grund dafür sind die unerwünschten Wirkungen auf Herz und Knochen bei einer lebenslangen L-Thyroxin-Gabe. So werden als Kontraindikation zur lebenslangen Gabe angesehen: Alter > 60 Jahre, Postmenopause, Osteoporose sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (insbes. Auslösen von Vorhofflimmern und katecholaminer Stimulation) sowie niedrig normale TSH-Werte auch schon ohne die Gabe von L-Thyroxin [6, 15]. Der Nutzen einer Behandlung (s. u. Hintergrund) wird geringer als dessen potenzieller Schaden angesehen. Wenn aber in Sondersituationen L-Thyroxin gegeben wird, sollte der TSH-Bereich von 0,2–0,8 mU/L nicht unterschritten werden.

Kommentar

Nach Studienlage und Leitlinien kann also nur empfohlen werden, dass bei Vorliegen einer Struma, deren Charakteristika mittels TSH-Test und Sonografie erhoben werden sollten. Liegt eine nicht-toxische und nicht-knotige Struma vor, dann sollte *keine Therapie* eingeleitet werden, sondern deren Wachstum nach einem halben und einem Jahr kontrolliert wer-

den. Dies gilt jedoch nicht für Jodmangel-Regionen und für Kinder und Adoleszente: Hier sollte Jod in Dosis von 150 bis 200 µg/Tag gegeben werden.

Sollte es jedoch bei Größenkontrollen der Struma zu sehr deutlichem Wachstum – trotz ausreichendem Jod in Ernährung oder Substitution – kommen oder sollten Knoten auftreten, dann kann in der Praxis eine Gabe von L-Thyroxin oder kombiniert Jod/L-Thyroxin versucht werden. Nach sechs und zwölf Monaten sollte dann aber untersucht werden, ob diese Behandlung zumindest zu einem Wachstumstopp geführt hat. Ist dies nicht der Fall, dann ist diese Behandlung abzubrechen. Ist das der Fall, dann ist mit dem Patienten zu entscheiden, ob er wirklich diese Behandlung fortführen will – wenn man ihm potenzielle UAWs (s.o.) dargestellt hat.

Die oben aufgeführten Kontraindikationen für eine solche Behandlung sollen jedoch immer vor Behandlungsbeginn beachtet werden. Diese sind – wie eine Studie [16] zeigte – bei entsprechenden Patienten sehr häufig: 84 % der in einer dänischen endokrinologischen Klinik zur Therapie vorgestellten Patienten hatten eine oder mehrere dieser Kontraindikationen.

Wir sind uns bewusst, dass diese hier ausgesprochene Empfehlung zumindest in Deutschland in deutlichem Kontrast zur Behandlungswirklichkeit stehen dürfte. Dabei sind die gefundenen Angaben von L-Thyroxin-Überbehandlung um 13–20 % bei *knotigen* Strumen in Deutschland [17] möglicherweise sogar noch zu niedrig im Vergleich zu dem, was bei *nicht-knotiger* Struma geschieht.

Heinz-Harald Abholz,
Elizabeth Bandeira-Echtler
für das EbM-Team der Südtiroler
Akademie für Allgemeinmedizin
(SAKAM), Bozen

Literatur

1. Snado MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133, 391–6
2. Yousef A, Clark J, BA, Doi SAR. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med Res* 2010; 8: 150–8
3. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 4154–59
4. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative Meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3881–5
5. Führer D, Bockisch A, Schmid KW. Euthyroid goiter with and without nodules – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 506–16
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. for the AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione

- Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 287–91
7. Hegedüs L, Nonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102–32
 8. Kreißl M, Tiemann M, Hänscheid H, Rendl J, Reiners C. Vergleich der Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationen in der Therapie der euthyreoten diffusen Struma. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 227–31
 9. Cesareo R, Iozzino M, Isgrò MA, Annunziata F, Stasio E di. Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease. *Endocr J* 2010; 57, 803–9
 10. Wemeau J-L, Caron P, Schwartz C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 87: 4928–34
 11. La Rosa G, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995; 122: 1–8
 12. Papini E, Petrucci R, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 780–3
 13. Gahrib H, James EM, Charboneau W, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine in solitary thyroid nodules: a double-blind clinical trial. *New Engl J Med* 1987; 317: 70–5
 14. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K, on behalf of the LISA investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2786–95
 15. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2015 American Thyroid Association Management. Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133
 16. Fast S, Bonnema SJ, Hegedüs L. The majority of danish nontoxic goitre patients are ineligible for levothyroxine suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 653–58
 17. Wienhold R, Scholz M, Adler JB, Günster C, Paschke R. The management of thyroid nodules – a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 827–34



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Die Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Allgemeinmedizin, sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

ARZT/WISSENSCHAFTLICHEN MITARBEITER (W/M)

Wir vertreten das Fach Allgemeinmedizin in Forschung, Lehre und Krankenversorgung und verstehen uns als Bindeglied zwischen Universitätsmedizin und hausärztlicher Primärversorgung. Klinisch sind wir auf dem Campus mit einer Hochschulambulanz und in der zentralen Notaufnahme vertreten. Unser wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Versorgungsforschung zu zentralen allgemeinärztlichen Themen (z.B. Palliativversorgung, Altersmedizin). In der Lehre sind wir in allen Jahrgängen des Modellstudienganges Hannibal aktiv und über die Allgemeinmedizin hinaus auch an anderen Modulen maßgeblich beteiligt (z.B. Geriatrie, Palliativmedizin, diagnostische Methoden).

Wir bieten ein innovatives, freundliches Arbeitsumfeld mit besten Entwicklungsmöglichkeiten in der akademischen Allgemeinmedizin (z.B. Habilitation).

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen Arzt (w/m), alternativ einen wissenschaftlichen Mitarbeiter (w/m) mit Interesse an allgemeinmedizinischer Forschung und Lehre. Sie unterstützen unsere Forschungsschwerpunkte und Projekte, entwickeln Ihr eigenes wissenschaftliches Profil und engagieren sich in der Lehre einschließlich konzeptioneller Arbeit. Dabei pflegen Sie die enge Zusammenarbeit mit unseren internen und externen Partnern, insbesondere den akademischen Lehrpraxen. Bei ärztlichen Bewerbern (w/m) ist in Abhängigkeit von den persönlichen Voraussetzungen und Interessen eine Mitarbeit in der Patientenversorgung des Instituts möglich.

Wir suchen eine praxiserfahrene Persönlichkeit mit Nähe zur akademischen Allgemeinmedizin. Es können sich auch Interessenten aus anderen Wissenschaftsdisziplinen bewerben.

Die Stelle ist in Teilzeit (50-75 % der wöchentlichen Arbeitszeit, je nach Voraussetzungen und Tätigkeitsspektrum) zu besetzen und zunächst auf 2 Jahre befristet, mit der Möglichkeit zur Verlängerung. Eine Aufstockung ist ggf. über Drittmittelprojekte möglich. Arbeitsmodelle, die eine parallele Tätigkeit in einer hausärztlichen Praxis vorsehen, werden von uns ausdrücklich begrüßt.

Die Vergütung richtet sich je nach persönlichen Voraussetzungen und Tätigkeitsspektrum nach TV-L/TV-Ärzte.

Die MHH setzt sich für die Förderung von Frauen im Berufsleben ein. Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **01.07.2016** per Post oder per E-Mail an:

Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Nils Schneider, Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin, OE 5440
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Allgemeinmedizin@mh-hannover.de



www.mh-hannover.de