

Versorgungsepidemiologie morphologischer  
Schilddrüsenveränderungen

- Endbericht -

Mai 2019



Abteilung Allgemeinmedizin

Institut für Community Medicine

Universitätsmedizin Greifswald

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Fleischmannstr. 6

17475 Greifswald

## **Wissenschaftliche Fragestellung**

### **Zielsetzung und Fragestellung**

Zum Hintergrund des Projektes und zu den genauen Angaben zum Analyseplan verweisen wir auf den Antrag.

Ziel der Studie ist es, die Versorgungsepidemiologie und Versorgungseffekte morphologischer Schilddrüsenveränderungen sowie Varianzen in der Versorgung abhängig von der in den Abrechnungsdaten etablierten Diagnose, abzubilden und auf Basis von Empfehlungen zum Management von Schilddrüsenerkrankungen zu evaluieren.

### **Design und methodische Vorgehensweise**

#### **Studiendesign**

Es handelt sich um quer- und längsschnittliche Analysen von Daten zweier populationsbasierten Kohortenstudien (SHIP-0 bis -3, SHIP-Trend) und den damit individuell gekoppelten Abrechnungsdaten über den Zeitraum von 2002 – 2016 bezüglich kodierter ICD-Diagnosen und 2005 – 2016 bezüglich abgerechneter Gebührenordnungspositionen.

#### **Datengrundlage, Population, Stichprobe**

Eingeschlossen wurden Probanden der SHIP-2- und SHIP-Trend-Studie. Die Einschlusskriterien ändern sich je nach Hypothese (Hypothesen 1-5). Daten des computergestützten Interviews, standardisiert erhobene sonographische Untersuchungsdaten, Laborparameter und Abrechnungsdaten (ICD-Codes, Gebührenordnungspositionen schilddrüsenpezifischer Untersuchungen, Kosten der GOP's) wurden genutzt.

Primäre Endpunkte waren die Anzahl der Probanden mit morphologischen Schilddrüsenveränderungen (Schilddrüsenvolumen, Anzahl der Knoten) und / oder Schilddrüsenfunktionsstörungen (TSH, fT3, fT4 außerhalb des Normbereichs), die Anzahl schilddrüsenpezifischer Labor- und technischer Untersuchungen und die Verordnung von Schilddrüsenmedikamenten. Sekundäre Endpunkte sind ambulante Versorgungskosten, Lebensqualität (SF-12) und Mortalität.

Es wurde ein Update der Abrechnungsdaten geliefert. Daher unterscheiden sich die Zahlen geringfügig vom Zwischenbericht.

## Ergebnisse

**Hypothese 1: Ein hoher Anteil von Personen mit Schilddrüsenknoten und Struma wird in der ambulanten Versorgung nicht kodiert und nicht behandelt.**

### Studienpopulation und Probandencharakteristika

Die Analysepopulation besteht aus Probanden der SHIP-2 und SHIP-Trend Untersuchung (N = 6752). In die Analyse eingeschlossen wurden nur Probanden mit vorhandenen Abrechnungsdaten und dem Einverständnis zur Analyse der Abrechnungsdaten sowie nur gesetzlich Versicherte zum Zeitpunkt SHIP-2 und Trend (n = 5820). In den Abrechnungsdaten waren 75 Probanden gleichzeitig mit einer Hyperthyreose und einer Hypothyreose kodiert. Davon wurde für die Probanden, die zum Studienzeitpunkt ein Medikament zur Behandlung von Hypothyreose (Levothyroxin und Kombinationen) einnahmen, das Vorliegen einer Hypothyreose definiert (62/75). Die restlichen 13 Probanden wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Keiner der Probanden hatte laut Abrechnungsdaten eine angeborene Fehlbildung der Schilddrüse. Datensätze von 5807 Probanden (46,7 % Männer, durchschnittliches Alter 55 Jahre, SD  $\pm$  15, Min: 20 Jahre, Max: 93 Jahre) wurden in die Analyse eingeschlossen (**Tabelle 1, Abbildung 1**). 35 % (2035/5807) der Probanden nahmen an der SHIP-2 Studie teil und 65% (3772/5807) an der SHIP-Trend Studie.

Um eine Bevölkerungsrepräsentativität zu gewährleisten, wurden Gewichte berechnet und in den Analysen verwendet. Dazu wurde eine logistische Regression mit Studienteilnahme als Endpunkt und den Drop-Out gut beschreibenden Variablen aus der Basisuntersuchung als Prädiktoren durchgeführt. Die verwendeten Variablen können der **Liste A1** (siehe Anhang) entnommen werden. Die Teilnahmewahrscheinlichkeit für die Folgeuntersuchungen wird für jeden Probanden zugeordnet und der Kehrwert dieser Teilnahmewahrscheinlichkeit wird als Gewichtung in den Analysen berücksichtigt.

Um mögliche Messfehler bei Laborparametern und sonographischen Daten zu berücksichtigen, wurde für das Schilddrüsenvolumen und den TSH-Wert eine probabilistische Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Normalverteilung mit Mittelwert 0 und einer Standardabweichung von 0,53 für Volumen und 0,14 für TSH-Werte durchgeführt. Diese Standardabweichung entstammt aus einer vor Ort durchgeführten Messwiederholstudie, in der 25 Probanden zwölfmal über ein Jahr untersucht wurden. Bei Berücksichtigung des Messfehlers wechselten lediglich 2 Probanden (0,03% Unterschied) zu einer Struma und 14 Probanden (0,24 % Unterschied) von einem ursprünglich unauffälligen TSH-Wert zu einem abnormalen TSH-Wert. Aufgrund der sehr geringen Abweichungen wurden die Messfehler in den Analysen nicht berücksichtigt.

## 1 Charakteristika der Studienpopulation

	Eingeschlossene Probanden (n = 5807; 86%)		Ausgeschlossene Probanden (n = 945; 14%)		
	Anteil/Mittelwert	95% - KI	Anteil/Mittelwert	95%-KI	
Alter (Jahre, Mittelwert, SD)	54,7	(15,0)	54,3-55,1	48,5 (14,5)	47,6 -49,4
Geschlecht männlich (%)	46,7		45,5-48,0	55,9	52,8-59,2
Schwangerschaft (%)	0,14		0,04-0,23	0,42	0,01-1,1
Hypertonie (%) <sup>1</sup>	55,0		53,7-56,3	44,2	41,1-47,4
Diabetes (%) <sup>2</sup>	11,9		11,1-12,7	7,2	5,5-8,8
Zigarettenrauchen (%)	24,8		23,7-25,9	24,8	22,1-27,6
BMI $\geq$ 30	32,9		31,6-34,1	26,0	23,2-28,8

<sup>1</sup>Variable definiert als arterielle Hypertonie auf Basis der Blutdruckmessung (Durchschnitt der 2. und 3. Blutdruckmessung) oder der Angabe, einer Einnahme von Blutdruck-Medikamenten in den letzten 12 Monaten (in den Untersuchungen SHIP-0, SHIP-1 oder SHIP-2 bzw. Trend)

<sup>2</sup>Variable definiert als Selbstangabe eines Diabetes mellitus oder einem erhöhten Spontanglukosewert ( $\geq$ 11.1 mmol/l) oder Langzeitglukosewert ( $\geq$  6,5%) in den Untersuchungen SHIP-0, SHIP-1 oder SHIP-2 bzw. SHIP-Trend

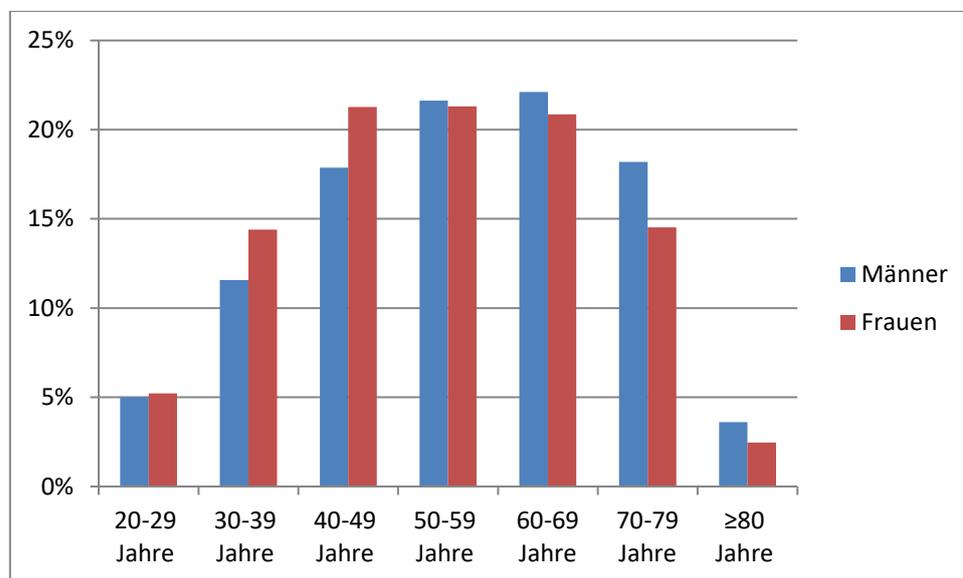


Abbildung 1. Altersverteilung der eingeschlossenen Probanden nach Geschlecht (n=5746)

## Anzahl von Schilddrüsenveränderungen und Übereinstimmung der Datenquellen

### Schilddrüsenveränderungen

Angaben zu Schilddrüsenveränderungen aus dem Interview, den klinischen Labor- und Messwerten der SHIP-Studien und den Abrechnungsdaten sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die prozentualen Angaben sind gewichtet. Mehrfachnennungen der einzelnen Schilddrüsenveränderungen waren möglich, sodass beispielsweise Probanden mit einer Struma gleichzeitig Knoten haben können. Innerhalb der verschlüsselten Diagnosen lagen bei einem Teil der Probanden die Diagnosen Struma diffusa und Struma nodosa bzw. Schilddrüsenknoten gleichzeitig vor. Eine ausführliche Beschreibung der verwendeten Definitionen der jeweiligen Schilddrüsenveränderungen auf Basis der klinischen Studiendaten und der Abrechnungsdaten ist dem Anhang (**Tabelle A2**) zu entnehmen.

In Bezug auf die Diagnosedefinition auf Basis der ambulant kodierten Abrechnungsdaten erfolgte eine Anpassung im Vergleich zum Antrag. Eine Diagnose wurde als vorhanden definiert, wenn im Zeitraum von 5 Jahren vor der SHIP-2- / SHIP-Trend-Untersuchung mindestens eine relevante, gesicherte ICD-Diagnose als Akut- oder Dauerdiagnose in den Abrechnungsdaten kodiert wurde. Da Schilddrüsenerkrankungen meist chronisch sind und sich wenig über die Zeit verändern, wurde *eine* Kodierung als ausreichend für die Identifizierung von betroffenen Probanden erachtet (vorher eine Kodierung in zwei unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines Jahres vor der SHIP-Untersuchung).

**Tabelle 2: Angaben zu Schilddrüsenveränderungen aus dem Interview, den klinischen Studiendaten und den Abrechnungsdaten, mit gewichteten Prozentangaben**

N = 5807	Interview <sup>1</sup> n (%)	klinische Studiendaten (SHIP) <sup>1</sup> n (%)	verschlüsselte Diagnosen (KV) <sup>1, 4, 5</sup> n (%)
Struma gesamt	111 (1,7)	1887 (32,6)	1119 (20,3)
Struma nodosa	- <sup>2</sup>	1091 (19,2)	391 (7,0)
Struma diffusa	- <sup>2</sup>	796 (13,5)	281 (5,2)
Hyperthyreose	278 (4,8)	524 (9,3)	245 (4,3)
Hypothyreose	304 (5,2)	627 (11,0)	343 (5,8)
Schilddrüsenknoten	560 (10,0)	2290 (40,6)	531 (9,6)
Schilddrüsenkarzinom	6 (0,1)	- <sup>3</sup>	5 (0,1)
Thyreoiditis	- <sup>2</sup>	242 (4,0)	172 (2,8)

<sup>1</sup> Mehrfachnennungen möglich, fehlende Werte wurden in den Prozentangaben berücksichtigt

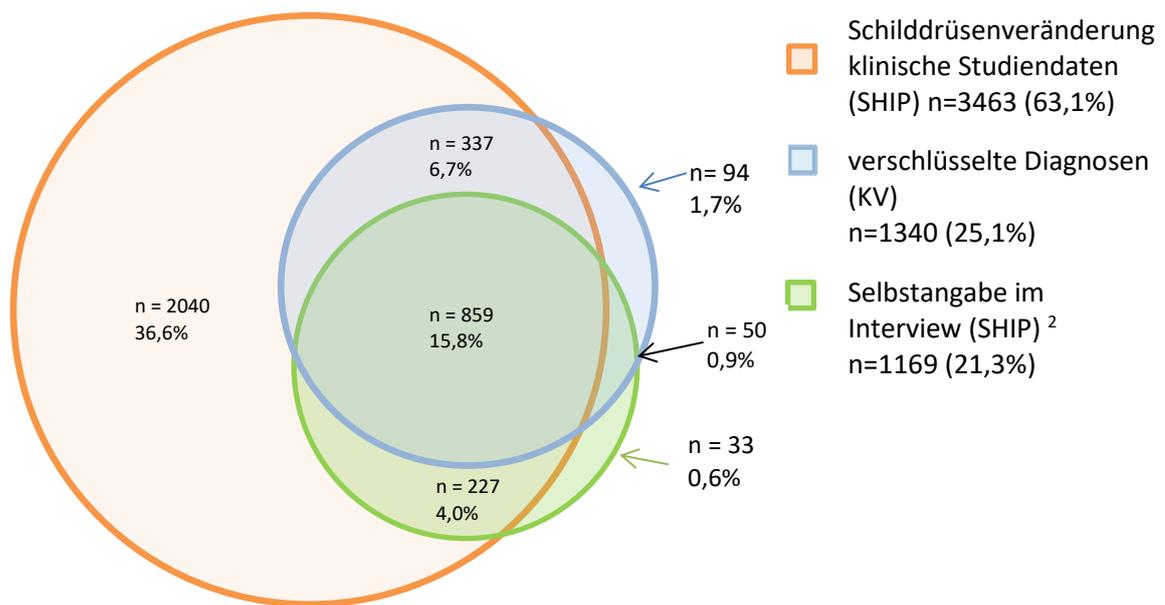
<sup>2</sup> Solche Angaben können Probanden nicht machen

<sup>3</sup> Keine Untersuchung, ob es sich bei einem Knoten um ein Karzinom handelt

<sup>4</sup> Probanden mit verschlüsselter Struma nodosa und Struma diffusa n= 45

<sup>5</sup> Probanden mit verschlüsselter Struma diffusa und Schilddrüsenknoten n= 69

N = 5555<sup>1</sup>



<sup>1</sup> fehlende Laborwerte oder/und Interviewangaben von 252 Probanden, <sup>2</sup> Probanden mit jeglicher Schilddrüsenveränderung, einschließlich Schilddrüsenkarzinom berücksichtigt

**Abbildung 2 Konkordanz der drei verschiedenen Datenquellen in Bezug auf Schilddrüsenveränderungen**  
(%-Angaben beziehen sich auf alle Probanden, N = 5555<sup>1</sup>, Prozentangaben sind gewichtet)

### Konkordanz zwischen Datenquellen für Schilddrüsenveränderungen

In **Abbildung 2** wird die Anzahl der Probanden, bei denen eine oder mehrere Schilddrüsenauffälligkeiten vorlagen, nach Datenquelle dargestellt. Schilddrüsenveränderungen wurden definiert als das Vorliegen von Struma, Schilddrüsenknoten, Hyperthyreose, Hypothyreose und/oder Thyreoiditis (siehe **Tabelle A1**). Es wurde nicht berücksichtigt, ob es sich in Abrechnungsdaten, klinischen Studiendaten und Interviewdaten um dieselbe Schilddrüsenauffälligkeit handelt (Zur Übereinstimmung der Schilddrüsenveränderungen siehe unten, „Übereinstimmung der Datenquellen nach Diagnose“). Bei 63% der Probanden wurde durch die SHIP Studie eine Schilddrüsenveränderung entdeckt. Ein großer Teil (36,6%) der Schilddrüsenveränderungen, der auf Basis der klinischen Daten entdeckt wurde, war in den Abrechnungsdaten nicht verschlüsselt. Eine Konkordanz aller drei Datenquellen war bei 15,8% der untersuchten Stichprobe vorhanden.

## Übereinstimmung der Datenquellen nach Diagnose

(gewichtete Prozentangaben)

### *Struma*

Von 32,6% (1887/5807; 21 fehlende Werte) der Probanden, die laut klinischen Studiendaten eine Struma hatten (Schilddrüsenvolumen >18 ml Frauen, >25 ml Männer, **Tabelle 2**), waren 27,9% (499/1887) in den Abrechnungsdaten verschlüsselt und 3,3% (68/1887) gaben eine Struma im Interview an.

### *Schilddrüsenknoten*

Bei 40,6% (2290/5807) der Probanden wurde durch die Sonographie bei Studienuntersuchung Schilddrüsenknoten entdeckt. Von diesen waren 17,6% (388/2290) in den Abrechnungsdaten mit Schilddrüsenknoten diagnostiziert und 19,3% (431/2290) berichteten von Schilddrüsenknoten im Interview.

### *Hypo-/Hyperthyreose*

Bei 627/5807 (11%, 215 fehlende Werte) Probanden mit Hypothyreose laut klinischen Daten, gab es eine Übereinstimmung von 35,3% (231/627) mit den Abrechnungsdaten und 29,8% (189/627) mit den Interviewdaten. Von 524/5807 (9%, 74 fehlende Werte) der Probanden mit Hyperthyreose laut klinischen Daten waren 11,5% (64/524) in den Abrechnungsdaten kodiert und 11,6% (63/524) gaben im Interview eine Hyperthyreose an.

### *Thyreoiditis*

Von 242 (4%, 13 fehlende Werte) Probanden mit Thyreoiditis laut klinischen Daten, waren 20,5% (50/242) verschlüsselt. Im Interview wurde nicht nach Thyreoiditis gefragt.

## Behandlung von Schilddrüsenveränderungen

### *Medikamente*

Von 1887 Probanden mit Struma auf Basis der klinischen Daten wurde 1% (20/1887) mit Iodid behandelt. Von Probanden mit Hyperthyreose laut klinischen Daten (n = 524) wurden 3,2% (18/524) mit Thyreostatika (Thiamazol) behandelt, bei Probanden mit Hypothyreose (n = 627) erhielten 81,6% (501/627) eine Behandlung mit Levothyroxin-Natrium oder einem Kombinationspräparat.

### *Radiojodtherapie*

Auf Basis der Interviewdaten und der klinischen Studiendaten erhielten 1,6% (95/5807) aller Probanden eine Radiojodtherapie. Laut Abrechnungsdaten hatten 2 der 95 Probanden (1,2%) ein Schilddrüsenkarzinom, 46/95 (47,2%) Probanden Schilddrüsenknoten, 37/95 (39,7%) eine Hyperthyreose und 78/95 (85,6%) eine Struma. Von den 46 Probanden mit verschlüsselten Schilddrüsenknoten, hatten 27 Probanden laut klinischen Studiendaten Knoten  $\geq 1$  cm Größe (bei 6 Probanden konnte die Größe der Knoten nicht erhoben werden).

### *Schilddrüsenoperation*

Auf Basis der Interviewdaten und klinischen Studiendaten hatten 3,9% (216/5807) aller Probanden eine Schilddrüsenoperation. Laut Abrechnungsdaten hatten davon 4,4% (11/216) Schilddrüsenknoten, 41% (87/216) eine Struma und 32,4% (71/216) Struma und Knoten. Bei den restlichen 22% (47/216) waren weder Struma noch Knoten im zur Verfügung stehenden Zeitraum verschlüsselt. Bei 21 der 82 Probanden mit Knoten war mindestens einer der Knoten größer als 1 cm. Die Spannweite des Schilddrüsenvolumens bei Patienten mit verschlüsselter Struma und Operation (n=158, fehlende Angabe des Schilddrüsenvolumens bei 13 Probanden) reichte von 0,13 ml bis 52,68 ml. Von diesen hatten 40% (58/145) eine Thyreoidektomie (Schilddrüsenvolumen  $< 6$  ml) und 36,5% (53/145) eine Hemithyreoidektomie (Schilddrüsenvolumen zwischen 6 – 16 ml). Wir nehmen an, dass 23% (34/145) der Probanden fälschlicherweise eine OP im Interview angegeben haben, diese aber mit einer Biopsie verwechseln, da sie ein Schilddrüsenvolumen  $>16$  ml haben.

### **Assoziation klinisch diagnostizierter und ambulant diagnostizierter Schilddrüsenveränderungen**

Mit logistischen Regressionsmodellen wurde der Einfluss von klinisch diagnostizierten Schilddrüsenveränderungen laut Studienuntersuchung, Geschlecht, Alter auf diagnostizierte (ambulante ICD-Kodierung) Schilddrüsenveränderungen untersucht (**Tabelle 3**). Probanden mit Schilddrüsenkarzinom (n=8, 3 laut Interview und 2 laut KV-daten, 3 laut beiden) wurden nun ausgeschlossen. Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Mittels Korrelation nach Pearson wurde eine Multikollinearität der verwendeten Prädiktoren in den multivariaten Analysen ausgeschlossen (Grenzwert 0,6). Daher konnten nicht alle im Antrag vorgesehenen konfundierenden Variablen, in die Modelle eingeschlossen werden. Schwangerschaft als Prädiktor wurde nicht berücksichtigt, da lediglich 8 Frauen schwanger waren. Die Angabe einer durchgeführten Schilddrüsenoperation wurde aus der Analyse ausgeschlossen. Die Prädiktoren der multivariaten Modelle wurden durch stepwise selection ausgewählt und die Modelle wurden gewichtet. Probanden mit diagnostizierter Hyper-/Hypothyreose auf Basis der klinischen Daten hatten eine 13,5 mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer entsprechenden kodierten Abrechnungsdiagnose, bei Probanden mit Knoten war die Wahrscheinlichkeit analog 5 mal höher und bei Probanden mit Struma 2

mal höher. Eine Hyper-/Hypothyreose war bei Frauen, 2,8-mal und (grenzwertig) bei psychischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten 1,4-mal häufiger kodiert.

**Tabelle 3: Assoziationen zwischen klinisch und ambulant diagnostizierten Schilddrüsenveränderungen, gewichtete Modelle**

	Hyper-/Hypothyreose ambulante ICD-Kodierung OR (95% KI)		Schilddrüsenknoten ambulante ICD- Kodierung OR (95% KI)		Struma ambulante ICD- Kodierung OR (95% KI)	
	univariat	multivariat	univariat	multivariat	univariat	multivariat
	n = 5799	n = 5799	n = 5799	n = 5799	n = 5781	n = 5781
von SHIP diagnostiziert	13,5 (11,5-15,8)	12,1 (9,9-14,8)	5,1 (4,3-6,02)	4,2 (3,5-5,0)	2,0 (1,8-2,2)	2,4 (2,1-2,7)
Geschlecht (Frauen)	-	2,8 (2,3-3,5)	-	1,9 (1,6-2,2)	-	2,3 (2,1-2,6)
Alter in Jahren	-	1,01 (1,00 – 1,02)	-	1,02 (1,01-1,03)	-	1,03 (1,02-1,03)
Psychische Störung und Verhaltens- auffälligkeit <sup>1</sup> (n = 552)	-	1,4 (1,1-1,8)	-	„ <sup>2</sup>	-	„ <sup>2</sup>
Charlson Comorbidity Index	-	1,1 (1,1 – 1,3)	-	„ <sup>2</sup>	-	„ <sup>2</sup>
Schilddrüsen- medikamente (n = 689)	-	„ <sup>3</sup>	-	4,5 (3,7-5,4)	-	11,01 (9,4 – 12,9)

<sup>1</sup>ICD-10 Codes: F30 – F34, F39, F39

<sup>2</sup>Aufgrund der stepwise selection wurde die Variable in diesem Modell nicht verwendet

<sup>3</sup>Multikollinearität der Variable

**Hypothese 2: Bei Personen mit Schilddrüsenknoten gibt es eine hohe Varianz in der Versorgung mit TSH-Messungen, Schilddrüsenultraschalluntersuchungen und –szintigraphien.**

**Hypothese 3: Bei Personen mit Struma gibt es eine hohe Varianz in der Versorgung mit TSH-Messungen, Schilddrüsenultraschalluntersuchungen und –szintigraphien.**

#### **Studienpopulation und Probandencharakteristika**

Die Studienpopulation unterscheidet sich im Ausschluss von Probanden mit Schilddrüsenkarzinom (n = 8), im Ausschluss von Probanden mit der Medikamenteneinnahme Amiodaron (n=11) und der Medikamenteneinnahme Lithium (n=5) sowie dem Ausschluss von Probanden mit fehlenden Daten auf Basis der SHIP-Studie (n=233) von der Studienpopulation in Hypothese 1 und wird daher nicht noch einmal gesondert beschrieben (N=5552; siehe **Tabelle 1**).

Amiodaron wird als Therapie bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Jedoch beeinflusst es aufgrund des hohen Jodanteils den Schilddrüsenstoffwechsel. Lithium wird als Therapie bei psychischen Störungen eingesetzt. Als Nebenwirkung hemmt Lithium u.a. die Iodidaufnahme und die Freisetzung von T3 und T4 aus Thyreoglobulin.

#### **Anzahl von Schilddrüsenhormonuntersuchungen, Schilddrüsenultraschalluntersuchungen und -szintigraphien**

Die Gebührenordnungspositionen liegen uns für den Zeitraum 2005 – 2015 vor, sodass die Zeiträume *1 Jahr* und *3 Jahre vor Studienuntersuchung* für alle Probanden vollständig abgebildet werden konnten. Wir haben uns anders, als im Antrag beschrieben, für den Zeitraum *vor* Studienuntersuchung entschieden, da wir durch unsere Analyse (siehe Hypothese 4) feststellen konnten, dass die SHIP-untersuchung einen Einfluss auf die Anzahl der Schilddrüsenuntersuchungen hat. Demnach war ein Anstieg der Schilddrüsenuntersuchungen nach Teilnahme der Probanden an der SHIP-Studie zu beobachten. Die Häufigkeit der durchgeführten TSH-Messungen, Schilddrüsenultraschalluntersuchungen, –szintigraphien und Schilddrüsenhormonuntersuchungen wurde für die untersuchten Probandengruppen als Anteil der Probanden ohne eine Untersuchung, mit einer Untersuchung und mit mehr als 1 Untersuchung im entsprechenden Zeitraum angegeben (**Tabelle 4 und 5**). Die Prozentangabe des Anteils der Probanden die untersucht wurden, wurden gewichtet.

60% der Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung auf Basis der Abrechnungsdaten und Schilddrüsenmedikament erhielten mindestens eine TSH Messung innerhalb eines Jahres, mehr als 20% erhielt mindestens eine Sonographie und 9% mindestens eine Szintigraphie. Mehr als 20% der Probanden ohne Schilddrüsenveränderung und ohne Medikament erhielten mindestens eine TSH-Messung

**Tabelle 4 Häufigkeit von Schilddrüsenuntersuchungen bei verschiedenen Probandengruppen im Zeitraum von 1 Jahr vor Studienuntersuchung (gewichtete % Angaben des Anteils der Probanden mit Untersuchung)**

N = 5,552		ICD-Code und/oder Medikament	ICD-Code, kein Medikament	Nur in SHIP, kein Medikament	Kein ICD-Code, keine SHIP-Diagnose, kein Medikament
		n = 638 (11,5%)	n = 771 (13,9%)	n = 2191 (39,5%)	n = 1952 (35,2%)
GOP's		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TSH	0	254 (39,6)	441 (57,1)	1693 (76,7)	1538 (77,8)
	1	186 (30,4)	208 (26,5)	405 (18,7)	337 (17,9)
	>1	198 (30,0)	122 (16,4)	93 (4,6)	77 (4,3)
ft3	0	515 (82,4)	675 (88,1)	2151 (98,2)	1909 (97,8)
	1	76 (11,0)	71 (8,9)	38 (1,7)	38 (1,9)
	>1	47 (6,6)	25 (3,0)	2 (0,1)	5 (0,3)
ft4	0	504 (80,6)	668 (87,2)	2143 (97,8)	1902 (97,4)
	1	80 (11,7)	71 (9,0)	45 (2,1)	44 (2,2)
	>1	54 (7,7)	32 (3,8)	3 (0,1)	6 (0,4)
Mikrosomale Antikörper	0	568 (90,0)	709 (92,4)	2178 (99,5)	1937 (99,2)
	1	58 (8,3)	53 (6,6)	13 (0,5)	13 (0,7)
	>1	12 (1,7)	9 (1,0)	0 (0)	2 (0,1)
TSH-Rezeptor-Antikörper	0	574 (90,8)	709 (92,5)	2179 (99,5)	1942 (99,5)
	1	53 (7,6)	55 (6,7)	12 (0,5)	9 (0,47)
	>1	11 (1,6)	7 (0,8)	0 (0)	1 (0,06)
Sonographie	0	481 (77,9)	613 (80,3)	2155 (98,3)	1925 (98,5)
	1	122 (17,3)	125 (16,0)	34 (1,6)	25 (1,4)
	>1	35 (4,8)	33 (3,7)	2 (0,1)	2 (0,1)
Szintigraphie	0	576 (91,0)	706 (91,7)	2180 (99,5)	1944 (99,6)
	1	56 (8,1)	57 (7,5)	11 (0,5)	8 (0,4)
	>1	6 (0,9)	8 (0,8)	0 (0)	0 (0)

**Tabelle 5 Häufigkeit von Schilddrüsenuntersuchungen bei verschiedenen Probandengruppen im Zeitraum von 3 Jahren vor Studienuntersuchung (gewichtete % Angaben des Anteils der Probanden mit Untersuchung)**

N = 5.552		ICD-Code und/oder Medikament	ICD-Code, kein Medikament	Nur in SHIP, kein Medikament	Kein ICD-Code, keine SHIP-Diagnose, kein Medikament
		n = 638 (11,5%)	n = 771 (13,9%)	n = 2191 (39,5%)	n = 1952 (35,2%)
GOP's		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TSH	0	105 (15,9)	195 (25,5)	1212 (54,6)	1172 (59,6)
	1	82 (13,5)	180 (22,3)	519 (23,3)	443 (22,1)
	>1	451 (70,6)	396 (52,2)	460 (22,2)	337 (18,3)
fT3	0	421 (67,6)	555 (72,3)	2083 (95,3)	1864 (95,5)
	1	89 (13,6)	136 (17,3)	87 (3,8)	71 (3,6)
	>1	128 (18,8)	80 (10,4)	21 (0,9)	17 (0,9)
fT4	0	404 (65,0)	538 (70,3)	2066 (94,4)	1850 (94,7)
	1	92 (14,2)	144 (18,2)	99 (4,5)	82 (4,1)
	>1	142 (20,8)	89 (11,5)	26 (1,1)	20 (1,2)
Mikrosomale Antikörper	0	490 (78,1)	613 (80,0)	2167 (99,0)	1927 (98,8)
	1	98 (14,5)	124 (16,0)	23 (0,9)	22 (1,1)
	>1	50 (7,4)	34 (4,0)	1 (0,05)	3 (0,1)
TSH-Rezeptor-Antikörper	0	500 (79,6)	621 (81,0)	2169 (99,1)	1932 (99,0)
	1	91 (13,4)	120 (15,4)	21 (0,9)	18 (0,9)
	>1	47 (7,0)	30 (3,6)	1 (0,05)	2 (0,1)
Sonographie	0	322 (53,3)	427 (55,2)	2105 (95,7)	1869 (95,5)
	1	155 (23,0)	207 (27,2)	77 (3,9)	67 (3,6)
	>1	161 (23,7)	137 (17,6)	9 (0,4)	16 (0,9)
Szintigraphie	0	485 (77,2)	594 (77,1)	2168 (98,8)	1943 (99,5)
	1	122 (18,0)	142 (18,4)	22 (1,1)	7 (0,4)
	>1	31 (4,8)	35 (4,5)	1 (0,05)	2 (0,1)

Der Einfluss relevanter Variablen auf die Assoziation zwischen ICD-kodierter Schilddrüsenveränderung und der Anzahl durchgeführter ambulanter TSH-Messungen innerhalb eines Jahres vor der SHIP-Untersuchung (**Tabelle 6**) sowie der Anzahl ambulant durchgeführter Sonographien innerhalb eines Jahres vor SHIP Untersuchung (**Tabelle 6a**) wurde in Negativ Binomial Regressionsmodellen untersucht. Es wurde für jede Schilddrüsenveränderung ein Modell erstellt, wobei Hyperthyreose und Hypothyreose zusammengefasst wurden. Mittels Korrelation nach Pearson wurde eine Multikollinearität der verwendeten Prädiktoren ausgeschlossen (Grenzwert 0,6). Aufgrund von Kollinearitäten konnte nur eine begrenzte Anzahl an Variablen in den Modellen untersucht werden. Der Prädiktor Struma enthält neben Probanden mit Struma, auch Probanden mit Struma und Knoten. Gleiches gilt für den Prädiktor Knoten. Entsprechend der Analyse war die Anzahl, eine weitere TSH-Messung zu bekommen bei Frauen 1,5-mal größer als bei Männern. Probanden mit diagnostizierter Hyper-/Hypothyreose auf Basis der Abrechnungsdaten bekamen 3-mal häufiger eine TSH-Messung als Probanden ohne funktionelle Störung. Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten erhielten 2-mal häufiger TSH-Messungen als Probanden ohne Struma und/oder Knoten.

Entsprechend der Analyse war die Anzahl, eine weitere Sonographie zu bekommen bei Frauen 1,5-2-mal größer als bei Männern. Probanden mit diagnostizierter Hyper-/Hypothyreose auf Basis der Abrechnungsdaten bekamen 3-mal häufiger eine Sonographie als Probanden ohne funktionelle Störung. Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten erhielten 9 bzw. 8-mal häufiger Sonographien als Probanden ohne Struma und/oder Knoten.

**Tabelle 6 Assoziation zwischen ICD-kodierter Schilddrüsenveränderung und der Anzahl durchgeführter ambulanter TSH-Messungen 1 Jahr vor SHIP mittels Negativ Binomial Regression (gewichtet)**

Modellvariablen	Anzahl TSH-Messungen 1 Jahr vor SHIP OR (95% KI)		
	Modell 1	Modell 2	Modell 3
Alter	1,02 (1,01 – 1,02)	1,02 (1,01 – 1,02)	1,02 (1,01 – 1,02)
Geschlecht (Frauen)	1,47 (1,33 – 1,62)	1,41 (1,28 – 1,56)	1,56 (1,41 – 1,73)
Hyperthyreose	2,96 (2,49 – 3,53)	-	-
Hypothyreose	3,02 (2,59 – 3,52)	-	-
Struma	-	2,47 (2,22 – 2,74)	-
Knoten	-	-	2,24 (1,95 – 2,56)

**Tabelle 6a Assoziation zwischen ICD-kodierter Schilddrüsenveränderung und der Anzahl durchgeführter ambulanter Sonographien 1 Jahr vor SHIP mittels Negativ Binomial Regression (gewichtet)**

Modellvariablen	Anzahl Sonographien 1 Jahr vor SHIP OR (95% KI)		
	Modell 1	Modell 2	Modell 3
Alter	1,02 (1,01 – 1,02)	1,00 (0,99 – 1,01)	1,00 (0,99 – 1,01)
Geschlecht (Frauen)	1,46 (1,32 – 1,62)	1,58 (1,25 – 1,99)	1,93 (1,54 – 2,43)
Hyperthyreose	2,96 (2,49 – 3,53)	-	-
Hypothyreose	3,02 (2,59 – 3,52)	-	-
Struma	-	9,08 (7,26 – 11,34)	-
Knoten	-	-	8,24 (6,62 – 10,26)

**Hypothese 4: Die Rückmeldung von in der Studie diagnostizierten Schilddrüsenbefunden führt zu einer hohen Inanspruchnahme von Schilddrüsenuntersuchungen durch asymptotische Studienteilnehmer.**

Für diese Hypothese wurden zusätzlich, zu den Ausschlusskriterien in Hypothese 1, alle Probanden mit einer vorbestehenden Schilddrüsenveränderung laut Abrechnungsdaten und Selbstangabe aus dem Interview sowie Probanden mit den Medikamenten Amiodaron/Lithium ausgeschlossen.

#### **Studienpopulation und Probandencharakteristika**

Die Analysepopulation besteht aus 4099 Probanden, mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren (SD ± 15) und einem Anteil an Männern von 55 %. Die Analysepopulation teilt sich in 32 % (1318) SHIP-2 Probanden und 68% (2781) SHIP-TREND Probanden. Auf Basis der SHIP-Untersuchungen hatten 32% (1323/4099) Schilddrüsenknoten, 29% (1197/4099) eine Struma, 2,5% (99/4099) eine Hypothyreose und 6% (247/4099) eine Hyperthyreose.

#### **Inanspruchnahme von Schilddrüsenuntersuchungen durch asymptotische Studienteilnehmer**

Für diese Hypothese wurde die Häufigkeit von Schilddrüsenuntersuchungen ein Jahr vor Studienuntersuchung und ein Jahr nach Studienuntersuchung untersucht (**Tabelle 7**). Zusätzlich wurde die Differenz aus der Anzahl der jeweiligen Schilddrüsenuntersuchung ein Jahr vor Studienuntersuchung und der Anzahl ein Jahr nach Studienuntersuchung gebildet. Im Zeitraum von einem Jahr nach Studienuntersuchung ist eine Zunahme des Anteils der Probanden mit mindestens eine TSH-Messung von 7% zu verzeichnen. Der Anteil der Probanden mit Szintigraphien stieg von 0,4% auf 6%. Der Anteil der Probanden mit Sonographie von 1,3% auf 8,9%. Es ist in jedem Fall eine Zunahme der Schilddrüsenuntersuchungen nach der SHIP-Studie bei asymptotischen Probanden zu beobachten.

**Tabelle 7 Häufigkeit von Schilddrüsenuntersuchungen ein Jahr vor Studienuntersuchung und ein Jahr nach Studienuntersuchung bei asymptomatischen Studienteilnehmern (gewichtete % Angaben)**

N = 4099	1 Jahr vor SHIP			1 Jahr nach SHIP	
		Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)	Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)
Sonographie	0	4047 (98,7)	52 (1,3)	3713 (91,1)	386 (8,9)
	1	50 (1,3)		295 (6,9)	
	>1	2 (0,05)		91 (2,0)	
Szintigraphie	0	4084 (99,6)	15 (0,4)	3829 (93,9)	270 (6,0)
	1	15 (0,4)		243 (5,5)	
	>1	0 (0)		27 (0,6)	
TSH-Messungen	0	3194 (77,2)	905 (22,8)	2877 (70,2)	1222 (29,8)
	1	736 (18,3)		800 (19,6)	
	>1	169 (4,5)		422 (10,3)	
ft4 Messungen	0	4003 (97,6)	96 (2,4)	3723 (91,4)	376 (8,6)
	1	88 (2,2)		263 (6,1)	
	>1	8 (0,2)		113 (2,5)	
ft3 Messungen	0	4016 (98,0)	83 (2,1)	3753 (92,1)	346 (7,9)
	1	77 (1,8)		244 (5,6)	
	>1	6 (0,2)		102 (2,3)	
TSH-Rezeptor-Antikörper	0	4079 (99,5)	20 (0,5)	3868 (94,9)	231 (5,2)
	1	19 (0,4)		205 (4,6)	
	>1	1 (0,1)		26 (0,5)	
Mikrosomale Antikörper	0	4073 (99,4)	26 (0,6)	3836 (94,0)	263 (5,9)
	1	24 (0,5)		225 (5,0)	
	>1	2 (0,1)		38 (1,0)	
Summe ambulanter Laboruntersuchungen <sup>1</sup>	0	3193 (77,2)	906 (22,8)	2874 (70,1)	1225 (29,9)
	1	667 (16,6)		627 (15,5)	
	>1	239 (6,2)		598 (14,4)	
Summe abgerechneter Grundpauschalen Hausarzt	0	1007 (23,9)	3092 (76,0)	955 (23,1)	3144 (76,8)
	1	481 (11,4)		424 (9,9)	
	>1	2611 (64,7)		2720 (67,0)	
Summe abgerechneter Grundpauschalen Endokrinologe	0	4095 (99,9)	4 (0,1)	3950 (96,6)	149 (3,4)
	1	3 (0,06)		123 (2,8)	
	>1	1 (0,04)		26 (0,6)	

<sup>1</sup>Summe aus TSH-Messungen, ft3-, ft4-, TSH-Rezeptor-Antikörper-, Mikrosomale Antikörper

Der Einfluss relevanter Variablen auf die Assoziation zwischen jeweiliger Schilddrüsenveränderung auf Basis klinischer Studiendaten und der Anzahl durchgeführter ambulanter TSH-Messungen wurde in einer Negativ Binomial Regression untersucht (**Tabelle 8**). Es wurde für jede Schilddrüsenveränderung ein Modell erstellt, wobei Hyperthyreose und Hypothyreose zusammengefasst wurden. Mittels Korrelation nach Pearson wurde eine Multikollinearität der verwendeten Prädiktoren ausgeschlossen (Grenzwert 0,6). Daher konnten nicht alle konfundierenden Variablen, wie sie im Förderantrag aufgezählt wurden, in die Modelle eingeschlossen werden. Der Prädiktor Struma enthält neben Probanden mit Struma, auch Probanden mit Struma und Knoten. Gleiches gilt für den Prädiktor Knoten.

Entsprechend der Analyse war die Anzahl, eine weitere TSH-Messung zu bekommen bei Frauen 1,5-mal größer als bei Männern. Probanden mit diagnostizierter Hyper-/Hypothyreose auf Basis der klinischen Studiendaten bekamen 2 bzw. 1,5-mal häufiger eine TSH-Messung als Probanden ohne funktionelle Störung. Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten laut klinischen Studiendaten erhielten 1,5 bzw. 1,6-mal häufiger TSH-Messungen als Probanden ohne Struma und/oder Knoten.

**Tabelle 8 Assoziation zwischen klinisch diagnostizierter Schilddrüsenveränderung (SHIP) und der Anzahl durchgeführter ambulanter TSH-Messungen bei asymptomatischen Studienteilnehmern mittels Negativ Binomial Regression (gewichtete Angaben)**

	Anzahl TSH-Messungen 1 Jahr nach SHIP-Untersuchung OR (95% KI)		
	Modell 1 n = 3950	Modell 2 n = 4098	Modell 3 n = 4099
Alter	1,02 (1,01 – 1,03)	1,02 (1,01 – 1,03)	1,02 (1,01 – 1,02)
Geschlecht (Frauen)	1,57 (1,39 – 1,76)	1,56 (1,39 – 1,75)	1,46 (1,29 – 1,64)
Hyperthyreose (SHIP)	1,55 (1,25-1,91)	-	-
Hypothyreose (SHIP)	1,89 (1,39-2,58)	-	-
Struma (SHIP)	-	1,55 (1,37 – 1,74)	-
Knoten (SHIP)	-	-	1,59 (1,42 – 1,80)

**Hypothese 5: Bei Personen mit morphologischen Schilddrüsenveränderungen ohne funktionelle Beeinträchtigung werden häufiger als empfohlen Kontrolluntersuchungen und Hormonbehandlungen durchgeführt.**

**Studienpopulation und Probandencharakteristika**

Für diese Hypothese wurde die Studienpopulation (siehe Hypothese 2 und 3, n = 5552) unterteilt in

- 1.) Probanden mit verschlüsselter Struma und/oder Knoten und ohne verschlüsselte Hyper- bzw. Hypothyreose auf Basis der Abrechnungsdaten
- 2.) Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten auf Basis der klinischen Studiendaten, ohne verschlüsselte Struma und/oder Knoten und ohne Hyper- bzw. Hypothyreose auf Basis der Abrechnungsdaten und ohne Schilddrüsenmedikamente.

Probandencharakteristika Population 1.):

Eine verschlüsselte Struma und/oder Knoten hatten 13,7% (762/5552) Probanden (29% Männer; Durchschnittsalter 60; SD ± 13, Min: 22; Max: 88). Mit Schilddrüsenmedikamenten wurden 27% (207/762) behandelt. Zwei Probanden nahmen Levothyroxin-Natrium und Iodid gleichzeitig ein (**Tabelle 9**).

Probandencharakteristika Population 2.):

Eine auf Basis klinischer Studiendaten diagnostizierte Struma und/oder Knoten, ohne eine Struma und/oder Knoten und ohne Hyper- bzw. Hypothyreose in den Abrechnungsdaten, hatten 37% (2040/5552) der Probanden (49% Männer, Durchschnittsalter 57 Jahre; SD ± 14, Min: 22; Max: 90).

**Tabelle 9 Anzahl von Hormonbehandlungen bzw. Schilddrüsenmedikamenten bei Probanden mit verschlüsselter Struma und/oder Knoten und ohne verschlüsselter Hyper- bzw. Hypothyreose (Population 1), Prozentangaben sind gewichtet**

	Struma und/oder Knoten n = 762 Anzahl (%)	Struma und Knoten n = 289 Anzahl (%)	Struma n = 431 Anzahl (%)	Knoten n = 42 Anzahl (%)
Levothyroxin-Natrium	142 (18,1)	66 (21,3)	73 (17,2)	3 (6,4)
Levothyroxin und Kaliumiodid	49 (6,6)	16 (5,0)	32 (7,9)	1 (3,1)
Iodide	18 (2,1)	9 (3,0)	8 (1,5)	1 (1,7)

**Anzahl an Kontrolluntersuchungen und Hormonbehandlungen**

Für die zwei Populationen wurden die Anzahl von Kontrolluntersuchungen im Zeitraum von 1 und 3 Jahren vor Studienuntersuchung untersucht (**Tabelle 10 und Tabelle 11**). Die Populationen wurden auf Basis des Medikamentenreviews in Probanden mit und ohne Schilddrüsenmedikamenten eingeteilt.

## **Population 1**

Von Probanden mit verschlüsselter Struma und/oder Knoten erhielten 20% (167/762) mindestens eine Sonographie 1 Jahr vor Studienuntersuchung (**Tabelle 10**). Bei 26% der Probanden mit Schilddrüsenmedikament wurde mind. eine Sonographie ein Jahr vor SHIP durchgeführt und bei Probanden ohne Schilddrüsenmedikamente bei 18%. Von den 762 Probanden hatten 331 (43%) mindestens einen Knoten. Von diesen 331 Probanden mit Knoten, hatten 191 (58%) mindestens einen Knoten mit einer Größe von  $\geq 1$  cm. Von Probanden mit Knoten  $\geq 1$  cm erhielten 6,5 % (15/191) mehr als 1 Sonographie ein Jahr vor Studienuntersuchung.

Bei 47% aller Probanden der Population 1 wurden 1 Jahr vor SHIP TSH-Messungen vorgenommen. Bei Probanden mit Schilddrüsenmedikamente waren es 65% und bei Probanden ohne Schilddrüsenmedikamente 41%. Die fT4-Bestimmung wurde etwas häufiger durchgeführt als die fT3-Bestimmung. Insgesamt wurden bei etwa der Hälfte der Probanden (47%) Laboruntersuchungen 1 Jahr vor SHIP durchgeführt.

## **Population 2**

Von Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten auf Basis klinischer Studiendaten sowie ohne Struma und/oder Knoten und ohne Hyper- bzw. Hypothyreose in den Abrechnungsdaten und ohne Schilddrüsenmedikamente, erhielten 5% (93/2040) mehr als 1 TSH Messung 1 Jahr vor Studienuntersuchung. Insgesamt wurden bei 24% der Probanden Laboruntersuchungen 1 Jahr vor SHIP durchgeführt.

**Tabelle 10 Anzahl von Kontrolluntersuchungen bei Probanden mit verschlüsselter Struma und/oder Knoten sowie mit und ohne Schilddrüsenmedikament im Zeitraum 1 bis 3 Jahre vor Studienuntersuchung (Population 1), gewichtete % Angaben**

	Zeitraum vor SHIP		Alle n = 762		mit Schilddrüsenmedikament n = 207		ohne Schilddrüsenmedikament n = 555	
			Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)	Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)	Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)
Sonographie	1 Jahr	0	595 (79,9)	167 (20,1)	146 (74,4)	61 (25,6)	449 (81,8)	106 (18,1)
		1	133 (16,2)		44 (18,4)		89 (15,5)	
>1		34 (3,9)		17 (7,2)		17 (2,7)		
3 Jahre	0	409 (54,3)	353 (45,7)	94 (48,7)	113 (51,3)	315 (56,8)	240 (43,7)	
	1	197 (26,2)		48 (22,9)		149 (26,9)		
	>1	156 (19,5)		65 (28,4)		91 (16,4)		
Szintigraphie	1 Jahr	0	696 (91,6)	66 (8,4)	181 (88,4)	26 (11,6)	515 (92,8)	40 (7,2)
		1	63 (8,0)		25 (11,1)		38 (6,9)	
>1		3 (0,4)		1 (0,5)		2 (0,4)		
3 Jahre	0	593 (77,9)	169 (22,1)	151 (74,9)	56 (25,1)	442 (79,1)	113 (20,9)	
	1	137 (17,8)		43 (18,7)		94 (17,4)		
	>1	32 (4,3)		13 (6,4)		19 (3,5)		
TSH-Messungen	1 Jahr	0	405 (53,0)	357 (47,0)	73 (35,2)	134 (64,8)	332 (59,5)	223 (40,5)
		1	227 (29,5)		76 (36,2)		151 (27,1)	
>1		130 (17,4)		58 (28,6)		72 (13,4)		
3 Jahre	0	179 (24,0)	583 (76,0)	20 (9,4)	187 (90,6)	159 (29,3)	396 (70,7)	
	1	167 (20,6)		32 (15,3)		135 (22,5)		
	>1	416 (55,4)		155 (75,3)		261 (48,2)		
ft4 Messungen	1 Jahr	0	655 (86,9)	107 (13,1)	162 (80,8)	45 (19,2)	493 (89,1)	62 (10,9)
		1	78 (9,5)		30 (12,3)		48 (8,5)	
>1		29 (3,6)		15 (6,9)		14 (2,4)		
3 Jahre	0	545 (72,7)	217 (27,3)	134 (68,5)	73 (31,5)	411 (74,1)	144 (25,9)	
	1	128 (16,2)		29 (12,8)		99 (17,5)		
	>1	89 (11,1)		44 (18,7)		45 (8,4)		
ft3 Messungen	1 Jahr	0	664 (88,1)	98 (11,9)	168 (83,7)	39 (16,4)	496 (89,7)	59 (10,3)
		1	74 (9,0)		25 (10,0)		49 (8,7)	

		>1	24 (2,9)		14 (6,4)		10 (1,6)	
	3 Jahre	0	557 (74,2)	205 (25,8)	141 (72,0)	66 (28,0)	416 (75,0)	139 (25,0)
		1	126 (15,9)		28 (11,7)		98 (17,4)	
		>1	79 (9,9)		38 (16,3)		41 (7,6)	
TSH-Rezeptor-Antikörper	1 Jahr	0	696 (912,1)	66 (7,9)	181 (88,8)	26 (11,2)	515 (93,4)	40 (6,6)
		1	61 (7,2)		23 (9,7)		38 (6,3)	
		>1	5 (0,6)		3 (1,5)		2 (0,3)	
	3 Jahre	0	614 (81,6)	148 (18,5)	160 (79,9)	47 (20,1)	454 (82,1)	101 (17,9)
		1	121 (15,3)		33 (13,9)		88 (15,8)	
		>1	27 (3,2)		14 (6,2)		13 (2,1)	
Mikrosomale Antikörper	1 Jahr	0	697 (92,2)	65 (7,8)	180 (88,5)	27 (11,5)	517 (93,5)	38 (6,5)
		1	60 (7,2)		24 (10,0)		36 (6,2)	
		>1	5 (0,6)		3 (1,5)		2 (0,3)	
	3 Jahre	0	610 (81,0)	152 (19,0)	159 (79,6)	48 (20,4)	451 (81,5)	104 (18,5)
		1	122 (15,5)		33 (13,9)		89 (16,1)	
		>1	30 (3,5)		15 (6,5)		15 (2,4)	
Summe ambulanter Labor-untersuchungen <sup>1</sup>	1 Jahr	0	405 (53,0)	357 (47,0)	73 (35,2)	134 (64,8)	332 (59,5)	223 (40,5)
		1	192 (25,6)		64 (31,4)		128 (23,5)	
		>1	165 (21,4)		70 (33,4)		95 (17,0)	
	3 Jahre	0	178 (23,8)	584 (76,2)	20 (9,4)	187 (90,6)	158 (29,1)	397 (71,0)
		1	128 (16,1)		23 (11,5)		105 (17,7)	
		>1	456 (60,1)		164 (79,1)		292 (53,3)	

<sup>1</sup> Summe aus TSH-Messungen, ft3-, ft4-, TSH-Rezeptor-Antikörper-, Mikrosomale Antikörper

**Tabelle 11 Anzahl von Kontrolluntersuchungen bei Probanden mit diagnostizierter Struma und/oder Knoten auf Basis klinischer Studiendaten sowie ohne Struma und/oder Knoten und ohne Hyper- bzw. Hypothyreose in den Abrechnungsdaten und ohne Schilddrüsenmedikamente im Zeitraum 1 bis 3 Jahre vor Studienuntersuchung (Population 2), gewichtete % Angaben**

		n = 2040		
	Zeitraum vor SHIP		Anzahl (%)	Anteil Probanden mit Untersuchung (%)
Sonographie	1 Jahr	0	2005 (98,2)	35 (1,8)
		1	33 (1,7)	
>1		2 (0,1)		
3 Jahre	0	1958 (95,6)	82 (4,4)	
	1	73 (4,0)		
	>1	9 (0,4)		
Szintigraphie	1 Jahr	0	2029 (99,5)	11 (0,6)
		1	11 (0,6)	
>1		0 (0)		
3 Jahre	0	2016 (98,7)	24 (1,3)	
	1	23 (1,2)		
	>1	1 (0,05)		
TSH-Messungen	1 Jahr	0	1563 (76,0)	477 (24,0)
		1	384 (19,0)	
>1		93 (5,0)		
3 Jahre	0	1113 (53,7)	927 (46,3)	
	1	488 (23,5)		
	>1	439 (22,8)		
ft4 Messungen	1 Jahr	0	1993 (97,7)	47 (2,3)
		1	42 (2,1)	
>1		5 (0,2)		
3 Jahre	0	1921 (94,3)	119 (5,7)	
	1	94 (4,6)		
	>1	25 (1,1)		
ft3 Messungen	1 Jahr	0	2000 (98,0)	40 (2,0)
		1	36 (1,8)	
>1		4 (0,2)		
3 Jahre	0	1938 (95,2)	102 (4,8)	

		1	81 (3,8)	
		>1	21 (1,0)	
TSH-Rezeptor-Antikörper	1 Jahr	0	2029 (99,5)	11 (0,5)
		1	11 (0,5)	
		>1	0 (0)	
	3 Jahre	0	2019 (99,1)	21 (1,0)
		1	20 (0,9)	
		>1	1 (0,05)	
Mikrosomale Antikörper	1 Jahr	0	2027 (99,4)	13 (0,6)
		1	12 (0,5)	
		>1	1 (0,05)	
	3 Jahre	0	2016 (99,0)	24 (1,1)
		1	22 (1,0)	
		>1	2 (0,1)	
Summe ambulanter Labor- untersuchungen <sup>1</sup>	1 Jahr	0	1563 (76,0)	477 (24,0)
		1	348 (17,3)	
		>1	129 (6,7)	
	3 Jahre	0	1109 (53,5)	931 (46,5)
		1	442 (21,4)	
		>1	489 (25,1)	

<sup>1</sup> Summe aus TSH-Messungen, ft3-, ft4-, TSH-Rezeptor-Antikörper-, Mikrosomale Antikörper

## Ergebnisse sekundäre Endpunkte:

### Mortalität

Von den in Hypothese 1 eingeschlossenen Probanden (n= 5807) verstarben 181 (3,1%). Bei einem Probanden war die Haupttodesursache eine bösartige Neubildung der Schilddrüse (ICD-Code= C73). Alle anderen Probanden sind aus anderen Gründen, hauptsächlich an Herz-Kreislauferkrankungen und bösartigen Neubildungen verstorben, die aber nicht mit der Schilddrüse assoziiert waren.

### Versorgungskosten

Von den in Hypothese 2 und 3 eingeschlossenen Probanden (n=5552) wurden die Kosten innerhalb eines Jahres vor SHIP untersucht (**Tabelle 12**). Bei den Kosten handelt es sich um Abrechnungsdaten, sodass Kostenänderungen innerhalb des Zeitraums berücksichtigt wurden. Die meisten Kosten wurden von Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und Schilddrüsenmedikamenten verursacht.

**Tabelle 12** Entstandene Versorgungskosten innerhalb eines Jahres vor SHIP-untersuchung

	ICD-Code und/oder Medikament n = 638		ICD-Code, kein Medikament n = 771		Nur in SHIP, kein Medikament n = 2191		Kein ICD-Code, keine SHIP-Diagnose, kein Medikament n = 1952	
	Kosten (€)	Kosten pro Person (€)	Kosten (€)	Kosten pro Person (€)	Kosten (€)	Kosten pro Person (€)	Kosten (€)	Kosten pro Person (€)
TSH	2.349,00	3,68	1.563,00	2,03	1.836,00	0,84	1,554,00	0,80
Sonographie	5.013,00	7,86	4.863,00	6,31	911,00	0,42	719,00	0,37
Szintigraphie	7.900,50	12,38	8.459,00	10,97	1.257,50	0,57	916,00	0,47
fT3	786,70	1,23	499,10	0,65	165,10	0,08	184,50	0,09
fT4	903,40	1,42	572,20	0,74	198,00	0,09	214,50	0,11
TSH-Rezeptor- Antikörper	822,30	1,28	740,80	0,96	126,30	0,06	114,20	0,06
Mirkosomale Antikörper	662,70	1,04	581,40	0,75	101,10	0,05	132,30	0,07
Konsultation Endokrinologe	1.877,00	2,94	1.573,50	2,04	63,50	0,03	317,50	0,16
Konsultation Allgemeinarzt	193.768,00	303,71	211.205,00	273,94	496.764,50	226,73	405.062,50	207,51
Summe der Kosten	214.082,60	335,55	23.057,00	298,39	501.423,00	228,14	409.214,50	209,64

### Lebensqualität (SF-12)

Mit dem SF-12 Fragebogen soll die psychische und körperliche Gesundheit der Probanden, eingeteilt in Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und/oder Schilddrüsenmedikament, Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und ohne Medikament, Probanden mit Diagnose durch die SHIP-untersuchung und ohne Medikament, und Probanden ohne einen Hinweis auf eine Schilddrüsenveränderung (siehe Hypothese 2 und 3, n = 5552), untersucht werden. Höhere Werte repräsentieren eine höhere Lebensqualität. Mittels des Kruskal Wallis Tests wurden mögliche Unterschiede in den Gruppen ermittelt. Es gab keinen Unterschied in der psychischen Gesundheit zwischen den Gruppen (p-Wert = 0,32). Jedoch gab es einen Unterschied in der körperlichen Gesundheit zwischen den Gruppen (p-Wert = <0,0001). Mit Hilfe des Dwass-Steel-Critchlow-Fligner Tests wurde ermittelt, welche Gruppen sich unterscheiden. Demnach unterschied sich jede Gruppe voneinander, außer Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und ohne Medikament und Probanden mit Diagnose durch die SHIP-untersuchung und ohne Medikament.

**Tabelle 13 Lebensqualität der Probandengruppen ermittelt durch den SF-12 Fragebogen**

N = 5.552	ICD-Code und/oder Medikament n = 638 <sup>1</sup>		ICD-Code, kein Medikament n = 771 <sup>2</sup>		Schilddrüsenveränderung Nur in SHIP, kein Medikament n = 2191 <sup>3</sup>		Kein ICD-Code, keine SHIP-Diagnose, kein Medikament n = 1952 <sup>4</sup>	
	SF12 psychische Gesundheit	SF12 körperliche Gesundheit	SF12 psychische Gesundheit	SF12 körperliche Gesundheit	SF12 psychische Gesundheit	SF12 körperliche Gesundheit	SF12 psychische Gesundheit	SF12 körperliche Gesundheit
Mittelwert (±SD)	51,6 (9,4)	44,4 (9,7)	51,8 (9,1)	46,0 (8,9)	52,7 (8,5)	46,7 (8,8)	52,6 (8,4)	48,5 (8,3)
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	54,6 (47; 58,5)	47 (38; 52,1)	54,6 (47; 58)	48,5 (40;53)	55,5 (49,3; 58,3)	49,8 (41,5; 53,8)	55,2 (49,3; 58,0)	51,0 (44,5; 54,7)

<sup>1</sup>fehlende Werte: n = 13; <sup>2</sup>fehlende Werte: n = 12; <sup>3</sup>fehlende Werte: n = 36; <sup>4</sup>fehlende Werte: n = 26

## Zusammenfassung

Auf Basis der Studiendaten sind Schilddrüsenveränderungen auch bei gesunden Probanden sehr häufig. Bei einem Anteil von bis zu 63 % der Probanden lagen Veränderungen auf Basis der Labor- und sonographischen Untersuchungen vor. Zu einem Anteil von 22% liegen bei klinischer Schilddrüsenveränderung entsprechende ambulant verschlüsselte Diagnosen vor. Ambulante Untersuchungen werden untersuchungsabhängig bei 0,4 bis 22 % bei Probanden ohne Schilddrüsenveränderungen, und bei Probanden mit verschlüsselten Schilddrüsenveränderungen untersuchungsabhängig bei 9 bis 60 % der Probanden 1 Jahr vor Studienuntersuchung durchgeführt. Bei Studienteilnehmern gibt es im Zeitraum nach Studienuntersuchung und Rückmeldung über die Untersuchungsergebnisse im Vergleich zum Zeitraum vor Studienuntersuchung eine Zunahme ambulant durchgeführter Untersuchungen (TSH-Messungen 7 %, Sonographie 7,6 %). Bei Probanden mit verschlüsselten morphologischen Schilddrüsenveränderungen und Medikamenten werden häufiger ambulante Untersuchungen durchgeführt, dabei liegen die größten Unterschiede bei der TSH-Messung bei 64,8% der Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und Medikament, bei 40,5 % der Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung ohne Medikament und 24% der Probanden mit SHIP-diagnostizierter Schilddrüsenveränderung ohne Medikamente. Insbesondere bei Probanden mit diagnostizierten Schilddrüsenveränderungen und ohne Medikation liegt eine potenzielle Überversorgung vor, allerdings kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht zwischen diagnostischen- und Monitoring Untersuchungen unterschieden werden. Gleichzeitig deuten die Daten auf eine Unterversorgung mit TSH-Messungen bei Probanden mit diagnostizierten Schilddrüsenveränderungen und Medikamenteneinnahme hin. Bei der Anzahl an untersuchten Studienprobanden spielen Schilddrüsenerkrankungen keine Rolle bei der Mortalität. Lediglich ein Proband hatte ein Schilddrüsenkarzinom als Haupttodesursache vermerkt. Die meisten Kosten wurden von Probanden mit verschlüsselter Schilddrüsenveränderung und Schilddrüsenmedikamenten verursacht (ca. 335 € pro Person). Es gab keine Unterschiede in der psychischen Gesundheit der Probandengruppen, jedoch Unterschiede in der körperlichen Gesundheit.

## Anhang

### Liste A1 Verwendete Variablen zur Gewichtung der Stichprobenauswahl, um die Bevölkerungsrepräsentativität zu gewährleisten

Variablen der Basisuntersuchungen zur Berechnung der Teilnahmewahrscheinlichkeit
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alter</li><li>• Geschlecht</li><li>• Schuljahre</li><li>• Haushaltsäquivalenzeinkommen</li><li>• BMI</li><li>• in einer Partnerschaft lebend</li><li>• Diabetes</li><li>• Raucherstatus</li><li>• Alkoholkonsum in Gramm/Tag</li><li>• HDL-Cholesterol</li><li>• Anzahl eingenommener Medikamente in den letzten 7 Tagen</li><li>• Anzahl der Arztbesuche in den letzten 12 Monaten</li><li>• systolischer und diastolischer Blutdruck</li><li>• Antihypertensive Medikation</li><li>• Depression</li><li>• behandelte Krebserkrankung</li><li>• sportliche Aktivitäten</li></ul>

## A2 Definition der jeweiligen Schilddrüsenveränderung auf Basis von klinischen Studiendaten und Abrechnungsdaten

Schilddrüsen- veränderung	Subgruppen	Klinische Untersuchungsdaten <sup>1</sup>		Abrechnungsdaten <sup>2</sup>
		Labor- und Messwerte	Medikamente (ATC-Codes)	
Hyperthyreose	latent	TSH <0,49 mIU/l fT4 10,10-16,50 pmol/l	keine	E05.- Hyperthyreose
	manifest, unbehandelt	TSH <0,49 mIU/l fT4 >16,50 pmol/l	keine	
	behandelt	nicht berücksichtigt	H03BB01 Carbimazol H03BB02 Thiamazol	
	iatrogen	TSH <0,49 mIU/l	H03AA.- Levothyroxin / Kombinationspräparate	
Hypothyreose	latent	TSH >3,29 mIU/l fT4 10,10-16,50 pmol/l	keine	E02.- subklinische Jodmangel Hypothyreose E03.- sonstige Hypothyreose
	manifest, unbehandelt	TSH >3,29 mIU/l fT4 < 10,10	keine	
	behandelt	TSH 0,49-3,29 mIU/l	H03AA.- Levothyroxin / Kombinationspräparate	
	potenziell unterbehandelt	TSH >3,29 mIU/l	H03AA.- Levothyroxin / Kombinationspräparate	
Thyreoiditis		TPO-Antikörper >200 IU/ml		E06.- Thyreoiditis
Struma		Schilddrüsenvolumen vergrößert Männer >25 ml Frauen >18 ml		E01.0 Jodmangelbedingte diffuse Struma E01.1 Jodmangelbedingte mehrknotige Struma E01.2 Jodmangelbedingte Struma E03.0 Angeborene Hypothyreose mit diffuser Struma E04.0 nichttoxische diffuse Struma E04.2 nichttoxische mehrknotige Struma E04.8 sonstige näher bezeichnete nichttoxische Struma E04.9 nicht näher bezeichnete nichttoxische Struma

				E05.0 Hyperthyreose mit diffuser Struma E05.2 Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma E07.1 Dyshormogene Struma
Struma nodosa		Schilddrüsenvolumen vergrößert Männer >25 ml Frauen >18 ml und mind. einen Knoten		E01.1 Jodmangelbedingte mehrknotige Struma E04.2 nichttoxische mehrknotige Struma E05.2 Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma
Struma diffusa		Schilddrüsenvolumen vergrößert Männer >25 ml Frauen >18 ml und keinen Knoten		E01.0 Jodmangelbedingte diffuse Struma E03.0 Angeborene Hypothyreose mit diffuser Struma E04.0 nichttoxische diffuse Struma E05.0 Hyperthyreose mit diffuser Struma
Schilddrüsenknoten		sonographische Untersuchung (Knotengröße < 1 cm sowie >= 1 cm)		E01.1 Jodmangelbedingte mehrknotige Struma E04.1 nichttoxischer Schilddrüsenknoten E04.2 nichttoxische mehrknotige Struma E05.1 Hyperthyreose mit toxischem solitärem Schilddrüsenknoten E05.2 Hyperthyreose mit toxischer mehrknotiger Struma D34 gutartige Neubildung der Schilddrüse
Schilddrüsenkarzinom		Selbstangabe aus dem Interview		C73 bösartige Neubildung der Schilddrüse D09.3 Carcinoma in situ Schilddrüse und sonstige endokrine Drüsen

<sup>1</sup>Zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung SHIP-2 oder SHIP-TREND

<sup>2</sup> mindestens eine relevante gesicherte Akut-oder Dauerdiagnose in 5 Jahren vor Studienzeitpunkt

## Publikationsverzeichnis

Veröffentlichungen:

Simone Kiel, Dr. rer. med. Till Ittermann, Prof. Dr. med. Henry Völzke, Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, Dr. med. Aniela Angelow. Schilddrüsenveränderungen: Ein Vergleich ambulanter Abrechnungsdaten mit Daten einer populationsbasierten Studie. Bundesgesundheitsblatt 2019. (zur Publikation angenommen für die Ausgabe August 2019).

Ein Artikel zur Versorgungsepidemiologie wurde eingereicht.

Ein weiterer Artikel über den Krankheitsverlauf und die Versorgung von Schilddrüsenknoten ist in Arbeit

Die Ergebnisse der Studie wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

Kiel S, Angelow A, Ittermann T, Chenot J  
Schilddrüsenfunktionstests und Untersuchungen bei Patienten mit Schilddrüsenveränderungen: Eine Analyse mit Abrechnungsdaten von zwei Kohorten der Study of Health in Pomerania. (eingeladener Vortrag). Zi Congress Versorgungsforschung; 2019 Jun 06, Berlin

Kiel S, Angelow A, Ittermann T, Chenot J  
Vergleich ambulanter Abrechnungsdaten mit Daten der Study of Health in Pomerania (SHIP) in Bezug auf Schilddrüsenveränderungen. (eingeladener Vortrag). 11. AGENS (Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten) Methodenworkshop; 2019 Feb 27; Magdeburg

Kiel S, Angelow A, Ittermann T, Chenot J  
Versorgungsepidemiologie von Schilddrüsenveränderungen bei Teilnehmern der Study of Health in Pomerania. (Poster). 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi); 2018 Sep 28; Bremen.

Angelow A, Kiel S, Ittermann T, Chenot J  
Versorgungsepidemiologie von Schilddrüsenveränderungen bei Teilnehmern einer Kohortenstudie (eingeladener Vortrag). 52. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 2018 Sep 14, Innsbruck, Österreich