



# Schilddrüsenknoten: Nutzen/Schaden von Levothyroxin\*

## *Non-Toxic Thyroid Nodules: Benefit/Harm of Levothyroxine*

### Frage

Was ist der Nutzen oder der potenzielle Schaden einer Levothyroxin-Suppressionstherapie in der Behandlung von Patienten mit benignen, nicht-toxischen Schilddrüsenknoten?

### Antwort

Bei einem euthyreoten Patienten mit benignem Schilddrüsenknoten ohne Symptomatik ist die Levothyroxin-Suppressionstherapie nicht zu empfehlen, weil die alleinige Reduktion des Knotenvolumens einen Surrogatparameter fraglicher klinischer Relevanz darstellt. Zudem sind mögliche unerwünschte Wirkungen einer Langzeitbehandlung wie z.B. das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Vorhofflimmern oder Tachykardie, Osteoporose und die iatrogene Hyperthyreose zu berücksichtigen.

### Question

What is the benefit or potential harm of levothyroxine suppressive therapy in the treatment of patients with benign, non-toxic thyroid nodules?

### Answer

Levothyroxine suppressive therapy is not recommended for euthyroid patients with benign thyroid nodules without symptoms because reduction of the nodule volume only constitutes a surrogate parameter of questionable clinical relevance. Moreover, potential adverse effects of long-term treatment such as the risk of cardiovascular events like atrial fibrillation or tachycardia, osteoporosis and iatrogenic hyperthyroidism must be considered.

### Suchstrategie

Zunächst erfolgte eine Fokussierung der Fragestellung anhand des sogenannten PICOS-Schemas (PICOS = Population, Intervention, Comparison (Vergleich), Outcomes, Studienart).

Die einzelnen PICOS-Bestandteile wurden wie folgt definiert:

- Population: Patienten mit gesicherter Diagnose benigner Schilddrüsenknoten (Ultraschall, Feinnadelaspirationsbiopsie mit zytologischer Untersuchung)
- Intervention: Levothyroxin-Suppressionstherapie (LT4)
- Comparison: Placebo, keine Therapie, Iod, Iod + LT4
- Outcomes: Gesamtmortalität, Entwicklung von Schilddrüsenkarzinom, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen, Kompressi-

onnsymptomatik/kosmetische Beschwerden, Knotenvolumen-Reduktion  $\geq 50\%$ , Compliance, Bestimmung der Schilddrüsenhormone (Thyreotropin: TSH, Thyroxin: T4; Triiodthyronin: T3), sozioökonomische Effekte

- Studien: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Anschließend wurde eine umfangreiche Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken bis April 2014 durchgeführt: Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS. Zusätzlich wurde in den folgenden Studienregistern gesucht: ClinicalTrials.gov (<http://ClinicalTrials.gov/>), EU Clinical Trials register ([www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)) und World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>).

### Hintergrund

Die Antwort basiert auf den Recherchen und Ergebnissen eines Cochrane Reviews, der im Juli 2014 von mir und anderen publiziert wurde [1]. Seitdem ist von mir, wenn auch nicht mehr systematisch, das Erscheinen von Studien nach dem Recherchezeitraum beobachtet worden – allerdings mit negativem Ergebnis.

Schilddrüsenknoten (SK) sind ein häufiges Problem und entstehen meistens durch Funktionsstörungen in der Schilddrüsenhormon-Produktion. Die meisten SK sind asymptomatisch, benigne und können normalerweise mittels regelmäßiger sonografischer Nachuntersuchungen kontrolliert werden. Das Hauptziel für das Management der Erkrankung, falls keine Kompressions-

\* Siehe auch EBM-Service-Text „Struma: Was tun?“ von Heinz-Harald Abholz und Elizabeth Bandeira-Eichtler in der Juni-Ausgabe der ZFA (Z Allg Med 2016; 92: 251–253)

symptomatik/kosmetische Beschwerden vorliegen, ist das Verhindern einer Karzinomentwicklung. Populationsweite Screeninguntersuchungen identifizieren tastbare Knoten bei etwa 3–7 % der Erwachsenen. Ultraschall- und Autopsiestudien weisen Knotenveränderung in der Schilddrüse bei mehr als 50 % der Frauen und 20 % der Männer im Alter über 50 Jahre nach [2].

Eine hormonelle suppressive Therapie erfolgt meist in Form von L-Thyroxin (LT4) und basiert auf der Vorstellung, dass das TSH einen wachstumsfördernden Faktor für das Schilddrüsengewebe darstellt und dies gebremst werden soll [3]. Diese Hypothese ist aber nicht adäquat untersucht. Eine LT4-Suppressionstherapie erfolgte dann insbesondere in den 60er Jahren auf Basis von Publikationen zahlreicher unkontrollierter Studien, wurde aber in den darauf folgenden Dekaden mittels qualitativ hochwertiger Studien weder bestätigt noch widerlegt. Eine LT4-Suppressionstherapie ist als LT4-Dosis definiert, die ausreicht, um die hypophysäre TSH-Sekretion unterhalb des normalen Referenzbereiches zu supprimieren [4].

## Ergebnisse

In den verschiedenen Datenbanken identifizierten wir 4597 Treffer in Form von Titel und/oder Abstract-Angaben, inklusive 46 (systematische) Reviews/Metaanalysen und Leitlinien. Zwei unabhängig voneinander arbeitende Reviewer untersuchten den gesamten Datenbestand und identifizierten konsekutiv 51 potenziell relevante Studien einschließlich sechs systematischer Reviews. Bezüglich der Behandlung mit LT4 wurden insgesamt 16 RCTs mittels etablierter Verfahren der Cochrane Collaboration und des international üblichen GRADE-Bewertungsinstruments (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) extrahiert, analysiert, aggregiert und hinsichtlich der Gesamtqualität der Evidenz für patientenrelevante Zielparameter zusammengefasst.

## Outcomes

Die folgenden Darstellungen beziehen sich auf den Vergleich von LT4 mit Placebo oder keiner Therapie.

Keine der Studien untersuchte die Gesamt mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Drucksymptomatik im Halsbereich bzw. kosmetische Beschwerden oder sozioökonomische Effekte. Eine Studie untersuchte die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen mittels Feinnadelaspirationsbiopsie nach 12–24 Monaten Follow-up und fand im Untersuchungskollektiv keine pathologischen Befunde [5].

Untersucht wurden hingegen:

- Reduktion des Knotenvolumens um 50 % oder mehr: Zehn Studien mit insgesamt 958 Teilnehmern zeigten nach 6–24 Monaten Follow-up eine  $\geq 50\%$ ige Reduktion des Knotenvolumens bei 16 % der LT4-behandelten Teilnehmer im Vergleich zu 10 % der Kontrollpersonen: Relatives Risiko (RR) 1,57 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,04–2,38);  $P = 0,03$ ; moderate Evidenzqualität nach GRADE). Dies entspricht formal einer NNTB (Number needed to treat for benefit) von 18.
- Unerwünschte Wirkungen: Lediglich 3 der 16 Studien mit insgesamt 269 Teilnehmern berichten nach 12–18 Monaten Follow-up über Hyperthyreoidismus-Symptomaten wie Palpitation, Schwitzen, Tremor, Nervosität, Tachykardien. Das Ausbleiben einer Hyperthyreose-Symptomatik im Beobachtungszeitraum lag bei Placebo im Vergleich zu LT4 – je nach Studie – mit einem Relativen Risiko bei 0,56, 1,00 und 0,92 und favorisiert damit die Placebothherapie (eine Metaanalyse der drei Studien ließ sich wegen Inhomogenität nicht durchführen).
- Schilddrüsenhormon-Werte: Der TSH-Spiegel wurde in 13 von 16 RCTs im supprimierten Bereich gemessen (von 0,06–0,52 mU/L) und als Indikator für eine gute Compliance in fünf Studien interpretiert.

## Kommentar

Derzeit existiert keine ausreichende Evidenz für einen klinisch relevanten Nutzen einer medikamentösen Behandlung benigner SK. Eine LT4-Suppressionstherapie führt zwar bei einigen der Behandelten zu einer Abnahme des SK-Volumens, aber die Effekte insbesondere auf eventuell verhinderte Kompressionssymptome sind unbekannt, da entsprechende Patientenkollektive nicht in den untersuchten RCTs eingeschlossen wa-

ren. Die alleinige Reduktion des Volumens eines SK, der keine Symptome verursacht und langsam wächst, rechtfertigt daher nicht eine Langzeit LT4-Suppressionstherapie mit dem Risiko möglicher unerwünschter, insbesondere kardiovaskulärer Nebenwirkungen.

Auch gegenwärtige Leitlinien empfehlen keine LT4-Suppressionstherapie für benigne SK (AAACE/AME/ETA 2010 und ATA 2015) [6, 7] bei Iod-suffizienten Populationen. Sie verweisen auf ein Monitoring insbesondere bei Patienten mit SK-Größenzunahme.

*Elizabeth Bandeira-Echtler*

für das EBM-Team Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin (SAKAM), Bozen

## Literatur

1. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD004098. DOI: 10.1002/14651858.CD004098.pub2
2. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553–9
3. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 663–710
4. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Intern Med 1998; 128: 386–94
5. Larijani B, Pajouhi M, Bastanagh MH, et al. Role of levothyroxine suppressive therapy for benign cold nodules of thyroid: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Therapy 2005; 2: 883–8
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. for the AAACE/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. 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). DOI: 10.1089/thy.2015.0020