

S3-Leitlinie

Schilddrüsenknoten bei Erwachsenen in der hausärztlichen Versorgung

AWMF-Register-Nr. 053-058
Version 1.0

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzt*innen und deren Patient*innen zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden. Leitlinien sind juristisch nicht bindend.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzt*innen auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:



Deutsche Gesellschaft
für Allgemeinmedizin
und Familienmedizin

© DEGAM 2025

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien

c/o Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der
Technischen Universität Dresden
Bereich Allgemeinmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

E-Mail: leitlinien@degam.de
Tel.: 0351 458 89234 oder 0351 458 89228



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22009 gefördert.

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

Autorinnen und Autoren

Dr. rer. medic. Karen Voigt (Koordination), Dr. med. Jeannine Schübel, Dr. med. Til Uebel, Prof. Dr. med. Thomas Kühlein, Dr. med. Felix Werner, Dr. med. Lisette Warkentin, Dr. rer. med. Simone Kiel, Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot, Dr. med. Felix Kannapin, Willy Gräfe M.A., PD Dr. rer. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski

Paten und Unterstützende

Wir danken den DEGAM-Paten Dr. med. Günther Egidi, Dr. med. Maximilian Philipp, Dr. med. Christoph Allerlei, Dr. med. Hans-Jörg Hellmuth für die ausführlichen Kommentierungen und Beratungen der Entwürfe und Empfehlungen. Für die methodische Beratung und Begleitung der Leitlinie danken wir PD Dr. rer. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski (AWMF-zertifizierte Leitlinien-Beraterin).



Bei einzelnen Kapiteln der Leitlinie unterstützten zusätzlich: Dr. med. Ulrike Berg, Hausärztin (Beratung zu Klimaaspekten/ alle Kapitel), Martin Kramer, Arzt (Literaturrecherche, -auswertung/ Kapitel Prävention), Sandy Scheibe, MPH (Literaturrecherche, -auswertung/ Kapitel Prävention und redaktionelle Bearbeitung), Josy Schwarz, cand. Dr. med. (Literaturrecherche, -auswertung/ Kapitel Prävention), Prof. Dr. med. Bettina Engel (Literaturbewertung/ Kapitel Diagnostik), Caroline Tengemann (Literaturrecherche, -bewertung/ Kapitel Diagnostik).

Der **Praxistest** erfolgte in Form einer externen Evaluation durch Wissenschaftlerinnen des Frankfurter Instituts für Allgemeinmedizin (Dr. rer. med. Karola Mergenthal, Dr. rer. med. Sandra Salm und Victoria Kyriacou, cand. Dr. med), die keine Leitlinienautorinnen der vorliegenden Leitlinie sind und nicht in die Entwicklung der Leitlinie involviert waren.

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen/Patientenvertretungen

Institution	Name
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)	Prof. Dr. med. Jean-Francois Chenot Willy Gräfe, M.A. Dr. med. Felix Kannapin Dr. rer. med. Simone Kiel Prof. Dr. med. Thomas Kühlein PD Dr. rer. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski Dr. med. Jeannine Schübel* Dr. med. Til Uebel* Dr. rer. medic. Karen Voigt (Kordinatorin), Dr. med. Lisette Warkentin Dr. med. Felix Werner
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)	Prof. Dr. med. Joachim Jähne*
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)	Prof. Dr. med. Martin Grußendorf* Prof. Dr. med. Joachim Feldkamp Prof. Dr. med. Matthias Schott
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.	PD Dr. med. Konstantinos Mantsopoulos*
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Dr. med. Madeleine Busch* Dr. med. Dieter Burchert
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. med. Alexander Stahl* PD Dr. med. Simone Schenke
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Dr. med. Juan Fernández Sánchez*
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)	Prof. Dr. med. Jörg Bojunga* Dr. med. Jiri Podzimek Dr. med. Dr. dent. med. Jürgen Abrams
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE)	Prof. Dr. med. Anna Kipp Dr. med. Christina Breidenassel*

*abstimmende Mandatstragende



Patientenvertretungen	Name
Bundesverband für Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.	Harald Rimmele* Beate Hardtke
Bürgerbeirat Würzburg (beratend) Universitätsklinikum Würzburg Institut für Allgemeinmedizin	Prof. Dr. Ildikó Gagyor, Christian Kretzschmann (Koordination)

*abstimmender Mandatstragender

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Sektion Leitlinien und Qualitätsförderung (SLQ) der DEGAM

Stand 30.11.2025

Revision geplant 01.12.2030

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Hinweis

Angaben zum methodischen Vorgehen der systematischen Literaturrecherche und -bewertung sowie Ergebnisse der systematischen Literaturübersicht finden sich in einem separaten [Leitlinienreport](#).

Auszug aus dem Leitlinienreport zum Nachvollzug der Evidenzbewertung:

Evidenzbewertung

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet und werden als „Evidenzgrad“ wiedergegeben.

Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis 0) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsgrad. Abweichungen sind jedoch begründet möglich.

Zur weiteren Erläuterung siehe unter DEGAM-Autorenmanual.



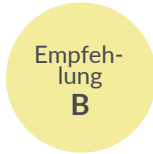
Kodierung des Empfehlungsgrads

Empfehlungsgrad

Syntax



soll/ soll nicht



sollte/ sollte nicht



kann/ kann verzichtet werden

Kodierung der Evidenzlevel

Nach interner Konsentierung in der Autorengruppe erfolgte die Evidenzgraduierung nach dem Level of Evidence-Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [1] (vgl. Tab. 1).



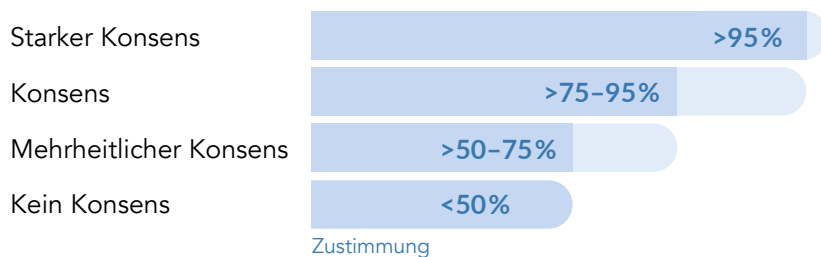
Table 1: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Level of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or casecontrol studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.
 ** As always, a systematic review is generally better than an individual study.



Für die Konsentierung der Empfehlungen galten folgende Definitionen:



Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
CA	Cancer
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
ETA	European Thyroid Association
FNP	Feinnadelpunktion
GCP	Good clinical practice
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIFTP	noninvasive follicular neoplasia with papillary-like nuclear features / nicht-invasives follikuläres Schilddrüsenneoplasma mit papillär-ähnlichen nuklearen Kernmerkmalen
OR	Odds Ration
PTC	papillary thyroid cancer/ papilläre Schilddrüsenkarzinome
ROM	Malignitätsrisiko
RR	Relatives Risiko
SDK	Schilddrüsenknoten
SHIP	Study of Health in Pomerania
SIR	Standardisierte Inzidenz Ratio
TCM	Traditionell chinesische Medizin
Tg	Thyreoglobulin
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TIRADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation



Inhalt

1 Versorgungsproblem	10
1.1 Klimaaspekte	10
2 Zielgruppe, Adressaten und Ziele der Leitlinie	11
3 Zusammenfassung der Empfehlungen	12
4 Definition und Epidemiologie des Gesundheitsproblems	19
4.1 Definitionen	19
4.1.1 Entstehung von Schilddrüsenknoten	19
4.1.2 Krankheitswert von Schilddrüsenknoten	19
4.1.3 Abwendbar gefährliche Verläufe	20
4.2 Epidemiologie	21
4.2.1 Schilddrüsenknoten	21
4.2.2 Schilddrüsenkarzinome	22
4.2.3 Autonome Adenome	24
5 Primär- und Sekundärprävention von Schilddrüsenknoten	25
5.1 Primärprävention	25
5.1.1 Jod	25
5.1.2 Selen	26
5.2 Sekundärprävention	28
5.2.1 Generelles Bevölkerungsscreening	30
5.2.2 Screening von Risikogruppen	31
6 Diagnostik und Monitoring bei bekanntem Schilddrüsenknoten	36
6.1 Anamnese	36
6.1.1 Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinom	37
6.1.2 Diagnostischer Umgang mit Inzidentalomen	39
6.2 Klinische Untersuchung	39
6.3 Laboruntersuchungen	40
6.4 Sonographische Untersuchung	43
6.4.1 Indikation zur Sonographie	43
6.4.2 Sonographische Verfahren	44
6.4.3 Sonographische Beurteilungskriterien	45
6.4.4 Sonographie-Klassifikationssysteme für die Bewertung des Malignitätsrisikos	47

6.4.5 Sonographische Kontrollen in Abhängigkeit von der Beurteilung in der Sonographie	.50
6.4.6 Weitere sonographische Verfahren	.52
6.5 Szintigraphie	.53
6.5.1 Diagnostisches Management von Schilddrüsenknoten und konkomitanten Funktionsstörungen	.54
6.6 Feinnadelpunktion (FNP)	.55
6.7 Computertomographie (CT) /Magnetresonanztomographie (MRT)	.58
6.8 Monitoring	.59
7 Therapie	.61
7.1 Therapieindikationen bei Schilddrüsenknoten	.61
7.2 Therapieoptionen bei Schilddrüsenknoten	.61
7.2.1 Medikamentöse Therapie	.62
7.2.2 Therapieverzicht / Abwartendes Offenhalten	.63
7.2.3 Weiterführende Therapie durch Spezialisten	.63
Referenzen	.65

1 Versorgungsproblem

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten (SDK) in der deutschen Bevölkerung ist hoch und steigt mit zunehmendem Alter. Die diagnostische Herausforderung ist die Identifikation behandlungsbedürftiger Veränderungen bei einer großen Anzahl asymptomatischer und gesundheitlich unbedenklicher Befunde.

Das alleinige Vorhandensein von asymptomatischen Schilddrüsenknoten unabhängig von der Größe ist an sich kein pathologischer Befund.

Bösartige Erkrankungen der Schilddrüse sind sehr selten [2]. Ein großer Anteil der diagnostizierten SDK wird beim sogenannten „grauen Screening“, also nicht empfohlener Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse entdeckt. Auch zufällig im Rahmen von bildgebender Diagnostik (Sonographie der Halsgefäße, MRT und CT des Thorax) werden häufig SDK gefunden. Es handelt sich in diesen Fällen um eine Diagnose, die vermutlich ohne die Untersuchung nie bemerkt worden wäre und keinen Krankheitswert besitzt. Man spricht von Überdiagnosen [3]. Die durch verbesserte Technik zunehmende Detektion von SDK durch ärztliches Personal unterschiedlicher Fachrichtungen (Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Endokrinologie, Radiologie, Hals-Nasen-Ohren Heilkunde) führt zu vermehrten hausärztlichen Beratungsbedarfen zu Therapie und/oder weiterführender Diagnostik.

1.1 Klimaaspekte

Um die Lebensgrundlage auf der Erde zu erhalten, ist eine gesellschaftliche Transformation hin zu einer klimaneutralen und umweltfreundlichen Gesellschaft notwendig. Dies muss den Gesundheitssektor miteinbeziehen. Insbesondere im Kontext von unnötigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen kann auch dieser einen wichtigen Beitrag zur Einsparung von Emissionen leisten. Die Vermeidung von Über- und Fehlversorgung kann Umweltbelastungen reduzieren, gleichwohl darf Ressourcenschonung zu keiner Unterversorgung führen. Jede unnötige Abklärung belastet Klima und Biodiversität. Der Planetary-Health-Gedanke ergänzt daher die klassische Ethik (Nutzen/Schaden) um den dritten Prüfstein „ökologischer Fußabdruck“. Angesichts zunehmender Umweltbelastungen und der Notwendigkeit, Energie und Material zu sparen ist die Diagnostik von Schilddrüsenknoten gezielt und risikoadaptiert einzusetzen. So können unnötige Untersuchungen und daraus resultierende diagnostische Kaskaden vermieden werden. In Deutschland, wie auch in vielen anderen Industrieländern, kam es in den letzten Jahren zu einem signifikanten Anstieg der Überdiagnose von Schilddrüsenkrebs, was den dringenden Bedarf an einer restriktiveren Diagnostik bestätigt [4].

Eine zurückhaltende Indikationsstellung für den Einsatz diagnostischer Mittel kann helfen, diagnostische Kaskaden zu verhindern oder zu durchbrechen. Der übermäßige Einsatz von Ultraschall hängt direkt mit einer Überdiagnose von Schilddrüsenknoten zusammen, die in der Folge zu unnötigen weiteren Untersuchungen und Behandlungen führt. Ärzt*innen, die Sonographien durchführen, spielen damit eine Schlüsselrolle in der Erkennung von zufällig gefundenen, klinisch nicht relevanten Knoten spielen und können somit maßgeblich die Entstehung von diagnostischen Kaskaden verhindern [5].

Die Anwendung der vorliegenden Leitlinie mit einem risikoadaptierten Vorgehen bzgl. Diagnostik und Therapie trägt dazu bei, (auch klimarelevante) Ressourcen zu schonen und vermeidet unnötige Nebenwirkungen bzw. reduziert iatrogene Folgeschäden. Sie trägt damit zu einer verbesserten Gesundheitsversorgung im Kontext des Planetary-Health-Konzeptes bei.



Konkret erklärt die Leitlinie in Kapitel 1 und Kapitel 4.1.2, wie es zu Überdiagnostik und Übertherapie bei Patient*innen mit Schilddrüsenknoten kommt. Sie zeigt auf, dass dies ein häufiges Phänomen in der Hausarztpraxis darstellt.

2 Zielgruppe, Adressaten und Ziele der Leitlinie

Zielgruppe

Die Zielpopulation der vorliegenden Leitlinie umfasst alle erwachsenen Patient*innen, die zu SDK beraten bzw. behandelt werden.

Die Leitlinie richtet sich primär an Allgemeinmediziner*innen und hausärztliche Internist*innen sowie weitere mitversorgende Fachärzt*innen, die mit der Beratung, Diagnostik und Behandlung von Patient*innen mit SDK befasst sind: Chirurg*innen, Endokrinolog*innen, HNO-Ärzt*innen, Internist*innen, Nuklearmediziner*innen, Radiolog*innen, Ernährungsmediziner*innen. Diese medizinischen Fachbereiche sind an der vorliegenden Leitlinie durch Mandatstragende ihrer Fachgesellschaften repräsentiert.

Ziele

Im Rahmen der Leitlinie sollen

- evidenzbasiert der Krankheitswert eines Schilddrüsenknotens erläutert und für eine Vermeidung einer zu frühen und unbegründeten Pathologisierung unauffälliger Schilddrüsenknoten sensibilisiert werden.
- Handlungsempfehlungen angeboten werden, die in der hausärztlichen Versorgung unterstützen abwendbar gefährliche Verläufe frühzeitig und gezielt zu erkennen und
- Therapieindikationen und ggf. -optionen aufzuzeigen.
- Notwendigkeit und ggf. Nutzen von primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen beschrieben und Handlungsempfehlungen abgeleitet werden.
- Empfehlungen formuliert werden, die Hausärzt*innen und Patient*innen Sicherheit bei der Entscheidungsfindung zu notwendigen oder nicht notwendigen präventiven, und therapeutischen Maßnahmen geben.

Die evidenz- und/oder konsensbasierten Empfehlungen sollen einerseits helfen die Gesundheitsressourcen effizient und zielorientiert bei Patient*innen mit Versorgungsbedarf einzusetzen. Andererseits sollen unnötige diagnostische oder therapeutische Maßnahmen und damit vermeidbare Nebenwirkungen und iatrogene Folgeschäden verhindert werden (Quartärprävention).

Die Zusammenstellung basiert auf den mit allen beteiligten Fachgesellschaften und Patientenvertretungen entwickelten Schlüsselfragen, die im Rahmen des Initiierungstreffens am 4.11.2022 diskutiert und eines sich anschließendem schriftlichen DELPHI-Verfahrens konsentiert wurden (vgl. auch [Leitlinienreport](#)).



3 Zusammenfassung der Empfehlungen

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
B

Evidenzgrad
1-3

Konsensstärke
100%
(10/10)

Ein generelles Bevölkerungsscreening mittels **Sonographie** auf Schilddrüsenknoten soll nicht erfolgen.

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
3-4

Konsensstärke
90%
(9/10)

Ein generelles Bevölkerungsscreening mittels **Palpation** auf Schilddrüsenknoten soll nicht erfolgen.

Ultraschall

Literatur: [36, 100–110]

Leitlinien: Gharib H et al. 2016.

Originalarbeiten: Ahn et al. 2016. Vaccarella S et al. 2016. Park S et al. 2016. Lin JS et al. 2017. Li Ret al. 2021. Yang N et al. 2021. Hafner L et al. 2022. Hueber S et al. 2023. Li QL et al. 2017. Porz JK 2018. Bibbins-Domingo K et al. 2017.

Palpation - Literatur: [111–113]

Originalarbeiten: Ulusoy B 2015. Gaowa SB et al. 2014, Somerville HM et al. 2002.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
0

Evidenzgrad
1-4

Konsensstärke
90%
(9/10)

Auf ein Screening auf Schilddrüsenknoten bei Risikogruppen kann verzichtet werden.

Literatur: [6, 100, 101, 113–119]

Leitlinien: Gharib H et al. 2016

Originalarbeiten: Ahn HS et al. 2016. Somerville HM et al. 2002. Bhatti P et al. 2010. Feldkamp J et al. 2016. Haugen BR et al. 2016. Pasquali R et al. 2020. Silva de Morais N et al. 2019. Siqueira RA de et al. 2020. Veiga LH et al. 2012.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
B

Evidenzgrad
1-3

Konsensstärke
100%
(10/10)

Folgende **anamnestische Faktoren** sollten in die Abschätzung des Malignitätsrisikos bei Personen mit Schilddrüsenknoten einbezogen werden:

- Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms oder hereditärer Tumorsyndrome bei erstgradigen Verwandten
- Stattgehabte Bestrahlung am Hals und im halsnahen Bereich

Literatur: [113, 119, 121, 122, 125]

Originalarbeiten: Apostolou, K et al. 2021. Campanella, P et al. 2014. Hemminki et al. 2005, Somerville, HM et al. 2002. Veiga, LH et al. 2012.



Konsensbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad**B**

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(10/10)

Eine **anlassbezogene Inspektion und Palpation** der Schilddrüse und des Halses sollen erfolgen bei:

- Symptomen ohne anderes Korrelat: Schilddrüsenvergrößerung, unklare Heiserkeit >2 Wochen, auffällige Halslymphknoten, Dysphagie, Dyspnoe, Schmerzen im Schilddrüsenbereich und/oder
- Klinischem Verdacht auf: (dekompensierte) Schilddrüsenautonomie, Malignom

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(10/10)

Bei Detektion eines symptomatischen Schilddrüsenknotens soll initial ausschließlich eine Bestimmung des TSH-Wertes erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad**A**

Evidenzgrad

2

Konsensstärke

100%
(10/10)

Bei TSH-Wert im altersspezifischen Referenzbereich soll keine weitere Bestimmung von Funktionsparametern (z. B. fT3, fT4, Thyreoperoxidase-Antikörper, Thyreoglobulin oder Thyreoglobulin-Antikörper) erfolgen.

Literatur: [125, 161]

Originalarbeiten: Apostolou, K et al. 2021. Trimboli, P et al. 2015.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad**A**

Evidenzgrad

2

Konsensstärke

100%
(10/10)

Die Bestimmung des Calcitonin-Wertes soll nicht als Routineparameter der Dignitätsbewertung genutzt werden.

Literatur: [165]

Originalarbeiten: Verbeek HHG et al. 2020.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(10/10)

Besteht ein Malignitätsverdacht, der eine Bestimmung des Calcitonin-Wertes indiziert, sollten Patient*innen direkt zur weiteren Abklärung eine Überweisung zu spezialisierten Fachärzt*innen angeboten werden.



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AQualität der
Evidenz
GRADE:
moderatKonsensstärke
100%
(9/9)

Wenn **kein** anamnestischer oder klinischer Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom oder einen symptomverursachenden Schilddrüsenknoten vorliegt, soll auf eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse verzichtet werden.

Literatur: [171]

Leitlinien (Adaptation), modifiziert: Umkehrformulierung und symptomatischer Knoten ergänzt NICE guideline NG230, 2022. [A] Evidence reviews for ultrasound accuracy and threshold of nodule size and classification: basierend auf nicht publizierter Metaanalyse und systematischem Review [171]

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AQualität der
Evidenz
GRADE:
moderatKonsensstärke
100%
(9/9)

Bei **anamnestischem oder klinischem Verdacht** auf ein Schilddrüsenkarzinom oder bei Vorliegen eines symptomverursachenden Schilddrüsenknoten (**Autonomie, Kompression**) soll eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse erfolgen.

Literatur: [171]

Leitlinien (Adaptation), NICE guideline NG230, 2022. [A] Evidence reviews for ultrasound accuracy and threshold of nodule size and classification: basierend auf nicht publizierter Metaanalyse und systematischem Review [171]

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCPKonsensstärke
100%
(9/9)

Vor einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse soll deren möglicher Nutzen und Schaden gemeinsam mit dem/der Patient*in abgewogen werden.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AEvidenzgrad
3Konsensstärke
100%
(8/8)

Bei **unauffälliger** Anamnese und **fehlendem** klinischen Malignitätsverdacht (z. B. bei Inzidentalom im Rahmen von Carotis-Doppler):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **ohne** Malignitätsverdacht soll **keine Kontrolle** erfolgen.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

A

Evidenzgrad

3

Konsensstärke

100%
(8/8)

Bei **unauffälliger** Anamnese und **fehlendem** klinischen Malignitätsverdacht (z. B. bei Inzidentalom im Rahmen von Carotis-Doppler):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **mit sehr geringem** Malignitätsverdacht kann einmalig eine Kontrolle **nach 3 bis 5 Jahren** erfolgen, oder es kann in Absprache mit den Patient*innen auf eine weitere Abklärung verzichtet werden.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Bei **auffälliger** Anamnese bzw. klinischem **Malignitätsverdacht** (z. B. Symptome):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **ohne** / mit **geringem** Malignitätsverdacht und Sonographiebefund ohne Korrelat zum klinischen Verdacht soll eine – nicht auf die Schilddrüse begrenzte – symptomorientierte Abklärung des Verdachtes erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Bei Sonographiebefund mit **erhöhtem/hohem** Malignitätsverdacht sollte – unabhängig von Anamnese, klinischem Verdacht und Knotengröße – eine Überweisung an spezialisierte Fachärzt*innen zur weiteren Planung der Diagnostik und Therapie angeboten werden.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

B

Qualität der
EvidenzGRADE:
gering

Konsensstärke

100%
(8/8)

Falls keine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde, sollte bei Schilddrüsenknoten mit einem erhöhten Malignitätsverdacht eine Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr erfolgen (bei Hausärzt*innen oder spezialisierten Fachärzt*innen).

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaptation): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: gering



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad**B**Qualität der
Evidenz
GRADE:
moderatKonsensstärke
100%
(8/8)

Falls keine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde sollte bei Schilddrüsenknoten mit einem **hohen** Malignitätsverdacht eine Kontrolluntersuchung in 6-12 Monaten (bei Hausärzt*innen oder spezialisierten Fachärzt*innen) erfolgen und eine weitere Abklärungsdiagnostik angeboten werden.

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung, Kontrollintervall auf hausärztlich übliche Intervalle angepasst
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: moderat

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

80%
(8/10)

Eine hausärztliche Zuweisung zur Szintigrafie sollte erfolgen bei:

- a) laborchemischen oder klinischen Verdacht auf Autonomie
- b) erhöhtem/hohem Malignitätsverdacht vor einer geplanten Feinnadelpunktion zum Ausschluss einer fokalen Autonomie.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(10/10)

Bei einem hyperfunktionellen (autonomen) Knoten soll im Regelfall keine weitere Dignitätsabklärung erfolgen.

Empfehlung nach Leitlinie (Adoption):

Empfehlung 3.15 der Schilddrüsenkarzinomleitlinie (AWMF Registernummer 031 - 056OL)

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad**B**Qualität der
Evidenz
GRADE:
sehr geringKonsensstärke
60%
(6/10)*

Bei Sonographiebefund mit **erhöhtem** Malignitätsverdacht, **aber benignem zytopathologischen** Befund (BETHESDA II) sollte den Patienten eine einmalige sonographische Kontrolle nach 3–5 Jahren angeboten werden.

Literatur: [204, 222]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung

Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: sehr gering

Originalarbeiten: Singh Ospina N et al. 2016. (LoE: 2)

* (davon DEGAM: 2/2)



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
BQualität der
Evidenz
GRADE:
sehr geringKonsensstärke
100%
(9/9)

Bei Sonographiebefund mit hohem Malignitätsverdacht, aber benignem zytopathologischen Befund (BETHESDA II) sollte die Feinnadelpunktion wiederholt werden.

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: sehr gering

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AEvidenzgrad
2Konsensstärke
100%
(9/9)

In der initialen Diagnostik eines Schilddrüsenknotens soll keine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erfolgen.

Literatur: [232, 233]

Originalarbeiten: Chen L et al. 2016. Wu LM et al. 2014.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCPKonsensstärke
100%
(9/9)

Das Monitoring eines Schilddrüsenknotens mit erhöhtem Malignitätsverdacht soll aus **Anamnese, körperlicher Untersuchung und Sonographie** bestehen.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCPKonsensstärke
100%
(9/9)

Eine **erneute TSH-Wert-Bestimmung** im Rahmen des Monitorings eines Schilddrüsenknotens sollte nur in Abhängigkeit von entsprechenden, neu aufgetretenen Symptomen oder klinischem Verdacht einer Funktionsstörung der Schilddrüse erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AEvidenzgrad
3Konsensstärke
100%
(9/9)

Wenn bisher regelmäßige Kontrollen eines Schilddrüsenknotens bei unveränderter Bewertung in einem gängigen Sonographie-Klassifikationssystem erfolgten, soll die Möglichkeit einer **Beendigung der Kontrollen** mit den Patient*innen besprochen werden.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.



Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%

(8/8)

Die Therapie eines Knotens sollte Patient*innen mit Schilddrüsenknoten angeboten werden bei lokaler Beschwerdesymptomatik, bei Malignitätsverdacht und/oder funktionell relevanter Autonomie.

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%

(7/7)

Bei Patienten mit Schilddrüsenknoten mit kosmetisch störenden Befunden kann eine Therapie angeboten werden.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

A

Evidenzgrad

1

Konsensstärke

100%

(9/9)

Eine Therapie mit Levothyroxin mit dem Ziel Schilddrüsenknoten zu verkleinern soll nicht erfolgen.

Literatur: [6, 235, 238–247]

Systematischer Leitlinienreview: Haugen BR et al. 2016. NICE guideline NG145 2019.

Originalarbeiten: Papini E et al. 1998, Zelmanovitz F et al. 1998, Wémeau JL et al. 2002, Castro MR et al. 2002, Cesareo R et al. 2010, Gharib H. et al. 1987, Grussendorf M et al. 2011, Larijani B et al. 1999, Reverter JL et al. 1992, Bandeira-Echtler E et al. 2014

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

B

Evidenzgrad

2

Konsensstärke

89%

(8/9)

Die Gabe von Kombinationspräparaten mit Levothyroxin und Jod **mit dem Ziel Schilddrüsenknoten zu verkleinern** sollte nicht erfolgen.

Literatur: [244]

Originalarbeiten: Grussendorf M et al. 2011

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

A

Evidenzgrad

1

Konsensstärke

100%

(9/9)

Eine Therapie mit komplementärmedizinischen Methoden soll bei Schilddrüsenknoten nicht erfolgen.

Literatur: [248–251]

Originalarbeiten: Wu W et al. 2014, Zhu Y et al. 2022, Han Q et al. 2021, Stancioiu F et al. 2019



4 Definition und Epidemiologie des Gesundheitsproblems

4.1 Definitionen

Schilddrüsenknoten sind Läsionen, die sich durch bildgebende Verfahren (meist Ultraschall [US]) vom umgebenden Schilddrüsenparenchym abgrenzen lassen [6] und zumindest partiell einen soliden Anteil aufweisen, also keine reine Zysten sind [7]. Sie können einzeln oder multipel auftreten. Nicht sichtbare und/oder palpable SDK, die zufällig bei Bildgebungen entdeckt werden, werden als **Inzidentalome** bezeichnet.

Histologisch verbergen sich hinter dem Begriff SDK die folgenden Veränderungen [7]:

- hyperplastische Knoten
- primäre Tumoren der Schilddrüse
 - Adenom
 - Karzinom
 - andere (benigne und maligne)
- Metastasen in der Schilddrüse
- fokal auftretende Entzündungen
- ektopes/entwicklungsgeschichtliches Gewebe in der Schilddrüse

Dabei ist vor allem die Unterscheidung zwischen hyperplastischen Knoten und Adenomen mehr von akademischer als klinischer Bedeutung, da beide gutartige Veränderungen darstellen.

Finden sich Knoten in einer insgesamt vergrößerten Schilddrüse, spricht man von einer **Struma uni- bzw. multinodosa**.

4.1.1 Entstehung von Schilddrüsenknoten

Die lange und weit verbreitete Meinung, dass die Entstehung von Schilddrüsenknoten (allein) mit Jodmangel zu erklären ist, ist unzureichend. Vielmehr wird inzwischen - basierend auf genetischen und In-vitro-Studien - stärker von einem Einfluss der genetischen Disposition ausgegangen, wie es für Tumore in anderen Organen zutrifft [8].

4.1.2 Krankheitswert von Schilddrüsenknoten

SDK, die keine Beschwerden verursachen und zufällig entdeckt werden, haben in der Regel keinen relevanten Krankheitswert. Vielmehr treffend ist die Einordnung als anatomische Anomalie ohne klinische Relevanz. Betreuenden (Haus-)Ärzt*innen muss bewusst sein, dass die Durchführung von mehr Untersuchungen auch immer die Wahrscheinlichkeit abnormer oder grenzwertiger Befunde erhöht. Diese ziehen im Sinne einer Kaskade weitere Anschlussdiagnostik nach sich, kennzeichnen die Betroffenen als „krank“ und führen zu Verunsicherung. Die Neudiagnose „Schilddrüsenknoten“ führt nicht zu einem Mehrwert für die Patient*innen, da die diagnostizierten Befunde im Laufe des Lebens weder Symptome hervorgerufen noch das Leben verkürzt hätten (vgl. auch Kap. 4.2.1 und Kap. 6) [9].

Für das hausärztliche Management ist es wichtig zu wissen, dass papilläre Schilddrüsenkarzinome (international: papillary thyroid cancer [PTC]) den größeren Anteil der Schilddrüsenkarzinome stellen und eine 80–100%ige Langzeitüberlebensrate aufweisen (vgl. Kap. 4.2). Es gilt als gesichert, dass sich papilläre Schilddrüsen(mikro)karzinome nicht aus benignen



Schilddrüsenknoten entwickeln. Die zum Beispiel für kolorektale Karzinome bekannte Entwicklung von Malignomen aus Vorstufen (im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz) trifft für papilläre Schilddrüsen(mikro)karzinome nicht zu [10, 11].

Für follikuläre Schilddrüsenkarzinome kann diesbezüglich keine sichere Aussage getroffen werden, da die konkreten Pathomechanismen noch unbekannt sind [12].

4.1.3 Abwendbar gefährliche Verläufe

Ziel der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenknoten ist es, Patient*innen herauszufiltern, die einen Nutzen von der Therapie dieser Knoten haben. Dieser Nutzen muss gegen den potentiellen Schaden aufgewogen werden.

Bei der Versorgung von Patient*innen mit Schilddrüsenknoten sind zwei abwendbar gefährliche Verläufe zu beachten:

a) Prognostisch relevante Schilddrüsenkarzinome

Zu den prognostisch relevanten Karzinomen der Schilddrüse zählen z. B. das follikuläre, medulläre, anaplastische Schilddrüsenkarzinom, sowie das eher fortgeschrittene papilläre Schilddrüsenkarzinom, da sie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Prognostisch relevante Schilddrüsenkarzinome sind sehr selten [2, 13]. Es existieren verschiedene Subtypen, deren Prognosen und Therapieoptionen sich unterscheiden (vgl. Tab. 2 und Kap. 4.2).

Weitere differenzierte Informationen liefert die S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“, AWMF-Registernummer 031/056OL [14].

Tabelle 2: Krankheitswert der Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms

Gruppierung nach Krankheitswert	Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms nach prognostischen Merkmalen
Schilddrüsenkarzinome mit hoher Wahrscheinlichkeit für blanden Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • Papilläre Mikrokarzinome • Papilläre Karzinome (intrathyreoidal, mit ≤ 5 Lymphknoten-Metastasen $< 0,2$cm) • Follikuläre minimal invasive/ gekapselte Karzinome
Schilddrüsenkarzinome mit hoher Wahrscheinlichkeit für gefährlichen Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • Papilläre Karzinome (extrathyreoidale Tumorinvasion, mit Fern-Metastasen und Lymphknoten > 3cm) • Follikuläre invasive/ nicht-gekapselte Karzinome • Anaplastische Karzinome

Quellen: [6, 14]



b) Autonome Adenome

Autonome Adenome sind benigne Schilddrüsenknoten, deren Epithelzellen Schilddrüsenhormone unabhängig von der üblichen TSH-Regulation produzieren. Sie sind in der Regel asymptomatisch. Zum abwendbar gefährlichen Verlauf werden sie nur, wenn die Hormonproduktion systemisch relevant wird, also zur hyperthyreoten Stoffwechsellage führt und/oder Symptome einer Hyperthyreose verursachen. Autonome Adenome können sonographisch nicht von Adenomen, die noch dem thyreotropen Regelkreis unterliegen, unterschieden werden.

4.2 Epidemiologie

4.2.1 Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten werden häufig als Zufallsbefund oder im Rahmen eines nicht-indizierten Sonographie-Screenings der Schilddrüse entdeckt [15]. Die Mehrheit der Schilddrüsenknoten ist gutartig und nur ein kleiner Teil bösartig [16–18]. Knoten können ohne Vergrößerung der Schilddrüse auftreten oder bei einer Vergrößerung (Schilddrüsenvolumen: Frauen >18ml, Männer >25ml), was als Struma nodosa bezeichnet wird. Die Festlegung was als Vergrößerung bezeichnet wird, erfolgte an nicht-repräsentativen Stichproben und nicht orientiert an einer klinischen Symptomatik, z. B. Kompression der Trachea [19–22].

Die meisten Schilddrüsenknoten sind asymptomatisch. In seltenen Fällen kann der Knoten so groß werden, dass dieser Schluckbeschwerden oder Atemnot hervorrufen kann [23].

Knoten, die größer als 3cm sind und sich vor der Luftröhre befinden, tendieren dazu ein Fremdkörpergefühl (Globusgefühl) hervorzurufen [24]. Der Zusammenhang zwischen Knoten und Symptomen und auch zwischen Schilddrüsengröße und Symptomen ist nicht gut untersucht. Bei der Mehrheit der Menschen die über ein Globusgefühl klagen, kann keine Einengung der Luftröhre durch die Schilddrüse nachgewiesen werden [25, 26].

Die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Schilddrüsenknotens und die Wahrscheinlichkeit eines bösartigen Knotens, der klinisch relevant ist oder wird, ist sowohl für die Indikationsstellung zur sonographischen Untersuchung der Schilddrüse, als auch für das weitere Vorgehen und für die Beratung bei Erstdiagnose eines Schilddrüsenknotens von großer Bedeutung.

Präzise Aussagen zur Häufigkeit von Schilddrüsenknoten und zum Anteil von bösartigen Knoten sind aber nur eingeschränkt möglich. Die Gründe dafür sind u. a.:

- Regionale Unterschiede in der Prävalenz (SHIP, KORA) [27]
- Unterschiedliche oder nicht repräsentative Sampling-Methoden [25]
- Unterschiedliche Standardisierung bzw. keine Standardisierung der Daten
- Unterschiedliche Klassifikation und Evaluation der Schilddrüsenknoten (z. B. ab einer Größe von 1 cm, oder ab 0,5cm oder < 0,5cm)
- Unterschiede in der Sendefrequenz der Ultraschallgeräte (5 MHz, 7,5 MHz, 13 MHz) und damit unterschiedliche Auflösungsgrenzen
- Hohe Rate an klinisch stummen Schilddrüsenkarzinomen in Autopsie-Studien
- Unklare Rate der diagnostizierten malignen Knoten, die zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland ist sehr hoch und nimmt mit zunehmendem Alter zu [17, 27, 28]. Im Nordosten Deutschlands wird die Prävalenz von Erwachsenen mit Schilddrüsenknoten mit ca. 36% angegeben (SHIP-Studie: 2002–2006), im Süden Deutschlands



(KORA-Studie, Region Augsburg: 2006–2008) mit 59%. Es wird vermutet, dass diese regionalen Unterschiede auf unterschiedliche Jodversorgung zurückzuführen sind. Aber auch unterschiedliche Studiendesigns (z. B. unterschiedliche Erhebungszeiträume, limitierte Validität der sonografischen Untersuchungen) können Unterschiede bewirkt haben [27]. Frauen haben häufiger Schilddrüsenknoten als Männer [27, 29]. Je nach Altersgruppe liegt der geschlechterspezifische Unterschied zwischen 5% und 20%, wobei dieser Unterschied mit zunehmendem Alter größer wird (SHIP: Altersgruppe 25–34 Jahre: Männer 12,5%, Frauen 17,4%; Altersgruppe 75–88 Jahre: Männer 51,7%, Frauen 72,3%) [27, 29]. Das deckt sich mit anderen Studien aus Deutschland (Papillon: 11% vs. 17% ohne Struma; 8,6% vs. 9,5% Struma nodosa [30]; Guth et al. 49% vs. 62% ohne Struma [17]). Auch internationale Studien zeigen, dass Frauen weitaus häufiger Schilddrüsenknoten haben als Männer [31–33].

Die Prävalenz steigt auch abhängig vom verwendeten Ultraschallgerät. Mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät mit 13 MHz können kleinere Knoten besser entdeckt werden. In einer retrospektiven Hamburger Studie ambulanter Patient*innen lag die Prävalenz mit einem 13 MHz Ultraschallgerät bei 68%. Dabei hatten mehr als 50% dieser Knoten einen Durchmesser von < 0,5cm, 35% zwischen 0,5 und 1 cm und ca. 15% >1 cm [17]. Die deutlich höhere Prävalenz als in den populationsbasierten Studien SHIP und KORA, kann sowohl durch die Sendefrequenz des Ultraschallkopfes als auch durch das unterschiedliche Sampling der Stichprobe (Patient*innen vs. Population) bedingt sein.

In der populationsbasierten SHIP Studie (SHIP-1) hatten 17,7% der Studienteilnehmenden einen Schilddrüsenknoten, 7% zwei und 10% mehr als zwei. Nach einem Follow-up von 10 Jahren hatten insgesamt 18,3% der Studienteilnehmenden einen Knoten, 11% zwei Knoten und 18,2% mehr als zwei Knoten. Der Anteil der Studienteilnehmenden mit mind. einem Knoten ≥ 1 cm stieg von 14,6% auf 22% nach einem Follow-up von 5 Jahren an [28]. Auf individueller Ebene blieb die Mehrheit (69,5%) der Anzahl der Knoten in der Kategorie 0–2 Knoten nach 5 Jahren Follow-up unverändert. Nach 10 Jahren war die Anzahl der Knoten (0–2) noch bei 61,5% unverändert. Bei 21% war die Anzahl der Knoten (0–2) nach 5 Jahren erhöht und bei 31% nach 10 Jahren [28]. Jedoch reduzierte sich auch die Anzahl der Knoten (0–2) bei 9,5% nach 5 Jahren und bei 7,2% nach 10 Jahre [28].

Nur ein kleiner Anteil der Schilddrüsenknoten wird diagnostiziert und damit zum möglichen medizinischen Problem, wie ein Abgleich der Daten einer Kohortenstudie mit Abrechnungsdaten zeigte. Die meisten (ca. 80%) bleiben unentdeckt [34]. Daher müssen Abrechnungsdaten und Studien, die auf Patientendaten beruhen, sehr vorsichtig interpretiert werden. Bei Patient*innen mit Schilddrüsenknoten müssen Selektionseffekte angenommen werden, die zu einer Überschätzung der Prävalenz führen.

4.2.2 Schilddrüsenkarzinome

Die Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen ist schwer zu beziffern. Schon lange ist aus Autopsie-Studien bekannt, dass es viele latente Schilddrüsenkarzinome gibt (die meisten davon papilläre Karzinome), die nicht symptomatisch sind und daher zu Lebzeiten nicht entdeckt wurden [35]. Darum kann angenommen werden, dass die Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen insgesamt unterschätzt wird. Durch häufigere Untersuchungen der Schilddrüse nimmt die Inzidenz und Prävalenz der Schilddrüsenkarzinome scheinbar zu, was als Detection Bias (Entdeckungsfehler) bezeichnet wird. Deutlich wurde dies nach Einführung eines Krebs-Screening Programms in Südkorea, bei dem häufig die Schilddrüse mit untersucht wurde. Hier stieg die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen im Zeitraum 1993–2007 von 12,2 auf 59,9 pro 100 000 Personen [36]. Dabei handelte es sich aber meist um die prognostisch sehr günstigen papillären (Mikro)-Karzinome. Trotz des enormen Anstiegs, blieb die Sterberate auf dem gleichen niedrigen Niveau [37].



Bei einer deutschen Studie aus einem spezialisierten Zentrum, wurde bei Menschen mit einem Schilddrüsenknoten >1 cm eine Rate von 1,1% (189/17.592) maligner Knoten gefunden [16]. Die Rate lag deutlich unter denen anderer internationaler Studien, die ebenfalls keine Mikrokarzinome berücksichtigten (Frates et al. (2006) Malignitätsrate = 9,2% [38]; Angell et al. (2019) Malignitätsrate 8,8% [39]). Dies kann jedoch auf die unterschiedliche Patientenauswahl (selektionierte, voruntersuchte Patient*innen in den spezialisierten Zentren, die publizieren) zurückgeführt werden. Unter der Annahme eines Selektionsbias ist die Rate von 1,1%, wahrscheinlich immer noch eine zu hohe Annahme für Patient*innen in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland.

Diagnostizierte Schilddrüsenkarzinome (ohne systematisches Screening) sind mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 3 / 100.000 Männern pro Jahr und 7,5 / 100.000 Frauen pro Jahr laut Radespiel-Tröger et al. [40] und 3,9 / 100.000 Männern sowie 9,1 / 100.000 Frauen pro Jahr laut dem Robert Koch Institut in Deutschland relativ selten [13]. Aus dem Vorherigen ergibt sich jedoch, dass diese Zahlen eine Unterschätzung der Schilddrüsenkarzinome darstellen, weil viele latente Schilddrüsenkarzinome nicht diagnostiziert werden. Der Anteil von Patient*innen bei denen das Schilddrüsenkarzinom zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch war oder zu Lebzeiten noch symptomatisch geworden wäre, ist unbekannt. Gleichzeitig stellt die tatsächliche Prävalenz der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome eine Überschätzung des klinischen Problems dar, da angenommen werden kann, dass ein hoher Anteil auch der nicht-diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome kein klinisches Problem gemacht hätte (Overdiagnosis Bias). In Abbildung 1 ist die Schätzung des Malignitäts- und Mortalitätsrisikos bei Schilddrüsenknoten dargestellt.

Die Krebsregisterdaten zeigen, dass mit 59% der Schilddrüsenkarzinome bei Männern und 69% bei Frauen, die Mehrheit der Karzinome papilläre Karzinome sind. Der zweithäufigste histologische Subtyp sind follikuläre Karzinome (17% Männer, 14% Frauen), gefolgt von medullären Karzinomen (8% Männer, 5% Frauen) und den seltenen anaplastischen Karzinomen (5% Männer, 3% Frauen) [40].

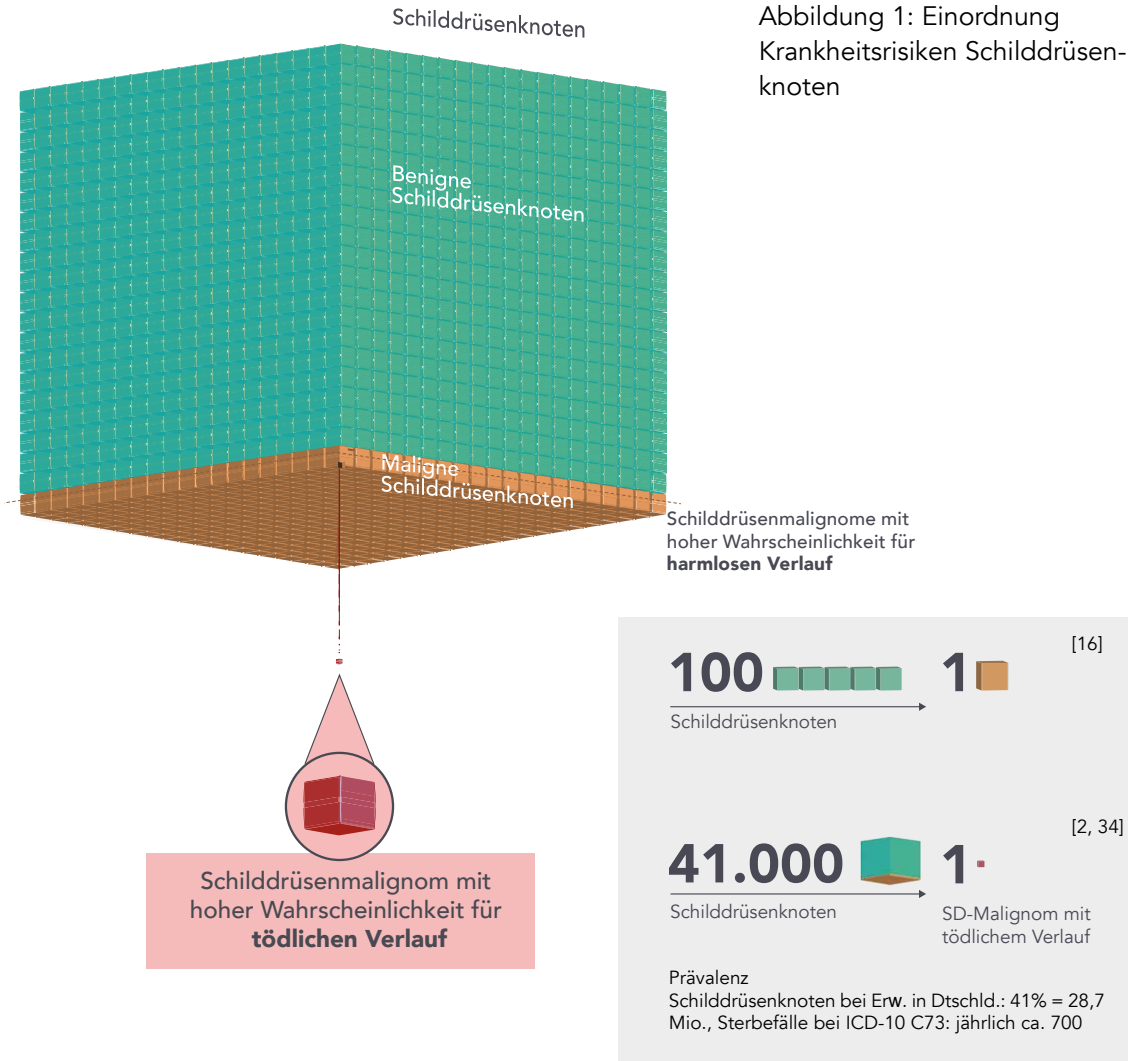
Die **Prognose von Schilddrüsenkarzinomen** ist im Allgemeinen günstig, aber abhängig vom histologischen Subtyp. So liegt die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate des papillären Schilddrüsenkarzinoms bei 80–90% [41]. Wobei das papilläre Mikrokarzinom und das vollständig gekapselte, follikulär gebaute papilläre Karzinom mit einer fast 100%igen Langzeitüberlebensrate gesondert zu betrachten sind [41]. Daher wurde der Vorschlag unterbreitet, die vollständig gekapselten, follikulär gebauten papillären Karzinome in nicht-invasives follikuläres Schilddrüsenneoplasma mit papillär-ähnlichen nuklearen Merkmalen (NIFTP) umzubenennen, um psychologische und klinische Folgen im Zusammenhang mit einer Krebsdiagnose zu reduzieren [42]. Die 10 Jahres-Überlebensrate von follikulären Karzinomen beträgt 60–70%, wobei dies noch weiter unterteilt werden kann in: minimal-invasives follikuläres Karzinom mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von ca. 90%, und des grob-invasiven follikulären Karzinoms von 30–50% [41]. Beim medullären Karzinom liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 85%. Bei anaplastischen Karzinomen liegt die 2-Jahres-Überlebensrate unter 10% [41].

Den Landeskrebsregisterdaten zufolge sank die Mortalitätsrate bei Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom in der Zeit von 1999–2020 auf 0,8–0,4 / 100.000 Einwohner [43]. Mit 0,5 / 100.000 Männern pro Jahr und 0,6 / 100.000 Frauen pro Jahr ist kein wesentlicher geschlechterspezifischer Unterschied in der Mortalität zu verzeichnen [40]. Ebenfalls zeigt eine Studie, die Krebsregisterdaten der Länder Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden vereint, dass die Inzidenz für Schilddrüsenkrebs von 1960–2020 stieg (von 1/100 000 auf 3/100 000 bei Männern und von 2/100 000 auf 8/100 000 bei Frauen), die Mortalitätsrate im gleichen Zeitraum jedoch gesunken ist (<0,5/100 000 im Jahr 2020) [44]. Schilddrüsenkrebs hat insgesamt mit einer rela-



tiven 5-Jahres Überlebensrate von 95% bei Frauen und 91% bei Männern, eine gute Prognose [13]. Laut Robert Koch Institut liegt das mittlere Sterbealter für Frauen mit Schilddrüsenkarzinom bei 80 Jahren und für Männer mit Schilddrüsenkarzinom bei 75 Jahren [13].

4.2.3 Autonome Adenome



Ein möglicher Hinweis auf ein autonomes Adenom ist ein supprimiertes TSH ($TSH < 0,3$ bis $0,4 \mu U/ml$) bei meist peripherer Euthyreose. Eine symptomatische Hyperthyreose ist möglich, z. B. ausgelöst durch jodhaltige Kontrastmittel. Sicher nachgewiesen werden können autonome Adenome nur mit der Szintigraphie, wo sie als sog. „heiße Knoten“ imponieren. Da Szintigraphien als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode für epidemiologische Studien nicht in Frage kommen, gibt es nur wenig belastbare Daten zur Häufigkeit autonomer Adenome. In der SHIP-Studie wurde bei 11% der Proband*innen ein $TSH < 0,3 \mu U/ml$ (Surrogatparameter für ein mögliches autonomes Adenom) beobachtet [45]. Die Häufigkeit nahm von ca. 5% bei 20–29-Jährigen bis auf ca. 20% bei 70–79-Jährigen zu [45]. In einer nicht repräsentativen Beobachtungsstudie in einer endokrinologisch-nuklearmedizinischen Schwerpunktpraxis hatten 21% (100/476) der Patient*innen mit einer Knotenstruma autonome Adenome > 1 cm (eine fokale Autonomie) [46]. Bei knapp 1/3 der autonomen Adenome war der TSH-Wert erniedrigt ($< 0,4 \mu U/ml$). Man kann also davon ausgehen, dass ein großer Teil der autonomen Adenome häufig, unerkannt sowie von geringer klinischer Relevanz sind.



5 Primär- und Sekundärprävention von Schilddrüsenknoten

Im Kontext von Schilddrüsenknoten zielt die **Primärprävention** auf den Teil der Bevölkerung ohne bisher diagnostizierten Schilddrüsenknoten ab und soll die Risiken für die Entstehung von Schilddrüsenknoten minimieren. **Sekundärprävention** zielt auf Früherkennungsmaßnahmen bereits existierender Krankheiten in der Latenzphase ab. Das heißt, im Falle von Schilddrüsenknoten soll die Sekundärprävention der Detektion abwendbar gefährlicher Verläufe dienen.

5.1 Primärprävention

5.1.1 Jod

Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen dem Jodstatus und der Prävalenz von Schilddrüsenknoten ist heterogen. In der systematischen Literaturrecherche wurde keine klinische Studie gefunden, die den Einsatz von Jod zur Prävention von Schilddrüsenknoten untersucht hat. Die Ermittlung des Jodstatus erfolgt durch die Messung der Jodkonzentration im Urin, Blut oder durch einen selbstberichteten Ernährungsfragebogen. Für die Klassifizierung des Jodstatus orientieren sich die Studien mehrheitlich an der Klassifikation der WHO (Tab. 3, [47, 48]).

Tabelle 3: WHO-Kriterien zur Bewertung der Jodversorgung auf Bevölkerungsebene basierend auf der Jodkonzentration im Spontanurin [47].

Median der Jodausscheidung im Urin (Mikrogramm/Liter)	Jodaufnahme	Jodversorgung
<20	Unzureichend	Schwerer Jodmangel
20–49	Unzureichend	Moderater Jodmangel
50–99	Unzureichend	Milder Jodmangel
100–199	Ausreichend	Adäquate Jodversorgung
200–299	Mehr als ausreichend	Signalisiert eine mehr als ausreichende Jodversorgung einer Population
>300	Übermäßig	Risiko von gesundheitlichen Nebenwirkungen, z. B. jodinduzierte Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) bei zuvor jahrzehntelangem Jodmangel



Einige Ergebnisse deuten auf eine U-förmige Beziehung hin. Zu viel wie auch zu wenig Jod ist mit der Entstehung von Schilddrüsenknoten assoziiert [49–53]. Andere Ergebnisse postulieren eine lineare Beziehung [54, 55]. Studien, die die Prävalenzen von Schilddrüsenknoten in Abhängigkeit von den WHO-Jodreferenzbereichen (Tab. 4) analysieren, zeigen ambivalente Ergebnisse [31, 50, 54–67], sodass die Ableitung von Implikationen für eine optimale Jodversorgung zur Prävention von Schilddrüsenknoten nicht möglich ist.

Studien, die die Jodkonzentration bei Menschen mit mehreren Knoten oder einzelnen Knoten und einer Kontrollgruppe ohne Knoten miteinander vergleichen, zeigen ebenso konträre Ergebnisse [50, 51, 61, 66, 68–72].

Evidenzbasiertes Statement

Jod und Schilddrüsenknoten

Evidenzgrad

1

Konsensstärke

100%
(9/9)

Zum Nutzen einer **Jodsubstitution (Ernährung oder Medikamente)** zur Primärprävention von Schilddrüsenknoten kann keine evidenzbasierte Empfehlung getroffen werden. Eine Jodzugabe (Ernährung oder Medikamente) zur Primärprävention von Schilddrüsenknoten ist nicht sinnvoll, da Schilddrüsenknoten in der Regel keinen Krankheitswert besitzen.

Literatur: [31, 49–73]

Originalarbeiten: Sun H et al. 2020. Fan L et al. 2018. Lou X et al. 2020. Song J et al. 2016. Yao J et al. 2022. Zhu YT et al. 2022. Yan DE et al. 2023. Gaengler SA et al. 2017. Li Y et al. 2020. Miao K et al. 2020. Chen Z et al. 2013. Du Y et al. 2014. Gu F et al. 2016. Qu MY et al. 2023. Shan Z et al. 2016. Yuan SL et al. 2023. **Liu X et al. 2021. Weng W et al. 2017.** Zimmermann MB et al. 2015. Zhao H et al. 2014. Zou S et al. 2012. Shao HJ et al. 2016. Wang X et al. 2021. Yan Y et al. 2021. Ovadia YS et al. 2014. **Zhao W et al. 2014.**

Konsensbasiertes Statement

Jod und Struma

Konsensstärke

100%
(8/8)

Für die Primärprävention von Strumen hingegen ist eine adäquate Jodversorgung (über Ernährung, ggf. Nahrungsergänzungsmittel) sinnvoll.

Originalarbeiten: Zhao H et al. 2014. Shao HJ et al. 2016. Zhao W et al. 2014.

Zur Sicherstellung einer adäquaten Jodversorgung ist eine Ernährung mit jodhaltigen Lebensmitteln, wie maritimen Lebensmitteln bspw. Fisch, Meeresfrüchte, Algen, sowie Milch und Milchprodukten (bei entsprechender Tierfütterung) sowie die Verwendung von jodiertem Speisesalz und daraus hergestellten Lebensmitteln, notwendig. Eine Orientierung für die Umsetzung bieten die DGE/ÖGE-Referenzwerte für die Jodzufuhr [74].

5.1.2 Selen

Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Schilddrüsenknoten und dem Selenstatus ist heterogen und unzureichend, um Empfehlungen ableiten zu können. Die systematische Recherche lieferte keine Studien, welche sich isoliert mit der Leitfrage zur Eignung von Selen (-supplementation) zwecks Primärprävention von Schilddrüsenknoten befassten. Es ist anzunehmen, dass der Selenstatus keine unabhängige Variable in Bezug auf die Entstehung von Schilddrüsenknoten ist und Wechselwirkungen mit anderen Spurenelementen denkbar sind [75]. Nur eine Studie betrachtete ausschließlich den Zusammenhang zwischen Selenstatus und dem Vorhandensein von Schilddrüsenknoten [76]. Die systematische Recherche wurde daher um Studien, die den Zusammenhang zwischen Selenstatus und (multi-) nodulären Strumen oder Schilddrüsenkarzinomen adressierten, erweitert.



In den ausgewählten Studien wurde die Selenkonzentration im Serum, im Schilddrüsengewebe, in den Fingernägeln oder im Urin ermittelt. Die gesichteten Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Selenstatus und dem Vorhandensein von Schilddrüsenknoten nachweisen [76–82].

Die Ergebnisse zur Assoziation zwischen dem Selenstatus und der Entstehung (multi-) nodulärer Strumen sowie Schilddrüsenkarzinomen sind ebenfalls ambivalent. Drei Studien konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Selenkonzentrationen im Vollblut [83] oder Plasma [84] und des Auftretens einer nodulären Struma nachweisen [81]. Teilweise deuteten Studien auf ein erhöhtes Risiko für (multi-) noduläre Strumen bei höheren Selenwerten im Schilddrüsengewebe [83] oder im Urin [85] hin.

Auch für Schilddrüsenkarzinome postulierten einige gesichtete Studien keinen Zusammenhang mit den Selenwerten [82, 83, 86–90]. Ein niedriger Selenwert korreliert in einer Pilotstudie mit einem fortgeschrittenem Stadium von Schilddrüsenkarzinomen (Spearman-Korrelationskoeffizient = -0,39, $p=0,0058$) [91]. Eine andere Studie fand keine Veränderung des Selenpiegels bei Patienten, deren Karzinome operiert wurden [89]. Erhöhte Konzentrationen von Kupfer oder Zink und Selen, aber auch allein erhöhte Selenwerte könnten mit Schilddrüsenkarzinomen assoziiert sein [75, 92].

Mehrere Studien zeigten jedoch eine mögliche Assoziation zwischen niedrigeren Serum-Selenwerten bei der Patientengruppe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und (multi-) nodulärer Struma [93, 94] sowie Schilddrüsenkarzinom [82, 89, 91, 92, 95, 96]. Diese Ergebnisse deuten auf die Möglichkeit einer U-Beziehung zwischen dem Selenstatus und der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen sowie (multi-)nodulären Strumen hin. Eine Studie, die diese U-Beziehung nachweist, ging aus der systematischen Recherche nicht hervor.

Eine klare Empfehlung zur Selensupplementation durch Nahrungsergänzungsmittel oder zur vermehrten Zufuhr von Nahrungsmitteln mit hohem Selengehalt im Sinne der Prävention von Schilddrüsenknoten, nodulären Strumen oder Schilddrüsenkarzinomen kann auf Basis dieser Ergebnisse derzeit nicht formuliert werden. Während es Korrelationen zwischen den genannten morphologischen Veränderungen und dem Selenstatus gibt, bleibt unklar, ob und inwiefern ein kausaler Zusammenhang besteht.

Abgesehen von einer Metaanalyse von Shen et al. (2015) [92], basiert die vorliegende Evidenz auf Beobachtungsstudien und unsystematischen Reviews, die keine kausalen Schlüsse zum Verhältnis von Ursache und Wirkung erlauben.

Evidenzbasiertes Statement

Selen und Schilddrüsenknoten

Evidenzgrad

1

Konsensstärke

100%
(10/10)

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Selen und Schilddrüsenknoten, -karzinomen oder Strumen ist bisher nicht belegt. Daher kann keine Empfehlung für eine Selenzugabe (Ernährung oder Nahrungsergänzungsmittel) zur Primärprävention von Schilddrüsenknoten formuliert werden.

Literatur: [75–96]

Originalarbeiten: Kucharzewski MB et al. 2003. Sakiz D et al. 2016. Liu YH et al. 2013. Kim MJ et al. 2020. Wu Q et al. 2015. Rasmussen LBS et al. 2011. Derumeaux HV et al. 2003. Köhrle J. 2015. Kucharzewski MB et al. 2002. Giray B et al. 2010. Brauer VS et al. 2006. O’Grady TJ et al. 2014. Przybylik-Mazurek E et al. 2011. Ren Y et al. 2014. Barrea L et al. 2021. Al-Sayer HM et al. 2004. Jonklaas J et al. 2013. **Shen F et al. 2015.** Kravchenko VI et al. 2020. Samir M & el-Awady MY 1998. Moncayo R et al. 2008. Duntas L. 2006.



5.2 Sekundärprävention

Screeningverfahren sollen in einer gesunden Bevölkerung diejenigen Menschen identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Erkrankung besitzen, damit im Falle einer asymptomatischen Erkrankung frühzeitig eine Behandlung angeboten werden kann, die zu einem besseren Behandlungsergebnis führt [97].

Ein Screening auf Schilddrüsenknoten zielt auf die Detektion von Schilddrüsenkarzinomen in einem bisher latenten, aber gut behandelbaren Frühstadium ab. Als mögliche Screening-Maßnahmen sind Sonographie oder Palpation der Schilddrüse zu diskutieren.

Beim Einsatz von Screeningmaßnahmen sollte das Risiko einer Überdiagnostik und nachfolgender Übertherapie berücksichtigt werden. Überdiagnostik bezieht sich auf die Identifizierung von Abnormitäten, die keinen Schaden verursachen würden bzw. sich zu langsam weiterentwickeln, als das sie in der Lebenszeit des Patient*innen Symptome oder Schäden entwickeln [3]. Übertherapie bezieht sich auf unnötige Maßnahmen und deren Komplikationen (vgl. Abb. 2, die ausführliche Herleitung der Schätzungen ist der Anlage 11 im Leitlinienreport zu entnehmen).



Früherkennung von Schilddrüsenkarzinomen durch Sonografie-Screening

Die Zahlen werden für deutsche Erwachsene basierend auf Kiel et al. 2019 [34] angenommen, wonach in dieser Gruppe etwa 41 % Schilddrüsenknoten haben.

	100.000 Menschen ohne Screening	100.000 Menschen mit Screening
Sonografische Knotenbefunde	–	41.000
Nutzen		
Wie viele Menschen sterben innerhalb von 10 Jahren an Schilddrüsenkrebs?	0,8	0,8
Wie viel Menschen starben an einem durch Ultraschall erkennbarem histologisch gesichertem Karzinom?	0,4	0
(Annahme: Alle früh erkannten Karzinome, die voranschreiten, können geheilt werden und hätten unbehandelt zum Tod geführt.)		
Schaden [37, 98, 190, 194]		
Wie viele Menschen erhalten einen Hinweis auf Krebs?		
• Bei Anwendung der TIRADs-Kriterien ab ACR 3	–	16.425
• Bei Anwendung der Punktion ab TIRADs-Kriterien ab ACR 3	–	353
Feinnadelpunktion [98]		
Wenn die Punktion bei 16.425 Menschen durchgeführt wird		
• erleiden Schmerzen (8,9%)		1.462
• erleiden Blutungen (0,3–2,3%)		49–378
• bekommen die Diagnose Malignom (3,5–10,0%)		575–1.643
Operation [99]		
Wenn die Schilddrüse bei 1643 Menschen operiert würde,		
• erleiden unbeabsichtigt eine Rekurrensparese (1,5%)		25
• benötigen Logopädie (4,5%)		74
• werden wegen Hypokalzämie erneut stationärer aufgenommen (4,1%)		67
• erleiden perioperative Blutungen (1,7%)		28
• sterben im Zusammenhang mit der OP (0,2%)		3

Abbildung 2: Schätzung von Nutzen und Schaden bei der Früherkennung von Schilddrüsenkarzinomen



5.2.1 Generelles Bevölkerungsscreening

A) Sonographie

Empfehlung in anderer Leitlinie

Die Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists zu Schilddrüsenknoten empfiehlt **kein generelles Bevölkerungsscreening** mittels Sonographie, aber benennt potentielle Risikogruppen, für die ein Screening gerechtfertigt sei (s. Kap. 4.2.2) [100].

Morbidität/Mortalität als Screening-Outcomes

Trotz eines Anstieges der Prävalenz von Schilddrüsenknoten und -karzinomen in den letzten Jahrzehnten konnte keine Evidenz gefunden werden, die belegt, dass ein Sonographie-Screening auf Schilddrüsenknoten oder -karzinomen zur Senkung der Morbidität und Mortalität beiträgt. Es existiert in vielen Ländern eine **Überdiagnostik** von Schilddrüsenknoten/-karzinomen, d.h. der Anstieg an Schilddrüsenknoten/-karzinomen in der Bevölkerung ist auf das häufigere Screening mittels Sonographie zurückzuführen, dass sich retrospektiv als unnötig herausstellte [36, 101, 102].

Das systematische Review von Lin et al. (2017) fand keine Evidenz, dass Bevölkerungsscreening oder zielgruppenspezifisches Screening auf Schilddrüsenkarzinome zu positiven Gesundheitsergebnissen, wie einer Senkung von Morbidität oder Mortalität, beim Patienten führen [103].

Mögliche Nebenwirkungen

Es liegt wenig Evidenz zu möglichen nachteiligen Auswirkungen eines unnötigen Screenings auf die Gesundheit der gescreeenten Personen vor. Screening auf Schilddrüsenknoten kann bei Detektion eines Knotens zu **psychischem Stress und Schlafstörungen** bei Betroffenen führen [104]. **Kosten-Nutzen-Analysen** von Screening auf Schilddrüsenkarzinomen ergaben, dass Nicht-Screening kosteneffizienter ist als Screening bzw. Screening zu teuren Kaskadeneffekten mit fehlendem Nutznachweis führen kann [105–107].

Die therapeutischen und diagnostischen Folgen von Screening-Maßnahmen (Feinnadelpunktion, Schilddrüsenoperation) sollten bei einer angedachten Sonographie der Schilddrüse mit dem tatsächlichen Nutzen der Detektion eines Schilddrüsenknotens ins Verhältnis gesetzt werden, um eine Überdiagnostik zu vermeiden.

Experten empfehlen kein Screening bei Menschen ohne Beschwerden, da die Folgebehandlungen, wie Feinnadelpunktion oder Schilddrüsenentfernung, für die Personen belastender sind als der tatsächliche Nutzen [108–110]. Dies betrifft folglich alle hausärztlichen Maßnahmen im Rahmen der Früherkennung von Schilddrüsenknoten (vgl. Abb. 3).

B) Palpation

Die Palpation stellt im Vergleich zur Sonographie ein weniger sensitives Screeningverfahren dar. Nur 5–24,9% der Knoten, die mittels Sonographie detektiert werden, wurden ebenfalls per Palpation entdeckt [111, 112]. Harte Knoten, die mittels Palpation entdeckt werden, können auf Malignität des Knotens hindeuten [111]. Die Studie von Somerville et al. (2002) deutet darauf hin, dass eine tastbare Schilddrüse (d.h. Vergrößerung und/oder Vorhandensein von Schilddrüsenknoten) ein signifikanter Prädiktor für Malignität (OR 4,1; KI [1,2–14]) ist [113]. Allerdings wird in der Studie nicht genannt, unter welchen Bedingungen die Schilddrüse tastbar ist (bspw. beim Schlucken). Die systematische Literaturrecherche konnte keine Evidenz aufzeigen, die nachweist, dass die Palpation als Screening-Maßnahme zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führt. Der Einsatz von Palpation im Rahmen der Früherkennung von Schilddrüsenknoten soll daher nicht erfolgen.



Nutzen / Schaden der Diagnostik

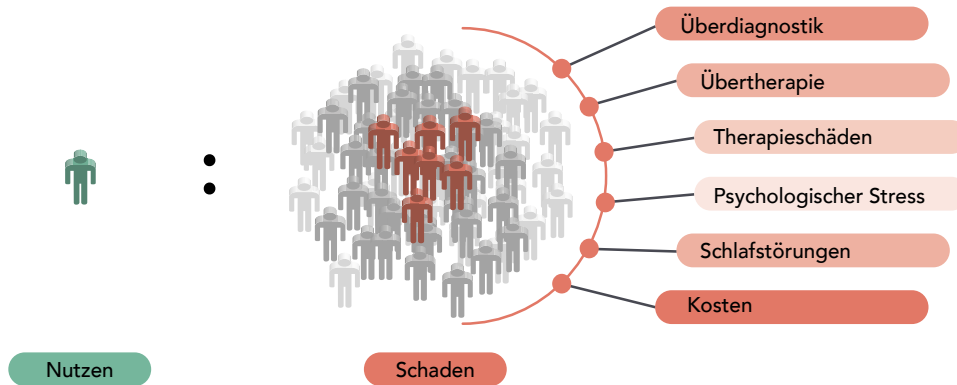


Abbildung 3: Nutzen-Schaden-Verhältnis eines Bevölkerungsscreenings auf Schilddrüsenknoten

Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Konsensstärke
Ein generelles Bevölkerungsscreening mittels Sonographie auf Schilddrüsenknoten soll nicht erfolgen.	B	1-3	100% (10/10)
Ein generelles Bevölkerungsscreening mittels Palpation auf Schilddrüsenknoten soll nicht erfolgen.	A	3-4	90% (9/10)
Ultraschall Literatur: [36, 100–110] Leitlinien: Gharib H et al. 2016. Originalarbeiten: Ahn et al. 2016. Vaccarella S et al. 2016. Park S et al. 2016. Lin JS et al. 2017. Li Ret al. 2021. Yang N et al. 2021. Hafner L et al. 2022. Hueber S et al. 2023. Li QL et al. 2017. Porz JK 2018. Bibbins-Domingo K et al. 2017. Palpation Literatur: [111–113] Originalarbeiten: Ulusoy B 2015. Gaowa SB et al. 2014, Somerville HM et al. 2002.			

5.2.2 Screening von Risikogruppen

Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Konsensstärke
Auf ein Screening auf Schilddrüsenknoten bei Risikogruppen kann verzichtet werden.	0	1-4	90% (9/10)
Literatur: [6, 100, 101, 113–119] Leitlinien: Gharib H et al. 2016 Originalarbeiten: Ahn HS et al. 2016. Somerville HM et al. 2002. Bhatti P et al. 2010. Feldkamp J et al. 2016. Haugen BR et al. 2016. Pasquali R et al. 2020. Silva de Morais N et al. 2019. Siqueira RA de et al. 2020. Veiga LH et al. 2012.			

In der Literatur wird auf Personengruppen hingewiesen, die ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome haben. Es konnte keine Evidenz ermittelt werden, die die Wirksamkeit eines Screenings von Risikogruppen nachweist. Die betrachteten Studien leiten aufgrund einer höheren Prävalenz von Schilddrüsenknoten und -karzinomen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe oder Registerdaten die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen für diese



Risikogruppe ab. Kausale Zusammenhänge wurden jedoch nicht belegt und patientenrelevante Outcomes, wie Mortalität wurden nicht untersucht.

Des Weiteren wird in der Literatur bei der Prävalenzberechnung meist nicht zwischen den verschiedenen Entitäten mit prognostisch deutlichen Unterschieden, also papillären (Mikro-) Karzinomen einerseits und follikulären, medullären oder anaplastischen Karzinomen andererseits unterschieden. Angesichts des geringen Krankheitswertes und der sehr hohen Prävalenz von papillärem Schilddrüsenkarzinomen, sollten Prävalenzstudien, die nicht nach Karzinomarten unterscheiden, vorsichtig interpretiert werden.

Zum Überblick über die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren dient Tabelle 4. Bei der Interpretation der Tabelle und der relativen Risiken im Allgemeinen ist zu beachten, dass das absolute Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom gering ist und damit auch eine hohe relative Risikoerhöhung gegebenenfalls nur in einem geringen absoluten Risiko resultiert.

- Beispiel: Bei einem Patienten mit bekannter Hashimoto-Thyreoiditis wurde ein Schilddrüsenknoten >1 cm detektiert. Weitere Risiken bestünden nicht. Geht man davon aus, dass 1,1% der Schilddrüsenknoten maligne sind (s. Kap. Epidemiologie) [16] und dass die OR bzgl. Malignität bei einer Hashimoto-Thyreoiditis bei 2,77 liegt [120], liegt das Risiko des Patienten einen malignen Schilddrüsenknoten zu haben (ohne Hinzunahme anderer Kriterien, inkl. Untersuchungsmodalität bei Erstdetektion) bei 3,05%.

Tabelle 4: Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinome

Risikofaktor	Berichtete Verhältnisse	Quelle
Positive Familienanamnese	OR 2,29; KI [1,45–3,64] (für alle Subtypen)	[121]
	SIR 3,21–6,24 (für papilläre Karzinome)	[122]
Bestrahlung im Kindesalter	OR 1,29; KI [1,02–1,64] (für alle Subtypen)	[121]
	RR (max.) bei 10 Gy 13,7; KI [8,0–24,0] (für alle Subtypen)	[119]
	nicht signifikant	[113]
Akromegalie	OR 7,9; KI [2,8–22] (für alle Subtypen)	[123]
Hashimoto Thyreoiditis	OR 2,77; KI [1,95–3,93] (nur papilläre Karzinome)	[120]
	OR 1,82; KI [1,66–1,99] bzw. RR 1,49; KI [1,42–1,57] (für alle Subtypen)	[124]
	OR 2,31; KI [1,85–2,89] (für alle Subtypen)	[125]
	OR 2,42; KI [1,93–3,04] (für papilläre Karzinome)	
	RR 1,6; KI [1,44–1,79] (für alle Subtypen)	[117]

Limitationen: In einigen Studien wird nicht zwischen papillären, follikulären, medullären und anaplastischen Karzinomen unterschieden. Auf Grund der Unterschiede in Prävalenz und Prognose ist dies jedoch klinisch sehr relevant. OR = Odds Ratio, SIR = Standardisierte Inzidenz Ratio, RR = Relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall



Empfehlungen in anderen Leitlinien

Die Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists zu Schilddrüsenknoten [100] benennt potentielle Risikofaktoren (bspw. Vorgeschichte einer Kopf-Hals-Bestrahlung, familiäre Vorgeschichte, männliches Geschlecht, Alter <14 oder >70) für die Entstehung von bösartigen Schilddrüsenerkrankungen. Die Leitlinie empfiehlt ein Screening für Personen, die diese Risikofaktoren aufweisen. Es werden allerdings keine Quellen angegeben, aus denen die Risikofaktoren abgeleitet wurden.

Andere gesichtete Leitlinien und auch die Klug-entscheiden-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin formulieren keine Empfehlungen für ein Screening von Risikogruppen (im Falle einer familiären Vorgeschichte [6]) bzw. positionieren sich gegen ein Screening von bestimmten Risikogruppen (Menschen über 60 Jahren [115], Adipositas [116]).

Geschlecht

Die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in Deutschland ist bei Frauen höher als bei Männern [126]. Für das Karzinomrisiko bei Patient*innen mit Schilddrüsenknoten sind die Studien widersprüchlich. Es liegen Studienergebnisse vor, die ein erhöhtes Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken bei Frauen postulieren [127] während andere Studienergebnisse ein erhöhtes Risiko bei Männern feststellen konnten [121, 125].

Auf Grund der konträren Evidenz wurde das Geschlecht nicht in die Tabelle 4 als relevanter Risikofaktor aufgenommen.

Alter

Die Evidenz zum potentiellen Risikofaktor Alter ist widersprüchlich. Apostolou et al. (2021) konnten zwar einen statistisch signifikanten, aber aus Sicht der Autorengruppe keinen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkarzinom im Allgemeinen bzw. papillärem Karzinom und Alter ermitteln (OR 1.00, KI [0,99–1,00]; $p=0.023$ bzw. OR 0.99, KI [0,99–0,99]; $p < 0.001$). Der gemessene Effekt zwischen papillären Karzinomen und Alter ist zu klein um eine abschließende Aussage treffen zu können. Andere Ergebnisse zeigen auf, dass es sich bei Personen >46 Jahre häufiger um benigne Knoten handelt [127]. Es gibt Hinweise, dass Schilddrüsenkarzinome, die vor dem 20. Lebensjahr oder nach dem 60. Lebensjahr erkannt werden, aggressiver sind [128]. Zudem wurde in einer Studie gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für relevantes Wachstum und/oder Lymphknotenmetastasierung eines papillären Mikrokarzinoms bei Patient*innen ≥ 60 Jahre am geringsten und < 40 Jahre am höchsten ist [129]. Eine Metaanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Alter <18 bzw. >65 Jahren und Schilddrüsenkarzinom [121]. Die Untersuchung von Ahn et al. (2016) weist darauf hin, dass Schilddrüsen Screening in keiner Altersgruppe und Geschlecht mit der Senkung der Mortalität assoziiert ist [101]. Auf Grund der konträren Evidenz wurde das Alter nicht in die Tabelle 4 als relevanter Risikofaktor aufgenommen.

Positive Familienanamnese

Die Diagnose Schilddrüsenkarzinom bei Verwandten ersten Grades kann ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome sein. Die Studie von Hemminki et al. (2005) legt dar, dass die standardisierte Inzidenz-Ratio (SIR) für das papilläre Schilddrüsenkarzinom bei 3,21 (95 %, KI [1,53–5,92]) liegt, wenn ein Elternteil an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt ist. Sollte ein Geschwisterteil erkrankt sein, liegt die SIR bei 6,24 (95%, KI [2,67–12,36]) [122]. Der Effekt ist hauptsächlich auf die Risikoerhöhung im Falle erkrankter weiblicher Familienmitglieder zurückzuführen. Keine Risikoerhöhung wurde gezeigt für die Entwicklung eines follikulären oder anaplastischen Karzinoms. Die Studie von Mossa et al. (2021) konnte keinen



Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms und einer entsprechenden positiven Familienanamnese feststellen [130].

Die Leitlinie der American Thyroid Association formuliert aufgrund unzureichender Evidenz keine Empfehlung zum Screening dieser Risikogruppe, weist jedoch darauf hin, dass im Kontext einer routinemäßigen Gesundheitsvorsorge eine **gezielte Halsuntersuchung** in dieser Personengruppe durchgeführt werden sollte [6]. Eine Leitlinie anderer Fachgesellschaften empfiehlt die Exploration der Patienten- und Familienanamnese hinsichtlich maligner, insbesondere thyreoidaler Entitäten [100].

Medizinische Strahlentherapie im Kindesalter

Die stattgehabte Bestrahlung des Körpers während einer Krebstherapie im Kindesalter erhöht das Relative Risiko (RR) an einem Schilddrüsenkarzinom in den Folgejahren zu erkranken. Das RR an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken ist mit der eingesetzten Strahlendosis assoziiert. Das RR für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms steigt signifikant von 1,2 bei >0 bis 5 Gy bis zur einer Dosis von 20 bis \leq 25 Gy auf rund 14 an und nimmt ab einer Dosis von 25 bis 30 Gy wieder stetig ab [113, 114, 119, 131]. Ebenso ist das RR an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken mit dem Alter der Patient*innen assoziiert, bei denen die Bestrahlung stattfand. Kinder, die im jüngeren Alter (<5 Jahre) einer Bestrahlung von 20 Gy ausgesetzt waren, wiesen ein höheres RR für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms von \approx 30 auf, während es bei den 5–9-jährigen mit $RR \approx 18$ und bei den ≥ 15 -jährigen mit $RR \approx 4$ etwas niedriger ist. Das relative Risiko nach einer Strahlentherapie im Kindesalter an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, sei für Frauen mit einem RR von 2,3 [1,6–3,4] mehr als doppelt so hoch wie für Männer [114]. In einer Metaanalyse über sieben Studien wurde die Bestrahlung im Hals- oder Kopfbereich ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms identifiziert (OR 1,29; KI [1,02; 1,64]) [121]. Die Studie von Somerville et al. (2002) konnten hingegen weder Alter, Strahlendosis, Geschlecht, Zeit seit der Bestrahlung, Alter bei Bestrahlung noch Knotentyp (single, multiple) als signifikanten Prädiktoren für Malignität eines Knotens ermitteln [113].

Es konnte keine Evidenz gefunden werden, die belegt, dass ein Screening bei dieser Gruppe zu einer Senkung der Mortalität und/oder Morbidität beiträgt.

Hashimoto-Thyreoiditis

Hashimoto-Thyreoiditis wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für Schilddrüsenkarzinome belegt [117, 120, 124, 125]. Menschen mit Schilddrüsenknoten und Hashimoto-Thyreoiditis, haben ein erhöhtes relatives Risiko ($RR = 1,6$; KI [1,44–1,79] $p < 0,01$) ein Schilddrüsenkarzinom zu haben im Vergleich zu Menschen ohne Hashimoto-Thyreoiditis. Allerdings ist die Aggressivität der Schilddrüsenkarzinome bei Menschen mit Hashimoto-Thyreoiditis nicht höher als bei den malignen Knoten von Menschen ohne Hashimoto-Thyreoiditis [117]. In der zitierten Studie wurde Aggressivität nicht genauer definiert.

Es konnte keine Evidenz gefunden werden, die belegt, dass ein Screening bei dieser Risikogruppe zu einer Senkung der Mortalität und/oder Morbidität beiträgt.

Subakute/Riesenzell-/granulomatöse Thyreoiditis/Thyreoiditis de Quervain

Es gibt Evidenz dafür, dass Schilddrüsenknoten, die während einer subakuten Thyreoiditis diagnostiziert werden, nach Abklingen der Entzündung ein höheres sonographisches Risikoprofil aufweisen. In einer Studie wurde bei insgesamt 3,3% der Patient*innen in Remission ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert [132]. Da die Studie keine Kontrollgruppe vorweist,



ist die Aussagekraft der Studie stark eingeschränkt. Eine klare Empfehlung lässt sich daher aus dieser Studie nicht ableiten.

Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2A und 2B

Die sehr seltene autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2A und 2B werden durch das Auftreten von medullärem Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus gekennzeichnet. Fast alle betroffenen Patient*innen entwickeln ein medulläres Schilddrüsenkarzinom [133–135]. Daher ist aktuell die prophylaktische Thyreoidektomie bei den betroffenen Patient*innen etabliert. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patient*innen mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom an einer MEN Typ 2 erkrankt sind, beträgt etwa 25% [136]. Patient*innen mit MEN werden spezialfachärztlich versorgt.

Akromegalie

Die Metaanalyse von Wolinski et al. (2014) zeigte eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenknoten sowie -karzinomen in Patienten mit Akromegalie gegenüber Patient*innen ohne diese Erkrankung (OR 7,9 [2,8; 22]). Die Prävalenz eines Schilddrüsenkarzinoms lag bei Patient*innen mit Akromegalie bei 4,3% (3,0–6,2%) [123].



6 Diagnostik und Monitoring bei bekanntem Schilddrüsenknoten

Ziel der initialen diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenknoten ist es, unter den Patient*innen, bei denen anlassbezogen oder zufällig Schilddrüsenknoten entdeckt wurden, diejenigen herauszufiltern, die einen größeren Nutzen als Schaden von einer weiteren Abklärung/Therapie dieser Knoten haben und anders herum.

Dem potentiellen Nutzen der Symptomreduktion, der Reduktion der Schilddrüsen-bezogenen Mortalität sowie der Steigerung der Lebensqualität steht der potentielle Schaden gegenüber: u.a. diagnostische Kaskaden und wiederholte Kontrollen, invasive Diagnostik und inadäquate Therapien mit Komplikationsrisiken.

Aufgrund der hohen Prävalenz von benignen asymptomatischen Schilddrüsenknoten und der geringen Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen (vor allem vom nicht-papillären Typ) übersteigt - insbesondere im hausärztlichen Bereich - in der Regel der Schaden den Nutzen einer weiterführenden diagnostischen Abklärung von während einem Screening oder inzidentell gefundenen Schilddrüsenveränderungen.

Die Unterscheidung nach histologischem Subtyp des Schilddrüsenkarzinoms ist aufgrund der Unterschiede in der Prognose wichtig (vgl. Kap. 4.2). Was für die meisten Krebsformen gilt – Krebs ist nicht gleich Krebs – gilt für das Schilddrüsenkarzinom insbesondere. Angesichts des sehr hohen Anteils des papillären Subtyps an allen Schilddrüsenkarzinomen sowie dessen sehr hoher Überlebensrate ist es irreführend, einfach von malignen Schilddrüsenknoten zu sprechen und damit alle Schilddrüsenkarzinomformen gleichzusetzen. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom weist eine sehr hohe 10-Jahres-Überlebensrate von 80–90% auf; das papilläre Mikrokarzinom sowie das vollständig gekapselte, follikulär gebaute papilläre Schilddrüsenkarzinom (heute: NIFTP) erreichen sogar eine Langzeitüberlebensrate von praktisch 100% [41] (vgl. Kap. 4.2). Die Diskrepanz zwischen der gesamten Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen und den tatsächlich vorkommenden Schilddrüsenkarzinomen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen gefährlichen Verlauf bleibt aber trotzdem erheblich. Das Ziel der initialen Diagnostik ist es, Patient*innen herauszufiltern, die ein Schilddrüsenkarzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen gefährlichen Verlauf (vgl. Kap. 4.1) haben. Nur bei diesen Patient*innen kann davon ausgegangen werden, dass der Nutzen einer Diagnostik den unbeabsichtigten Schaden therapeutischer Maßnahmen überwiegt [137].

6.1 Anamnese

Neben dem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom können auch lokale **Symptome eines Schilddrüsenknotens oder ein autonomes Adenom** eine Indikation für eine weitere Diagnostik von Schilddrüsenknoten darstellen (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5: Mögliche Symptome eines Schilddrüsenkarzinoms und einer Hyperthyreose (autonomes Adenom)



Schilddrüsenkarzinom

Dyspnoe und inspiratorischer Stridor durch Kompression der Trachea	[138, 139]
Dysphagie durch Kompression oder Invasion des Ösophagus	
Heiserkeit durch Rekurrensparese	[140, 141]
Spontan oder auf druck-schmerzhafte Schilddrüse (insb. bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom)	[139, 142, 143]
Schnelles Knotenwachstum	[144]
Systemische Symptomatik wie Gewichtsverlust, Anorexie oder Kurzatmigkeit durch systemische Auswirkungen des Primarius oder durch Metastasen	[139]

Autonomes Adenom

Wärmeintoleranz, erhöhte Schweißneigung	[144, 145]
Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern,	
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche	
Nervosität, Irritabilität, Affektlabilität, Schlafstörungen, Tremor	
Gewichtsverlust trotz gesteigerten Appetits, Alkoholintoleranz	
Gesteigerte Stuhlfrequenz (keine Diarrhö), häufiger Harndrang	
Oligomenorrhö oder Amenorrhö, Erektile Dysfunktion oder Gynäkomastie bei Männern	

Anmerkung: Liste umfasst häufig benannte Symptome in der Literatur, kein Anspruch auf Vollständigkeit

6.1.1 Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinom

Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad B	Evidenzgrad 1-3	Konsensstärke 100% (10/10)
<p>Folgende anamnestische Faktoren sollten in die Abschätzung des Malignitätsrisikos bei Personen mit Schilddrüsenknoten einbezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms oder hereditärer Tumorsyndrome bei erstgradigen Verwandten • Stattgehabte Bestrahlung am Hals und im halsnahen Bereich 			
<p>Literatur: [113, 119, 121, 122, 125] Originalarbeiten: Apostolou, K et al. 2021. Campanella, P et al. 2014. Hemminki et al. 2005, Somerville, HM et al. 2002. Veiga, LH et al. 2012.</p>			



Anamnestische Risikofaktoren können die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenknotens beeinflussen (Tab. 4).

Tabelle 4 Risikofaktoren für Schilddrüsenkarzinome

Risikofaktor	Berichtete Verhältnisse	Quelle
Positive Familienanamnese	OR 2,29; KI [1,45–3,64] (für alle Subtypen)	[121]
	SIR 3,21–6,24 (für papilläre Karzinome)	[122]
Bestrahlung im Kindesalter	OR 1,29; KI [1,02–1,64] (für alle Subtypen)	[121]
	RR (max.) bei 10 Gy 13,7; KI [8,0–24,0] (für alle Subtypen)	[119]
	nicht signifikant	[113]
Akromegalie	OR 7,9; KI [2,8–22] (für alle Subtypen)	[123]
Hashimoto-Thyreoiditis	OR 2,77; KI [1,95–3,93] (nur papilläre Karzinome)	[120]
	OR 1,82; KI [1,66–1,99] bzw. RR 1,49; KI [1,42–1,57] (für alle Subtypen)	[124]
	OR 2,31; KI [1,85–2,89] (für alle Subtypen) OR 2,42; KI [1,93–3,04] (für papilläre Karzinome)	[125]
	RR 1,6; KI [1,44–1,79] (für alle Subtypen)	[117]

Limitationen: In einigen Studien wird nicht zwischen papillären, follikulären, medullären und anaplastischen Karzinomen unterschieden. Auf Grund der Unterschiede in Prävalenz und Prognose ist dies jedoch klinisch sehr relevant.
OR = Odds Ratio, SIR = Standardisierte Inzidenz Ratio, RR = Relatives Risiko

Es liegen zwar Hinweise für ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei Menschen mit Akromegalie vor (vgl. Tab. 6) [123]. Aufgrund der sehr geringen Prävalenz der Akromegalie in der Allgemeinbevölkerung, der Anbindung an Spezialambulanzen sowie des unklaren kausalen Zusammenhangs zwischen Akromegalie und Schilddrüsenkarzinomen wurde diesbezüglich keine Empfehlung für den hausärztlichen Bereich abgeleitet.

Das Vorliegen einer Thyreoiditis, insbesondere einer Hashimoto-Thyreoiditis, konnte ebenfalls in Studien als potentieller Risikofaktor für Schilddrüsenkarzinome identifiziert werden. Die in Tabelle 6 berichteten Verhältniszahlen sind jedoch hauptsächlich auf das papilläre (und sekundär das follikuläre) Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen, da dieses in den Studien – wie auch in der Versorgungsrealität – den vorherrschenden Subtyp darstellt [117, 120, 124, 125]. Aufgrund der hohen Prävalenz der Hashimoto-Thyreoiditis (ca. 8% der erwachsenen Bevölkerung in europäischen Ländern [146]) und der sehr niedrigen Inzidenz von gefährlichen malignen Karzinomen (vgl. Abb. 2) ist die Hashimoto-Thyreoiditis nicht als Risikofaktor für prognostisch relevante Schilddrüsenkarzinome zu bewerten.



6.1.2 Diagnostischer Umgang mit Inzidentalomen

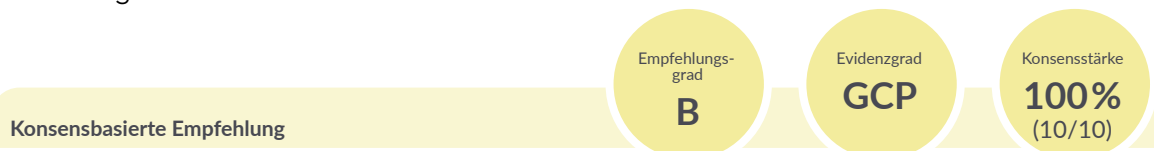
Eine Begründung zur ersten Abklärung eines Schilddrüsenknotens kann beispielsweise ein neu aufgetretener palpabler Tumor am Hals sein. Eine weitere mögliche Indikation einer diagnostischen Abklärung stellen Inzidentalome dar [147]. Einige Studien (mit unterschiedlichen Studiendesigns und Bildgebungsmethoden) untersuchten, ob sich Inzidentalome hinsichtlich des Malignitätsrisikos von Nicht-Inzidentalomen unterscheiden. Als Outcomes wurden die generellen Malignitätsraten ohne die notwendige Differenzierung zwischen papillären und nicht-papillären Karzinomen beschrieben. Aussagen über Mortalität oder Lebensqualität über einen längeren Zeitraum hinweg können auf dieser Basis nicht getroffen werden [148–153].

Bei der Patientenberatung ist zu adressieren, dass es sich in der überwiegenden Mehrheit der Karzinome um den papillären Subtyp mit vergleichsweise guter Prognose handelt. In die Entscheidung für oder gegen eine weitere diagnostische Abklärung von Inzidentalomen der Schilddrüse sind Patientenwunsch, Alter, klinischer Kontext und therapeutische Konsequenz miteinzubeziehen.

Bei der Planung des diagnostischen Vorgehens nimmt der Patientenwunsch eine zentrale Position ein. Nach den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin ist es ärztliche Aufgabe, Patienten über realistische Abschätzungen der möglichen Folgen einer Entscheidung für oder gegen eine diagnostische Maßnahme aufzuklären, um diesen eine mündige Entscheidung zu ermöglichen. Diagnostik ohne (therapeutische) Konsequenzen ist aus medizinischen Gründen wie auch im Hinblick auf Nachhaltigkeitsaspekte zu vermeiden.

6.2 Klinische Untersuchung

Es gibt Beratungsanlässe und klinische Situationen, die eine klinische Untersuchung der Schilddrüse begründen.



Eine **anlassbezogene Inspektion und Palpation** der Schilddrüse und des Halses sollen erfolgen bei:

- Symptomen ohne anderes Korrelat: Schilddrüsenvergrößerung, unklare Heiserkeit > 2 Wochen, auffällige Halslymphknoten, Dysphagie, Dyspnoe, Schmerzen im Schilddrüsenbereich und/oder
- Klinischem Verdacht auf: (dekompensierte) Schilddrüsenautonomie, Malignom

Inspektion und Palpation

Die Schilddrüse ist im physiologischen Zustand nicht sichtbar und nicht tastbar [154]. Bei Reklination des Halses und von der Seite kann eine Vergrößerung bzw. ein Knoten besser erkennbar sein [155]. Tastbar können eine Vergrößerung, Knoten oder eine Veränderung der Konsistenz sein. Eine Druckschmerzhaftigkeit kann auf eine entzündliche Veränderung hinweisen. Bei der Palpation können auch Lymphknoten und eine seitliche Abweichung der Trachea auffallen [156].



Direkt vor dem Ligamentum cricothyroideum liegt der delphische Lymphknoten, der den thyreoidalen Raum drainiert und daher eine diagnostische Relevanz innehaben soll. In einer Studie präsentierte aber keiner von 227 Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom präoperativ eine klinische Auffälligkeit des delphischen Lymphknotens [157], sodass diesem Befund keine Vorhersagekraft zugesprochen werden kann.

6.3 Laboruntersuchungen

Neben der Inspektion und Palpation steht die Laboruntersuchung am Beginn der diagnostischen Abklärung eines Schilddrüsenknotens.

a) TSH

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(10/10)

Bei Detektion eines symptomatischen Schilddrüsenknotens soll initial ausschließlich eine Bestimmung des TSH-Wertes erfolgen.

Die Studien zum Zusammenhang zwischen TSH-Wert und Malignität eines Schilddrüsenknotens zeigen eher durchschnittlich höhere TSH-Werte bei Schilddrüsenkarzinomen [125, 127, 130, 158–160] (vgl. Tab. 6). Ein geeigneter Schwellenwert mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität zur Dignitätsbeurteilung konnte aber nicht gefunden werden [160]. **Der TSH-Wert eignet sich daher nicht zur Dignitätsbewertung eines Schilddrüsenknotens.** Bei der differentialdiagnostischen Abklärung eines Schilddrüsenknotens ist eine Bestimmung des TSH-Wertes v.a. zum Ausschluss eines dekompensierten autonomen Adenoms nützlich.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen TSH-Wert und Malignitätswahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenknotens (papillär und nicht-papillär)

Risikofaktor	Berichtete Verhältnisse	Quelle
TSH	Kein Zusammenhang: nicht statistisch signifikant	[130, 158]
	Niedriger Wert: OR 0,68; KI [0,59–0,80]	[125]
	Hoher Wert: OR 1,12; KI [1,03–1,22]	[159]
	Hoher Wert: Verhältnis der Mittelwerte: 1,44; KI [1,32–1,56] ROM 1,27; KI [1,17–1,38] papilläres SD-Ca ROM 0,99; KI [0,73–1,34] follikuläres SD-Ca	[160]
	Mittelwert (Standardabweichung): benigne 2,6 (1,5) vs. maligne 3,2 (2)	[127]

Limitationen: Einschränkend ist zu beachten ist, dass in einigen Studien nicht zwischen papillären, follikulären, medullären und anaplastischen Karzinomen unterschieden wird. Auf Grund der Unterschiede in Prävalenz und Prognose ist dies jedoch klinisch sehr relevant.

OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, ROM = Malignitätsrisiko



b) Weitere Laboruntersuchungen

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
2

Konsensstärke
100%
(10/10)

Evidenzbasierte Empfehlung

Bei TSH-Wert im altersspezifischen Referenzbereich soll keine weitere Bestimmung von Funktionsparametern (z. B. fT3, fT4, Thyreoperoxidase-Antikörper, Thyreoglobulin oder Thyreoglobulin-Antikörper) erfolgen.

Literatur: [125, 161]

Originalarbeiten: Apostolou, K et al. 2021. Trimboli, P et al. 2015.

c) Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK)

TPO-AK sind bei 7–14% der allgemeinen Bevölkerung nachweisbar, u.a. gehäuft bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Rheumatoidarthritis, Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ I [162, 163]. Die „NICE Guideline: Thyroid cancer: assessment and management“ spricht sich konsensbasiert aber ohne Evidenzgrundlage dafür aus, dass die Bestimmung der TPO-AK in Betracht gezogen werden kann, wenn ein uneindeutiger zytopathologischer Befund abgeklärt werden soll [164].

Apostolou et al. (2021) gelang in einer monozentrischen Studie kein Nachweis einer diagnostischen Wertigkeit von TPO-AK zur Differenzierung zwischen benigner und maligner Schilddrüsenerkrankung [125]. Die Ergebnisse der Studie sind vor dem Hintergrund, dass es sich um eine monozentrische Studie mit Patient*innen mit Operation und BETHESDA-II-Befund handelt, kritisch zu interpretieren.

d) Thyreoglobulin (Tg) und Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK)

Die systematische Literaturrecherche erbrachte zwei Studien zur Frage nach der Bestimmung von Tg und Tg-AK in der Abklärung von Schilddrüsenknoten. Im systematischen Review von Trimboli et al. (2015) wurde gezeigt, dass ein erhöhter präoperativer Tg-Wert einen unabhängigen Malignitätsprädiktor darstellt. Sowohl Sensitivität wie auch Spezifität präsentierten aber eine geringe bzw. sehr variable und damit wenig verlässliche diagnostische Güte (Sensitivität 21–75%, Spezifität 49–95%) [161]. In einer monozentrischen Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Tg und Tg-AK bei Patient*innen mit benigner multinodulärer Schilddrüse im Vergleich zu Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.

e) Calcitonin

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
2

Konsensstärke
100%
(10/10)

Evidenzbasierte Empfehlung

Die Bestimmung des Calcitonin-Wertes soll nicht als Routineparameter der Dignitätsbewertung genutzt werden.

Literatur: [165]

Originalarbeiten: Verbeek HHG et al. 2020.



Besteht ein Malignitätsverdacht, der eine Bestimmung des Calcitonin-Wertes indiziert, sollten Patient*innen direkt zur weiteren Abklärung eine Überweisung zu spezialisierten Fachärzt*innen angeboten werden.

Calcitonin ist ein sensitiver und spezifischer Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Während ein auffälliger Calcitonin-Wert zu einer frühen Detektion eines medullären Schilddrüsenkarzinoms führen kann, kann dieser jedoch auch bei Patient*innen ohne medulläres Schilddrüsenkarzinom vorliegen und unnötige Beunruhigung sowie unnötige weitere Diagnostik nach sich ziehen. Die Bestimmung des Calcitoninwertes eignet sich vor diesem Hintergrund nicht zur Routinediagnostik.

In einer methodisch limitierten Metaanalyse von Verbeek et al. (2020) wurden 16 Studien eingeschlossen, um die diagnostische Genauigkeit von Calcitonin zur Detektion von medullärem Schilddrüsenkarzinom bei Patient*innen mit Schilddrüsenknoten zu untersuchen [165]. Trotz hoher Spezifität und Sensitivität wertete das Autorenteam das Ergebnis kritisch, da aufgrund der niedrigen Prävalenz des medullären Schilddrüsenkarzinoms (in den eingeschlossenen Studien bei 0,23%) der positiv prädiktive Wert sehr klein ausfällt (7,7%). Das bedeutet: Von 100 Patient*innen mit erhöhtem Calcitoninwert hätten lediglich knapp acht tatsächlich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Hinzu kommen die präanalytischen Anforderungen der Bestimmung des Calcitonin-Parameters. Aufgrund seiner Struktur als Peptidhormon weist Calcitonin eine ausgeprägte Instabilität auf, so dass es im Blutserum bereits 2 bis 3 Stunden nach Abnahme absinkt und bei Zwischenlagerung im Kühlschrank bei 4 bis 8°C lediglich höchstens 6 Stunden stabil bleibt [139, 166]. Die präanalytischen Anforderungen an eine valide Bestimmung des Calcitoninwertes sind daher vor dem Hintergrund der dezentralen Sammlung der Blutproben durch niedergelassene Labore für Hausarztpraxen im Regelfall nicht verlässlich erfüllbar.

Vom Autorenteam der Leitlinie „Thyroid cancer: assessment and management“ des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [164] wurden keine relevanten Studien zur Fragestellung, ob Patient*innen mit Calcitonin-Test einen relevanten Vorteil gegenüber Patient*innen ohne Test haben, identifiziert. Eine Bestimmung des Calcitonin-Wertes als Routineparameter wird daher in der NICE-Leitlinie nicht empfohlen.

Die Bestimmung des Calcitoninwertes ist in der Hausarztpraxis verzichtbar, da bei einem begründeten Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom unabhängig von diesem Wert eine Überweisung in die spezialisierte fachärztliche Versorgung (mit dort ggf. inkludierter Bestimmung von Calcitonin) anzubieten ist.

f) Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CEA und medullärem Schilddrüsenkarzinom [167]. Zur Fragestellung, ob CEA bei der Abklärung von Schilddrüsenknoten bestimmt werden soll, wurden keine relevanten Studien gefunden. Sowohl in der NICE Guideline „Thyroid cancer: assessment and management“, der ATA 2015, der AACE 2016 als auch in der Schilddrüsenkarzinomleitlinie wird hierzu keine Stellung genommen [6, 100, 168].

g) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

Als weiterer „Tumormarker“ wird IGF-1 diskutiert. Aufgrund der geringen methodischen Qualität der entsprechenden Studien können auf Basis der Evidenzgrundlage aber keine Empfehlungen getroffen werden [169].



6.4 Sonographische Untersuchung

Konsensbasierte Statement

Vermeidung unnötiger Sonographien

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(9/9)

In nahezu allen Fällen erfahren die Patienten keinen bis wenig Nutzen durch die Diagnose des Schilddrüsenknotens. Bei Detektion (im Rahmen einer Zufallsdiagnose oder als Ergebnis eines Screenings) eines asymptomatischen Schilddrüsenknotens, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen gutartigen Knoten handelt, um ein Vielfaches höher, als dafür, dass ein Schilddrüsenkarzinom vorliegt. Die Detektion eines Knotens zieht dennoch oft Konsequenzen wie wiederholte Kontrollen, Feinnadelpunktionen, psychische Belastung der Patienten oder operativen Maßnahmen nach sich, um die Dignität des Knotens mit größter Sicherheit zu bestimmen. Der Schaden überwiegt den Nutzen – man spricht auch von Überdiagnosen. Ziel ist es daher, unnötige Sonographien zu vermeiden!

Die Sonographie ist für die hausärztliche Diagnostik von Schilddrüsenknoten eine nicht-invasive, schnelle und kostengünstige Untersuchung.

Im hausärztlichen Setting ist die Detektion eines gutartigen Schilddrüsenknotens um ein Vielfaches wahrscheinlicher als die eines Schilddrüsenkarzinoms. Bei den meisten bestätigten Schilddrüsenkarzinomen handelt es sich um papilläre Subtypen (Frauen: 69% /Männer: 59%) mit in der Regel sehr guten Prognosen [40, 170]. In nahezu allen Fällen erfahren die Patient*innen keinen bis wenig Nutzen durch das Wissen um einen asymptomatischen Schilddrüsenknoten [36, 101, 102]. Bei der Indikationsstellung ist eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung notwendig, da die Durchführung einer Sonographie immer auch die Wahrscheinlichkeit abnormer, aber klinisch letztlich irrelevanter Befunde erhöht. Dies ist in der Beratung zum weiteren Vorgehen gemeinsam mit den Patient*innen zu thematisieren, um unnötige Sonographien der Schilddrüse zu vermeiden.

6.4.1 Indikation zur Sonographie

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad

A

Qualität der Evidenz

GRADE:
moderat

Konsensstärke

100%
(9/9)

Wenn **kein** anamnestischer oder klinischer Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom oder einen symptomverursachenden Schilddrüsenknoten vorliegt, soll auf eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse verzichtet werden.

Literatur: [171]

Leitlinien (Adaptation), modifiziert: Umkehrformulierung und symptomatischer Knoten ergänzt NICE guideline NG230, 2022. [A] Evidence reviews for ultrasound accuracy and threshold of nodule size and classification: basierend auf nicht publizierter Metaanalyse und systematischem Review [171]



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AQualität der
Evidenz
GRADE:
moderatKonsensstärke
100%
(9/9)

Bei **anamnestischem oder klinischem Verdacht** auf ein Schilddrüsenkarzinom oder bei Vorliegen eines symptomverursachenden Schilddrüsenknoten (**Autonomie, Kompression**) soll eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse erfolgen.

Literatur: [171]

Leitlinien (Adaptation), NICE guideline NG230, 2022. [A] Evidence reviews for ultrasound accuracy and threshold of nodule size and classification: basierend auf nicht publizierter Metaanalyse und systematischem Review [171]

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCPKonsensstärke
100%
(9/9)

Vor einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse soll deren möglicher Nutzen und Schaden gemeinsam mit dem/der Patient*in abgewogen werden.

Symptome (ohne anderweitige somatische Korrelate), die auf Kompressionsproblematik oder ein Schilddrüsenkarzinom hinweisen (Tab. 5), rechtfertigen eine Sonographie im Einzelfall. Eine Sonographie der Schilddrüse ist nur bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Kompression umgebender Strukturen oder ein Schilddrüsenkarzinom sinnvoll. Wenn eine Sonographie erfolgt, ist die Beurteilung nach einem Klassifikationssystem nützlich (Tab. 8), um eine Vergleichbarkeit zu schaffen und systematisch das weitere Vorgehen zu bestimmen und mit den Patient*innen zu besprechen.

6.4.2 Sonographische Verfahren

Für die hausärztliche Versorgung ist die konventionelle B-Mode-Sonographie etabliert. Es gibt weitere sonographische Verfahren, die im fachspezialistischen Setting zur Anwendung kommen und nachfolgend kurz beschrieben werden.

Konventionelle B-Mode-Sonographie

Für die konventionelle Sonographie berichten Shi et al. 2022 für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten durchschnittliche Sensitivitäten in Höhe von 0,84 [95% KI (0,76–0,91)] und Spezifitäten in Höhe von 0,89 [95% KI (0,81–0,97)] im Rahmen ihrer Metaanalyse, wobei die Studienergebnisse heterogen waren [172].

Neben methodischen Limitierungen (zu kleine Stichprobengrößen) lässt sich die Heterogenität auch durch Interobserverreliabilitäten (Grad der Übereinstimmung mehrerer Untersucher) erklären. Koh et al. 2017 berichten in ihrer Studie in Abhängigkeit von 3 verschiedenen Klassifikationssystemen (TIRADS, 2015 ATA, KIM criteria) durchschnittliche moderate Interobserverreliabilitäten (Cohens Kappa skaliert zwischen < 0 (=mangelhaft) und 1 (=perfekt)) zwischen 0,434 (SE: 0,023) und 0,503 (SE: 0,022). Die Erfahrungen der untersuchenden Radiolog*innen spielten dabei keine entscheidende Rolle: zwar waren die Interobserverreliabilitäten teilweise signifikant verschieden, bewegten sich aber alle im moderaten Interpretationsbereich [173]. Es gibt Hinweise, dass es Variabilität der sonographischen Messergebnisse bei Wiederholungsmessungen durch die gleichen Untersucher*innen (Intraobservervariabilität) gibt. Diese Variabilität ist jedoch geringer als zwischen verschiedenen Untersucher*innen [174–176].

In der NICE Guideline „Thyroid cancer: assessment and management“ wurden 131 Studien systematisch identifiziert und metaanalytisch zusammengefasst [171]. Diese Studien liegen zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit der konventionellen Sonographie zur Identi-



fikation von malignen Schilddrüsenknoten zugrunde [168]. Die meisten Studien unterscheiden nicht nach histologischem Subtyp und weisen teilweise methodische Mängel auf. Die Aussagen dieser Analysen beziehen sich auf die Malignität insgesamt, die vom papillären Subtyp dominiert wird. Beim vorrangigen Ziel der Identifikation der Schilddrüsenkarzinome mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen gefährlichen Verlauf ist daher die Aussagekraft dieser Metaanalyse limitiert.

6.4.3 Sonographische Beurteilungskriterien

Zur sonographischen Beurteilung von Schilddrüsenknoten werden verschiedene Kriterien benannt [171]:

a) Knotengröße

Einzelne Studien zeigen, dass die Größe eines Knotens Beschwerden Bund/oder kosmetische Folgen beeinflussen kann [177, 178]. Eng et al. (2014) lieferten Hinweise, dass Patient*innen mit einer durchschnittlichen Knotengröße von 3,8cm [KI 3,3–4,3] signifikant häufiger Symptome (Dysphagie, Dyspnoe, Erstickungsgefühl und/oder Völlegefühl im Hals) berichteten als Patient*innen mit einer durchschnittlichen Knotengröße von 2,2cm [KI: 1,9–2,6] ($p < 0.0001$) [178]. Es existieren vereinzelte Studien zum Zusammenhang zwischen der Knotengröße und dem Risiko für autonome Adenome. Shrestha et al. (2019) konnten anhand einer retrospektiven chirurgischen Untersuchung von 490 konsekutiven Thyreoidektomien zeigen, dass Adenome in der Gruppe der Personen mit Knotengröße ≥ 4 cm häufiger gefunden wurden als in der Gruppe mit Knoten < 4 cm (30% vs. 14%) [179].

Der Zusammenhang zwischen Knotengröße und **Malignitätsrisiko** ist aufgrund der heterogenen Evidenzlage nicht eindeutig geklärt (Tab. 7).

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Knoteneigenschaften und Malignitätsrisiko eines Schilddrüsenknotens

Risikofaktor	Berichtete Verhältnisse	Quelle
Knotengröße	größere Knoten (3,5 cm \pm 1,68 cm SD) vs. kleinere Knoten (3,24 cm \pm 1,59 cm SD): OR 0,99; KI [0,98–1,00]	[125]
	>4cm: OR 1,63; KI [1,04–2,55]	[121]
	>4cm: OR 0,87; KI [0,62–1,22]	[180]
	>4cm: OR 2,10; KI [1,26–3,50] <4cm: OR 0,48; KI [0,29–0,79]	[181]
	harte Konsistenz in Verbindung mit Größe <3cm: OR 3,51; KI [1,84–6,70] nur Größe <3cm: n.s.	[182]
Knoten-wachstum	OR 0,58; KI [0,26–1,30] OR 2,20; KI [0,26–18,00]	[183]
	OR 1,43; KI [1,09–1,88]	[121]
Singulärer Knoten	nicht signifikant	[130]



Limitationen: Einschränkend ist zu beachten ist, dass in den meisten Studien nicht zwischen papillären, follikulären, medullären und anaplastischen Karzinomen unterschieden wird. Auf Grund der Unterschiede in Prävalenz und Prognose ist dies jedoch klinisch sehr relevant.
OR = Odds Ratio, SD = Standardabweichung

Einzelne Studien ergaben Hinweise darauf, dass größere Knoten mit einem höheren Malignitätsrisiko verbunden sind. Knoten ≥ 4 cm weisen demnach ein erhöhtes Risiko auf (OR 1,63; KI [1,04–2,55] [121] und OR 2,10; KI [1,26–3,50] während Knoten < 4 cm ein geringeres Malignitätsrisiko haben (OR 0,48; KI [0,29–0,79] [181]). In einer prospektiven Beobachtungsstudie erwiesen sich 22% der Knoten ≥ 4 cm als maligne, selbst bei unauffälligem Ultraschallbefund lag die Malignitätsrate bei 20% [184].

Apostolou et al. (2021) konnten mit einem OR von 0,99 (KI [0,98–1,00]) keinen klinisch relevanten Unterschied im Malignitätsrisiko zwischen größeren und kleineren Knoten bestätigen [125]. Eine Beobachtungsstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen u.a. der Knotengröße, des FNP-Befundes (bei Knoten mit Indikation zur operativen Therapie) und dem postoperativen histopathologischen Befund [182]. Es zeigte sich, dass tastbare Schilddrüsenknoten ≥ 3 cm mit benignem FNP-Befund auch mit einem benignen histopathologischen Befund assoziiert waren (im Vergleich zu Knoten < 3 cm) (OR 0,37; KI [0,18–0,78]). Kleinere Knoten (< 3 cm) waren nur bei harter Konsistenz und unklarem FNP-Befund mit Malignität assoziiert (OR 3,51; KI [1,84–6,70]). Allein die kleinere Knotengröße hatte keine diagnostische Aussagekraft [182]. Auf Basis der von Shin et al. (2015) dargestellten Evidenzlage kann keine Aussage bzgl. des Malignitätsrisikos größerer Knoten getroffen werden [185]. Cipriani et al. identifizierten in ihrer Metaanalyse keine signifikante Assoziation zwischen Malignitätsrisiko und Knotengröße (Schwellenwert 4cm) (OR 0,87; KI [0,62–1,22]) [180].

Auf dieser Evidenzgrundlage kann keine verlässliche Aussage und damit keine Empfehlung über den Zusammenhang zwischen Knotengröße und Malignitätsrisiko getroffen werden.

b) Knotenwachstum

Evidenzbasiertes Statement

Knotenwachstum

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Das Knotenwachstum eignet sich nicht als Merkmal zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten.

Literatur: [183, 186]

Originalarbeiten: Singh Opsina N et al. 2016. Falch C et al. 2015.

Knotenwachstum lässt sich als differentialdiagnostisches Merkmal von Schilddrüsenknoten lediglich im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen bestimmen. In einer Metaanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Knotenwachstum und Malignitätsrisiko identifiziert werden (s. Tab. 5) [183]. Falch et al. (2015) untersuchten im Rahmen einer monozentrischen Studie, inwiefern das rasche Wachstum (Volumenzunahme $> 49\%$ in 6–24 Monaten) bei Schilddrüsenknoten, die später operativ entfernt wurden, ein Malignitätsrisiko darstellte und wiesen keinen Zusammenhang zwischen Knotenwachstum und Malignitätsrisiko nach [186].



Das Knotenwachstum ist als Kriterium nicht zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten geeignet. Eine generelle Kontrollsonographie zum Monitoring eines potentiellen Größenwachstum ist daher nicht notwendig bzw. auch nicht aussagekräftig für die Einschätzung eines Malignitätsrisikos von Schilddrüsenknoten.

c) Singuläre versus multiple Schilddrüsenknoten

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Anzahl der Schilddrüsenknoten und Malignitätsrisiko ist heterogen. Eine Metaanalyse von Brito et al. (2013) zeigte über alle Studien eine etwas niedrigere Prävalenz von Schilddrüsenkarzinomen bei multinodulärer Schilddrüse im Vergleich zu singulärem Schilddrüsenknoten (OR: 0,8 CI: 0,67-0,96) [187]. Allerdings waren die Studien von geringer Qualität und es gab auch Studien, in denen kein Zusammenhang belegt wurde. Campanella et al. (2014) zeigten in ihrer Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines singulären Knotens und der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Malignität für papilläre oder follikuläre Karzinome (OR 1,43 [1,09; 1,88]) [121]. Auch hier war die Studienqualität heterogen, es konnte nur eine Analyse über aggregierte Daten erfolgen. Eine monozentrische Beobachtungsstudie von Moosa et al. (2021) an 87 Patient*innen mit Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom zeigte keine signifikante Assoziation zwischen Malignität und dem Ultraschallkriterium singulärer Knoten versus multinoduläre/diffuse Struma [130].

6.4.4 Sonographie-Klassifikationssysteme für die Bewertung des Malignitätsrisikos

Folgende sonographische Kriterien sind für die Einschätzung des Malignitätsrisikos bei Schilddrüsenknoten zu bewerten [6, 172, 188–194]:

- Solidität
- Hypoechogenität
- Mikrolobulierung
- irreguläre Begrenzung
- Mikrokalzifikationen
- Tiefer-als-Breit-Form

Weiterhin müssen Zeichen einer extrathyreoidalen Ausbreitung Beachtung finden:

- charakteristische assoziierte Lymphadenopathie
- Infiltration in benachbarte Strukturen

Keines dieser Kriterien ist aufgrund entweder eher geringerer Sensitivitäten (30–60% bei Mikrokalzifikation, irregulärer Begrenzung, Form) oder eher niedrigerer Spezifität (ca. 50% bei Solidität und Hypoechogenität [195]) für sich allein genommen geeignet, um die Dignität eines Knotens einzuschätzen [6, 98]. Wenn auffällige Befunde zu ≥ 2 Kriterien vorliegen, erhöht sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Malignität. Um zuverlässigere Aussagen zur Dignitätseinschätzung treffen zu können, wurden TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) -Klassifikationssysteme entwickelt, die mehrere der Kriterien kombinieren. Auf dieser Basis kann dann ein Malignitätsrisiko und damit die Sinnhaftigkeit einer weiteren Abklärung (zum Beispiel durch Feinnadelpunktion) abgeleitet werden kann [6].



Tabelle 8: Dignitätsbewertung nach sonographischen Kriterien basierend auf den gängigen TIRADS-Klassifikationssystemen

Bewertung	Kwak 2011 [191]	ACR TIRADS* [190]	EU-TIRADS [194]	ATA-Richtlinien [6]	K-TIRADS [193]	Perros 2014 [192]	angegebenes** Malignitätsrisiko
ohne Malignitätsverdacht	keine suspekten US-Merkmale	bis 2 Punkte	Zysten	Zysten teilweise zystische Knoten ohne sonographisch auffällige Merkmale	Zysten teilweise zystische Knoten mit Kometenschweif-Artefakten, spongiform	Halo, iso-echogen / mild hyper-echogen zystische Veränderung +/- Ring-down-Zeichen (Kolloid) mikro-zystisch / schwammartig periphere Eierschalen-Verkalkung periphere Vaskularität	<3%
geringer Malignitätsverdacht	4a: 1 verdächtiges US-Merkmal 4b: 2 verdchtige US-Merkmale	3 Punkte	solide Knoten isoechogen oder hyperechogen, spongiforme Knoten	solide Knoten, isoechogen, hyperechogen, spongiform teilweise zystischer Knoten mit exzentrischen soliden Bereichen, OHNE Mikrokalzifikation, unregelmäßigen Rand, Tiefer-als-Breit-Form oder extrathyreoidale Ausbreitung	partiell zystische oder solide Knoten, isoechogen, hyperechogen OHNE Mikrokalzifikationen, Tiefer-als-Breit-Form, unregelmäßige Begrenzung	homogen, hyper-echogen (ausgeprägt), solide, Halo (follikuläre Läsion), hypo-echogen, zweifelhafte echogene Foci, zystische Veränderung, gemischte/zentrale Vaskularität	1,7–10%
erhöhter Malignitätsverdacht	4c: 3–4 verdchtige US-Merkmalen	4–6 Punkte	hypoechogene solide Knoten OHNE Mikrokalzifikationen, unregelmäßigen Rand, extra-thyreoidale Ausbreitung	hypoechogene solide Knoten mit glatten Rändern OHNE Mikrokalzifikationen, Tiefer-als-Breit-Form oder extrathyreoidale Ausbreitung	hypoechogene, solide Knoten ohne weitere hochverdchtige Merkmale oder partiell zystische Knoten mit mind. 1 hochverdchtigem Merkmal	solide, hypo-echogen (verglichen mit der Schilddrüse); solide, sehr hypo-echogen (verglichen mit dem Muskel) unterbrochene periphere Verkalkung, hypo-echogen, gelappter Umriss	10–70%
hoher Malignitätsverdacht	5 verdchtige US-Merkmale	≥7 Punkte	Knoten mit ≥ 1 der folgenden Merkmale: Mikrokalzifikationen, unregelmäßiger Rand, extra-thyreoidale Ausbreitung, ausgeprägte Hypoechogenität	solide hypoechogene Knoten oder solider hypoechogener Anteil eines teilweise zystischen Knotens mit ≥ 1 verdchtigen Merkmal	solide hypoechogene Knoten mit ≥ 1 hochverdchtigen Merkmal	solide, hypo-echogen, gelappter/ unregelmäßiger Umriss, Mikro-Verkalkung, solide, hypo-echogen, gelappter/unregelmäßiger Umriss, globuläre Verkalkung, intranoduläre Vaskularität; Form (tiefer > breit), assoziierte Lymphadenopathie	>70–90%

*Punkte: **Composition:** Zystisch oder fast vollständig zystisch, spongiform: 0 Punkte; gemischt zystisch und solide: 1 Punkt, solide oder fast vollständig solide: 2 Punkte; **Echogenität:** anechoisch: 0 Punkte, iso- oder hyperechogen: 1 Punkt, hypoechogen: 2 Punkte, sehr hypoechogen: 3 Punkte; **Form:** breiter als tief: 0 Punkte, tiefer als breit: 3 Punkte, **Rand:** glatt: 0 Punkte, lobuliert oder unregelmäßig: 2 Punkte, extra-thyreoidale Ausbreitung: 3 Punkte; **Echogene Foci:** Keine oder große Kometenschweife: 0 Punkte, Makrokalzifikationen: 1 Punkt, periphere Verkalkungen: 2 Punkte, Mikrokalzifikationen: 3 Punkte

** in der hausärztlichen Praxis deutlich niedriger

Bei der Befundbeurteilung der Sonographie **sollten die Kriterien eines der etablierten TIRADS-Klassifikationssysteme angewendet werden**. Eine Präferenz eines Klassifikationssystems kann nicht angegeben werden.

Empfehlung nach Leitlinie (Adoption): Empfehlung 3.15 der Schilddrüsenkarzinomleitlinie (AWMF Registernummer 031 - 056OL) [14]

Einen Überblick zu den etablierten Klassifikationssystemen und deren Kriterien sowie die resultierende Malignitätseinschätzung gibt Tabelle 8.

Die verschiedenen TIRADS-Klassifikationssysteme unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Testgüte (vgl. Tab. 9). Aus der aktuellen Studienlage heraus kann jedoch kein Klassifikationssystem priorisiert werden.

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität von Sonographie-Klassifikationssystemen (Auszug aus Tab. 6 NICE Guideline [196], geordnet nach Sensitivität)

Index Test (Definition positiver Test)	Studien- anzahl	N	(Kombinierte) Sensitivität (95% KI)	(Kombinierte) Spezifität (95% KI)	GRADE
Horvath TIRADS ($\geq 4a$)	4	1909	0.98 (0.73–0.999)	0.64 (0.20–0.93)	--
Park TIRADS (≥ 3)	1	1011	0.97 (0.95–0.98)	0.71 (0.67–0.75)	-
Horvath TIRADS ($\geq 4b$)	3	1646	0.96 (0.64–0.998)	0.72 (0.41–0.91)	--
Kwak TIRADS ($\geq 4b$)	10	7574	0.94 (0.78–0.98)	0.61 (0.49–0.72)	--
EU-TIRADS (≥ 4)	11	6870	0.93 (0.83–0.97)	0.57 (0.39–0.74)	--
ACR TIRADS of (≥ 4)	16	8577	0.91 (0.83–0.95)	0.59 (0.47–0.71)	--
ATA (\geq 'intermed. suspicion')	9	6408	0.87 (0.72–0.95)	0.70 (0.57–0.80)	--
Korean TIRADS (≥ 4)	3	2407	0.86 (0.31–0.99)	0.69 (0.25–0.94)	--
EU TIRADS (≥ 5)	10	6730	0.78 (0.59–0.90)	0.85 (0.70–0.93)	--
Kwak TIRADS of ($\geq 4c$)	9	7313	0.78 (0.52–0.93)	0.88 (0.74–0.95)	--
ATA (\geq 'high suspicion')	9	6408	0.66 (0.43–0.84)	0.93 (0.87–0.97)	--
Korean TIRADS (≥ 5)	3	2407	0.52 (0.10–0.91)	0.93 (0.45–0.997)	--
ACR TIRADS (≥ 5)	15	8456	0.50 (0.36–0.64)	0.94 (0.87–0.97)	--

GRADE: -- sehr niedrig, - niedrig, o moderat, + hoch



Spezifisch an deutschen Patient*innen konnte in einer neueren multizentrischen Studie gezeigt werden, dass das EU-TIRADS mit 84% die höchste Sensitivität bei gleichzeitig der niedrigsten Spezifität von 67% aufweist. Die höchste diagnostische Genauigkeit (gesamt) wird dem Korean-TIRADS beschieden, das aber insbesondere hinsichtlich Sensitivität (67%) deutlich eingeschränkt ist [197, 198].

Erschwerend für die hausärztliche Anwendung ist jedoch, dass sich die in den etablierten TIRADS-Klassifikationssystemen angegebenen Wahrscheinlichkeiten für Malignität nicht unkritisch auf den primärärztlichen Bereich übertragen lassen können, da die zugrunde liegenden Daten aus tertiären Zentren mit sehr hohem Anteil an Schilddrüsenkarzinomen stammen. Die sonographische Beschreibung eines Schilddrüsenknotens sollte zwar auch in der Hausarztpraxis anhand der einschlägigen Kriterien erfolgen, die mit dieser Kategorie verknüpfte Malignitätswahrscheinlichkeit kann aber nicht aus dem jeweiligen System übernommen werden, da die deutlich niedrigeren Prävalenzen automatisch zu einem deutlich niedrigeren Malignitätsrisiko ein und desselben Zeichens führen [195, 199].

6.4.5 Sonographische Kontrollen in Abhängigkeit von der Beurteilung in der Sonographie

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
3

Konsensstärke
100%
(8/8)

Bei **unauffälliger** Anamnese und **fehlendem** klinischen Malignitätsverdacht (z. B. bei Inzidentalom im Rahmen von Carotis-Doppler):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **ohne** Malignitätsverdacht soll **keine Kontrolle** erfolgen.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
3

Konsensstärke
100%
(8/8)

Bei **unauffälliger** Anamnese und **fehlendem** klinischen Malignitätsverdacht (z. B. bei Inzidentalom im Rahmen von Carotis-Doppler):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **mit sehr geringem** Malignitätsverdacht kann einmalig eine Kontrolle **nach 3 bis 5 Jahren** erfolgen, oder es kann in Absprache mit den Patient*innen auf eine weitere Abklärung verzichtet werden.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.



Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Bei **auffälliger** Anamnese bzw. klinischem **Malignitätsverdacht** (z. B. Symptome):

- Bei sonographischem Befund der Schilddrüse **ohne** / mit **geringem** Malignitätsverdacht und Sonographiebefund ohne Korrelat zum klinischen Verdacht soll eine – nicht auf die Schilddrüse begrenzte – symptomorientierte Abklärung des Verdachtes erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Bei Sonographiebefund mit **erhöhtem/hohem** Malignitätsverdacht sollte – unabhängig von Anamnese, klinischem Verdacht und Knotengröße – eine Überweisung an spezialisierte Fachärzt*innen zur weiteren Planung der Diagnostik und Therapie angeboten werden.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

B

Qualität der
EvidenzGRADE:
gering

Konsensstärke

100%
(8/8)

Falls keine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde, sollte bei Schilddrüsenknoten mit einem erhöhten Malignitätsverdacht eine Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr erfolgen (bei Hausärzt*innen oder spezialisierten Fachärzt*innen).

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaptation): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: gering

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

B

Qualität der
EvidenzGRADE:
moderat

Konsensstärke

100%
(8/8)

Falls keine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde sollte bei Schilddrüsenknoten mit einem **hohen** Malignitätsverdacht eine Kontrolluntersuchung in 6-12 Monaten (bei Hausärzt*innen oder spezialisierten Fachärzt*innen) erfolgen und eine weitere Abklärungsdiagnostik angeboten werden.

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung, Kontrollintervall auf hausärztlich übliche Intervalle angepasst
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: moderat

Ohne sonographischen Malignitätsverdacht sind weitere Kontrollen ohne Nutzen für (asymptomatischen) Patient*innen.

Die Empfehlungen zu den Kontrollintervallen bei Schilddrüsenknoten begründen sich auf mehreren Kohortenstudien aus verschiedenen Ländern, die sehr niedrige Malignitätsraten von Schilddrüsenknoten in der Langzeitbeobachtung bei nicht vorselektierten Patient*innen zeigten [16, 200–203]. Initial im Ultraschall als benigne klassifizierte Knoten präsentieren im weiteren Verlauf nur ein sehr geringes Malignitätsrisiko [205]. Die Detektionsraten von malignen Befunden nehmen bei nicht vorselektierten Patient*innen im zeitlichen Verlauf sukzessive ab.



So konnten Grussendorf et al. (2022) für eine große deutsche Kohorte von über 17.000 Patient*innen mit Schilddrüsenknoten neben einer niedrigen Gesamtmalignitätsrate einen deutlichen Rückgang der Detektionsraten von malignen Befunden im zeitlichen Verlauf zeigen. Über 80% der malignen Befunde wurden während des ersten Jahres im Follow-up entdeckt, während nach fünf Jahren kein maligner Befund mehr detektiert werden konnte [16]. Ähnliche Beobachtungen machte eine kleinere Kohortenstudie aus Korea [203]. Unter den erläuterten Gegebenheiten erscheint unter bestimmten Umständen ein vollständiger Verzicht auf Kontrolluntersuchungen bzw. die Beschränkung auf eine einmalige Kontrolluntersuchung gerechtfertigt.

Basierend auf der geringen Evidenz lassen sich konkrete Kontrollintervalle nicht ableiten. Die von der ETA 2023 („Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management“) vorgeschlagene Praxis erscheint im Hinblick auf die identifizierte Literatur jedoch sicher und praktikabel [204]. Hinsichtlich der Kontrollintervalle bei Schilddrüsenknoten mit sonographisch geringem Malignitätsverdacht weicht die Empfehlung der vorliegenden Leitlinie aber explizit von den ETA-Empfehlungen ab. Die ETA-Empfehlung empfiehlt bei einer Größe unter 10 mm keine Kontrolluntersuchung und bei einer Größe über 10 mm eine einmalige Kontrolluntersuchung in 3 bis 5 Jahren. Diese Empfehlung basiert auf einem sehr niedrigen Evidenzgrad, und es konnte keine Evidenz zum Zusammenhang zwischen Knotengröße und Malignitätsrisiko identifiziert werden, sodass die Knotengröße in der vorliegenden Leitlinie nicht als Kriterium zum Kontrollintervall eingeht.

Die Detektionsrate maligner Befunde ist bei der initialen Untersuchung am höchsten und nimmt im weiteren Verlauf stark ab [16]. Es erscheint daher sinnvoll, Patient*innen mit einem gemäß Sonographie erhöhten Malignitätsrisiko zunächst eine Überweisung zur weiteren Diagnostik oder Therapie in eine spezialisierte Facharztpraxis anzubieten. Erfolgt keine FNP oder Therapie, dienen erneute sonographische Kontrollen (bei erhöhtem Malignitätsrisiko einmalig, bei hohem Malignitätsrisiko jährlich) der Bewertung des Krankheitsverlaufs [204]. Dabei sind Kontrolluntersuchungen sowohl in der hausärztlichen als auch in der spezialfachärztlichen Versorgung möglich. Eine Verlängerung des Intervalls kann bei stabilen Befunden im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung mit den Patient*innen individuell besprochen werden. Bei der Entscheidung sind zudem auch die Therapiekonsequenz, das Alter und vorliegende Komorbiditäten zu berücksichtigen.

6.4.6 Weitere sonographische Verfahren

a) Elastographie

Die Elastographie findet in Ergänzung zur konventionellen Sonographie zunehmend Anwendung bei der Beurteilung von Schilddrüsenknoten in der spezialfachärztlichen Versorgung mit einer Sensitivität von 92% und Spezifität von 61% [196]. Bei vielen Knoten ist eine Beurteilbarkeit durch die Elastographie eingeschränkt. Hierzu zählen zum Beispiel zystische Knoten [170], Knoten mit kalzifizierter Schale [170], Knoten im Isthmus [206] und multiple Knoten, wenn diese nicht sicher voneinander zu trennen sind [207]. Medulläre und follikuläre Karzinome sind durch ihre Beschaffenheit mittels Elastographie nur eingeschränkt von benignen Schilddrüsenknoten zu unterscheiden [208, 209]. Die Nützlichkeit wird daher als begrenzt auf wenige Patient*innen eingeschätzt.

b) Farbkodierte Duplexsonographie

Die Leitlinie Schilddrüsenkarzinom bewertet den Einsatz der farbkodierten Duplexsonographie zur Dignitätseinschätzung von Schilddrüsenknoten als nicht sinnvoll. Die European Thyroid Association sieht einen möglichen Nutzen in der Differenzierung zwischen soliden Knoten und Knoten mit verringerter oder fehlender Vaskularisation (Zysten, nekrotische Knoten) [204].



Auf Basis der identifizierten Evidenz ist die Ableitung einer Empfehlung für den hausärztlichen Bereich nicht möglich.

c) Kontrastmittelverstärkte Sonographie

Die kontrastmittelverstärkte Sonographie findet in Ergänzung zur konventionellen Sonographie Anwendung bei der Beurteilung von Schilddrüsenknoten in der spezialfachärztlichen Versorgung mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 91% [196]. Die Sensitivitäts-/Spezifitätsschätzungen beruhen allerdings auf Studien von (sehr) geringer Qualität. Zwei Metaanalysen zeigen kombinierte Sensitivitäten von 87 bzw. 85% und kombinierte Spezifitäten von 83 bzw. 82% [210, 211].

6.5 Szintigraphie

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCP

Konsensstärke
80%
(8/10)

Eine hausärztliche Zuweisung zur Szintigrafie sollte erfolgen bei:

- a) laborchemischen oder klinischen Verdacht auf Autonomie
- b) erhöhtem/hohem Malignitätsverdacht vor einer geplanten Feinnadelpunktion zum Ausschluss einer fokalen Autonomie.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCP

Konsensstärke
100%
(10/10)

Bei einem hyperfunktionellen (autonomen) Knoten soll im Regelfall keine weitere Dignitätsabklärung erfolgen.

Empfehlung nach Leitlinie (Adoption):

Empfehlung 3.15 der Schilddrüsenkarzinomleitlinie (AWMF Registernummer 031 - 056OL)

Der Einsatz der Szintigrafie ist im Sinne der Quartärprävention im individuellen Fall kritisch zu prüfen. Bei der hausärztlichen Entscheidung für oder gegen eine nuklearmedizinische Zuweisung muss primär beachtet werden, dass die konventionelle Schilddrüsen-Szintigraphie eine Untersuchung zur Beurteilung der Funktionalität von Schilddrüsenknoten ist, primär also keine Aussage zur Dignität liefert. Sie gilt – im Falle von hyperfunktionellen, sog. „heißen“ Schilddrüsenknoten – allenfalls als indirektes Malignitätsausschlussverfahren, da heiße Knoten in der Regel gutartig sind. Diese Patientengruppe soll im Regelfall keine weiterführende Diagnostik zur Dignitätsabklärung erhalten [212].

„Kalte Knoten“ mit keiner (Zysten) oder verminderter Hormonaktivität werden im Szintigramm in der Regel dann erkannt, wenn sie größer als ein Zentimeter sind.

Die Wahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenkarzinoms (unabhängig von der Prognose) bei kalten Knoten liegt zwischen 2-5% [213], in Studien spezialisierter Zentren zum Teil auch etwas höher [6, 214].



Die nuklearmedizinische S1-Leitlinie empfiehlt daher, alle Schilddrüsenknoten über 1 cm Größe szintigraphisch zu untersuchen [215]. Das absolut gesehen noch immer geringe Malignitätsrisiko „kalter“ Knoten insbesondere für prognostisch relevante Verläufe rechtfertigt jedoch nicht die routinemäßige hausärztliche Zuweisung zur Szintigraphie bei allen Schilddrüsenknoten >1 cm. Diese ist sowohl auf individueller als auch gesamtökonomischer Ebene nicht gerechtfertigt. Die NICE Guideline „Thyroid cancer: assessment and management“ gibt die konsensbasierte Empfehlung, eine Szintigraphie nicht routinemäßig bei der Erstdiagnostik von Schilddrüsenkarzinomen durchzuführen [196]. Die hausärztliche Zuweisung zu spezialisierten Fachärzten ist bei malignitätssuspekten Befunden ratsam. Dort erfolgt dann die Entscheidung zur Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen (Szintigraphie, FNP).

6.5.1 Diagnostisches Management von Schilddrüsenknoten und konkomitanten Funktionsstörungen

a) Hyperthyreose

Die bei einem erniedrigten TSH-Wert vorliegende Hyperthyreose wird – in Abhängigkeit von der Jodversorgung – meist durch eine immunogene Hyperthyreose vom Typ Basedow (Morbus Basedow), nachrangig auch durch eine funktionelle Autonomie („heiße Knoten“) ausgelöst [216, 217]. Der Morbus Basedow korreliert nicht mit einer Häufung von Knoten, kann aber neben einer Knotenstruma bestehen. Die funktionelle Autonomie kann (multi-) fokale oder disseminiert auftreten [216]. Ein normwertiger oder erhöhter TSH-Wert schließt in der Regel eine – aktuell klinisch relevante – funktionelle Autonomie aus.

In der Metaanalyse von Treglia et al. mit sechs retro- und zwei prospektiven Studien zeigte sich, dass die Hälfte der Patienten (50%, KI [32–68%]) mit szintigraphisch diagnostizierten autonomen Adenomen (fokale Autonomien) der Schilddrüse einen normwertigen TSH-Wert und damit eine „kompensierte“ Schilddrüsenautonomie aufwiesen – bei allerdings hoher Heterogenität der Ergebnisse, die in der Analyse keine Beachtung fand [218]. In einer Beobachtungsstudie lagen bei 21% der Patient*innen mit einer Knotenstruma autonome Adenome >1 cm vor. Bei 32% der autonomen Adenome war der TSH-Wert erniedrigt [46, 219] (vgl. Kap. 4.2).

Mit Blick auf den geringen gesamtgesellschaftlichen Nutzen und die hohen gesundheitsökonomischen Kosten ist es nicht sinnvoll und praktikabel, allen Patient*innen mit Schilddrüsenknoten eine Szintigraphie zu empfehlen.

Eine therapeutische Konsequenz ergibt sich für asymptotische Patient*innen mit normwertigem TSH-Wert bei nachgewiesenen „kompensierten“ autonomen Adenomen nicht.

Weitere Aussagen zum Management bei erniedrigtem TSH-Wert können den Empfehlungen der Europäischen Schilddrüsenassoziation (ETA) zu Schilddrüsenknoten entnommen werden [204].

b) Hypothyreose

Sollte ein erhöhter TSH-Wert (Hypothyreose) festgestellt werden, kann den Empfehlungen der Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“ der DEGAM [220] gefolgt werden.



6.6 Feinnadelpunktion (FNP)

Die Indikationsstellung und Durchführung der FNP obliegt in der Regel der spezialfachärztlichen Versorgung und ist damit nicht Teil dieser Leitlinie (vgl. AWMF-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom [14]). Bei malignitätssuspekten Befunden ist die hausärztliche Zuweisung zu spezialisierten Fachärzt*innen ratsam. Dort erfolgt dann die Entscheidung zur Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen (Szintigraphie, FNP).

Vorgehen nach Durchführung einer FNP

Zur Graduierung des zytopathologischen Befundes findet in den meisten Fällen die Bethesda-Klassifikation Anwendung (Tab. 10).

Tabelle 10: Malignitätsrisiko nach Bethesda-Kategorie angelehnt an Tabelle 1 und 2 aus Cibas & Ali. 2017 [221]

Kategorie: Bethesda		Malignitätsrisiko %* (NIFTP ≠ Karzinom)	Malignitätsrisiko %** (NIFTP = Karzinom)
I	Ohne diagnostische Aussage (nur zystisch, azelluläre Probe, Gerinnungsartefakt etc.)	5–10	5–10
II	Benigne	0–3	0–3
III	Atypie oder Follikuläre Läsion von unbestimmter Signifikanz (AUS/FLUS)	6–18	10–30
IV	Follikuläre Neoplasie oder verdächtig hierfür	10–40	25–40
V	Malignitätsverdächtig	45–60	50–75
VI	Maligne	94–96	97–99

*nichtinvasive follikuläre thyreoidale Neoplasie mit papillär-ähnlichen nukleären Merkmalen (NIFTP) bei diesen Werten nicht als Karzinom gewertet
**NIFTP bei diesen Werten nicht als Karzinom gewertet

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad **B** Qualität der Evidenz **GRADE: sehr gering** Konsensstärke **60% (6/10)***

Bei Sonographiebefund mit **erhöhtem** Malignitätsverdacht, **aber benignem zytopathologischen** Befund (BETHESDA II) sollte den Patienten eine einmalige sonographische Kontrolle nach 3-5 Jahren angeboten werden.

Literatur: [204, 222]
Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung
Durante C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: sehr gering
Originalarbeiten: Singh Ospina N et al. 2016. (LoE: 2)

* (davon DEGAM: 2/2)



Dissenserklärung der DGE, DEGUM, DGIM, DRG

Grundlage dieser Nichtzustimmung ist, dass es keine Evidenz aus prospektiven Studien bzgl. des angemessenen Kontrollintervalls bei Knoten mit erhöhtem Malignomverdacht in der Sonografie, aber benigner Zytologie (Bethesda II) gibt. Daher existieren unterschiedliche Empfehlungen von Fachgesellschaften [6, 204]. In der vorliegenden Leitlinie wird zwar TIRADS zur sonografischen Risikostratifizierung empfohlen, aber kein spezifisches TIRADS – was aus Sicht der DGE, DEGUM, DGIM, DRG völlig korrekt ist. Empfehlung bezieht sich auf die ETA-Empfehlung von Durante et al. Hier ist bei Vorliegen einer validen Zytologie Bethesda II eine Kontrolle in 3-5 Jahren empfohlen, falls ein EU-TIRADS-Befund Kategorie 3 (niedriges Malignitätsrisiko) oder 4 (intermediäres Risiko) vorliegt. Dies deckt sich auch semantisch nicht mit Empfehlung, wo subsumiert von einem erhöhten Malignitätsverdacht gesprochen wird. Benutzt man das ATA-Klassifikationssystem werden für die gleichen Risikokategorien (Bethesda II Zytologie und niedriges Malignitätsrisiko oder intermediäres Risiko im Ultraschall) andere Kontrollintervalle, nämlich zwischen 12-24 Monaten angegeben [6].

Ein shared decision making bzgl. des Kontrollintervalls ist obligat. Insbesondere sollen Patientinnen und Patienten die Unterschiede der Empfehlungen kennen, um eine für sich adäquate, informierte Entscheidung treffen zu können. Dabei soll in der Kommunikation berücksichtigt werden, dass allein bereits der Nachweis von Schilddrüsenknoten bei Patientinnen und Patienten zu Angst- und Schlafstörungen führen kann [104].

Es ist vielen Patientinnen und Patienten nur schwer zu vermitteln, dass ein Knoten zwar einen erhöhten Malignitätsverdacht aufweist, aber wegen einer unverdächtigen Zytologie erst nach 3-5 Jahren kontrolliert werden soll. Sowohl die Sicherheit der zytologischen Aussage sowie die individuelle Patientensicherheit sollten im Gespräch Beachtung finden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft der FNA naturgemäß nicht nur untersucherabhängig ist [223], sondern dass es in Deutschland bisher außerhalb der Pathologie weder Qualitätsparameter noch Qualitätskontrollen der FNA gibt. Die Zuverlässigkeit des Ergebnisses der FNP ist im individuellen Fall nur schwer zu beurteilen. Evidenzbasiert lassen sich aktuell für ein Kontrollintervall von 3-5 Jahren weder Vor- noch Nachteile für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten formulieren.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad

B

Qualität der
Evidenz

GRADE:
sehr gering

Konsensstärke

100%
(9/9)

Bei Sonographiebefund mit hohem Malignitätsverdacht, aber benignem zytopathologischen Befund (BETHESDA II) sollte die Feinnadelpunktion wiederholt werden.

Literatur: [204]

Empfehlung modifiziert nach Leitlinie (Adaption): Größenangabe weggelassen, da nicht relevant für Nutzen-/Schadenabwägung
Durance C et al. 2023. (ETA Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management), GRADE: sehr gering

Die formulierten Empfehlungen basieren auf Modifikationen der Empfehlungen der ETA-Leitlinie [204]. Abweichend wurde auf die Größenangabe der Schilddrüsenknoten als Entscheidungskriterium für die Indikationsstellung verzichtet, da keine eindeutigen Belege für den Zusammenhang von Knotengröße und Malignitätsrisiko bestehen (vgl. Knotengröße). Die Qualität der den ETA-Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz wird von der Leitliniengruppe der ETA als sehr niedrig bewertet.



Für die NICE Leitlinie wurde zur diagnostischen Güte der FNP ein systematisches Review durchgeführt [164, 196]. Aufgrund der limitierten Qualität der 148 Studien ergaben sich auf Basis von fünf Studien eine kombinierte Sensitivität von 93,7% und eine Spezifität von 82,5% für ein positives Testresultat (Bethesda \geq Grad III) [196, 224] (Tab. 11).

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität der Bethesda-Klassifikation der zytologischen Befunde einer Feinnadelpunktion (Auszug aus Tab. 14 NICE Guideline (226))

Index Test (Definition positiver Test)	Anzahl an Studien	N	(Kombinierte) Sensitivität (95 % KI)	(Kombinierte) Spezifität (95 % KI)	GRADE
Kombinierte Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktionsbiopsie bei Patient*innen, die nicht durch Ultraschall vorselektiert wurden					
Bethesda Grad III oder mehr	13	5639	0.95 (0.92–0.97)	0.69 (0.57–0.78)	Sehr niedrig
Bethesda Grad IV oder mehr	13	6123	0.87 (0.81–0.92)	0.86 (0.78–0.91)	Sehr niedrig
Bethesda Grad V oder mehr	16	6777	0.78 (0.72–0.84)	0.98 (0.96–0.99)	Sehr niedrig
Kombinierte Sensitivität und Spezifität der Feinnadelpunktionsbiopsie bei Patient*innen, die durch Ultraschall vorselektiert wurden					
Bethesda Grad III oder mehr	3	4416	0.96 (0.49–0.998)	0.56 (0.12–0.95)	Sehr niedrig
Bethesda Grad IV oder mehr	3	4416	0.79 (0.24–0.98)	0.91 (0.54–0.99)	Sehr niedrig
Bethesda Grad V oder mehr	3	4416	0.58 (0.28–0.84)	0.98 (0.84–0.99)	Sehr niedrig

Die diagnostische Genauigkeit des FNP-Verfahrens ist bei Knoten <1 cm gering [225]. In einigen Leitlinien wird eine FNP deshalb erst bei Knoten ab 1 cm empfohlen [6, 100]. Die beste Sensitivität zeigte sich in einem Review bei einer Knotengröße zwischen 1 und 2 cm [225]. Die Rate falsch-negativer FNP-Befunde wird in der Literatur mit etwa 3% angegeben [155]. Studien, bei denen nach initial benignem Befund der FNP ein Langzeit-Follow-up mit regelmäßigen Ultraschallkontrollen durchgeführt wurde (3–10 Jahre), zeigten deutlich niedrigere Raten (zwischen 0,3–1,7%) falsch-negativer FNP-Befunde [154, 156, 226–230]. Grussendorf et al. fanden bei 2546 Patient*innen mit primär unauffälliger Zytologie im Verlauf von 2–10 Jahren 24 Karzinome (0,94%), nach 11–23 Jahren (n=546) keine Karzinome mehr [16]. Lediglich eine kleinere Kohortenstudie ergab eine Malignitätsrate von 9%, wobei die malignen Befunde ausschließlich follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen zuzuordnen waren [231]. In einer großen Metaanalyse wurde das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood-Ratio, LR) für das Vorliegen eines malignen Knotens je nach zytopathologischem Befund der ultraschallgestützten FNP berechnet [222]. Bei Vorliegen eines benignen zytopathologischen Befundes lag die gepoolte LR für Malignität bei 0,09 (KI [0,06–0,14]) und für einen malignen Befund bei 197 (KI [68–569]). Das bedeutet, dass bei sonographisch niedrigem Malignitätsrisiko ($<10\%$) ein benigner zytopathologischer Befund Malignität fast ausgeschlossen werden kann (Risiko $\leq 1\%$). Ist das Malignitätsrisiko im Ultraschall aber hoch ($\geq 80\%$), liegt das Malignitätsrisiko trotz benignem zytopathologischem Befund noch bei 30% (allerdings inklusive papillärer Schilddrüsenkarzinome).



Ist eine FNP erfolgt, die einen benignen zytopathologischen Befund erbrachte (Bethesda II), sollte bei Sonographiebefund mit erhöhtem Malignitätsverdacht eine sonographische Kontrolle erfolgen. Es gibt keine Evidenz, die Vor- oder Nachteile eines engeren Kontrollintervalls als 3-5 Jahre belegt. In gemeinsamer Entscheidungsfindung mit den Patient*innen kann daher eine sonographische Kontrolle nach 3 bis 5 Jahren vereinbart werden. Vor dem Hintergrund der geringen Malignitätsraten im Follow-Up kann das Monitoring nach einer einmaligen Kontrolluntersuchung beendet werden, wenn es zu keiner signifikanten Befundveränderung kommt.

Liegt dem benignen FNP-Befund jedoch ein Sonographiebefund mit hohem Malignitätsverdacht zugrunde, sollte dagegen eine Wiederholung der FNP erfolgen [204]. Bei erneutem benignem Befund bietet sich ein jährliches Monitoring analog zu dem Vorgehen bei Knoten mit Sonographiebefund mit hohem Malignitätsverdacht ohne initiale FNP an.

Für die Entscheidungsfindung zu Kontrollintervallen und -untersuchungen sind der Wille der Patient*innen sowie Alter, Komorbiditäten und mögliche Therapiekonsequenzen miteinzubeziehen.

6.7 Computertomographie (CT) /Magnetresonanztomographie (MRT)

Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad A	Evidenzgrad 2	Konsensstärke 100% (9/9)
In der initialen Diagnostik eines Schilddrüsenknotens soll keine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erfolgen.			
Literatur: [232, 233] Originalarbeiten: Chen L et al. 2016. Wu LM et al. 2014.			

Es gibt keine belastbare Evidenz, die den Nutzen eines CT bei der initialen Abklärung eines Schilddrüsenknotens belegt, auch die NICE Guideline: „Thyroid cancer: assessment and management“ thematisiert CT nur im Rahmen eines Stagings [196].

Bzgl. der MRT berechneten Chen et al. in ihrer Metaanalyse eine kombinierte Sensitivität von 90% (KI: 85%–93%) sowie Spezifität von 95% (KI: 88%–98%) für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Knoten [232]. Wu et al. berichteten in ihrer Metaanalyse zur Bewertung der Testgüte von diffusionsgewichteten MRT zur Differenzierung benigner vs. maligner Knoten eine kombinierte Sensitivität von 91% (KI: 86%–94%) sowie Spezifität von 92% (KI: 84%–97%), wobei die diagnostische Genauigkeit abnahm, wenn nur Studien berücksichtigt wurden, in denen die Interpretation von Index- und Referenztest verblindet erfolgte [233].

Beide Metaanalysen basieren auf nur wenigen, methodisch heterogenen Studien mit geringen Fallzahlen, was deren Aussagekraft limitiert.

Klimaaspekt: Ultraschall ist ökologisch deutlich günstiger als CT oder MRT. Ein Ultraschall verursacht im Mittel $\approx 0,5$ kg CO₂-Äquivalent, ein CT dagegen ≈ 9 kg CO₂-Äquivalent. [234]



6.8 Monitoring

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCP

Konsensstärke
100%
(9/9)

Das Monitoring eines Schilddrüsenknotens mit erhöhtem Malignitätsverdacht soll aus **Anamnese, körperlicher Untersuchung und Sonographie** bestehen.

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad
GCP

Konsensstärke
100%
(9/9)

Eine **erneute TSH-Wert-Bestimmung** im Rahmen des Monitorings eines Schilddrüsenknotens sollte nur in Abhängigkeit von entsprechenden, neu aufgetretenen Symptomen oder klinischem Verdacht einer Funktionsstörung der Schilddrüse erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad
A

Evidenzgrad
3

Konsensstärke
100%
(9/9)

Wenn bisher regelmäßige Kontrollen eines Schilddrüsenknotens bei unveränderter Bewertung in einem gängigen Sonographie-Klassifikationssystem erfolgten, soll die Möglichkeit einer **Beendigung der Kontrollen** mit den Patient*innen besprochen werden.

Literatur: [16, 200–203]

Originalarbeiten: Bajuk Studen K et al. 2021. Brigante G et al. 2020. Davenport C et al. 2019. Kim SY et al. 2016. Grussendorf M et al. 2022.

Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass papilläre Mikrokarzinome nicht aus benignen Schilddrüsenknoten entstehen. Sie sind vermutlich schon im Kindesalter präsent, schreiten aber nicht zu letalen Karzinomen voran [128]. Daher scheint eine einmalige Abklärung bzgl. der Entität des Schilddrüsenknotens ausreichend und insbesondere die Detektion anderer Karzinomtypen als des papillären Mikrokarzinoms entscheidend.

Die Konsensaussage der NICE Guideline 2019 empfiehlt Kontrollen (Sonographie und TSH-Test) nur bei Verdacht auf Malignität oder Vorliegen von kompressionsbedingten Symptomen [235]. Es wird keine Empfehlung bzgl. der Häufigkeit der Kontrollen sowie keine Begründung für regelmäßige TSH-Wert-Kontrollen ausgesprochen. Es gibt jedoch keine Evidenz zum Nutzen einer erneuten TSH-Messung bei Patienten mit Schilddrüsenknoten ohne klinische Veränderung. In der ETA-Leitlinie werden Monitoring-Intervalle [204] basierend auf dem EU-TIRADS-Score und der Schilddrüsenknotengröße empfohlen. Darauf aufbauend wurden die Empfehlungen in dieser Leitlinie adaptiert, wobei die Größe der Schilddrüsenknoten als zu vernachlässigendes Merkmal gewertet wurde (vgl. Kap. Knotengröße [16, 200–203]!).

Bajuk et al. zeigten in einem 5 Jahres-Follow-up von 118 Patient*innen mit Schilddrüsenknoten, dass die Größe der Knoten beim Großteil der Patient*innen (72%) im Zeitverlauf stabil blieb oder sich verkleinerte, es wurden keine Karzinome detektiert [200]. Bei 28% vergrößerten sich zwar die SDK, in der Studie werden aber weder der Umfang der Größenzunahme noch deren klinische Relevanz näher ausgeführt.



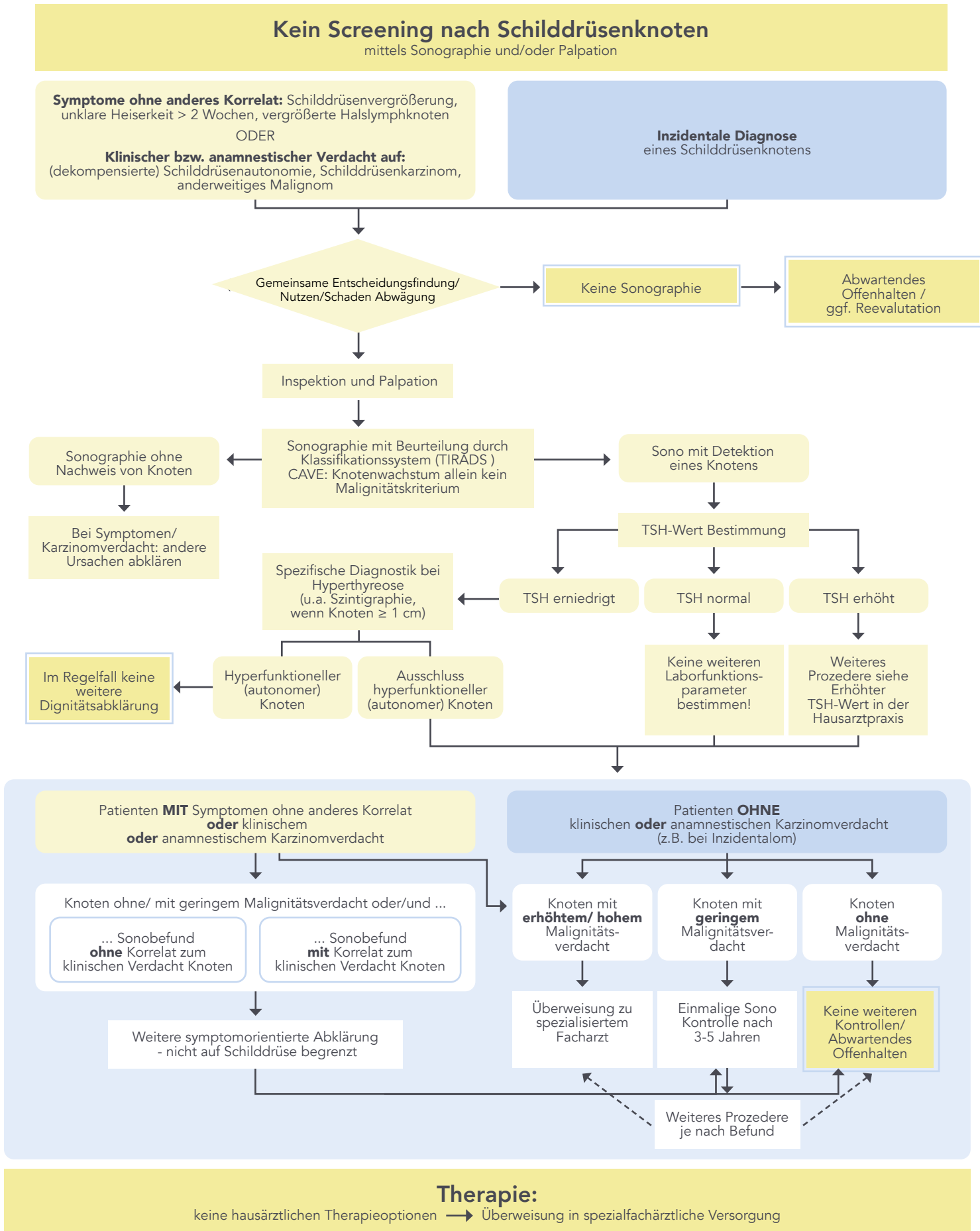


Abbildung 4: Zusammenfassung Empfehlungen Diagnostik

7 Therapie

Eine Therapie von Schilddrüsenknoten kann medikamentös oder definitiv, d.h. durch Radiojodtherapie, operativ oder durch lokal-ablative Verfahren erfolgen. Die meisten Schilddrüsenknoten bedürfen aber keiner Therapie.

7.1 Therapieindikationen bei Schilddrüsenknoten

Konsensbasierte Empfehlung

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(8/8)

Die Therapie eines Knotens sollte Patient*innen mit Schilddrüsenknoten angeboten werden bei lokaler Beschwerdesymptomatik, bei Malignitätsverdacht und/oder funktionell relevanter Autonomie.

Evidenzgrad

GCP

Konsensstärke

100%
(7/7)

Bei Patient*innen mit Schilddrüsenknoten mit kosmetisch störenden Befunden kann eine Therapie angeboten werden.

Lokale Beschwerden wie Atemnot oder ein Fremdkörpergefühl, welche durch eine lokale Kompression von Halsstrukturen entstehen können, rechtfertigen eine Therapie durch den entsprechenden Leidensdruck der Patient*innen. Ein Schilddrüsenknoten ohne lokale Symptomatik, der von Patient*innen als störend empfunden wird, z. B. aus ästhetischen Aspekten, kann eine Therapie rechtfertigen.

Ein funktionell relevantes autonomes Schilddrüsenadenom stellt eine Therapieindikation dar. In vielen Fällen ist ein medikamentöser Therapieversuch (Thyreostatika) möglich (z. B. bei geriatrischen Patient*innen, bekanntem Auslöser wie einer Jodkontamination). Eine dauerhafte notwendige Thyreostase ist sorgfältig zu prüfen, andere definitive Therapieformen (Radiojodtherapie oder Operation) sollten in Betracht gezogen werden. Hierbei handelt es sich jedoch um eine Domäne der Nuklearmedizin bzw. endokrinen Chirurgie und das Vorgehen ist den entsprechenden Leitlinien zu entnehmen [236, 237].

7.2 Therapieoptionen bei Schilddrüsenknoten

Es existieren aktuell noch keine auf das hausärztliche Setting bezogenen Leitlinien für die Behandlung von Schilddrüsenknoten. Eine systematische Evidenzrecherche mit dem Ziel hausärztlich spezifische Konzepte bei der Behandlung von Schilddrüsenknoten herauszufiltern, erbrachte keine Treffer in der Primär- oder Sekundärliteratur. Vereinzelt ließen sich Handlungsempfehlungen recherchieren, die im Kern meist eine Adaption der ATA-Leitlinie 2015 darstellten [6]. Auf Basis der Literatur kann ein Großteil der in der Hausarztpraxis vorstelligen Patient*innen im Primärarztsetting versorgt werden und nur wenige benötigen eine weitere diagnostische Abklärung und Therapie durch spezialisierte Fachärzt*innen.



7.2.1 Medikamentöse Therapie

a) Levothyroxin

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
A

Evidenzgrad
1

Konsensstärke
100%
(9/9)

Eine Therapie mit Levothyroxin mit dem Ziel Schilddrüsenknoten zu verkleinern soll nicht erfolgen.

Literatur: [6, 235, 238–247]

Systematischer Leitlinienreview: Haugen BR et al. 2016. NICE guideline NG145 2019.

Originalarbeiten: Papini E et al. 1998, Zelmanovitz F et al. 1998, Wémeau JL et al. 2002, Castro MR et al. 2002, Cesareo R et al. 2010, Gharib H. et al. 1987, Grussendorf M et al. 2011, Larijani B et al. 1999, Reverter JL et al. 1992, Bandeira-Echtler E et al. 2014

In der britischen NICE Guideline Thyroid disease: Assessment and Management wurde die Gabe von Levothyroxin bei benignen Knoten als Therapieoption nicht thematisiert. Die ATA-Leitlinie 2015 spricht sich gegen eine routinemäßige Levothyroxin-Therapie bei Menschen mit benignen euthyreoten Schilddrüsenknoten ohne defizitäre Jodversorgung aus. Die zugrundeliegende Evidenz wie auch ein Cochrane-Review von 2014 [247] zeigten einen geringen Effekt der Levothyroxingabe bezüglich einer Volumenverkleinerung von Schilddrüsenknoten ohne klinische Relevanz. Als relevante Nebenwirkungen einer Levothyroxin-Therapie seien an dieser Stelle Herzrhythmusstörungen und vegetative Störungen genannt.

b) Gabe von Kombinationspräparaten mit Levothyroxin und Jod

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
B

Evidenzgrad
2

Konsensstärke
89%
(8/9)

Die Gabe von Kombinationspräparaten mit Levothyroxin und Jod **mit dem Ziel Schilddrüsenknoten zu verkleinern** sollte nicht erfolgen.

Literatur: [244]

Originalarbeiten: Grussendorf M et al. 2011

Einzig die in Deutschland durchgeführte LISA-Studie [244] untersuchte randomisiert, placebo-kontrolliert und TSH-adaptiert die Gabe von Jodid und Levothyroxin, sowie die kombinierte Gabe beider Substanzen. Nur mit einer kombinierten Gabe von Levothyroxin und Jod konnte dabei eine minimale Größenveränderung im Bereich von 1-2mm, bzw. eine geringe Volumenverkleinerung (ca. 17%) von Schilddrüsenknoten erzielt werden. Da diese Volumenreduktion keinen klinischen oder patientenrelevanten Endpunkt darstellt, kann den Risiken der Arzneimiteinnahme kein Nutzen gegenübergestellt werden.

c) Therapie mit Komplementärmedizin oder natürlichen Wirkstoffen

Unter dem Begriff Komplementärmedizin werden nachfolgend Methoden der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) subsummiert, welche die Anwendung von Kräuter- und Tee-Mixturen wie *Prunella vulgaris* beinhalten und die Gabe von natürlichen Wirkstoffen im Allgemeinen zusammenfasst.



Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungs-
grad
AEvidenzgrad
1Konsensstärke
100%
(9/9)

Eine Therapie mit komplementärmedizinischen Methoden soll bei Schilddrüsenknoten nicht erfolgen.

Literatur: [248–251]

Originalarbeiten: Wu W et al. 2014, Zhu Y et al. 2022, Han Q et al. 2021, Stancioiu F et al. 2019

Mit den verwendeten Suchstrategien konnte nur wenig relevante Literatur identifiziert werden. Studien zu diesem Thema stammen fast ausschließlich aus China und der überwiegende Teil der Primärdaten ist nur über chinesische Datenbanken verfügbar. Die den verfügbaren Metaanalysen zugrundeliegenden Studien sind durchgehend von schlechter Qualität, oft ohne Placebo-kontrollierten Vergleich und mit geringen Fallzahlen [248–250].

Eine Aufarbeitung von potenziellen Nebenwirkungen fand in keiner der analysierten Metaanalysen statt, sodass ein Abschätzen des Risiko-Nutzen-Verhältnis nicht möglich ist. Auch für die Wirksamkeit einer Therapie mit pflanzlichen oder natürlichen Bestandteilen gibt es keine ausreichende Evidenz. Stancioiu et al. konnte in einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie mit 63 Patient*innen zwar einen grenzwertig signifikanten Effekt auf das Volumen von Schilddrüsenknoten nach der Einnahme einer Mixtur aus Spirulina, Curcumin und Boswellia gegenüber Placebo zeigen (um ca. 10%) [251], die Aussagekraft der Studie ist aber durch die sehr geringe Patientenzahl, die kurze Studiendauer (12 Wochen) und vorliegende Interessenkonflikte der Autor*innen stark limitiert. Zwar sind in der Studie keine präparatbezogenen Nebenwirkungen beschrieben, aufgrund der sehr geringen Teilnehmerzahl ist eine sinnvolle Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnis der Therapie jedoch nicht möglich.

7.2.2 Therapieverzicht / Abwartendes Offenhalten

Bei der Entwicklung von Schilddrüsenknoten handelt es sich um einen dynamischen Prozess. Schilddrüsenknoten wachsen, verändern sich oder können sich spontan zurückbilden [200, 203, 227]. Diese Unvorhersehbarkeit führt oft zu wiederholten Kontrollen, weiterer Diagnostik und birgt auch das Risiko einer Übertherapie [252].

In unselektierten Patientenkollektiven zeigen Schilddrüsenknoten eine sehr geringe Malignitätsrate [16], dabei ist auch ein verlängerter Follow-up-Zeitraum nicht mit einer erhöhten Detektion von malignen Befunden assoziiert [203, 226] (vgl. Kap. Epidemiologie und Diagnostik). Bei asymptomatischen Schilddrüsenknoten ist daher der Therapie- (und Kontroll-)verzicht eine berechnete Option und abwartendes Offenhalten oft die sinnvollste Alternative.

7.2.3 Weiterführende Therapie durch Spezialisten

Indikationen zur weiterführenden Therapie von Schilddrüsenknoten bei Fachspezialisten sind:

- Verdacht auf Malignität
- lokale durch den Schilddrüsenknoten ausgelöste Beschwerden
- definitive Therapie eines autonomen Adenoms (Radiojodtherapie, Operation, lokal-ablative Verfahren).



a) Operation

Bei malignen Schilddrüsenknoten oder Knoten mit hohem Malignitätsrisiko in der Sonographie sind resezierende Verfahren in der Regel die Therapie der Wahl. Detaillierte Informationen dazu finden sich in der AWMF S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom Registernummer:

031-056O L [14]. Bei benignen Knoten stehen neben resezierenden Verfahren auch weniger invasive Verfahren zur Verfügung [6, 235, 237, 253], hier stellt die operative Resektion die Ultima Ratio bei der Behandlung von primär gutartigen Schilddrüsenknoten dar. Es stehen hierfür mehrere operative Verfahren von der Enukleation bis zur Thyreoidektomie zur Verfügung. Die Rate an Thyreoidektomien bei benignen Schilddrüsenknoten ist in Deutschland deutlich höher als in anderen europäischen Ländern [254]. Gemäß der S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankung“ sind OP-Indikationen bei benignen Knoten lokale Beschwerden, dystope Lage oder eine konservativ nicht beherrschbare Schilddrüsenüberfunktion bei Autonomie [237].

b) Radiojodtherapie

Für funktionell relevante autonome Schilddrüsenknoten ist die Behandlung mit radioaktivem Jod (^{131}I) bis auf wenige Ausnahmen die Therapie der Wahl, wobei Schwangerschaft und Stillzeit eine Kontraindikation² sind [6, 235–237, 253, 255]. Sind bei den Betroffenen eine Radiojodtherapie oder eine Operation nicht möglich (z. B. bei Multimorbidität, Ablehnung durch Patient*innen), ist bei funktionell relevanten autonomen Adenomen ein lokalablatives Verfahren eine Therapiealternative [255³].

c) Ablation

Insbesondere bei zystischen Knoten wird die Punktion mit anschließender Ethanol- bzw. heutzutage Polidocanol-Ablation angewandt, die bei reinen Zysten Erfolgsraten >90% zeigen [253, 255, 256]. Ohne Ethanol- bzw. Polidocanolinstillation besteht ein hohes Rezidivrisiko [257]. Thermale Ablationsverfahren wie Laser-, Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation sind Alternativen bei Kontraindikationen für Radiojodtherapie oder Operation. Eine Größenzunahme nach der Behandlung ist möglich, weshalb Folgeeingriffe nötig sein können [253, 255⁴].



Referenzen

- [1] Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". Oxford Centre for Evidence-Based [cited 2025 April 30] Available from: URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-occebml-levels-of-evidence>.
- [2] Zentrum für Krebsregisterdaten. Schilddrüsenkrebs: ICD-10 C73; 2024 [cited 2025 April 10] Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_inhalt.html.
- [3] Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O'Sullivan JW, Aronson JK, Woloshin S. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23(1): 1–3 [https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110886][PMID: 29367314]
- [4] Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(6): 468–70 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30115-7][PMID: 32445733]
- [5] Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol* 2015; 22(8): 1024–9 [https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.01.019][PMID: 26100186]
- [6] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133 [https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020][PMID: 26462967]
- [7] Schmid K, Musholt T, Führer D. Knoten in der Schilddrüse – Histologie und Zytologie. *Nuklearmediziner* 2016; 39(03): 191–8 [https://doi.org/10.1055/s-0042-102526]
- [8] Derwahl M, Studer H. Multinodular goitre: ‚much more to it than simply iodine deficiency‘. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(4): 577–600 [https://doi.org/10.1053/beem.2000.0104][PMID: 11289736]
- [9] Biermann V. Eine gesundheitsökonomische Betrachtung der medizinischen Überversorgung bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere benignen und malignen Schilddrüsenknoten. Dissertation Verlag Dr. Kovač.
- [10] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(3): 676–90 [https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050][PMID: 25417114]
- [11] Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003; 22(29): 4578–80 [https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206706][PMID: 12881714]
- [12] Führer D, Musholt T, Schmid KW. Molekulare Pathogenese von Schilddrüsenknoten – Bedeutung für die klinische Versorgung. *Der Nuklearmediziner* 2016; (39): 160–5.
- [13] Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut; 2021.
- [14] AWMF. S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom; 2025 [cited 2025 May 6] Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/031-056OL>.
- [15] O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ* 2018; 361: k2387 [https://doi.org/10.1136/bmj.k2387][PMID: 29914908]
- [16] Grussendorf M, Ruschenburg I, Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur Thyroid J* 2022; 11(4) [https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0027][PMID: 35635802]
- [17] Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(8): 699–706



- [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x>][PMID: 19601965]
- [18] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1941–6
[<https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>][PMID: 11994321]
- [19] Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113(27): 1109–12
[<https://doi.org/10.1055/s-2008-1067777>][PMID: 3292188]
- [20] Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112(4): 494–501
[<https://doi.org/10.1530/acta.0.1120494>][PMID: 3529785]
- [21] Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(2): 260–3
[<https://doi.org/10.1210/jcem-56-2-260>][PMID: 6822636]
- [22] Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26(3): 273–80
[<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00784.x>][PMID: 3308184]
- [23] American Thyroid Association. *Thyroid Nodules in Children and Adolescents; 2017* [cited 2025 April 10] Available from: URL: <https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/thyroid-nodules-children-adolescents-brochure.pdf>.
- [24] Nam I-C, Choi H, Kim E-S, Mo E-Y, Park Y-H, Sun D-I. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(5): 1181–8
[<https://doi.org/10.1007/s00405-015-3525-9>][PMID: 25636252]
- [25] Järvenpää P, Arkkila P, Aaltonen L-M. Globus pharyngeus: a review of etiology, diagnostics, and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(8): 1945–53
[<https://doi.org/10.1007/s00405-018-5041-1>][PMID: 29943257]
- [26] Jones D, Prowse S. Globus pharyngeus: an update for general practice. *Br J Gen Pract* 2015; 65(639): 554–5
[<https://doi.org/10.3399/bjgp15X687193>][PMID: 26412835]
- [27] Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, et al. Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(3): 363–71
[<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0111>][PMID: 22700599]
- [28] Kiel S, Ittermann T, Steinbach J, Völzke H, Chenot J-F, Angelow A. The course of thyroid nodules and thyroid volume over a time period of up to 10 years: a longitudinal analysis of a population-based cohort. *Eur J Endocrinol* 2021; 185(3): 431–9
[<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0610>][PMID: 34260410]
- [29] Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13(8): 803–10
[<https://doi.org/10.1089/105072503768499680>][PMID: 14558922]
- [30] Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14(11): 926–32
[<https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.926>][PMID: 15671771]
- [31] Qu M-Y, Tang W, Cui X-Y, et al. Increased Prevalence of Thyroid Nodules Across Nearly 10 Years in Shanghai, China. *Curr Med Sci* 2023; 43(1): 191–7
[<https://doi.org/10.1007/s11596-022-2666-5>][PMID: 36547870]
- [32] Moon JH, Hyun MK, Lee JY, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med* 2018; 33(4): 753–62



- [https://doi.org/10.3904/kjim.2015.273][PMID: 28859466]
- [33] Li Y, Jin C, Li J, et al. Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 676144
[https://doi.org/10.3389/fendo.2021.676144][PMID: 34122350]
- [34] Kiel S, Ittermann T, Völzke H, Chenot J-F, Angelow A. Schilddrüsenveränderungen: Ein Vergleich ambulanter Abrechnungsdaten mit Daten einer populationsbasierten Studie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62(8): 1004–12
[https://doi.org/10.1007/s00103-019-02983-1][PMID: 31250039]
- [35] Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988; 90(1): 72–6
[https://doi.org/10.1093/ajcp/90.1.72][PMID: 3389346]
- [36] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 614–7
[https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412][PMID: 27532827]
- [37] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer „epidemic“ --screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371(19): 1765–7
[https://doi.org/10.1056/NEJMp1409841][PMID: 25372084]
- [38] Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3411–7
[https://doi.org/10.1210/jc.2006-0690][PMID: 16835280]
- [39] Angell TE, Maurer R, Wang Z, et al. A Cohort Analysis of Clinical and Ultrasound Variables Predicting Cancer Risk in 20,001 Consecutive Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 5665–72
[https://doi.org/10.1210/jc.2019-00664][PMID: 31310316]
- [40] Radespiel-Tröger M, Batzler WU, Holleczer B, et al. Inzidenzzunahme des papillären Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(1): 84–92
[https://doi.org/10.1007/s00103-013-1884-1][PMID: 24357177]
- [41] Schmid KW, Sheu S-Y, Görges R, Ensinger C, Tötsch M. Tumoren der Schilddrüse. *Pathologe* 2003; 24(5): 357–72
[https://doi.org/10.1007/s00292-003-0630-0][PMID: 12961024]
- [42] Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2(8): 1023–9
[https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0386][PMID: 27078145]
- [43] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2021_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2019. ZfKD – German Center for Cancer Registry Data at the RKI; 2022.
- [44] Tichanek F, Försti A, Liska V, et al. Early mortality critically impedes improvements in thyroid cancer survival through a half century. *Eur J Endocrinol* 2023; 189(3): 355–62
[https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad117][PMID: 37675794]
- [45] Völzke H, Thamm M. Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2(3): 149–52
[https://doi.org/10.1007/s11553-007-0073-1]
- [46] Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, Veit F, Lehmann N, Mann K. Funktionelle Aktivität fokaler Schilddrüsenautonomien in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(41): 2089–92
[https://doi.org/10.1055/s-0032-1305324][PMID: 23033166]
- [47] Benoist BD. Iodine status worldwide : WHO global database on iodine deficiency / editors, Bruno de Benoist [and others] Geneva: Dept. of Nutrition for Health and Development, World Health Organization 2004.



- [48] Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen; 2024 [cited 2025 April 10] Available from: URL: <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/degs-jod-studie.html>.
- [49] Fan L, Tan L, Chen Y, et al. Investigation on the factors that influence the prevalence of thyroid nodules in adults in Tianjin, China. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 50: 537–42 [https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.004][PMID: 29544745]
- [50] Lou X, Wang X, Wang Z, et al. The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 3760375 [https://doi.org/10.1155/2020/3760375][PMID: 32908502]
- [51] Song J, Zou SR, Guo CY, et al. Prevalence of Thyroid Nodules and Its Relationship with Iodine Status in Shanghai: a Population-based Study. *Biomed Environ Sci* 2016; 29(6): 398–407 [https://doi.org/10.3967/bes2016.052][PMID: 27470100]
- [52] Sun H, Wang H, Lian X, et al. Association between Urinary Iodine Concentration and Thyroid Nodules in Adults: A Cross-Sectional Study in China. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4138657 [https://doi.org/10.1155/2020/4138657][PMID: 33381554]
- [53] Yao J, Zhang W, Wang J, et al. The Status of Iodine Nutrition after Removing Iodized Salt in High Water Iodine Regions: a Cross-sectional Study in China. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200(3): 1020–31 [https://doi.org/10.1007/s12011-021-02727-w][PMID: 33929694]
- [54] Zhu Y, Tong M, Wang Y, et al. Prevalence of thyroid nodules and its association with water iodine among Chinese men and women. *Environ Res* 2022; 212(Pt B): 113270 [https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113270][PMID: 35461842]
- [55] Yan D-E, Hu L, Shen Y-F, et al. Iodine status and its association with prevalence of thyroid diseases in adults from Jiangxi Province, China. *Endocrine* 2023; 82(2): 335–42 [https://doi.org/10.1007/s12020-023-03413-8][PMID: 37308773]
- [56] Gaengler S, Andrianou XD, Piciu A, et al. Iodine status and thyroid nodules in females: a comparison of Cyprus and Romania. *Public Health* 2017; 143: 37–43 [https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.10.027][PMID: 28159025]
- [57] Li Y, Di Teng, Ba J, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid* 2020; 30(4): 568–79 [https://doi.org/10.1089/thy.2019.0067][PMID: 32075540]
- [58] Miao K, Zhang L, Dong X, et al. Iodine nutrition and prevalence of sonographic thyroid findings in adults in the Heilongjiang Province, China. *Ann Transl Med* 2020; 8(21): 1439 [https://doi.org/10.21037/atm-20-1152][PMID: 33313184]
- [59] Chen Z, Xu W, Huang Y, et al. Associations of noniodized salt and thyroid nodule among the Chinese population: a large cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(3): 684–92 [https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054353][PMID: 23842457]
- [60] Du Y, Gao Y, Meng F, et al. Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9(11): e111937 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111937][PMID: 25375854]
- [61] Gu F, Ding G, Lou X, et al. Incidence of thyroid diseases in Zhejiang Province, China, after 15 years of salt iodization. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 36: 57–64 [https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.04.003][PMID: 27259353]
- [62] Shan Z, Chen L, Lian X, et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid* 2016; 26(8): 1125–30 [https://doi.org/10.1089/thy.2015.0613][PMID: 27370068]
- [63] Yuan S, Liu C, Liu Z, Wang J, Xu Y, Shi J. Correlation between thyroid function indices



- and urine iodine levels in patients with nodular goiter. *Am J Transl Res* 2023; 15(6): 4147–54 [PMID: 37434815]
- [64] Liu X, Sun J, Fang W, Xu Y, Zhu Z, Liu Y. Current Iodine Nutrition Status and Morbidity of Thyroid Nodules in Mainland China in the Past 20 Years. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199(12): 4387–95 [https://doi.org/10.1007/s12011-020-02565-2][PMID: 33582938]
- [65] Weng W, Dong M, Zhang J, Yang J, Zhang B, Zhao X. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of the relationship between thyroid disease and different levels of iodine intake in mainland China. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(25): e7279 [https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007279][PMID: 28640139]
- [66] Zhao H, Tian Y, Liu Z, Li X, Feng M, Huang T. Correlation between iodine intake and thyroid disorders: a cross-sectional study from the South of China. *Biol Trace Elem Res* 2014; 162(1-3): 87–94 [https://doi.org/10.1007/s12011-014-0102-9][PMID: 25161089]
- [67] Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(4): 286–95 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6][PMID: 25591468]
- [68] Zou S, Wu F, Guo C, et al. Iodine nutrition and the prevalence of thyroid disease after salt iodization: a cross-sectional survey in Shanghai, a coastal area in China. *PLoS One* 2012; 7(7): e40718 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040718][PMID: 22911705]
- [69] Shao HJ, Li J, He XQ, et al. PREVALENCE OF NONTOXIC NODULAR GOITER AFTER A NEARLY TWO-DECADE UNIVERSAL SALT IODIZATION IN A LITTORAL REGION OF SHANDONG PROVINCE, CHINA. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016; 12(1): 43–6 [https://doi.org/10.4183/aeb.2016.43][PMID: 31258799]
- [70] Wang X, Mo Z, Mao G, et al. Geographical influences on thyroid abnormalities in adult population from iodine-replete regions: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 994 [https://doi.org/10.1038/s41598-020-80248-7][PMID: 33441760]
- [71] Yan Y, You L, Wang X, et al. Iodine nutritional status, the prevalence of thyroid goiter and nodules in rural and urban residents: a cross-sectional study from Guangzhou, China. *Endocr Connect* 2021; 10(12): 1550–9 [https://doi.org/10.1530/EC-21-0418][PMID: 34739389]
- [72] Ovadia YS, Gefel D, Turkot S, Aharoni D, Fytlovich S, Troen AM. Elevated Serum Thyroglobulin and Low Iodine Intake Are Associated with Nontoxic Nodular Goiter among Adults Living near the Eastern Mediterranean Coast. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 913672 [https://doi.org/10.1155/2014/913672][PMID: 25610705]
- [73] Zhao W, Han C, Shi X, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodules before and after implementation of the universal salt iodization program in mainland China from 1985 to 2014: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(10): e109549 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109549][PMID: 25313993]
- [74] Deutsche Gesellschaft für Ernährung; Österreichische Gesellschaft für Ernährung; Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. D-A-C-H-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 3. Auflage, 1. aktualisierte Ausgabe 2025. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2025.
- [75] Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Góźdz S. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res* 2003; 93(1-3): 9–18 [https://doi.org/10.1385/BTER:93:1-3:9][PMID: 12835485]
- [76] Sakiz D, Kaya A, Kulaksizoglu M. Serum Selenium Levels in Euthyroid Nodular Thyroid Diseases. *Biol Trace Elem Res* 2016; 174(1): 21–6 [https://doi.org/10.1007/s12011-016-0688-1][PMID: 27052308]
- [77] Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013; 13: 1153 [https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1153][PMID: 24321191]



- [78] Kim MJ, Kim SC, Chung S, Kim S, Yoon JW, Park YJ. Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 61: 126558
[https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126558][PMID: 32480050]
- [79] Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4037–47
[https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222][PMID: 26305620]
- [80] Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 585–90
[https://doi.org/10.1530/EJE-10-1026][PMID: 21242171]
- [81] Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 309–15
[https://doi.org/10.1530/eje.0.1480309][PMID: 12611611]
- [82] Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22(5): 392–401
[https://doi.org/10.1097/MED.000000000000190][PMID: 26313901]
- [83] Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózdź S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88(1): 25–30
[https://doi.org/10.1385/BTER:88:1:25][PMID: 12117262]
- [84] Giray B, Arnaud J, Sayek I, Favier A, Hincal F. Trace elements status in multinodular goiter. *J Trace Elem Med Biol* 2010; 24(2): 106–10
[https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.11.003][PMID: 20413068]
- [85] Brauer VFH, Schweizer U, Köhrle J, Paschke R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(6): 807–12
[https://doi.org/10.1530/eje.1.02302][PMID: 17132749]
- [86] O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, Gates MA. The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *PLoS One* 2014; 9(10): e110886
[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110886][PMID: 25329812]
- [87] Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res* 2011; 141(1-3): 65–75
[https://doi.org/10.1007/s12011-010-8719-9][PMID: 20455027]
- [88] Ren Y, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, et al. Lack of association between fingernail selenium and thyroid cancer risk: a case-control study in French Polynesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(13): 5187–94
[https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.13.5187][PMID: 25040973]
- [89] Barrea L, Gallo M, Ruggeri RM, et al. Nutritional status and follicular-derived thyroid cancer: An update. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61(1): 25–59
[https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1714542][PMID: 31997660]
- [90] Al-Sayer H, Mathew TC, Asfar S, et al. Serum changes in trace elements during thyroid cancers. *Mol Cell Biochem* 2004; 260(1-2): 1–5
[https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000026027.20680.c7][PMID: 15228079]
- [91] Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2013; 23(9): 1079–86
[https://doi.org/10.1089/thy.2012.0548][PMID: 23350941]
- [92] Shen F, Cai W-S, Li J-L, Feng Z, Cao J, Xu B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2015; 167(2): 225–35
[https://doi.org/10.1007/s12011-015-0304-9][PMID: 25820485]
- [93] Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM.



- Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biol Trace Elem Res* 2020; 196(2): 393–9
[<https://doi.org/10.1007/s12011-019-01943-9>][PMID: 31691192]
- [94] Samir M, el-Awady MY. Serum selenium levels in multinodular goitre. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998; 23(6): 512–4
[<https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.1998.2360512.x>][PMID: 9884803]
- [95] Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord* 2008; 8: 2
[<https://doi.org/10.1186/1472-6823-8-2>][PMID: 18221503]
- [96] Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid* 2006; 16(5): 455–60
[<https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.455>][PMID: 16756467]
- [97] World Health Organization. Vorsorgeuntersuchung und screening: ein kurzer Leitfaden: Wirksamkeit erhöhen, Nutzen maximieren und Schaden minimieren; 2020.
- [98] Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(20): 353–9
[<https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0353>][PMID: 27294815]
- [99] Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H, et al. Qualitätssicherung mit Routinedaten: Volume-Outcome-Analysen zu Schilddrüsenoperationen. In: Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, editors. *Krankenhaus-Report 2017: Zukunft gestalten 2017*.
- [100] Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocr Pract* 2016; 22(5): 622–39
[<https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>][PMID: 27167915]
- [101] Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid* 2016; 26(11): 1535–40
[<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0075>][PMID: 27627550]
- [102] Park S, Oh C-M, Cho H, et al. Association between screening and the thyroid cancer „epidemic“ in South Korea: evidence from a nationwide study. *BMJ* 2016; 355: i5745
[<https://doi.org/10.1136/bmj.i5745>][PMID: 27903497]
- [103] Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317(18): 1888–903
[<https://doi.org/10.1001/jama.2017.0562>][PMID: 28492904]
- [104] Li R, Li G, Wang Y, et al. Psychological Distress and Sleep Disturbance Throughout Thyroid Nodule Screening, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(10): e4221–e4230
[<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab224>][PMID: 33830242]
- [105] Yang N, Yang H, Guo JJ, Hu M, Li S. Cost-Effectiveness Analysis of Ultrasound Screening for Thyroid Cancer in Asymptomatic Adults. *Front Public Health* 2021; 9: 729684
[<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.729684>][PMID: 34631648]
- [106] Hueber S, Biermann V, Tomandl J, et al. Consequences of early thyroid ultrasound on subsequent tests, morbidity and costs: an explorative analysis of routine health data from German ambulatory care. *BMJ Open* 2023; 13(3): e059016
[<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059016>][PMID: 36889825]
- [107] Hafner L, Biermann V, Hueber S, et al. Short- and medium-term cost effects of non-indicated thyroid diagnostics: empirical evidence from German claims data. *Eur J Health Econ* 2022; 23(4): 565–95



- [<https://doi.org/10.1007/s10198-021-01382-1>][PMID: 34807320]
- [108] Porz J, Klaschik M. Finger weg vom Sonogerät! MMW Fortschr Med 2018; 160(8): 37–40
[<https://doi.org/10.1007/s15006-018-0482-4>][PMID: 29721873]
- [109] Li Q, Lin X, Shao Y, Xiang F, Samir AE. Imaging and Screening of Thyroid Cancer. Radiol Clin North Am 2017; 55(6): 1261–71
[<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.002>][PMID: 28991565]
- [110] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017; 317(18): 1882–7
[<https://doi.org/10.1001/jama.2017.4011>][PMID: 28492905]
- [111] Ulusoy B. The Management of Thyroid Nodules. Turk Arch Otorhinolaryngol 2015; 53(4): 173–82
[<https://doi.org/10.5152/tao.2015.1014>][PMID: 29392003]
- [112] Sharen G, Zhang B, Zhao R, Sun J, Gai X, Lou H. Retrospective epidemiological study of thyroid nodules by ultrasound in asymptomatic subjects. Chin Med J (Engl) 2014; 127(9): 1661–5
[PMID: 24791871]
- [113] Somerville HM, Steinbeck KS, Stevens G, Delbridge LW, Lam AH, Stevens MM. Thyroid neoplasia following irradiation in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. Med J Aust 2002; 176(12): 584–7
[<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb04589.x>][PMID: 12064957]
- [114] Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res 2010; 174(6): 741–52
[<https://doi.org/10.1667/RR2240.1>][PMID: 21128798]
- [115] Feldkamp J, Schott M, Gogol M, et al. Die Klug-entscheiden-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin : Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie. Internist (Berl) 2016; 57(6): 532–9
[<https://doi.org/10.1007/s00108-016-0072-4>][PMID: 27233786]
- [116] Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrinol 2020; 182(1): G1-G32
[<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>][PMID: 31855556]
- [117] Silva de Morais N, Stuart J, Guan H, et al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer. J Endocr Soc 2019; 3(4): 791–800
[<https://doi.org/10.1210/js.2018-00427>][PMID: 30963137]
- [118] Siqueira RA de, Rodrigues APDS, Miamae LM, Tomimori EK, Silveira EA. Thyroid Nodules in Severely Obese Patients: Frequency and Risk of Malignancy on Ultrasonography. Endocr Res 2020; 45(1): 9–16
[<https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1625056>][PMID: 31256691]
- [119] Veiga LHS, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res 2012; 178(4): 365–76
[<https://doi.org/10.1667/rr2889.1>][PMID: 22857014]
- [120] Lee J-H, Kim Y, Choi J-W, Kim Y-S. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. Eur J Endocrinol 2013; 168(3): 343–9
[<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903>][PMID: 23211578]
- [121] Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2014; 170(5): R203-11
[<https://doi.org/10.1530/EJE-13-0995>][PMID: 24536085]
- [122] Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(10): 5747–53
[<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0935>][PMID: 16030170]



- [123] Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2014; 9(2): e88787
[https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787][PMID: 24551163]
- [124] Hu X, Wang X, Liang Y, et al. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 937871
[https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937871][PMID: 35903279]
- [125] Apostolou K, Zivaljevic V, Tausanovic K, et al. Prevalence and risk factors for thyroid cancer in patients with multinodular goitre. *BJS Open* 2021; 5(2)
[https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa014][PMID: 33688954]
- [126] Rober Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 2021.
- [127] Zhang B, Pei S, Chen Q, et al. Development and validation of a Web-based malignancy risk-stratification system of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93(6): 729–38
[https://doi.org/10.1111/cen.14255][PMID: 32430931]
- [128] Takano T. Natural history of thyroid cancer Review. *Endocr J* 2017; 64(3): 237–44
[https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0026][PMID: 28154351]
- [129] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24(1): 27–34
[https://doi.org/10.1089/thy.2013.0367][PMID: 24001104]
- [130] Moosa NA, Nasser MA, Alshehabi M. Thyroid cancer risk assessment indicators: A correlation between preoperative and postoperative criteria. *Neuro Endocrinol Lett* 2021; 42(6): 417–22
[PMID: 34713694]
- [131] Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9476): 2014–23
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66695-0][PMID: 15950715]
- [132] Hepsen S, Bostan H, Akhanli P, et al. Subacute thyroiditis paranchime heterogeneity may mask thyroid nodules and higher EU-TIRADS scores. *Endocrine* 2022; 77(2): 291–6
[https://doi.org/10.1007/s12020-022-03069-w][PMID: 35553358]
- [133] Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multi-centre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(3): 213–20
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30336-X][PMID: 30660595]
- [134] Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg* 1994; 220(3): 237–47; discussion 247-50
[https://doi.org/10.1097/00000658-199409000-00002][PMID: 7916559]
- [135] van Treijen MJ, Vries LH de, Hertog D, et al. *Endotext: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*. South Dartmouth (MA) 2000.
- [136] Fugazzola L. Medullary thyroid cancer - An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37(1): 101655
[https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655][PMID: 35422397]
- [137] Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88–94
[https://doi.org/10.1177/0272989X9101100203][PMID: 1907710]
- [138] Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Tebar FJ, Parrilla P. Surgical management of multinodular goiter with compression symptoms. *Arch Surg* 2005; 140(1): 49–53
[https://doi.org/10.1001/archsurg.140.1.49][PMID: 15655205]
- [139] Taccaliti A, Silvetti F, Palmonella G, Boscaro M. Anaplastic thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 84
[https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00084][PMID: 22783225]



- [140] Chiang F-Y, Lin J-C, Lee K-W, et al. Thyroid tumors with preoperative recurrent laryngeal nerve palsy: clinicopathologic features and treatment outcome. *Surgery* 2006; 140(3): 413–7
[<https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.02.006>][PMID: 16934603]
- [141] Drozdowski V, Martini D, Charous S. Incidence of Vocal Cord Paralysis in Medullary Thyroid Cancer. *Laryngoscope* 2023; 133(4): 890–4
[<https://doi.org/10.1002/lary.30297>][PMID: 35833484]
- [142] Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998; 8(8): 715–26
[<https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.715>][PMID: 9737368]
- [143] Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers (Basel)* 2022; 14(4)
[<https://doi.org/10.3390/cancers14041061>][PMID: 35205809]
- [144] Freudenberg L. Erste Schritte in der Schilddrüsendiagnostik – Anamnese und Untersuchung. *Nuklearmedizin* 2008; 31(03): 216–8
[<https://doi.org/10.1055/s-2008-1076801>]
- [145] Li L-X, Wu X, Hu B, Zhang H-Z, Lu H-K. Localized subacute thyroiditis presenting as a painful hot nodule. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 4
[<https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-4>][PMID: 24397799]
- [146] Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2022; 10: 1020709
[<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>][PMID: 36311599]
- [147] Sajisevi M, Caulley L, Eskander A, et al. Evaluating the Rising Incidence of Thyroid Cancer and Thyroid Nodule Detection Modes: A Multinational, Multi-institutional Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 148(9): 811–8
[<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.1743>][PMID: 35834240]
- [148] Chooi JE, Ravindiran A, Balasubramanian SP. The influence of incidental detection of thyroid nodule on thyroid cancer risk and prognosis-A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96(2): 246–54
[<https://doi.org/10.1111/cen.14575>][PMID: 34378225]
- [149] Leijer JF de, Metman MJH, van der Hoorn A, et al. Focal Thyroid Incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence, Risk of Malignancy and Inconclusive Fine Needle Aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 723394
[<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.723394>][PMID: 34744999]
- [150] Scappaticcio L, Piccardo A, Treglia G, Poller DN, Trimboli P. The dilemma of 18F-FDG PET/CT thyroid incidentaloma: what we should expect from FNA. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021; 73(3): 540–9
[<https://doi.org/10.1007/s12020-021-02683-4>][PMID: 33761104]
- [151] Park JY, Lee KH, Cho SG, et al. Incidental thyroid nodules on thoracic contrast-enhanced computed tomography in clinical practice during a 10-year period: Characteristics, clinical outcomes, and factors contributing to further evaluation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(11): e6388
[<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006388>][PMID: 28296783]
- [152] Greilsamer T, Blanchard C, Christou N, et al. Management of thyroid nodules incidentally discovered on MIBI scanning for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(3): 313–8
[<https://doi.org/10.1007/s00423-015-1286-y>][PMID: 25694271]
- [153] Wong CKH, Liu X, Lang BHH. Cost-effectiveness of fine-needle aspiration cytology (FNAC) and watchful observation for incidental thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(11): 1645–54
[<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01254-0>][PMID: 32307641]
- [154] Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodu-



- les. *JAMA* 2015; 313(9): 926–35
[\[https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956\]](https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956)[PMID: 25734734]
- [155] Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surg Pathol Clin* 2019; 12(4): 865–81
[\[https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001\]](https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001)[PMID: 31672295]
- [156] Kim S-Y, Han KH, Moon HJ, Kwak JY, Chung WY, Kim E-K. Thyroid nodules with benign findings at cytologic examination: results of long-term follow-up with US. *Radiology* 2014; 271(1): 272–81
[\[https://doi.org/10.1148/radiol.13131334\]](https://doi.org/10.1148/radiol.13131334)[PMID: 24475857]
- [157] Isaacs JD, Lundgren CI, Sidhu SB, Sywak MS, Edhouse PJ, Delbridge LW. The Delphian lymph node in thyroid cancer. *Ann Surg* 2008; 247(3): 477–82
[\[https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815efdc4\]](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815efdc4)[PMID: 18376193]
- [158] Negro R, Valcavi R, Toulis KA. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis. *Endocr Pract* 2013; 19(2): 212–8
[\[https://doi.org/10.4158/EP12234.OR\]](https://doi.org/10.4158/EP12234.OR)[PMID: 23186976]
- [159] Su A, Zhao W, Wu W, et al. The association of preoperative thyroid-stimulating hormone level and the risk of differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2020; 220(3): 634–41
[\[https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.01.009\]](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.01.009)[PMID: 31955813]
- [160] Zheng J, Li C, Lu W, Wang C, Ai Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget* 2016; 7(23): 34918–29
[\[https://doi.org/10.18632/oncotarget.9201\]](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9201)[PMID: 27166998]
- [161] Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47(4): 247–52
[\[https://doi.org/10.1055/s-0034-1395517\]](https://doi.org/10.1055/s-0034-1395517)[PMID: 25384015]
- [162] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 489–99
[\[https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182\]](https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182)[PMID: 11836274]
- [163] Völzke H, Ittermann T, Albers M, et al. Five-year change in morphological and functional alterations of the thyroid gland: the Study of Health in Pomerania. *Thyroid* 2012; 22(7): 737–46
[\[https://doi.org/10.1089/thy.2011.0525\]](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0525)[PMID: 22663551]
- [164] National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management:: [B] Evidence review for indications for blood tests 2022b.
- [165] Verbeek HH, Groot JWB de, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3(3): CD010159
[\[https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2\]](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2)[PMID: 32176812]
- [166] Thomas L. Labor & Diagnose; 2024 [cited 2024 May 22] Available from: URL: <https://www.labor-und-diagnose.de/>.
- [167] Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician* 2003; 68(6): 1075–82
 [PMID: 14524394]
- [168] National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management 2022a.
- [169] Hou Y-L, Chen J-J, Zhang X, Chen H. Evaluation of serum insulin-like growth factor 1 and its significance in thyroid cancer: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(21): e26165
[\[https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026165\]](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026165)[PMID: 34032777]
- [170] Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in



- ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2917–22
[\[https://doi.org/10.1210/jc.2007-0641\]](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0641) [PMID: 17535993]
- [171] National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management: [A] Evidence reviews for ultrasound accuracy and threshold of nodule size and classification 2022c.
- [172] Shi M, Nong D, Xin M, Lin L. Accuracy of Ultrasound Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract* 2022; 2022: 5056082
[\[https://doi.org/10.1155/2022/5056082\]](https://doi.org/10.1155/2022/5056082) [PMID: 36160289]
- [173] Koh J, Kim S-Y, Lee HS, et al. Diagnostic performances and interobserver agreement according to observer experience: a comparison study using three guidelines for management of thyroid nodules. *Acta Radiol* 2018; 59(8): 917–23
[\[https://doi.org/10.1177/0284185117744001\]](https://doi.org/10.1177/0284185117744001) [PMID: 29181988]
- [174] Brauer VFH, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid* 2005; 15(10): 1169–75
[\[https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1169\]](https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1169) [PMID: 16279851]
- [175] Lee HJ, Yoon DY, Seo YL, et al. Intraobserver and Interobserver Variability in Ultrasound Measurements of Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 2018; 37(1): 173–8
[\[https://doi.org/10.1002/jum.14316\]](https://doi.org/10.1002/jum.14316) [PMID: 28736947]
- [176] Persichetti A, Di Stasio E, Coccaro C, et al. Inter- and Intraobserver Agreement in the Assessment of Thyroid Nodule Ultrasound Features and Classification Systems: A Blinded Multicenter Study. *Thyroid* 2020; 30(2): 237–42
[\[https://doi.org/10.1089/thy.2019.0360\]](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0360) [PMID: 31952456]
- [177] Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018; 319(9): 914–24
[\[https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898\]](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898) [PMID: 29509871]
- [178] Eng OS, Potdevin L, Davidov T, Lu S-E, Chen C, Trooskin SZ. Does nodule size predict compressive symptoms in patients with thyroid nodules? *Gland Surg* 2014; 3(4): 232–6
[\[https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.08.03\]](https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.08.03) [PMID: 25493254]
- [179] Shrestha RT, Kizilgul M, Shahi M, Amin K, Evasovich MR, Burmeister LA. Impact of molecular testing on thyroid nodule neoplastic diagnosis, stratified by 4-cm size, in a surgical series. *Sci Rep* 2019; 9(1): 17861
[\[https://doi.org/10.1038/s41598-019-52581-z\]](https://doi.org/10.1038/s41598-019-52581-z) [PMID: 31780751]
- [180] Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Large Cytologically Benign Thyroid Nodules Do Not Have High Rates of Malignancy or False-Negative Rates and Clinical Observation Should be Considered: A Meta-Analysis. *Thyroid* 2018; 28(12): 1595–608
[\[https://doi.org/10.1089/thy.2018.0221\]](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0221) [PMID: 30280990]
- [181] Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. *Endocrine* 2014; 46(1): 52–9
[\[https://doi.org/10.1007/s12020-013-0057-1\]](https://doi.org/10.1007/s12020-013-0057-1) [PMID: 24197803]
- [182] Chiofalo MG, Signoriello S, Fulciniti F, et al. Predictivity of clinical, laboratory and imaging findings in diagnostic definition of palpable thyroid nodules. A multicenter prospective study. *Endocrine* 2018; 61(1): 43–50
[\[https://doi.org/10.1007/s12020-018-1577-5\]](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1577-5) [PMID: 29569123]
- [183] Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa DeYcaza A, et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85(1): 122–31
[\[https://doi.org/10.1111/cen.12975\]](https://doi.org/10.1111/cen.12975) [PMID: 26562828]
- [184] Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014; 38(3): 614–21



- [<https://doi.org/10.1007/s00268-013-2261-9>][PMID: 24081539]
- [185] Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. *Laryngoscope* 2015; 125(1): 263–72
[<https://doi.org/10.1002/lary.24784>][PMID: 24965892]
- [186] Falch C, Axt S, Scuffi B, Koenigsrainer A, Kirschniak A, Muller S. Rapid thyroid nodule growth is not a marker for well-differentiated thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 338
[<https://doi.org/10.1186/s12957-015-0752-x>][PMID: 26684213]
- [187] Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, Mclver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23(4): 449–55
[<https://doi.org/10.1089/thy.2012.0156>][PMID: 23067375]
- [188] Kwon D, Kulich M, Mack WJ, Monedero RM, Joyo E, Angell TE. Malignancy Risk of Thyroid Nodules That Are Not Classifiable by the American Thyroid Association Ultrasound Risk Stratification System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2023; 33(5): 593–602
[<https://doi.org/10.1089/thy.2022.0672>][PMID: 36855336]
- [189] Joo L, Lee MK, Lee JY, Ha EJ, Na DG. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk Stratification Systems for Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2023; 38(1): 117–28
[<https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1670>][PMID: 36891658]
- [190] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(5): 587–95
[<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>][PMID: 28372962]
- [191] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260(3): 892–9
[<https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>][PMID: 21771959]
- [192] Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 Suppl 1: 1–122
[<https://doi.org/10.1111/cen.12515>][PMID: 24989897]
- [193] Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016; 17(3): 370–95
[<https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>][PMID: 27134526]
- [194] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6(5): 225–37
[<https://doi.org/10.1159/000478927>][PMID: 29167761]
- [195] Petersen M, Schenke SA, Veit F, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data Systems: Applicability of the „Taller than Wide“ Criterium in Primary/Secondary Care Units and the Role of Thyroid Scintigraphy. *J Clin Med* 2024; 13(2)
[<https://doi.org/10.3390/jcm13020514>][PMID: 38256648]
- [196] Nice Guideline. Thyroid cancer: assessment and management: NG230; 2022.
- [197] Ren J, Liu B, Zhang L-L, et al. A taller-than-wide shape is a good predictor of papillary thyroid carcinoma in small solid nodules. *J Ultrasound Med* 2015; 34(1): 19–26
[<https://doi.org/10.7863/ultra.34.1.19>][PMID: 25542935]
- [198] Seifert P, Schenke S, Zimny M, et al. Diagnostic Performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as Well as ATA Guidelines for the Ultrasound Risk Stratification of Non-Autonomously Functioning Thyroid Nodules in a Region with Long History of Iodine Deficiency: A German Multicenter Trial. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17)
[<https://doi.org/10.3390/cancers13174467>][PMID: 34503277]
- [199] Petersen M, Schenke SA, Zimny M, et al. Introducing a Pole Concept for Nodule



- Growth in the Thyroid Gland: Taller-than-Wide Shape, Frequency, Location and Risk of Malignancy of Thyroid Nodules in an Area with Iodine Deficiency. *J Clin Med* 2022; 11(9) [https://doi.org/10.3390/jcm11092549][PMID: 35566675]
- [200] Bajuk Studen K, Gaberscek S, Pirnat E, Zaletel K. Five-year follow-up and clinical outcome in euthyroid patients with thyroid nodules. *Radiol Oncol* 2021; 55(3): 317–22 [https://doi.org/10.2478/raon-2021-0025][PMID: 34051706]
- [201] Brigante G, Monzani ML, Locaso M, et al. De novo Lesions Frequently Develop in Adult Normal Thyroid Over Almost Six Years. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 18 [https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00018][PMID: 32082257]
- [202] Davenport C, Alderson J, Yu IG, et al. A review of the propriety of thyroid ultrasound referrals and their follow-up burden. *Endocrine* 2019; 65(3): 595–600 [https://doi.org/10.1007/s12020-019-01920-1][PMID: 30955175]
- [203] Kim S-Y, Lee HS, Kim E-K, et al. Follow-up ultrasound may be enough for thyroid nodules from 5 mm to 1 cm in size. *Endocrine* 2016; 52(1): 130–8 [https://doi.org/10.1007/s12020-015-0740-5][PMID: 26394881]
- [204] Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023; 12(5) [https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067][PMID: 37358008]
- [205] Grani G, Lamartina L, Biffoni M, et al. Sonographically Estimated Risks of Malignancy for Thyroid Nodules Computed with Five Standard Classification Systems: Changes over Time and Their Relation to Malignancy. *Thyroid* 2018; 28(9): 1190–7 [https://doi.org/10.1089/thy.2018.0178][PMID: 30105949]
- [206] Wang Y, Dan H-J, Dan H-Y, Li T, Hu B. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 2010; 38(2): 466–72 [https://doi.org/10.1177/147323001003800210][PMID: 20515561]
- [207] Wang H-L, Zhang S, Xin X-J, et al. Application of Real-time Ultrasound Elastography in Diagnosing Benign and Malignant Thyroid Solid Nodules. *Cancer Biol Med* 2012; 9(2): 124–7 [https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.008][PMID: 23691467]
- [208] Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18(5): 523–31 [https://doi.org/10.1089/thy.2007.0323][PMID: 18466077]
- [209] Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine* 2014; 45(1): 153–5 [https://doi.org/10.1007/s12020-013-0062-4][PMID: 24065313]
- [210] Trimboli P, Castellana M, Virili C, et al. Performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis using histological standard of reference. *Radiol Med* 2020; 125(4): 406–15 [https://doi.org/10.1007/s11547-019-01129-2][PMID: 31970579]
- [211] Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231775 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231775][PMID: 32310968]
- [212] Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(12): 2514–25 [https://doi.org/10.1007/s00259-019-04472-8][PMID: 31392371]
- [213] Pfestroff A, Luster M. Wie werden Schilddrüsenknoten diagnostiziert? *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(8): 565–72 [https://doi.org/10.1055/s-0041-101539][PMID: 25831117]
- [214] Schenke SA, Kreissl MC, Grunert M, et al. Verteilung der szintigraphischen Funktionalität von Schilddrüsenknoten und Malignitätsrate von hyperfunktionellen und hypofunktionellen Schilddrüsenknoten in Deutschland. *Nuklearmedizin* 2022; 61(5): 376–84 [https://doi.org/10.1055/a-1856-4052][PMID: 35917825]
- [215] Dietlein B, Hohberg M, Lassmann M, Verburg F, Luster M, Schmidt M. Schilddrüsen-



- szintigraphie mit Tc-99m Pertechetat und I-123 Natriumiodid: Stand: 7/2022 – AWMF-Registernummer: 031-011; DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie); 2022.
- [216] Reiners C, Paschke R, Mann K. Funktionelle Autonomie. In: Lehnert H, editor. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.
- [217] Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379(9821): 1155–66
[[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60782-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60782-4)][PMID: 22394559]
- [218] Treglia G, Trimboli P, Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(7): 739–44
[<https://doi.org/10.1111/eci.12456>][PMID: 25940693]
- [219] Görges R, Kandror T, Kuschnerus S, et al. Szintigraphisch mehranreichernde Schilddrüsenknoten gehen überwiegend mit normwertigem TSH einher. *Nuklearmedizin* 2011; 50(5): 179–88
[<https://doi.org/10.3413/nukmed-0386-11-02>][PMID: 21789340]
- [220] Schübel J, Voigt K, Uebel T. Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis: S2k-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V 2023.
- [221] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341–6
[<https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>][PMID: 29091573]
- [222] Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2016; 53(3): 651–61
[<https://doi.org/10.1007/s12020-016-0921-x>][PMID: 27071659]
- [223] Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118(4): 282–9
[<https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00007>][PMID: 8420446]
- [224] National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management: [D] Evidence review for diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology 2022d.
- [225] Koo DH, Song K, Kwon H, et al. Does Tumor Size Influence the Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology for Thyroid Nodules? *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 3803647
[<https://doi.org/10.1155/2016/3803647>][PMID: 27774103]
- [226] Medici M, Liu X, Kwong N, et al. Long- versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules: a prospective cohort study. *BMC Med* 2016; 14: 11
[<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0554-1>][PMID: 26817603]
- [227] Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Ultrasound of benign thyroid nodules: A 120 months follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(5): 866–71
[<https://doi.org/10.1111/cen.14408>][PMID: 33394535]
- [228] Choi YJ, Jung I, Min SJ, et al. Thyroid nodule with benign cytology: is clinical follow-up enough? *PLoS One* 2013; 8(5): e63834
[<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063834>][PMID: 23717495]
- [229] Mohammadi M, Betel C, Burton KR, Higgins KM, Ghorab Z, Halperin IJ. Follow-up of Benign Thyroid Nodules-Can We Do Less? *Can Assoc Radiol J* 2019; 70(1): 62–7
[<https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.10.001>][PMID: 30691565]
- [230] Zia-Ul-Hussnain HM, Kgosidialwa O, Kennedy C, et al. Is repeat fine needle aspiration required in thyroid nodules with initial benign cytology? Results from a large Irish series. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1): 102
[<https://doi.org/10.1186/s12902-022-01014-6>][PMID: 35428234]
- [231] Ajmal S, Rapoport S, Ramirez Batlle H, Mazzaglia PJ. The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy? *J Am Coll Surg* 2015; 220(6): 987–92



- [<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.010>][PMID: 25667137]
- [232] Chen L, Xu J, Bao J, et al. Diffusion-weighted MRI in differentiating malignant from benign thyroid nodules: a meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e008413 [<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008413>][PMID: 26733564]
- [233] Wu L-M, Chen X-X, Li Y-L, et al. On the utility of quantitative diffusion-weighted MR imaging as a tool in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Acad Radiol* 2014; 21(3): 355–63 [<https://doi.org/10.1016/j.acra.2013.10.008>][PMID: 24332602]
- [234] McKee H, Brown MJ, Kim HHR, et al. Planetary Health and Radiology: Why We Should Care and What We Can Do. *Radiology* 2024; 311(1): e240219 [<https://doi.org/10.1148/radiol.240219>][PMID: 38652030]
- [235] Nice Guideline. Thyroid disease: assessment and management: NG145; 2019.
- [236] Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M. Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). *Nuklearmedizin* 2016; 55(6): 213–20 [<https://doi.org/10.3413/Nukmed-0823-16-04>][PMID: 27922153]
- [237] Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie : Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Chirurg* 2018; 89(9): 699–709 [<https://doi.org/10.1007/s00104-018-0653-y>][PMID: 29876616]
- [238] 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(3): 780–3 [<https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4615>][PMID: 9506726]
- [239] 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(11): 3881–5 [<https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5215>][PMID: 9814462]
- [240] Wémeau 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* 2002; 87(11): 4928–34 [<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020365>][PMID: 12414852]
- [241] 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(9): 4154–9 [<https://doi.org/10.1210/jc.2001-011762>][PMID: 12213864]
- [242] Cesareo R, Iozzino M, Isgrò MA, Annunziata F, Di Stasio E. Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease. *Endocr J* 2010; 57(9): 803–9 [<https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-144>][PMID: 20683172]
- [243] 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(2): 70–5 [<https://doi.org/10.1056/NEJM198707093170202>][PMID: 3295553]
- [244] Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 2786–95 [<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0356>][PMID: 21715542]
- [245] Larijani B, Pajouhi M, Bastanagh MH, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian MR. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocr Pract* 1999; 5(5): 251–6 [<https://doi.org/10.4158/EP.5.5.251>][PMID: 15251662]
- [246] Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audí L, Foz M, Sanmartí A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1): 25–8



- [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02898.x>][PMID: 1559296]
- [247] Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(6): CD004098 [<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004098.pub2>][PMID: 24941398]
- [248] Wu W, Yin D, Yang W, et al. Chinese herbal medicines for benign thyroid nodules in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(3): CD010492 [<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010492.pub2>][PMID: 24596045]
- [249] Zhu Y, Huang J, Yue R, Shen T. Clinical Efficacy of Chinese and Western Medicine in the Treatment of Benign Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging* 2022; 2022: 3108485 [<https://doi.org/10.1155/2022/3108485>][PMID: 35685672]
- [250] Han Q, Xu N, Chen B, Wu W, Sheng L. Safety and efficacy of *Prunella vulgaris* preparation in adjuvant treatment of thyroid nodules: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(41): e27490 [<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027490>][PMID: 34731129]
- [251] Stancioiu F, Mihai D, Papadakis GZ, Tsatsakis A, Spandidos DA, Badiu C. Treatment for benign thyroid nodules with a combination of natural extracts. *Mol Med Rep* 2019; 20(3): 2332–8 [<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10453>][PMID: 31322200]
- [252] Kiel S, Ittermann T, Völzke H, Chenot J-F, Angelow A. Frequency of thyroid function tests and examinations in participants of a population-based study. *BMC Health Serv Res* 2020; 20(1): 70 [<https://doi.org/10.1186/s12913-020-4910-7>][PMID: 32000765]
- [253] Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020; 9(4): 172–85 [<https://doi.org/10.1159/000508484>][PMID: 32903999]
- [254] Wienhold R, Scholz M, Adler JR-B, G Nster C, Paschke R. The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(49): 827–34 [<https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0827>][PMID: 24355935]
- [255] Feldkamp J, Grünwald F, Luster M, Lorenz K, Vorländer C, Führer D. Non-Surgical and Non-Radioiodine Techniques for Ablation of Benign Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(10): 687–92 [<https://doi.org/10.1055/a-1075-2025>][PMID: 31910466]
- [256] Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* 2012; 22(7): 1573–8 [<https://doi.org/10.1007/s00330-012-2406-5>][PMID: 22437920]
- [257] Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5773–7 [<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031000>][PMID: 14671167]



Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 01.12.2025

Nächste Überprüfung geplant: 30.11.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online