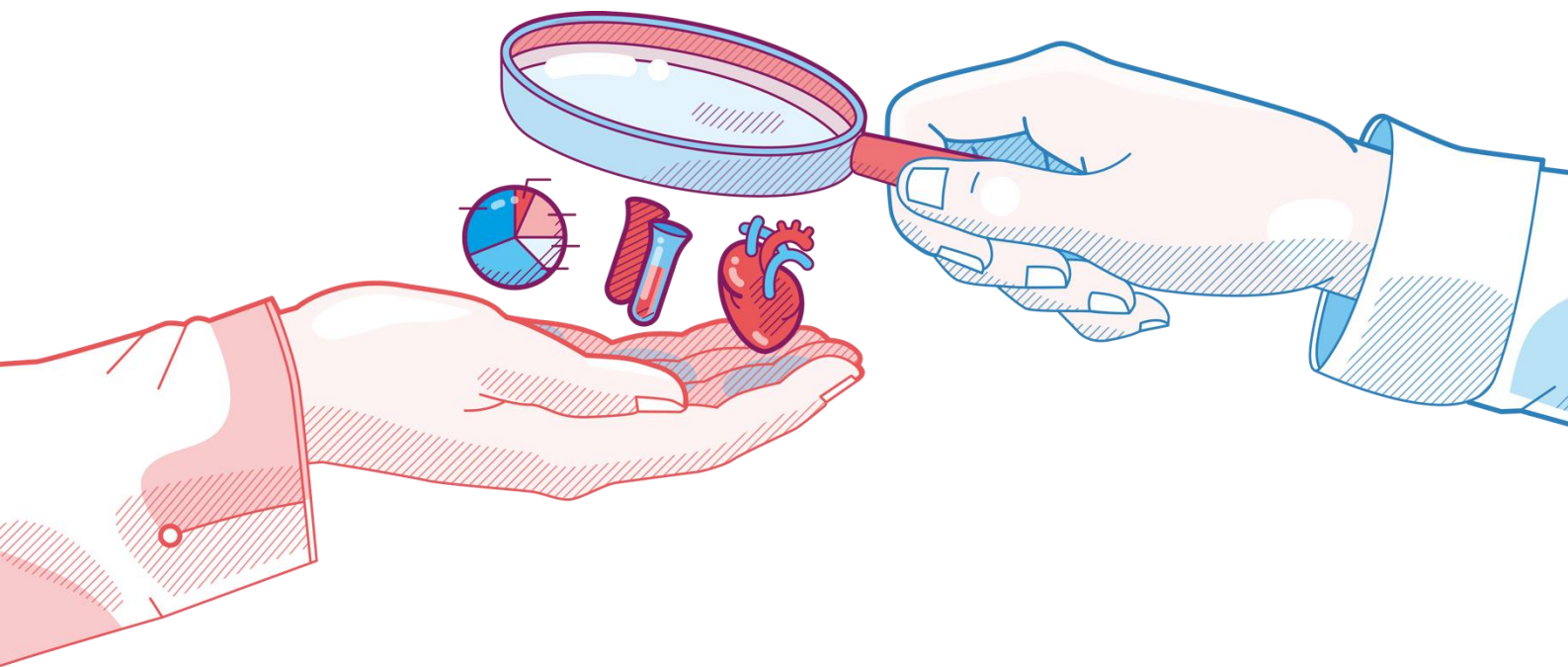


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Früherkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen mittels Bestimmung des basalen TSH im Serum



Stand: 28.04.2017

Autoren

- Annette Ernst (Dipl. Gesundheitswirtin FH)
- Dr. med. Dagmar Lühmann (Oberärztliche Koordinatorin Forschung)

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Review

Dr. med. Hans-Otto Wagner,
Facharzt für Allgemeinmedizin / Oberärztlicher Koordinator Klinische Versorgung
Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Dr. med. Michaela Eikermann
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber



Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Problemstellung	7
1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie	7
1.2 Rationale für die IGeL	8
1.3 Bewertete Methode	9
1.4 Kosten	9
2 Fragestellung	10
3 Recherche	11
3.1 Datum der Recherchen	11
3.2 Recherchestrategie	11
3.3 Ergebnisse der Recherchen	13
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung	16
4.1 Relevante Evidenzsynthesen	16
4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	19
4.3 Relevante Einzelstudien	19
4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	20
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	21
6 Diskussion	22
7 Zusammenfassung	23
8 Empfehlungen aktueller Leitlinien	24
9 Fazit	26
10 Literaturverzeichnis	27
11 Anhang 1 : Nach dem Volltextscreening ausgeschlossene Referenzen	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	14
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische klinische Symptome und Befunde bei Hypo- bzw. Hyperthyreose (Eigene Zusammenstellung nach (1))	8
Tabelle 2: Suchstrategie PubMed	11
Tabelle 3: Suchstrategie Cochrane Library	12
Tabelle 4: Suchstrategie CRD Database (DARE)*	12
Tabelle 5: Weitere Suchstrategien	13
Tabelle 6: Gründe (A) für den Ausschluss von Publikationen im Volltextscreening	13
Tabelle 7: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthese	17
Tabelle 8: Ergebnisse der AMSTAR Bewertung	19
Tabelle 9: Aktuelle Leitlinienempfehlungen	24
Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis –alphabetisch

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AHRQ	Agency for Healthcare Research & Quality
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ATA	American Thyroid Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BEL	Best Evidence Level / Evidenzlevel
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KQ	Key Question / Hauptfragestellung
LATS	Latin American Thyroid Society
mU/l	milli-Units bzw. milli-Einheiten pro Liter
MeSH	Medical Subject Headings
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
PICO - Fragestellung	Population (Zielgruppe), Intervention (Intervention), Control intervention (Kontrollintervention), Outcome (Zielgröße/Endpunkte)
RCT	Randomized (randomisierte) Controlled (kontrollierte) Trial (Studie)

SR	systematischer Review / systematische Übersichtsarbeit
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
TIAB	Title/Abstract
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, weitere Synonyme dafür: TSH basal, TSH ₁ , Thyropin, Thyreotropin
UE	unerwünschte Effekte
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

1 Problemstellung

Die Schilddrüse trägt mit ihren beiden jodhaltigen Haupthormonen Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4) zur Regulation einer Vielzahl von Funktionen und Stoffwechselprozessen im Körper bei. Hierzu gehören der Energiestoffwechsel (Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel, Glycogen- und Proteinsynthese), Wachstum und Entwicklung, Funktionen von Nervensystem, Muskulatur und Herzkreislaufsystem sowie der Calcium- und Phosphatstoffwechsel. Die Produktion der Schilddrüsenhormone ist in einen Regelkreislauf eingebunden: TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) wird in der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) gebildet und stimuliert die Bildung und Freisetzung von T3 und T4. Die TSH-Bildung wird ihrerseits vom Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) aus einer anderen Hirnregion (Hypothalamus) reguliert – abhängig davon, wieviel freies Schilddrüsenhormon im Blut zirkuliert. Niedrige Hormonspiegel führen zu einer vermehrten TSH-Ausschüttung, hohe Hormonspiegel unterdrücken die TSH-Ausschüttung (negatives Feedback). Dieser Regelkreislauf wird auch die hypothalamisch-hypophysäre Steuerung genannt.[9]

Die zentrale Stellung des TSH innerhalb dieses Regelkreises führt dazu, dass der basale TSH-Wert, der im Serum bestimmt wird, ein sensibler Testparameter für Schilddrüsenfunktionsstörungen ist. TSH-Werte können bereits eine Funktionsstörung anzeigen, wenn die freien (nicht an Transporteiweiße gebundenen) Trijodidthyronin- (fT3)- und Tetrajodthyronin (fT4) - Werte im Serum noch im Normbereich liegen [20].

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Früherkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen mittels Bestimmung des basalen TSH im Serum“ bei (nicht schwangeren) asymptomatischen Erwachsenen.

1.1 Krankheitsbild und Epidemiologie

Aufgrund der vielfältigen regulativen Aufgaben, die die Schilddrüsenhormone im Gesamtorganismus übernehmen, kommt es im Falle von Funktionsstörungen der Schilddrüse (Über- oder Unterproduktion von Hormonen) zur Beeinflussung verschiedenster Organsysteme, mit sehr unterschiedlichen und oft auch recht unspezifischen Symptomen (vergl. Tabelle 1).

Hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion werden drei Stoffwechsellagen unterschieden: Arbeitet die Schilddrüse regelrecht und es liegt keine Funktionsstörung vor, dann spricht man von einer euthyreoten Stoffwechsellage. Hier liegen sowohl das TSH, als auch die freien Schilddrüsenhormonwerte (fT3 und fT4-Werte) im Normbereich. Ein erhöhter TSH-Wert weist auf eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) hin. Hier wird die subklinische oder latente Form (fT3-/fT4-Werte im Normbereich) von der manifesten Form (erniedrigte fT3-/fT4-Werte) unterschieden. Eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) zeigt sich labortechnisch durch einen erniedrigten TSH-Wert und auch hier unterscheidet man die subklinische oder latente Form (normale fT3-/fT4-Werte) von der manifesten Hyperthyreose (erhöhte fT3-/fT4-Werte).[9]

Tabelle 1: Typische klinische Symptome und Befunde bei Hypo- bzw. Hyperthyreose
(Eigene Zusammenstellung nach [9])

Typische klinische Symptome und Befunde:	
Hypothyreose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperlicher und geistiger Leistungsabfall, Antriebsarmut, Müdigkeit, Verlangsamung, ggf. verlängerte Achillessehnenreflexzeit, kühle trockene Haut, trockenes brüchiges Haar, Obstipation, raue Stimme, Hypercholesterinämie, Amenorrhöe, Neigung zu Bradykardien; bei älteren Menschen oft oligosymptomatisch.
Hyperthyreose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychomotorische Unruhe, feinschlägiger Tremor, Sinustachykardie, ggf. Vorhofflimmern; warme feuchte Haut, Wärmeintoleranz, Neigung zu Diarrhoen, Gewichtsverlust trotz Heißhunger, eventuell Zyklusstörungen.

Zahlen zur Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen sind kaum verfügbar. Die epidemiologischen SHIP-Studien aus Mecklenburg-Vorpommern (SHIP 0: 1997-2001 und SHIP TREND: 2008-2012) berichten eine dramatische Zunahme der Prävalenz von selbstberichteten Schilddrüsenerkrankungen und der Medikation für Schilddrüsenerkrankungen. Während in SHIP 0 7,6% der erwachsenen Probanden angaben, dass bei ihnen eine Schilddrüsenerkrankung ärztlich diagnostiziert wurde, waren es in SHIP TREND 18,9%, die Anteile von Probanden mit Schilddrüsenmedikation betragen 6,2% und 11,1% respektive. Frauen waren etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer. Die Autoren der Studie führen die Prävalenzanstiege vor allem auf vermehrt durchgeführte Laboruntersuchungen und inadäquate Behandlungsentscheidungen zurück.[11]

Die durch Schilddrüsenerkrankungen insgesamt entstanden Krankheitskosten beliefen sich im Jahr 2008 in Deutschland auf über 2 Milliarden [15].

1.2 Rationale für die IGeL

Die Kosten für die Bestimmung des basalen TSH-Wertes werden durch die gesetzlichen Krankenkassen in folgenden Kontexten übernommen:

- im Rahmen des seit 2005 flächendeckend eingeführten „Neugeborenen Screenings“ zum Ausschluss einer angeborenen Hypothyreose) [14];
- zu diagnostischen Zwecken bei Patienten, bei denen Symptome den Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung nahe legen;
- im Rahmen der Verlaufskontrolle von bekannten Schilddrüsenerkrankungen.

Im Bericht zum vertragsärztlichen Versorgungsgeschehen (LISA – Leistungs-Informations-System-Ärzte), einer Auswertung zur Frequenzstatistik des Leistungsgeschehen in der vertragsärztlichen Versorgung, erstellt durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIDO), erfolgt eine Aufstellung der

am häufigsten genutzten sowie umsatzstärksten EBM-Ziffern differenziert nach unterschiedlichen (Fach-) Arztgruppen. Hier belegt die TSH-Wert-Bestimmung im Jahr 2009 Platz 12 der häufigsten, aber Platz 2 der umsatzstärksten Abrechnungspositionen für die Arztgruppe „Laboratoriumsmedizin“ [6].

Als IGeL- bzw. Selbstzahler-Leistung wird die Bestimmung des TSH-Wertes bei Hausärzten und Internisten im Rahmen eines erweiterten Gesundheits-Checks (Beispiel: Gesundheits-Check plus) oder in einigen Praxen auch kombiniert mit einer Sonografie der Schilddrüse, als sogenannter Schilddrüsen-Check angeboten. Gynäkologen bieten diese Untersuchung häufig Frauen mit Kinderwunsch oder schon bestehender Schwangerschaft an. Auch hier handelt es sich zumeist um eine Selbstzahlerleistung.

1.3 Bewertete Methode

Bei der zu bewertenden Methode handelt es sich um die Bestimmung des basalen (ohne Stimulation durch TRH-Gabe) Thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) im Serum (weitere Synonyme: TSH basal, TSH₁, Thyreotropin, Thyropin). Die Höhe des Laborparameters erlaubt Rückschlüsse auf die Funktion der Schilddrüse. Dieser Laborparameter ist geeignet, Hinweise auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung zu geben. Als Untergrenze des Normbereichs wird zumeist 0,4 mU/l angegeben, ein Wert, der mit den Testverfahren der dritten Generation zuverlässig messbar ist. Werte darunter deuten auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Die obere Grenze des Normbereichs ist dagegen umstritten. Bisher wurden von den meisten Laboratorien Werte von 4,5 - 5,0 mU/l als obere Grenze des Normbereichs angegeben. Es gibt aber auch Bestrebungen, die Obergrenze des Normbereichs auf 2,5 mU/l abzusenken, was bedeuten würde, dass erheblich mehr Menschen als bisher als latent hypothyreot eingestuft würden [16]. Beispielsweise wird in einem deutschen Lehrbuch der Bereich zwischen 2,5 und 4,0 mU/l als Grenzbereich eingestuft [9]. Andere Autoren weisen darauf hin, dass die Normbereiche nur als Orientierung zu verstehen sind, da die TSH-Spiegel von einer ganzen Reihe von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Aktivitätslevel, Medikamenteneinnahmen und Schwangerschaft, so wie vom bestimmenden Labor beeinflusst werden. In jedem Labor sollte grundsätzlich eine Kalibrierung mit Kontrollseren von gesunden Probanden erfolgen [10].

1.4 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) je nach Ausprägung über folgende Ziffer abgerechnet [13]:

- 4030 einfacher Gebührensatz: € 14,57 zulässiger Gebührensatz: € 16,76
- 250 Blutentnahme mittels Spritze, Kanüle oder Katheter aus der Vene
einfacher Gebührensatz: € 2,33 zulässiger Gebührensatz: € 4,19

2 Fragestellung

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt:

Population: (Nicht schwangere) Erwachsene ohne klinische Beschwerden bzw. ohne Symptome, die auf eine Schilddrüsendysfunktion hinweisen.

Intervention: Screening auf das Vorliegen einer Schilddrüsendysfunktion mittels TSH (basal) – Wert-Bestimmung im Serum.

Kontrollintervention: Kein Screening auf das Vorliegen einer Schilddrüsendysfunktion mittels TSH (basal) – Wert-Bestimmung im Serum.

Zielgrößen (Endpunkte): Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UE) der Untersuchung bzw. der Konsequenzen der Untersuchung (Abklärung, Therapie).

Studientypen (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): Randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 22.12.2016, die ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien sowie eine fokussierte Leitlinienrecherche wurde am 23.12.2016 durchgeführt.

3.2 Recherchestrategie

Tabelle 2: Suchstrategie PubMed

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search "Mass Screening"[Mesh]	109545
#2	Search Screening [TIAB]	408086
#3	Search "early detection" [TIAB]	47318
#4	Search "case finding" [TIAB]	3972
#5	Search thyroid disease[MeSH Terms]	133121
#6	Search Thyroid disease[Title/Abstract]	8366
#7	Search thyroid*[Title/Abstract]	170257
#8	Search TSH[Title/Abstract]	27468
#9	Search thyreotropin[Title/Abstract]	88
#10	Search thyroid stimulating hormone[Title/Abstract]	10357
#11	Search thyrotropin[Title/Abstract]	16536
#12	Search (((("mass screening"[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract]) OR early detection[Title/Abstract]) OR case finding[Title/Abstract])	486729
#13	Search ((thyroid disease[MeSH Terms]) AND Thyroid disease[Title/Abstract]) AND thyroid*[Title/Abstract]	6180
#14	Search ((thyroid disease[MeSH Terms]) OR Thyroid disease[Title/Abstract]) OR thyroid*[Title/Abstract]	216809
#15	Search (((TSH[Title/Abstract]) OR thyreotropin[Title/Abstract]) OR thyroid stimulating hormone[Title/Abstract]) OR thyrotropin[Title/Abstract]	41092
#16	Search #12 AND #13 AND #14	2046
#17	Search #14 OR #15	228296
#18	Search #12 AND #17	7097
#20	Search #18 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	178
#21	Search #18 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 10 years	118
#22	Search #18 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years	84
Suche nach RCTs		
#25	Search #18; Filters: Randomized Controlled Trial; in the last 5 years	11
Suche nach Guidelines		
#32	Search #18; Filters: Guideline; published in the last 5 years	14

Tabelle 3: Suchstrategie Cochrane Library

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	5540
#2	"screening":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28942
#3	early detection:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3721
#4	"case finding":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	238
#5	MeSH descriptor: [Thyroid Diseases] explode all trees	1838
#6	thyroid disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1551
#7	thyroid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4544
#8	"tsh":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1336
#9	"Thyreotropin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#10	"thyroid stimulating hormone":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	629
#11	"thyrotropin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1715
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4	31668
#13	#5 AND #6 AND #7	682
#14	#5 OR #6 OR #7	4855
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2224
#16	#12 AND #13 AND #14	37
#17	#14 OR 15	5513
#18	#12 AND 17	194
#19	#18 Filters: in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	16
#20	#18 Filters: Publication Year from 2006 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	11
#21	#18 Filters: Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	9
Suche nach RCTs		
#22	#18 Filters: Publication Year from 2011 to 2016, in Trials	108
#15	#11 Filters: Publication Year from 2014 to 2016, in Trials	51
#15	#11 Filters: Publication Year from 2015 to 2016, in Trials	36
#16	#11 Filters: Publication Year from 2016 to 2016, in Trials	17

Tabelle 4: Suchstrategie CRD Database (DARE)*

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search (tsh) AND (screen*) IN DARE, HTA FROM 2006 TO 2016	3
#2	Search (thyr*) AND (screen*) IN DARE, HTA FROM 2006 TO 2016	30
#3	Search (thyr*) AND (early detection) IN DARE, HTA FROM 2006 TO 2016	1
#4	Search (thyr*) AND (case finding) IN DARE, HTA FROM 2006 TO 2016	0

Tabelle 5: Weitere Suchstrategien

Datenbanken / Webseiten	Suchstrategie / Suchbegriffe
AWMF:	Suchbegriff 1: Schilddrüse (aktuelle Leitlinien) Suchbegriff 2: TSH bzw. Thyreoidea-stimulierendes Hormon bzw. thyreotropes Hormon bzw. Thyreotropin (aktuelle Leitlinien) Suchbegriff 3: Schilddrüse UND Screening (aktuelle Leitlinien) Suchbegriff 4: TSH UND Screening (aktuelle Leitlinien) Suchbegriff 5: Hypothyreose Suchbegriff 6: Hyperthyreose
NICE:	Suchbegriff 1: thyroid* (type guidance) Suchbegriff 2: thyroid* AND Screening (type guidance) Suchbegriff 3: thyroid-stimulating hormone (type guidance)
AHRQ (National Guideline Clearinghouse):	Suchbegriff 1: thyroid* (type guidance) Suchbegriff 2: thyroid-stimulating hormone (type guidance) Suchbegriff 3: varicose veins AND laser (type guidance)
IQWiG :	Suchbegriff 1: Schilddrüse* Suchbegriff 2: TSH bzw. Thyreoidea-stimulierendes Hormon bzw. thyreotropes Hormon bzw. Thyreotropin Suchbegriff 3: Hypothyreose Suchbegriff 4: Hyperthyreose Suchbegriff 5: Screening
Gesundheitsinformation.de:	Da keine Suchfunktion → Themensuche von A-Z nach möglichen relevanten Themen
G-BA:	Suchbegriff 1: Schilddrüse Suchbegriff 2: TSH bzw. Thyreoidea-stimulierendes Hormon bzw. thyreotropes Hormon bzw. Thyreotropin Suchbegriff 3: *thyreose*

Die Recherche wurde auf die Sprachen Deutsch und Englisch eingeschränkt.

3.3 Ergebnisse der Recherchen

In den Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 159 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess eine systematische Übersichtsarbeit verbleibt, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wird (siehe Abbildung 1). Tabelle 6 listet die Gründe, die im Volltextscreening zum Ausschluss von drei der vier identifizierten Publikationen führten.

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 62 Treffer erzielt. Von diesen 62 Publikationen verbleibt nach dem Selektionsprozess keine Studie bzw. Publikation, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet werden kann (siehe Abbildung 2).

Tabelle 6: Gründe (A) für den Ausschluss von Publikationen im Volltextscreening

E1	Dublette – bzw. Kurzversion des aktuellen systematischen Review.
E2	Inzwischen aktualisierte Vorgängerversion des systematischen Review.
E3	Kein systematisches Review und lediglich Subgruppenbetrachtung der Studienpopulation.

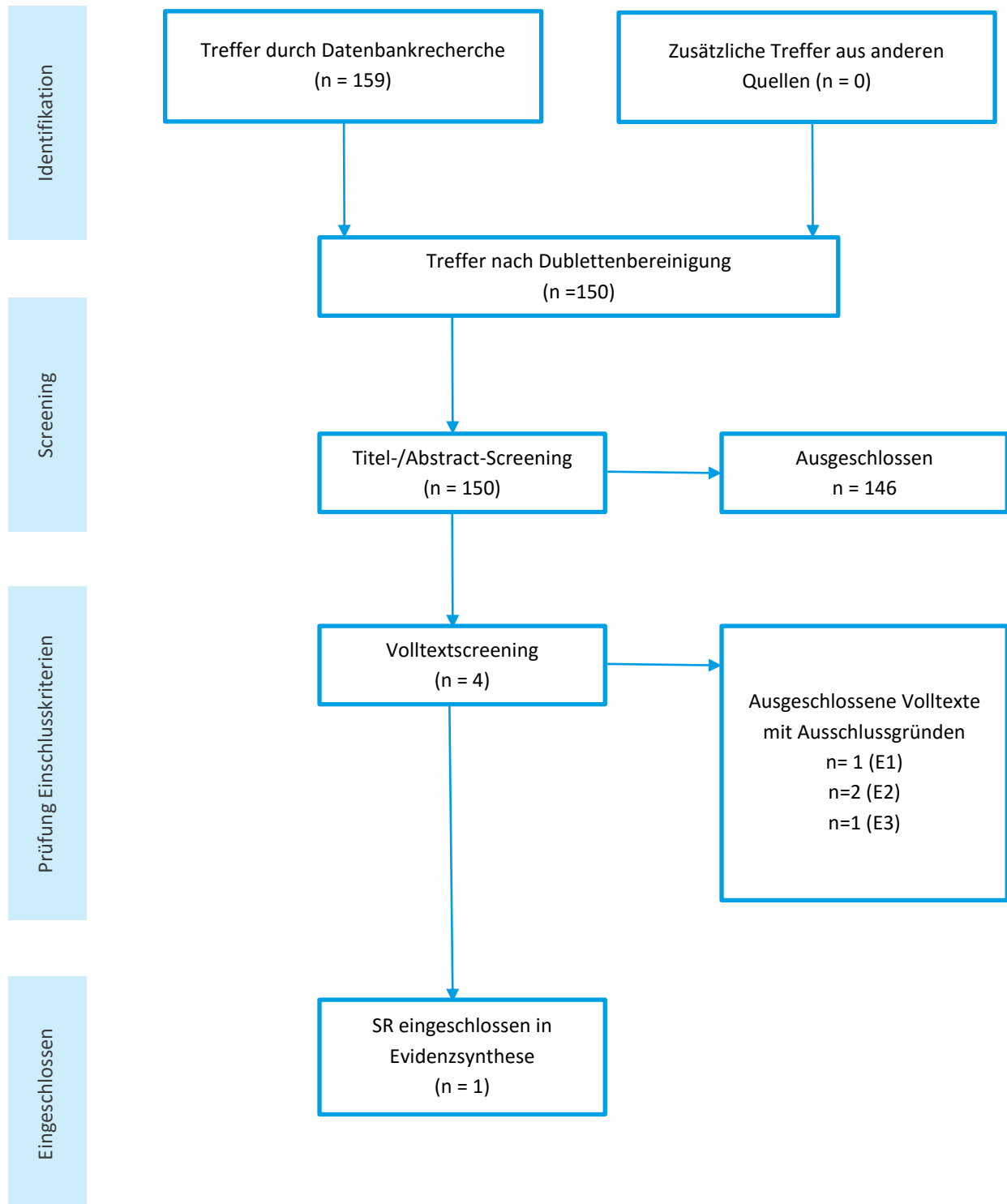
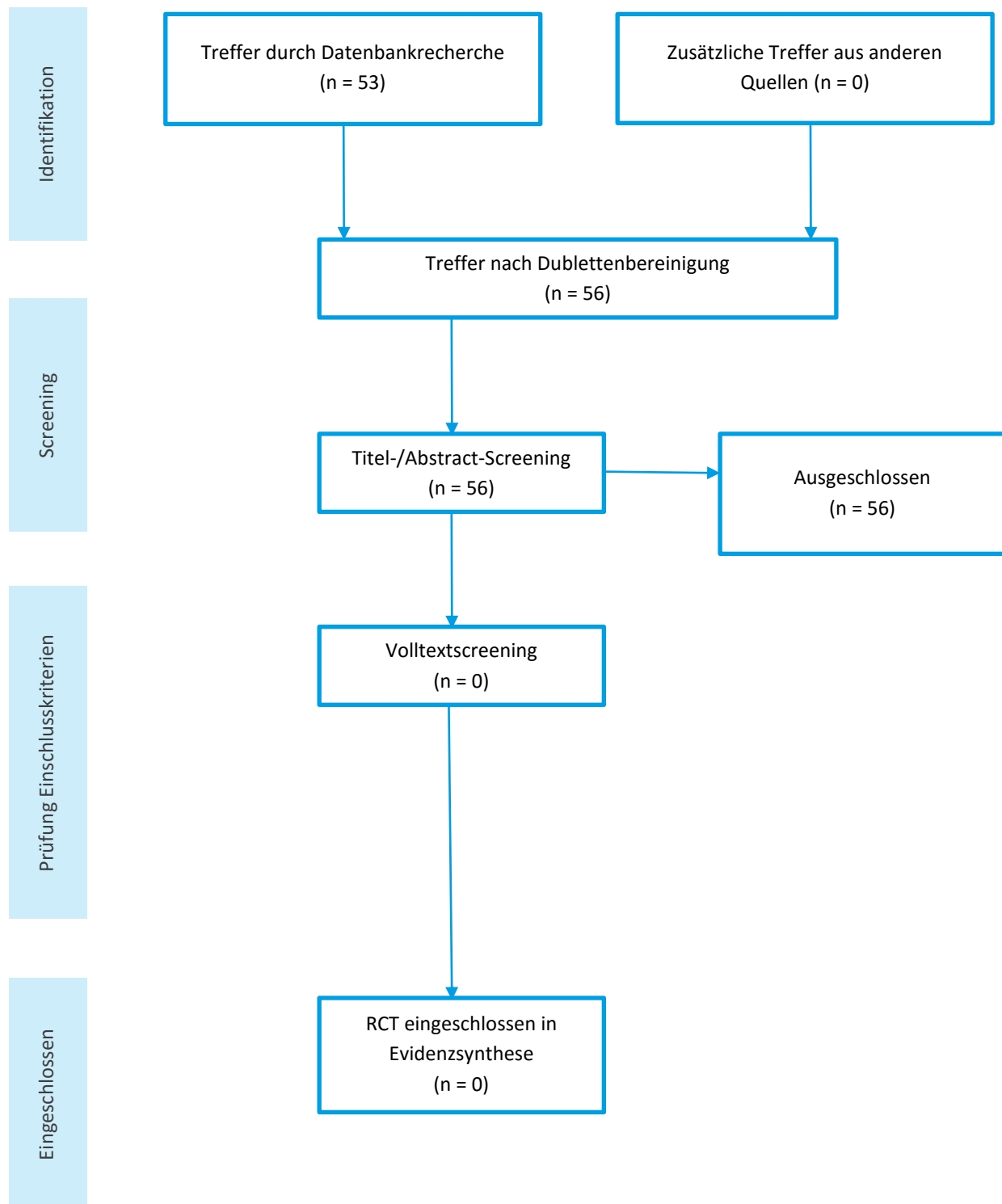
Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien

4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurde eine relevante Evidenzsynthese (eine systematische Übersichtsarbeit) identifiziert, die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bildet [17]. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthese sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthese

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienelektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [17]	<p>Der Review betrachtet insgesamt 4 Hauptfragestellungen (Key Questions = KQ), sowie 3 kontextbezogene Fragestellungen. Für diesen Bericht relevant sind die KQ1* und KQ2**</p> <p>P: nicht schwangere Erwachsene ohne Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung und ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung I: Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung mittels Bestimmung des basalen TSH im Serum C: kein Screening, keine Intervention O: nach jeweiligen KQ unterschieden: zu KQ1: klinische Outcomes: Morbidität und Mortalität</p> <p>zu KQ2: Unerwünschte Effekte durch Screening bzw. mögliche Schäden der Intervention (psychologisch oder physiologisch durch aus dem Test resultierende weitere Behandlungen)</p>	<p>Der Review insgesamt betrachtet kontrollierte und nicht-kontrollierte Studien in Abhängigkeit von der jeweiligen Hauptfragestellung.</p> <p>Für die KQ 1 und die KQ2 wurde nur nach RCTs gesucht, in denen gescreente mit nicht-gescreenten Patientengruppen verglichen werden.</p>	<p>Ovid MEDLINE, Ovid OLDMEDLINE, Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews) Suche erfolgte in allen englischsprachigen Artikeln, die von 2002 bis Juli 2014 veröffentlicht wurden. Ausnahme der oben genannten zeitlichen Einschränkung für die Suche im Themenfeld: „ bereits bestehende Schilddrüsenerkrankungen“). Einschränkungen: Sprache Englisch Suchstrategien: multi-purpose (.mp) Suche in Ovid unter Verwendung von Schlagwörtern zur PICO-Fragestellung. Kein Hinweis auf Suche nach noch nicht veröffentlichter bzw. grauer Literatur Zur Ergänzung wurden zusätzlich die Literaturlisten der Reviews und Studien herangezogen. Anzahl der Reviewer: 2</p>	<p>Eigenes Bewertungssystem, Items an die jeweiligen Studiendesigns angepasst. Anzahl der Reviewer: 2</p> <p>Beurteilung der methodischen Qualität erfolgt - angepasst an das jeweilige Studiendesign - in drei Klassen: Good, Fair, Poor</p>	<p>Qualitative Zusammenfassung (tabellarisch und narrativ) der Ergebnisse, getrennt nach den entsprechenden Hauptfragestellungen.</p> <p>Die Durchführung einer quantitativen Synthese (Metaanalyse) war nicht möglich, da sich die eingeschlossenen Studien sowohl in ihrer Methodik und Durchführung stark voneinander unterschieden.</p>

	<p>*genaue Formulierung der KQ1: Senkt ein Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen die Mortalität und Morbidität? **genaue Formulierung der KQ2: Was sind die Schäden, die durch ein Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen entstehen können?</p>				
--	--	--	--	--	--

4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Alle relevanten Evidenzsynthesen wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument unterzogen [18]. Der identifizierte relevante Review wurde als methodisch hochwertig eingestuft und konnte somit in der Bewertung berücksichtigt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der AMSTAR Bewertung

Studie	AMSTAR-Kriterien	Bewertung
Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [17]	A priori festgelegtes Protokoll	+
	Doppelte Studienelektion und Datenextraktion	+
	Ausführliche Literatur Recherche	+
	Publikationsstatus (z.B. graue Literatur) als Einschlusskriterium	o
	Listen der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden	+
	Charakteristika der eingeschlossenen Studien vorhanden	+
	Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet und dokumentiert	+
	Qualität der eingeschlossenen Studien für Schlussfolgerung angemessen berücksichtigt	+
	Angemessene Methoden zur Informationssynthese verwendet	+
	Wahrscheinlichkeit des Publikationsbias erfasst	-
	Interessenkonflikte dargelegt (SR und Studien)	-
+: ja -: nein o: unklar		

4.3 Relevante Einzelstudien

Es wurden über die in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurde folgende Quelle genutzt:

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 118. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. AHRQ Publication No. 15-05217-EF-1.[17]

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Die einzige aufgefundene systematische Literaturübersicht erlaubt - im Hinblick auf die in der PICO-Fragestellung (s. Abschnitt 2) spezifizierten Endpunkte - keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden eines Screening mittels Bestimmung des basalen TSH im Serum bei asymptomatischen (nicht schwangeren) Erwachsenen. Zu den für uns relevanten Fragestellungen (KQ1 und KQ2) konnten die Autoren der unter Punkt 4.4 genannten systematischen Übersichtsarbeit keine relevanten RCTs identifizieren.

6 Diskussion

Aussagen zum Nutzen und Schaden von diagnostischen und therapeutischen medizinischen Interventionen sollten auf der Grundlage von Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien getroffen werden. Dieses Studiendesign schützt die Ergebnisse am ehesten vor systematischen Fehlern im Sinne von Über- oder Unterschätzung von Effekten.

Da die Effekte eines Screening mittels Bestimmung des basalen TSH im Serum bei asymptomatischen (nicht schwangeren) Erwachsenen bisher nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sind, kann an dieser Stelle keine Bewertung ihres Nutzens vorgenommen werden.

In ihrer Diskussion stellen die Autoren der Übersicht fest, dass unerwünschte Wirkungen eines TSH-Screenings zwar kaum untersucht wurden, potenziell aber – wie bei jeder Screening-Untersuchung – negative psychologische Effekte durch „Labelling“, falsch-positive Testergebnisse und Überbehandlung bzw. nicht indizierter Substitutionsbehandlung angenommen werden können. Sie verweisen in diesem Zusammenhang auf die Ergebnisse zweier prospektiver Kohortenstudien, die zeigen, dass etwa 40% aller Patienten mit subklinischer Hypothyreose nach 3 Jahren aufmerksamer Beobachtung („watchful waiting“) eine euthyreote Stoffwechsellage aufweisen.

Der Review enthält weiterhin systematische Literaturlauswertungen zum Nutzen und Schaden der Behandlung von subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Autoren stellen auf der Grundlage von 11 RCTs fest, dass die Behandlung von asymptomatischen nicht-schwangeren Erwachsenen mit per TSH-Screening festgestellten Schilddrüsenfunktionsstörungen weder die Lebensqualität, den Blutdruck, den Body-Mass-Index, die Knochendichte oder kognitive Funktionen nennenswert positiv beeinflusst. Lediglich eine retrospektive Kohortenstudie fand einen positiven Effekt der Behandlung auf kardiologische Ereignisse; Krebs und Mortalität, wobei die Ergebnisse auf Grund methodischer Mängel der Studie wenig aussagekräftig sind. Angaben zu möglichen Schäden durch die Behandlung waren in den identifizierten Studien nur schlecht untersucht. Darüber hinaus waren die Studien nicht darauf ausgelegt, Langzeitfolgen bzw. Folgen durch Überbehandlung zu untersuchen.

Die Reviewautoren kommen auf Grund fehlender empirischer Daten zur Schlussfolgerung, dass sie sich weder für noch gegen ein generelles TSH-Screenings auf Schilddrüsenfunktionsstörungen unter symptomfreien (nicht schwangeren) Erwachsenen aussprechen können und weitere Forschungsergebnisse benötigt werden, um eine Aussage zum Nutzen oder Schaden eines TSH-Screenings machen zu können. Dies könnten, da die Schaffung direkter Evidenz von Form von randomisierten Screeningstudien sehr große Studienpopulationen und lange Beobachtungsdauern erfordern würde, auch in einem ersten Schritt randomisierte, plazebokontrollierte Studien zur Bestimmung von Nutzen und Schaden der Behandlung einer per Screening detektierten, subklinischen Hypothyreose sein. [17]

7 Zusammenfassung

Der oben vorgestellte systematische Review beinhaltet keine Evidenz zum Nutzen oder Schaden eines TSH-Screenings auf Schilddrüsenfunktionsstörungen unter symptomfreien (nicht schwangeren) Erwachsenen. Allerdings ist auf mögliche anzunehmende Schäden hinzuweisen (siehe Diskussion).

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden insgesamt 9 Leitlinien identifiziert. Eine Synopse der 3 aktuellen, evidenzbasierten und fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 9 dargestellt. Die übrigen 7 Leitlinien konnten im Rahmen dieses Evidenzberichtes aus verschiedenen Gründen nicht berücksichtigt werden. Zwei nationale Leitlinien liegen erst als angemeldetes Vorhaben vor und entsprechen darüber hinaus nicht dem S3 Niveau nach AWMF [8, 19]. Eine weitere Leitlinie, die sich in Überarbeitung befindet, entspricht ebenfalls nicht dem S3 Niveau [4]. Eine nationale Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wurde 2003 zum letzten Mal aktualisiert und ist thematisch eher dem Bereich der technischen Leitlinien zuzuordnen [5].

Zwei weitere internationale Leitlinien lagen in einer veralteten und nicht aktualisierten Fassung vor und konnten deshalb für diesen Evidenzbericht nicht berücksichtigt werden. Hierbei handelt es sich um die „UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests“ aus 2006 [1] und die Leitlinie „Thyroid Function Tests: Diagnoses and Monitoring of Thyroid Function Disorders in Adults“ aus Kanada 2010 [3].

Die USPSTF kann auf der Grundlage der im Review von Ruggie et al., 2015 präsentierten Daten – die neben der Feststellung der fehlenden direkten Evidenz auch eine Auswertung von Studienergebnissen zur Behandlung subklinischer Hypo- und Hyperthyreosen umfassen - das Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden eines TSH-Screenings nicht einschätzen. Vor diesem Hintergrund geben sie so genanntes „I-Statement“ ab, was weder eine positive noch eine negative Empfehlung bedeutet, sondern auf die insuffiziente Evidenzlage verweist. Dieses impliziert die Aufforderung an Kliniker, die den Test anbieten wollen, sicher zu gehen, dass die betreffenden Patienten die Unsicherheit hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der angebotenen Untersuchung verstanden haben [12].

Die Aussagen weiterer Leitlinien sind widersprüchlich: Die Leitlinie der Latin American Thyroid Society (LATS) empfiehlt kein Screening für (nicht schwangere) asymptomatische Erwachsene [2]. Dagegen wird in der gemeinsamen Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) und der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) keine konkrete Empfehlung zu einem allgemeinen populationsbezogenem Screening abgegeben. Es wird aber empfohlen, Menschen ab 60 Jahren hinsichtlich des Vorliegens einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu screenen [7]. Diese beiden Leitlinien empfehlen ein aktives „Case-Finding“ bei Gruppen mit einem erhöhten Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen [2, 7].

Tabelle 9: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
U.S. Preventive Services Task Force (USPST): LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 5. Mai 2015;162(9):641–50.	USA	Auf Grund der unsicheren Datenlage zur Evidenz des jeweiligen Nutzen bzw. Schaden der untersuchten Maßnahme, spricht sich die USPSTF weder für noch gegen ein TSH-Screening zur Detektion von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei (nicht schwangeren) Erwachsenen ohne klinische Symptome aus. (Empfehlungsgrad: "I-Statement" (25))

Leitlinie	Land	Empfehlung
<p><i>Diese Leitlinie basiert auf dem, in die Evidenzsynthese eingeschlossenen systematischen Review von Rugege et al. 2014 (14)</i></p>		
<p>American Thyroid Association (ATA) und American Association of Clinical Endocrinologists (AACE):</p> <p>Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, u. a. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. <i>Thyroid</i>. Dezember 2012;22(12):1200–35. [7]</p>	USA	<p>Empfehlung 20.2</p> <p>Ein Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörung sollte bei Patienten über 60 Jahren durchgeführt werden</p> <p>(Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel entspricht hier: BEL 1)</p> <p>Empfehlung 21:</p> <p>In Gruppen mit einem erhöhten Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen sollte ein aktives und forciertes „Case-Finding“ erfolgen (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel entspricht hier: BEL 2)</p>
<p>Latin American Thyroid Society (LATS):</p> <p>Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP, u. a. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. <i>Arq Bras Endocrinol Metabol</i>. Juni 2013;57(4):265–91. [2]</p>	AMS	<p>Empfiehl kein populationsbezogenes Screening auf Schilddrüsenfunktionsstörungen, so lange es keine Evidenzgrundlage für den Nutzen einer daraus resultierenden Intervention gibt (Empfehlungsgrad B).</p> <p>Empfohlen wird aber ein „Case-Finding“ für Hochrisikogruppen, speziell auch schwangere Frauen und Frauen mit Kinderwunsch.</p>

9 Fazit

Die derzeitige vorhandene Studienlage lässt keine Aussage zum Nutzen eines TSH-Screenings auf Schilddrüsenfunktionsstörungen unter symptomfreien (nicht schwangeren) Erwachsenen zu. Auch wenn keine konkreten Daten hinsichtlich eines möglichen Schadens vorliegen, sind unerwünschte Wirkungen eines TSH-Screenings – wie bei jeder Screening-Untersuchung – möglich.

Tabelle 10: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	<i>Keine Hinweise auf Nutzen</i>	<i>Hinweise auf Nutzen</i>	<i>Belege für Nutzen</i>
<i>Keine Hinweise auf Schaden</i>			
<i>Hinweise auf Schaden</i>	<p>Nutzen: unklar, fehlende Evidenz aus klinischen Studien</p> <p>Schäden: unnötige Untersuchungen nach falsch-positiven Befunden, unnötige Behandlungen nach Überdiagnosen grundsätzlich möglich</p>		
<i>Belege für Schaden</i>			

Insgesamt bewerten wir daher die IGeL „Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mittels basaler TSH-Bestimmung im Serum bei asymptomatischen (nicht schwangeren) Erwachsenen“ als „tendenziell negativ“.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. http://www.btf-thyroid.org/images/documents/tft_guideline_final_version_july_2006.pdf, letzter Zugriff: 19.01.2017. 2006
- [2] Brenta, G., Vaisman, M., Sgarbi, J.A., Bergoglio, L.M., Andrada, N.C., Bravo, P.P., Orlandi, A.M., Graf, H. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013; 57 (4): 265-291
- [3] British Columbia Medical Association. Thyroid function tests: diagnoses and monitoring of thyroid function disorders in adults. <http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/thyroid.pdf>, letzter Zugriff: 19.01.2017. 2010
- [4] Deutsche Gesellschaft Für Kinderheilkunde Und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft Für Endokrinologie. Hyperthyreose. AWMF-Register Nr. 027/041. 2011
- [5] Dietlein, M., Dressler, J., Grünwald, F., Leisner, J.B., Moser, E., Reiners, C., Rendl, J., Schicha, H., Schneider, P., Schober, O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik. http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/schild_diagn.php, letzter Zugriff: 17.01.2017. 2003
- [6] Dräther, H., Gutsch, A., Preuß, W. LISA. Das Leistungsgeschehen in der vertragsärztlichen Versorgung im Jahre 2009. Wissenschaftliches Institut der AOK, http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_ambulaten_versorgung/wido_amb_lisabericht2009_0210.pdf, letzter Zugriff: 19.01.2017. 2010
- [7] Garber, J.R., Cobin, R.H., Gharib, H., Hennessey, J.V., Klein, I., Mechanick, J.I., Pessah-Pollack, R., Singer, P.A., Woeber, K.A. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2012; 22 (12): 1200-1235
- [8] Hauffa, B. Hypothyreose, primär angeboren; Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle. Angemeldetes Leitlinienvorhaben. AWMF Registernummer 174 - 018. 2016
- [9] Herold, G. Innere Medizin. Herold, G. (Hrsg.), Köln: Gerd Herold. 2017
- [10] Hofmann, W., Aufenanger, J., Hoffmann, G. Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade: Einführung, Screening, Stufendiagnostik. Hofmann, W., Aufenanger, J., Hoffmann, G. (Hrsg.), Berlin: De Gruyter. 2014
- [11] Khattak, R.M., Ittermann, T., Nauck, M., Below, H., Volzke, H. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr*, 2016; 14 39
- [12] Lefevre, M.L. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2015; 162 (9): 641-650
- [13] N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte. <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>, letzter Zugriff: 22.06.2016. 2016
- [14] Nennstiel-Ratzel, U., Genzel-Boroviczény, O., Böhles, H., Fusch, C., Grüters-Kieslich, A., Mohnike, K., Rossi, R., Ensenaer, R., Odenwald, B., Hoffmann, G. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien. AWMF-Register Nr. 024/012. 2011
- [15] Robert Koch Institut. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. <http://www.gbe-bund.de/oowa921->

install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_2/3/XWD_CUBE.DRILL/XWD_30/D.946/14492, letzter Zugriff: 23.11.2016. 2008

[16] Ross, D.S. Laboratory assessment of thyroid function. www.uptodate.com, letzter Zugriff: 19.01.2017. 2017

[17] Rugge, J.B., Bougatsos, C., Chou, R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2015; 162 (1): 35-45

[18] Shea, B.J., Hamel, C., Wells, G.A., Bouter, L.M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., Henry, D.A., Boers, M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*, 2009; 62 (10): 1013-1020

[19] Wollny, A. Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. Angemeldetes Leitlinienvorhaben. AWMF Registernummer 053 - 046. 2014

[20] Zettinig, G., Buchinger, W. Schilddrüse - kurz und bündig. Zettinig, G., Buchinger, W. (Hrsg.), Krause & Pachernegg facultas.wuv. 2014

11 Anhang 1 : Nach dem Volltextscreening ausgeschlossene Referenzen

A1 (Dublette – bzw. Kurzversion des aktuellen systematischen Review)

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 6. Januar 2015;162(1):35–45.

A2 (inzwischen aktualisierte Vorgängerversion des systematischen Review)

Rugge B, Balslem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism (Structured abstract). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2011;

A3 (Kein systematischer Review und lediglich Subgruppenbetrachtung der Studienpopulation)

Gurevitz SL, Snyder JA, Peterson KL, Kelly KL. Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism in the older patient. *Consult Pharm.* September 2011;26(9):657–64.