

V. F. H. Brauer¹
B. Hentschel²
R. Paschke¹

Euthyreote Schilddrüsenknoten¹

Therapieziele, Resultate und Perspektiven der medikamentösen Therapie

Aims, results and perspectives concerning the pharmacotherapy of benign cold thyroid nodules

Übersichten

2381

Das Primärziel in der medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten muss die Prävention sein, da Schilddrüsenknoten grundsätzlich das Risiko maligner Entartung bergen (1, 2, 18). Unter Therapie mit Schilddrüsenhormonen verschwinden Knoten im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen vermehrt (37) bzw. unter Therapie treten weniger häufig neue Knoten auf (29).

Die zunehmende Größe von Schilddrüsenknoten kann, obwohl kontrovers diskutiert, zunehmend das Risiko einer malignen Entartung beinhalten (5, 17). Daher kann auch eine Größenreduktion als weiteres Therapieziel gelten.

Klinisch und/oder sonografisch gesicherte Knoten (> 1 cm) müssen vor einer medikamentösen Therapie mittels Feinnadel-Aspirations-Zytologie (FNAC) abgeklärt werden (4, 10, 12, 24, 34). Die sonografisch gestützte FNAC kann die hohe Operationsrate suspekter, letztlich doch benignen Schilddrüsenknoten und damit die Thyreoidektomie bei sonografisch falsch-positiven Kriterien für das Vorliegen von Malignität senken (4, 27, 34). Von 134 Patienten mit ursprünglich benignen FNAC wies nach 11 Jahren Verlaufsbeobachtung ein Patient ein zytologisch diagnostiziertes und anschließend histologisch gesichertes Schilddrüsenkarzinom auf (18).

Kriterien zur Beurteilung von Therapien und Studien

Die Identifikation von Schilddrüsenknoten ist mit modernen Ultraschallgeräten ab 5mm Größe in allen Ebenen möglich (3). Vergleiche erlaubten die sichere Beurteilung von Größenveränderungen um 50% im Verlauf (Tab. 1). Es gibt Hinweise, dass auch geringere Volumenänderungen (20 – 30%) exakt diagnostizierbar sind (7, 22, 30, 35). Das würde immerhin noch eine Va-

riabilität der Messung von 10% pro Ebene erlauben. Bei der Messung des Schilddrüsenvolumens wurden untersucherabhängige Schwankungen von $13,3 \pm 6,7\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) angegeben. Die intraindividuellen Variabilitäten lagen sogar bei nur $8,4 \pm 8,2\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) (28). Bisherige Studien haben zumeist eine Größenänderung um 50% im Verlauf als Endpunkt gewählt und damit zusätzliche Informationen zur Therapiebeurteilung unberücksichtigt gelassen.

Unberücksichtigt blieben in den bisherigen Studien ebenfalls Angaben zur Lebensqualität und zu klinischen Symptomen der Patienten unter medikamentöser Therapie.

Diejenigen Studien, die über lediglich 6 Monate angelegt waren, werden der protrahierten Volumenveränderung von Schilddrüsenknoten nicht gerecht (29, 30). Schilddrüsenknoten wachsen langsam und kontinuierlich über Jahre hinweg. Ohne Therapie wachsen bis zu 58% der Knoten in 5 Jahren (29). Die Patienten im Therapiearm (29) wurden über 5 Jahre mit Levothyroxin behandelt. Nach einem Jahr Behandlungsdauer war kein signifikanter Unterschied bezüglich Knotenwachstum bzw. -reduktion im Vergleich zum Kontrollarm zu sichern. Dieser Effekt zeigte sich aber nach 3 und 5 Jahren (29). 50% aller benignen Knoten (kalt, warm oder heiß) wachsen um mindestens 30% in 3–5 Jahren (30). Kuma et al. (18) fanden Knotenwachstum im Spontanverlauf bei 23% nach durchschnittlich 10 Jahren. Hier wurde allerdings das Knotenwachstum teilweise palpatorisch eingeschätzt und die sonografische gemessene Größenveränderung

¹ Der Beitrag „Euthyreote Schilddrüsenknoten: pathophysiologische Grundlagen der Prävention und medikamentösen Therapie“ ist im vorhergehenden Heft (Nr. 44) erschienen.

Institut

¹ Medizinische Klinik III (Komm. Direktor: Prof. Dr. med. R. Paschke)

² Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Löffler), Universität Leipzig

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Ralf Paschke · Komm. Direktor

Medizinische Klinik III, Universität Leipzig · Philipp Rosenthal Straße 27 · 04103 Leipzig · Tel.: 0341/9713200

· Fax: 0341/9713209 · E-Mail: pasr@medizin.uni-leipzig.de

eingereicht: 20.2.2003 · akzeptiert: 21.8.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2381–2387 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Ausgewählte kontrollierte und unkontrollierte Studien zur Therapie von benignen, kalten Schilddrüsenknoten mit Levothyroxin und mit Kaliumjodid.

Lit.	Studie	Endpunkt	Einschlusskriterien	Fallzahlen	Therapiearm	Kontrollarm
1. TSH-suppressive Therapie mit Levothyroxin versus Nulltherapie oder Placebo						
(35)	L-T4 vs. Placebo, 1,5 Jahre, prospektiv, randomisiert, doppelblind	Kumulatives Knotenvolumen	Solitäre Knoten	64 vs. 59	TSH < 0,38 ± 0,66 Mittleres Knotenvol. ↓ (p = 0,01) 17/ 64 (26,6%) ≥ 50% ↓ 17/ 64 (26,6%) 20–49% ↓ 30/ 64 (46,8%) keine Red. 1 Knoten verschwunden	Mittleres Knotenvol. unverändert 10/ 59 (16,9%) ≥ 50% ↓ 8/ 59 (13,6%) 20–49% ↓ 41/ 59 (69,5%) keine Red. 8 neue Knoten
(37)	L-T4 vs. Placebo, 1 Jahr, prospektiv, randomisiert	Knoten-volumen	Solitäre Knoten	21 vs. 24	TSH < 0,3 mU/l 6/ 21 (28,6%) ≥ 50% ↓ (3 Knoten (14%) verschwunden) 2/ 21 (9,5%) > 50% ↑	2/ 24 (8,3%) ≥ 50% ↓ 4/ 24 (16,7%) > 50% ↑
(29)	L-T4 vs. Placebo, 5 Jahre, prospektiv, multizentrisch, randomisiert	Knoten-volumen, neue Knoten (ab 10mm)	Solitäre kalte Knoten, Durchmesser zw. 10–30 mm SD ≤ 14,3 ml	42 vs. 41	TSH < 0,2 mU/l bei 20 Patienten TSH > 0,2 mU/l bei 22 Patienten Mittleres Knotenvol. ↓ (p = 0,61) 20/42 (48%) ≥ 50% ↓ 10/42 (24%) unverändert 12/42 (28%) ↑ 3 neue Knoten (7,5%),	Mittleres Knotenvol. ↑ (< 0,001) 9/41 (22%) ≥ 50% ↓ 8/41 (20%) unverändert 24/41 (58%) ↑ 12 neue Knoten (28,5%) (p = 0,02) Unterschied erst nach 5 Jahren
(22)	L-T4 vs. Nulltherapie, 1 Jahr, prospektiv, nicht randomisiert	Singuläres Knoten-volumen Kumulatives Knoten-volumen	-solide, solitäre kalte Knoten -multinodöse SD	54 vs. 20 47 vs. 15	TSH < 0,01 20/ 54 (37%) ≥ 50% ↓ 11/ 54 (20,3%) 20–49% ↓ 23/ 54 (42,5%) keine Red. 14/ 47 (29,7%) ≥ 50% ↓ 11/ 47 (23,4%) 20–49% ↓ 22/ 47 (46,8%) keine Red.	1/ 20 (5%) ≥ 50% ↓ 3/ 20 (14,3%) 20–49% ↓ 16/ 20 (76,2%) keine Red. 0/ 15 ≥ 50% Red. 2/ 15 (13%) 20–49% Red. 13/ 15 (86%) keine Red.
(23)	L-T4, 2 Jahre Monotherapie, prospektiv, nicht randomisiert	Knoten-volumen	solitärer, solider oder sonografisch vorwiegend solider Knoten	45 vs. 10	TSH ≤ 0,1 mU/l 8/ 45 (18%) > 50% ↓ 0 neue Knoten	0/ 10 > 50% ↓ 2 neue Knoten
(31)	L-T4 vs. Placebo, 1 Jahr, prospektiv, randomisiert	Knoten-volumen	max. 2 Knoten	14 vs. 20	TSH < 0,1 mU/l 4/ 14 (28%) > 50% ↓	3/ 20 (15%) > 50% ↓
(9)	L-T4 vs. Placebo, mittlere Dauer L-T4 1,5 Jahre, prospektiv, randomisiert	Knoten durchmesser	Solitäre, kalte Knoten	37 vs. 37	TSH-Suppression nicht definiert 8/ 37 (22%) verschwunden 6/ 37 (16%) > 50% ↓ 19/ 37 (51%) unverändert 4/ 37 (11%) ↑	8/ 37 (22%) verschwunden 5/ 37 (14%) > 50% ↓ 17/ 37 (62%) unverändert 7/ 37 (19%) ↑
(11)	L-T4 vs. Placebo, 6 Monate, randomisiert, doppelblind	Knoten-volumen	max. 6 Kolloidknoten, bis max. 3cm	28 vs. 25	TSH 0,5 ± 0,4 mU/l 4/ 28 (14%) > 50% ↓	5/ 25 (20%) > 50% ↓
2. TSH-suppressive Monotherapie mit Levothyroxin						
(14)	L-T4 Struma vs. LT-4 Knotenstruma, 6 Monate Therapie, nicht randomisiert	SD Volumen Knoten-volumen	Struma und Knotenstruma	35 vs. 35	35 Pat. diffuse Struma: SD Vol 20% im Mittel ↓ 35 Pat. nodöse Struma: TSH 0,35 ± 0,33 mU/l 11/ 35 (31%) > 50% ↓ 19/ 35 (54%) 10–49% ↓ 5/ 35 Knoten unverändert oder ↑ kumuliertes Vol. von 2,98ml auf 2,36ml ↓ (p < 0,01)	---
(19)	L-T4 Monotherapie, prospektiv 1 Jahr, nicht randomisiert	Knotenvolumen	solitärer kalter Knoten	42	TSH 0,1 – 0,3 mU/l 14/42 (33%) > 50% ↓ 0/42 Wachstum	---
(7)	LT-4, 6 Monate, prospektiv, nicht randomisiert	Kumulatives Knotenvolumen	2–5 Kolloidknoten, vorwiegend solide, sonografisch zystische Anteile ≤ 0,5cm; funktionell kalt/warm	104	TSH < 0,1 mU/l bei 75 Patienten 20/75 (27%) ≤ 50% ↓ 19/ 75 (25,3%) partial resp. 14/ 75 (19%) ohne Veränd. 22/ 75 (29%) ↑ TSH 0,2–4,1 mU/l bei 29 Patienten 3/29 (10%) > 50% ↓ 2/ 29 (7%) partial resp. 10/29 (35%) ohne Veränd. 14/29 (48%) ↑	---
(8)	L-T4, 6–12 Monate, prospektiv, nicht randomisiert	Knoten-volumen, Auftreten neuer Knoten	Solitäre, vorwiegend solide, kalte/warme Knoten	122	TSH < 0,1 mU/l Ansprechen kumuliert: 68/ 122 (55,7%) > 50% ↓ 24/ 122 (19,7%) < 50% ↓ 16/ 122 (13%) keine Veränderung 14/ 122 (11,5%) ↑ 11/ 122 (9%) neue Knoten	---
3. TSH suppressive Therapie mit Levothyroxin versus Jod versus Nulltherapie						
(20)	LT-4 vs. Jod vs. Nulltherapie, 1 Jahr, prospektiv, randomisiert	Knoten-volumen	Solitäre, kalte Knoten	23 vs. 25 vs. 22	0,1 mU/l ≤ TSH ≤ 0,3 mU/l L-T4: Volumenreduktion (p < 0,001) 9/23 (39%) > 50% ↓ Jod: Volumenreduktion (p < 0,053) 5/25 (20%) > 50% ↓	keine Therapie: Volumenvergrößerung (p < 0,085) 0/22 (0%) > 50% ↓

SD = Schilddrüse, TSH = Thyreoida stimulierendes Hormon, FNAC = Feinnadelaspirationszytologie, ↓ = Knotenvolumenreduktion, ↑ = Knotenvolumenvergrößerung
--- = nicht vorhanden

wurde nicht exakt beschrieben (18). Schilddrüsenknoten wachsen schneller als das nicht betroffene Umgebungsgewebe der Schilddrüse (15, 30). Behandlung und Nachbeobachtung müssen sich auf entsprechend längere Zeiträume konzentrieren.

Ebenfalls unberücksichtigt blieben in zahlreichen Studien differenzierte benigne zytologische Befunde. Typischerweise lassen sich kolloidreiche, adenomatöse Knoten (Syn. zellarme, adenomatöse Knoten) und zellreiche adenomatöse Knoten (Syn. parenchymatöse Knoten) zytologisch unterscheiden (26). Zellreiche adenomatöse Knoten sind wahrscheinlich medikamentös besser therapierbar als zellarme, kolloidreiche Knoten (26).

kurzgefasst: Klinisch und sonografisch sinnvolle Parameter zur Bewertung einer medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten sind:

- Anzahl neu aufgetretener Knoten
- Verschwinden von Knoten
- Knotenvolumenreduktion, bzw. -progression um 50% (um Vergleichbarkeit zu bisherigen Studien zu gewährleisten)
- wahrscheinlich Knotenvolumenreduktion, bzw. -progression bereits ab 30%

Auswahl bisheriger Studien zur Bewertung der medikamentösen Therapie von kalten Schilddrüsenknoten

Einschlusskriterien unserer Literaturrecherche [bis einschließlich November 2002, National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (30.11.02)] waren: prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien zur Untersuchung einer Monotherapie benignen, kalter Knoten mit Levothyroxin und einer Therapie mit Kaliumjodid. Weiterhin suchten wir nach Metaanalysen zur medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten. Darüber hinaus sollten bei bisheriger Unkenntnis der optimalen Therapiedauer und der optimalen TSH-Suppression auch unkontrollierte Studien analysiert werden, wenn diese den Einfluss unterschiedlicher Therapiedauern, differenter TSH-Suppression und die Prävention von Schilddrüsenknoten unter medikamentöser Therapie zum Gegenstand hatten. Schließlich wollten wir aus den eingangs erwähnten pathophysiologischen Gründen heraus zusätzlich epidemiologische Aussagen (Jodmangel) sowie zytologische und differenzierte sonografische Abschätzungen von Knotenvolumenreduktionen bewerten.

Wir haben 7 randomisierte und 6 nicht randomisierte Studien in unsere Bewertung aufgenommen, die zu diesen Einflüssen Stellung nehmen.

Metaanalysen ausgewählter Therapiestudien

Die gepoolten Ergebnisse aus der Behandlung einer großen Anzahl von x Patienten in y kontrollierten Einzelstudien können in einer Metaanalyse geschätzt und diskutiert werden, um Informationen zu gewinnen, die man aus den Einzelstudien nicht ableiten kann (21, 36). Um eine Metaanalyse durchführen zu können, sollten die eingeschlossenen Studien optimalerweise ho-

mogen bezüglich der Effektmaße, der Zielvariablen, der Methodik, der (kontrollierten) Durchführung und der Dokumentation sein (36). Ein aussagefähiges kumuliertes Analyseergebnis in der Behandlung von Schilddrüsenknoten ist somit von vergleichbarer klinischer Indikation, Behandlungsdauer, Behandlungsschema und Diagnostik abhängig. Sollte diese Konsistenz nicht gegeben sein, wird eine klinische (differente Behandlungsdauer, Behandlungsschema und Diagnostik) und statistische (Schätzung differenter Therapieeffekte) Heterogenität in die Metaanalyse eingeführt (21). Diese Unterschiede sind hinsichtlich eines gepoolten Vergleiches der Ergebnisse durch Heterogenitätstests zu überprüfen (21).

Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien erreicht die höchste Evidenzklasse (I a) (36).

Daher haben wir zunächst für 10 Studien mit Levothyroxin Therapie (7, 9, 11, 14, 19, 22, 23, 31, 35, 37) und annähernd vergleichbarer Behandlungsdauer (0,5 bis maximal 2 Jahre) eine Metaanalyse durchgeführt (36). Wir haben aus statistisch methodischen Gründen, im Gegensatz zur nachfolgend genannten Metaanalyse von Zelmanovitz et al. (37), bzw. im Vergleich zu Castro et al. (6), Therapiestudien mit wesentlich längerer Behandlungsdauer (29), stark abweichender Ansprechrate bei unkontrollierten Design (8) und zusätzlichem Therapieansatz mit Jod (20) nicht berücksichtigt. Unsere Metaanalyse der TSH-suppressiven Therapie (TSH < Normwert) zeigt, dass 26% (95% Konfidenzintervall 22 - 31%) der Knoten um mindestens 50% schrumpfen. Im Vergleich dazu schrumpfen in kontrollierten Studien (9, 11, 22, 23, 31, 35, 37) unter Nulltherapie (Spontanverlauf) lediglich 15% (95% Konfidenzintervall 12 - 20%) der Knoten um mindestens 50%. Analysiert man zusätzlich Studien, die eine Volumenreduktion bereits ab 20% unter Therapie (TSH < Normwert) dokumentierten (7, 22, 35), findet man eine bemerkenswerte Ansprechrate von 54% der Knoten (95% Konfidenzintervall 46 - 63%).

Zuvor hatten Zelmanovitz et al. (37) in einer Metaanalyse von 7 Studien, davon 5 Studien, (11, 22, 23, 31, 37) die auch in unserer Metaanalyse enthalten sind, beschrieben, dass unter einer TSH-suppressiven Therapie das Knotenvolumen bei 26,5% der Patienten, jedoch nur bei 12,3% der Kontrollgruppen um 50% reduziert werden kann, was mit unserer Metaanalyse übereinstimmt.

Eine kürzlich erschienene systematische Übersicht (32) untersuchte den Einfluss einer TSH-Suppression mit Levothyroxin im Vergleich zu Nulltherapie bzw. Placebo anhand von 9 Studien. Die Autoren zeigten, dass eine Levothyroxintherapie zu einer 34%igen Reduktion (95% Konfidenzintervall 14-49%) des Risikos einer Knotenvolumenzunahme (um 50% oder mehr) führt. Richter et al. (32) kritisierten die mangelnden Dokumentationen der TSH-Suppression und deren Nebenwirkungen sowie der sonografischen Kriterien für eine Volumenreduktion und forderten neuerliche, methodisch einwandfreie, randomisierte, kontrollierte Studien.

Trotz intensiver Recherche nach geeigneten Studien ist auch die Güte unserer eigenen Metaanalyse aufgrund der heterogenen Designs und methodischer Fehler limitiert.

Die eingeschlossenen Studien (7, 9, 11, 14, 19, 22, 23, 31, 35, 37) unterscheiden sich durch:

1. Teilweise nicht kontrolliertes (7, 14, 19), nicht randomisiertes Design (22, 23),
2. Statistische Mängel, insbesondere geringe Fallzahlen (11, 31, 37),
3. Verwendung von Plazebo (11, 35, 37) oder keine Therapie (9, 22, 23, 31) im Kontrollarm und generell durch
4. Differierende Behandlungsdauer von 0,5–2 Jahren,
5. Nichtberücksichtigung eines ausreichend langen Intervalls zur Verlaufsbeobachtung bei langsamem Wachstum von Schilddrüsenknoten (30),
6. Unterschiedlichen oder nicht dokumentierten Grad der TSH-Suppression sowie
7. Nichtberücksichtigung eines Jodmangels, ausgenommen (19, 22),
8. Mangelnde Berücksichtigung zytologischer Kriterien, ausgenommen (19).

Diesen Einschränkungen kann nur durch die Diskussion einzelner Studien und deren mögliche Aussagen zu einem Ansprechen von Schilddrüsenknoten auf eine medikamentöse Therapie Rechnung getragen werden.

Entsprechend der im 1. Artikel (Heft 44/2003, Seite 2324–2328) genannten pathophysiologischen Überlegungen sollte eine medikamentöse Therapie nicht nur auf Levothyroxin beschränkt sein. Daher muss eine Erörterung der medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten über eine systematische Analyse (6, 32, 37) der TSH-Suppression hinaus zu therapeutischen (Jod, kombinierte Therapie) und diagnostischen Alternativen (differenziertere Sonografie), epidemiologischen Daten, Pathophysiologie (Jod, zytologische Kriterien), längerer Therapiedauer (29, 30) und Therapierisiken Stellung nehmen.

In **Tab. 1** werden kontrollierte und unkontrollierte Studien zur Therapie mit Levothyroxin und eine kontrollierte Studie zur Therapie mit Kaliumjodid vorgestellt, die Aussagen zu diesen Parametern treffen. Ausschlusskriterien für die in der **Tab. 1** aufgeführten Studien waren: Szintigrafisch heiße Knoten, Thyreoiditiden, Voroperationen im Halsbereich, vorangegangene Radiojodtherapien, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, überwiegend zystische Knoten, maligne oder suspekter FNAC, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, L-Thyroxin-Einnahme in der Anamnese.

Zelmanovitz et al. (37) berichteten über eine Volumenreduktion von mehr als 50% des Ausgangswertes bei 6 von 21 behandelten Patienten. Die Autoren (37) berechneten eine nicht näher erläuterte „Risikodifferenz“ und bezifferten in der Originalpublikation die Knotenvolumenreduktionen mit 17% unter TSH-Einstellung in den unteren Normbereich ($TSH < 0,3$ mU/l) über 12 Monate. In der Kontrollgruppe (Plazebo) zeigten lediglich 2 von 24 Patienten signifikante (50%) Volumenreduktionen.

Eine effektive Langzeitsuppression ($TSH < 0,1$) über 5 Jahre verringerte das Knotenwachstum und induzierte eine Verringerung der Knotengröße (29). Ein entscheidender Effekt, das signi-

fikant geringere Auftreten neuer Knoten unter Therapie, wurde in der Originalpublikation nicht statistisch bewertet.

Benigne solitäre Knoten zeigten unter TSH-suppressiver Therapie ($TSH < 0,1$ mU/l) über 12 Monate eine Volumenreduktion von mehr als 50% des Ausgangswertes bei 20 von 54 (37%) der behandelten Patienten (22). Zusätzlich zeigten 20,3% Patienten Volumenreduktionen von mehr als 20%, aber weniger als 50%. In der unbehandelten Kontrollgruppe zeigten sich Volumenreduktionen um mindestens 50% bei lediglich 5% der Patienten (22). Patienten ohne Knotenvolumenreduktionen hatten signifikant größere Knoten ($4,0 \pm 4,5$ ml). Reduktionen traten v.a. bei Volumina unter 2,5 ml auf.

Mainini et al. (23) fanden bei Ihrer Untersuchung über 24 Monate in der mit Levothyroxin behandelten Gruppe (45 Patienten; $TSH < 0,1$) kein neues Knotenwachstum, während bei 2 von 10 unbehandelten Fällen neue Knoten detektiert wurden. Lediglich in der Therapiegruppe waren Volumenreduktionen von 50% ($n=8$) zu verzeichnen. Statistisch ließ sich dieser Effekt nicht absichern. Das mittlere Knotenvolumen (vor Therapie $5,05 \pm 2,5$ ml, nach Therapie $3,47 \pm 2,1$ ml; $p=0,03$) wurde allerdings, obwohl signifikant reduziert, in der Originalpublikation nicht bewertet. Eine TSH-Suppression war somit eine effektive Therapie in der Reduzierung des kumulierten Knotenvolumens (23).

Andere Publikationen konnten unter Therapie mit Levothyroxin einen volumenreduzierenden oder wachstumsinhibierenden Effekt nicht zeigen (9, 11, 31).

Cheung et al. (9) geben aber Hinweise, dass es unter Therapie häufiger zu Knotenvolumenreduktionen ($> 50\% \downarrow$) und weniger häufig zu Knotenwachstum kommt, ohne dies statistisch sichern zu können. Sie plädierten für eine relativ lange Therapiedauer ($> 1,5$ Jahre) und diskutieren die ätiologische Bedeutung von Jod in der Genese von Schilddrüsenknoten. Die rekrutierten Knotendurchmesser zwischen 1 und 8 cm sind sehr heterogen und stehen konträr zu Erkenntnissen der meisten Publikationen, die das Einschließen und Ansprechen von kleinen Knoten (unter 3 cm) präferieren (19, 20, 22, 29).

Gharib et al. (11) untersuchten 53 Patienten ($n=28$ unter Levothyroxin) und fanden die Knotendurchmesser in beiden Gruppen allenfalls gering regredient. Allerdings sind der ineffektive Grad der TSH-Suppression und die von den Autoren als zu kurz befundene Therapiedauer über 6 Monate (im Vergleich zu anderen Untersuchungen) anzumerken. Beeinträchtigend ist die mangelnde prätherapeutische Selektionierung. Es wurden auch Patienten mit vorwiegend zystischen SD-Knoten eingeschlossen. Auch hier kritisch anzumerken ist die fehlende Aussage dieser Studien zur Jodversorgung der Patienten.

Der in der Studie beobachtete Unterschied in der Volumenreduktion zwischen Levothyroxin- und Plazebogruppe (0,5 ml vs. 0,2 ml) war nicht signifikant ($p \geq 0,10$). Die Fallzahlkalkulation der Studie basierte auf der Annahme, dass sich die Knotenvolumen in der Plazebogruppe nicht reduzieren. Nachträgliche Powerbetrachtungen ergaben eine notwendige Volumenreduktion um 1,3 ml in der Levothyroxin-Gruppe um mit einer Power von 90% bei der gegebenen Fallzahl einen signifikanten Unterschied

zur Placebogruppe (0,2 ml) aufzuzeigen. Eine klinische Relevanz einer derart definierten Reduktion wurde nicht benannt.

Für die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Levothyroxin, das Knotenvolumen zu reduzieren, bzw. ein weiteres Wachstum zu verhindern, sprechen einige prospektive, unkontrollierte Studien (7, 14, 19). Gullu et al. (14) zeigten die therapeutische Wirkung, das Knotenvolumen bei insgesamt 85% der Patienten nach erstaunlicherweise bereits 6 Monaten zu reduzieren. La Rosa et al. (19) beobachteten bei 14 (33%) Patienten eine Knotenvolumenreduktion um mehr als 50% nach einem Jahr medikamentöser Therapie von 42 Patienten mit uninodöser Schilddrüse. Knotenvolumenreduktionen waren bei stärkerer TSH-Suppression ($0,1 < \text{TSH} < 0,3 \text{ mU/l}$) häufiger. Unter Therapie war kein Knotenwachstum zu verzeichnen. Zytologische Diagnosen der Knoten waren: vorwiegend kolloidal, teils degenerativ, zellulär hyperplastisch und fibrotisch.

Bei Patienten mit stark supprimiertem TSH ($n=75$, $\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$) trat unter Therapie mit Levothyroxin ein geringeres Knotenwachstum gegenüber Patienten mit weniger stark supprimiertem TSH ($n=29$, $\text{TSH} 0,2 - 4 \text{ mU/l}$) ($p < 0,0005$) auf (7).

Celani et al. (8) untersuchten weiterhin die Einflüsse von unterschiedlichen Therapiedauern und einer TSH-Suppression in den nicht messbaren Bereich. Insgesamt zeigten 68 von 122 Patienten (56%) eine Volumenreduktion um mindestens 50% des Ausgangsvolumens und 24 Patienten (20%) Volumenreduktionen unter 50%. Zwischen den 3 differenten Behandlungsdauern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Knotenvolumenreduktion. Eine TSH-Suppression an den Rand der Nachweisgrenze wurde von den Autoren präferiert.

Bei einer weiteren Untersuchung von La Rosa et al. (20) wurden die Wirksamkeiten einer TSH-suppressiven Therapie vs. Kaliumjodidapplikation vs. Placebo in der Therapie solitärer, kalter Knoten verglichen. Einer Patientengruppe wurde Kaliumjodid als Monotherapie in einer Dosierung von 2mg/2 Wochen oral verabreicht. Bei den 25 so behandelten Patienten reduzierten sich die Knotenvolumina im geometrischen Mittel um 23% im Vergleich zum Ausgangswert. Kleinere Knoten ($< 10 \text{ ml}$, insbesondere $< 5 \text{ ml}$) zeigten auch hier eine ausgeprägtere Volumenreduktion., vorwiegend bei mit Levothyroxin behandelten Patienten. In der Kontrollgruppe kam es zu Knotenwachstum. Kolloidknoten waren mit 8: 5: 4 ungleich auf die 3 Studienarme verteilt.

Da die diskutierten Arbeiten (Tab.1) methodische Probleme aufweisen und sich die Autoren selbst bei nachgewiesener Effizienz einer TSH-suppressiven Therapie zurückhaltend zu deren Indikation äußern, erfolgte keine Darstellung der Evidenzgrade (25) einzelner Studien. Die inhaltlichen und methodischen Probleme der Studien in Tab.1 sind nochmals in einer Übersicht (Tab.2) dargestellt.

kurzgefasst: Bisherige Therapiestudien weisen inhaltliche und methodische Probleme hinsichtlich Indikation, Behandlungsdauer, Design, statistischer Auswertung und Dokumentation der Ergebnisse auf.

Fazit

In Zusammenschau sind die Therapien mit Levothyroxin in TSH-suppressiver Dosierung (unter Normwert) geeignet, Volumenreduktionen benigner, kalter, solitärer oder multipler Schilddrüsenknoten (bevorzugt zellreich und mit kleinem Volumen) zu erreichen.

Zur exakten Beurteilung des Knotenvolumens werden zukünftig methodische Daten benötigt, die belegen, wie reliabel Schilddrüsenknoten im inter-(und intra-)individuellen Untersucher-Vergleich beurteilt werden. Zum einen könnte somit belegt werden, welches Ausmaß an Volumenveränderungen von Knoten im Verlauf überhaupt exakt bestimmt werden kann und andererseits werden Schilddrüsenknoten aus logistischen Gründen im Verlauf zumeist von mehreren Untersuchern sonografisch vermessen.

Bei Vergleich der Therapieerfolge anhand des unterschiedlichen Grades der TSH-Suppression, vorwiegend innerhalb des TSH-Normbereiches (11) oder zwischen unterem TSH-Normbereich und deutlicher Suppression (7), war die Therapie bei Suppression des TSH an den Rand der Nachweisgrenze ($\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$) besonders wirksam (7, 8). Dieser Effekt ließ sich bei einer Subgruppe (75 Patienten) durch die Arbeitsgruppe von Celani statistisch absichern (7). Hier zeigten insgesamt 52% der Patienten bei einem $\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/l}$ Knotenvolumenreduktionen, während nur 17% der Patienten Knotenvolumenreduktionen bei TSH zwischen 0,2 - 4,1 mU/l aufwiesen.

Aussagen zur Lebensqualität der Patienten vor, während und nach einer medikamentösen Therapie der Schilddrüsenknoten fanden sich in den Studien nicht. Beispielsweise könnten sich kosmetische Probleme der Patienten durch ein ausgeprägteres Schrumpfen des perinodalen im Vergleich zum nodalen Gewebe unter medikamentöser Therapie verstärken.

Die optimale Behandlungsdauer und Nachbeobachtungsdauer müssen dem langsamen Wachstum von Knoten (15, 29, 30) gerecht werden und sollten jeweils nicht unter einem Jahr liegen (9), da sich Veränderungen der Knotenvolumina teilweise erst nach 3 - 5 Jahren abzeichnen (29, 30).

Unklar ist die Wirkung einer Kombination aus Levothyroxin und Jod im Vergleich zu Nulltherapie und Monotherapien der Wirkstoffe. Die Kombination von Levothyroxin und Jod sollte untersucht werden, da sie der intrathyreoidalen Jodverarmung unter Schilddrüsenhormon-Monotherapie vorbeugen kann (33). Eine kombinierte Gabe von Levothyroxin und Kaliumjodid wurde unserer Recherche zufolge hinsichtlich Knotenvolumenreduktion bzw. Verhinderung von weiterem Wachstum und Neuauftreten von Schilddrüsenknoten, trotz guter Ergebnisse für Strumen (13, 16, 33), noch nicht untersucht.

Es sind künftig randomisierte, kontrollierte Studien zur Untersuchung der optimalen Dauer einer medikamentösen Behandlung von Schilddrüsenknoten, der optimalen Dosierung der Medikamente (Jod, Levothyroxin), des Ansprechens differenter benigner zytologischer Befunde mit differenzierter Aufschlüsselung von Knotenvolumenreduktionen, auch unter 50% und des

Tab. 2 Inhaltliche und methodische Probleme von Studien zur medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten.

Lit.	Signifikante Knotenvolumenreduktionen unter L-T4	Angaben zu neu aufgetretenen Knoten	Homogene TSH-Suppression der Stichprobe	Messung der Jodexkretion im Urin	Zytologie stratifiziert bzw. berücksichtigt	Prognostische Parameter für Volumenreduktionen	Pro/Contra L-T4	Bemerkungen
(35)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Große Knotenvolumina	Pro	Ausreichende Fallzahlen
(37)	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Pro	geringe Fallzahlen
(29)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	kleine Knotenvolumina, junge Patienten	Pro	Knotenreubildg. verhindert (p=0,011, Aussagewahrscheinlichkeit 70%) In Publikation nicht bewertet
(22)	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Kleine Knotenvolumina	Pro	Aussagewahrscheinlichkeit > 70% für Volumenreduktionen
(23)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein, aber vorwiegend zystische Knoten ausgeschl.	Nein	Pro	Kumulierte Volumenreduktion In Publikation nicht bewertet
(31)	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein, aber vorwiegend zystische Knoten ausgeschl.	Nein	Contra	Geringe Fallzahlen
(9)	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Nein	Contra	Geringe Fallzahlen Therapiedauer inhomogen
(11)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Contra	Geringe Fallzahlen, mangelndes Monitoring der TSH-Suppression
(14)	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Pro	Unkontrolliert
(19)	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Kleine Knotenvolumina, Kolloidknoten	Unklar	Unkontrolliert Pro LT-4 bei Subgruppe (kleine Knoten, junge Patienten)
(7)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Pro	Volumenreduktion nur bei TSH < 0,1 mU/l (n=75)
(8)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Pro	Therapiedauern unterschiedlich
(20)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Kleine Knotenvolumina	Pro	Zusätzlicher Therapiearm Jod

Volumenreduktionen ab ≥ 50% bewertet
Bewertung Pro/ Contra Levothyroxin anhand Ergebnis der Originalpublikation bzw. nachträglicher Berechnungen (Spalte Biometrie)

Knotennewachstums notwendig. Es muss vor der Einleitung der Therapie eine Selektion besonders geeigneter Knoten stattfinden. Optimierte Diagnostik und medikamentöse Therapie können malignen und benignen Schilddrüsenerkrankungen vorbeugen und die hohe Operationsrate suspekter, aber histologisch benignen Schilddrüsenknoten senken.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass die Firma Merck die Durchführung der Morbus Basedow Therapieoptimierungsstudie (Mo Ba Tho) finanziell unterstützt.

Literatur

- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369
- Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 1987; 60: 3096-3102
- Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000; 215: 801-806
- Carpi A, Fabris FM, Ferrari E et al. Aspiration needle biopsy in preoperative selection of thyroid nodules defined at fine-needle aspiration as microfollicular lesions. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 65-69
- Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 917-921

- 6 Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154–4159
- 7 Celani MF. Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 326–332
- 8 Celani MF, Mariani M, Mariani G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 603–608
- 9 Cheung PS, Lee JM, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. *World J Surg* 1989; 13: 818–821; discussion 822.
- 10 Führer DHH, Ruschenburg I, Paschke R. Diagnostik des Schilddrüsenknotens. *Dt Ärzteblatt* 2001; 38: 2094–2100
- 11 Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70–75
- 12 Giard RW, Hermans J. Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. *Cancer* 2000; 90: 330–334
- 13 Grussendorf M. Therapy of euthyroid iron deficiency goiter. Effectiveness of a combination of L-thyroxine and 150 micrograms iodine in comparison with mono-L-thyroxine. *Med Klin* 1996; 91: 489–493
- 14 Gullu S, Gurses MA, Baskal N, Uysal AR, Kamel AN, Erdogan G. Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocr J* 1999; 46: 221–226
- 15 Hoermann R, Quadbeck B. Course of thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: S27–28
- 16 Klemenz B, Forster G, Wieler H et al. Combination therapy of endemic goiter with two different thyroxine/iodine combinations. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 101–106
- 17 Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992; 16: 583–587; discussion 587–588.
- 18 Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18: 495–498; discussion 499.
- 19 La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4385–4387
- 20 La Rosa GL, 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
- 21 Light RJ. Accumulating evidence from independent studies: what we can win and what we can lose. *Stat Med* 1987; 6: 221–231
- 22 Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7: 691–697
- 23 Mainini E, Martinelli I, Morandi G, Villa S, Stefani I, Mazzi C. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 796–799
- 24 Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553–559
- 25 Network. SIG. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Royal College of Physicians, Edinburgh, SIGN Publication Number 39. SIGN Secretariat. 1999
- 26 Oertel YC. A pathologist trying to help endocrinologists to interpret cytopathology reports from thyroid aspirates. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1459–1461
- 27 Ogawa Y, Kato Y, Ikeda K et al. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: an assessment of its diagnostic potential and pitfalls. *Surg Today* 2001; 31: 97–101
- 28 Ozgen A, Erol C, Kaya A, Ozmen MN, Akata D, Akhan O. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 328–331
- 29 Papini E, Petrucci L, 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: 780–783
- 30 Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 348–354
- 31 Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 25–28
- 32 Richter B, Neises G, Clar C. Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 699–722
- 33 Saller B, Hoermann R, Ritter MM, Morell R, Kreisig T, Mann K. Course of thyroid iodine concentration during treatment of endemic goitre with iodine and a combination of iodine and levothyroxine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 662–667
- 34 Solymosi T, Toth GL, Bodo M. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid: impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *Acta Cytol* 2001; 45: 669–674
- 35 Wemeau JL, 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* 2002; 87: 4928–4934
- 36 Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991; 10: 1665–1677
- 37 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: 3881–3885