

## Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konsortialführung:</b>      | Universitätsmedizin Greifswald                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Förderkennzeichen:</b>      | 01VSF19058                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Akronym:</b>                | Superthyreose                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Projekttitel:</b>           | Überversorgung von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Autorinnen und Autoren:</b> | Institut für Community Medicine / SHIP-KEF -<br>Universitätsmedizin Greifswald (UMG): Prof. Dr. Henry Völzke,<br>Dr. Till Ittermann<br><br>Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie –<br>BIPS: Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug, Dr. Oliver Scholle |
| <b>Förderzeitraum:</b>         | 1. Januar 2021 - 30. September 2024                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ansprechpartner:</b>        | Ulrike Haug (haug@leibniz-bips.de)<br>Till Ittermann (till.ittermann@uni-greifswald.de)<br>Oliver Scholle (scholle@leibniz-bips.de)<br>Henry Völzke (voelzke@uni-greifswald.de)                                                                                      |

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt Superthyreose wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF19058 gefördert.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es liegt der begründete Verdacht einer massiven Überversorgung von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland vor. In Anbetracht der weitreichenden Auswirkungen, die sich aus einer Überdiagnostik und -therapie von Schilddrüsenerkrankungen ergeben können, war das übergeordnete Ziel dieses Projekts, das entsprechende Versorgungsgeschehen in Deutschland umfassend darzustellen. Unter Verwendung von Versichertendaten und gezielte Erhebung von Primärdaten soll das Projekt wichtige Ansatzpunkte identifizieren, um dieser Überversorgung wirksam begegnen zu können.

**Methodik:** Zur Darstellung des aktuellen Versorgungsgeschehens wurden sowohl Primärdaten im Rahmen der Study of Health In Pomerania (SHIP-NEXT) Studie prospektiv erhoben als auch Versichertendaten gesetzlicher Krankenkassen verwendet. In SHIP-NEXT wurden zwischen Mai 2021 und Januar 2025 insgesamt 3363 Personen bezüglich anamnestischer, sonographischer und laborchemischer Schilddrüsenauffälligkeiten untersucht. Die Daten aus SHIP-NEXT wurden mit jenen der Vorgängerstudie SHIP-TREND (2008-2012) verglichen. Mit den Krankenkassendaten wurden Querschnittanalysen durchgeführt, um zeitliche Trends und regionale Unterschiede in der Anwendung diagnostischer Verfahren der Schilddrüse und der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen zwischen 2008 und 2019 zu beschreiben. Längsschnittanalysen untersuchten den Verlauf der diagnostischen Abklärung und der therapeutischen Konsequenzen.

**Ergebnisse:** Die mediane Jodausscheidung fiel von 98 µg/L in SHIP-TREND auf 56 µg/L in SHIP-NEXT. Der in SHIP-NEXT ermittelte TSH-Referenzbereich (0,57-2,98 µg/L) war ähnlich wie jener in SHIP-TREND (0,49-3,29 µg/L). Die Häufigkeiten bekannter Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahme von Schilddrüsenmedikation waren in SHIP-TREND und SHIP-NEXT ähnlich. Ebenfalls waren die Häufigkeiten subklinischer jodmangel-assoziiierter Schilddrüsenauffälligkeiten insgesamt relativ konstant zwischen den beiden Studien, allerdings wurden in der jüngsten Altersgruppe leichte Anstiege beobachtet. Die Krankenkassendatenanalysen zeigten im Studienzeitraum einen relativen Anstieg der TSH-Messungen sowie der Levothyroxin-Verordnungen. Gleichzeitig deuten die Analysen im Allgemeinen auf einen anhaltenden Rückgang in der Prävalenz klinisch relevanter Schilddrüsenerkrankungen hin. Regionale Analysen identifizierten Hotspots für TSH-Messungen und Levothyroxin-Verordnungen. Die Längsschnittanalysen ergaben einen nennenswerten Anteil von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung, die keine TSH-Messung erhielten, sowie die keine schilddrüsenbezogene Diagnose dokumentiert hatten. Hinsichtlich chirurgischer Maßnahmen zeigte sich seit 2013/2014 ein rückläufiger Anteil totaler an allen Thyreoidektomien. Die mittlere Zeitspanne zwischen dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt und dem Zeitpunkt der Operation betrug mehrere Jahre.

**Diskussion:** Der Rückgang der medianen Jodausscheidung zeigt deutlich, dass die derzeitige Jodprophylaxe nicht ausreichend ist. Eine Anpassung der Gesetzgebung zur maximal erlaubten Jodkonzentration im Speisesalz und eine gegenseitige Anerkennung nationaler Regelung innerhalb der EU sind zwingend erforderlich. Gleichzeitig muss die Aufklärung der Bevölkerung und der Ärzteschaft intensiviert werden. Zukünftige Monitoring-Studien sind notwendig, um die Jodprophylaxe sowie die Anwendung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen engmaschig zu überwachen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Überdiagnostik hinsichtlich TSH-Messungen und eine Übertherapie hinsichtlich Levothyroxin-

## Superthyreose (01VSF19058)

Verordnungen vorliegt. In der Versorgung ist ein leitliniengerechtes Vorgehen notwendig, um unnötige Prozeduren und damit assoziierte Kosten zu vermeiden. Angesichts dieser Erkenntnisse ist ein koordiniertes Vorgehen von Gesundheitsbehörden, medizinischen Fachgesellschaften und politischen Entscheidungsträgern dringend erforderlich, um die Jodversorgung der Bevölkerung nachhaltig zu verbessern und gleichzeitig eine angemessene Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen sicherzustellen.

**Schlagworte:** Schilddrüse, Jodmangel, Überversorgung

## Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                                                                    |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I     | Abkürzungsverzeichnis .....                                                                                                        | 6  |
| II    | Abbildungsverzeichnis .....                                                                                                        | 6  |
| III   | Tabellenverzeichnis .....                                                                                                          | 7  |
| 1     | Projektziele .....                                                                                                                 | 9  |
| 1.1   | Hintergrund .....                                                                                                                  | 9  |
| 1.1.1 | Relevanz .....                                                                                                                     | 9  |
| 1.1.2 | Jodmangelbedingte Erkrankungen .....                                                                                               | 9  |
| 1.1.3 | Geschichte und aktueller Status der Jodversorgung in Deutschland .....                                                             | 10 |
| 1.1.4 | Trends in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen .....                                                           | 11 |
| 1.1.5 | Was wird benötigt, um die aktuelle Situation zu verbessern? .....                                                                  | 12 |
| 1.2   | Projektziele .....                                                                                                                 | 13 |
| 2     | Projektdurchführung .....                                                                                                          | 14 |
| 2.1   | Projektbeteiligte .....                                                                                                            | 14 |
| 2.2   | Beschreibung/ Darstellung des Projekts .....                                                                                       | 14 |
| 2.3   | Beschreibung Ablauf des Projekts .....                                                                                             | 15 |
| 2.3.1 | SHIP-NEXT .....                                                                                                                    | 16 |
| 2.3.2 | Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD) .....                                                                        | 16 |
| 3     | Methodik .....                                                                                                                     | 17 |
| 3.1   | SHIP-NEXT Studie .....                                                                                                             | 17 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Studienpopulation und der Erhebungsmethoden .....                                                                 | 17 |
| 3.1.2 | Statistische Methoden zur Bestimmung der Referenzbereiche für die Schilddrüsenhormone .....                                        | 19 |
| 3.1.3 | Statistische Methoden zur Beschreibung des zeitlichen Prävalenzrends von Schilddrüsenauffälligkeiten in Nord-Ost-Deutschland ..... | 19 |
| 3.1.4 | Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern .....                                                     | 20 |
| 3.2   | Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD) .....                                                                        | 21 |
| 3.2.1 | Datenquelle .....                                                                                                                  | 21 |
| 3.2.2 | Querschnittsanalysen .....                                                                                                         | 21 |
| 3.2.3 | Längsschnittanalysen .....                                                                                                         | 23 |
| 4     | Projektergebnisse .....                                                                                                            | 26 |
| 4.1   | Datenanalysen in SHIP-NEXT .....                                                                                                   | 27 |
| 4.1.1 | Jodstatus in SHIP-NEXT .....                                                                                                       | 27 |
| 4.1.2 | Aktualisierung der Referenzbereiche für die Schilddrüsenhormone TSH, fT3 und fT4 .....                                             | 27 |
| 4.1.3 | Beschreibung der zeitlichen Häufigkeitstrends von Schilddrüsenauffälligkeiten in der Bevölkerung .....                             | 30 |

|       |                                                                                                                                  |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2   | Sekundärdatenanalysen mit der pharmakoepidemiologischen<br>Forschungsdatenbank (GePaRD) .....                                    | 39 |
| 4.2.1 | Querschnittanalysen: Zeitliche Trends .....                                                                                      | 39 |
| 4.2.2 | Querschnittanalysen: Regionale Unterschiede .....                                                                                | 42 |
| 4.2.3 | Längsschnittanalysen: Initiale Kohorte mit erstmaligem<br>schilddrüsenbezogenem Code .....                                       | 44 |
| 4.2.4 | Längsschnittanalysen: Kohorte von Personen mit einer Levothyroxin-<br>Neuverordnung .....                                        | 46 |
| 4.2.5 | Längsschnittanalysen: Kohorte von Personen mit erstmaliger<br>Thyreoidektomie .....                                              | 51 |
| 5     | Diskussion der Projektergebnisse .....                                                                                           | 54 |
| 5.1   | Datenanalysen in SHIP-NEXT .....                                                                                                 | 54 |
| 5.1.1 | Jodversorgung .....                                                                                                              | 54 |
| 5.1.2 | TSH Referenzbereich .....                                                                                                        | 55 |
| 5.1.3 | Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen .....                                                                                     | 57 |
| 5.1.4 | Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung MV .....                                                                       | 57 |
| 5.2   | Sekundärdatenanalysen mit der pharmakoepidemiologischen<br>Forschungsdatenbank (GePaRD) .....                                    | 58 |
| 5.2.1 | Zeitliche Trends .....                                                                                                           | 58 |
| 5.2.2 | Regionale Unterschiede .....                                                                                                     | 59 |
| 5.2.3 | Diagnostische Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und<br>therapeutischer Konsequenzen .....                                   | 59 |
| 5.3   | Konzeption von Maßnahmen zur Begegnung einer Überversorgung in der<br>Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen ..... | 61 |
| 6     | Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung .....                                                                          | 63 |
| 7     | Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen .....                                                                                  | 64 |
| IV    | Literaturverzeichnis .....                                                                                                       | 64 |
| V     | Anlagen .....                                                                                                                    | 67 |

## I Abkürzungsverzeichnis

|            |                                                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UMG        | Universitätsmedizin Greifswald                                                                              |
| BIPS       | Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie                                                 |
| TSH        | schilddrüsen-stimulierendes Hormon                                                                          |
| KIGGS      | Deutschlandweite Studie bei Kindern                                                                         |
| DEGS       | Deutschlandweite Studie bei Erwachsenen                                                                     |
| SHIP       | Study Of Health in Pomerania                                                                                |
| SHIP-NEXT  | dritte Studie im Rahmen von SHIP                                                                            |
| SHIP-TREND | zweite Studie im Rahmen von SHIP                                                                            |
| KORA       | Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg                                                     |
| BMLEH      | Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat.                                                |
| ft3        | freies Trijodothyronin                                                                                      |
| ft4        | freies Thyroxin                                                                                             |
| GePaRD     | pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank                                                               |
| AP         | Arbeitspaket                                                                                                |
| TPO        | Thyroperoxidase                                                                                             |
| APS        | Ammoniumpersulfat                                                                                           |
| NaOH       | Natriumhydroxid                                                                                             |
| ATC        | anatomisch-therapeutisch-chemischen Code                                                                    |
| ICD-10-GM  | Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 |
| OPS        | Operationen- und Prozedurenschlüssel                                                                        |
| EBM        | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                             |
| OR         | Odds Ratio                                                                                                  |

## II Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Arbeitspakete und Zuständigkeiten.....                                                                                                                                                                 | 15 |
| Abbildung 2: Altersspezifische mediane Uriniodidausscheidungsspiegel in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau).....                                                                              | 27 |
| Abbildung 3: Altersbezogene Referenzintervallkurven für Schilddrüsenhormonspiegel.....                                                                                                                              | 29 |
| Abbildung 4: Altersspezifische Häufigkeiten von selbstberichteten bekannten Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahmen von Schilddrüsenmedikation in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)..... | 32 |
| Abbildung 5: Altersspezifische mediane Schilddrüsenhormonspiegel in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                                                                                 | 34 |
| Abbildung 6: Altersspezifische Häufigkeiten von positiven anti-TPO Antikörpern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau).....                                                                    | 34 |
| Abbildung 7: Altersspezifische mediane Schilddrüsenvolumina und altersspezifische Häufigkeiten der Struma in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau).....                                         | 35 |
| Abbildung 8: Altersspezifische Häufigkeiten des Auftretens von Schilddrüsenknoten und echoarmen Schilddrüsenmustern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                              | 35 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 9: Altersspezifische Häufigkeiten von Hyper- und Hypothyreosen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                                                                                                                | 37 |
| Abbildung 10: Altersspezifische Häufigkeiten von Struma und Schilddrüsenknoten in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                                                                                                          | 37 |
| Abbildung 11: Altersspezifische Häufigkeiten von TSH- und fT4-Messungen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                                                                                                                 | 38 |
| Abbildung 12: Altersspezifische Häufigkeiten von Szintigraphien und Ultraschalluntersuchungen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau) .....                                                                                           | 38 |
| Abbildung 13: Jährliche altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen von diagnostischen Verfahren im Zusammenhang mit der Schilddrüse pro 1.000 Personen von 2008 bis 2019, stratifiziert nach Geschlecht. Quelle: Verändert nach Thiagarajan et al. <sup>28</sup> ..... | 40 |
| Abbildung 14: Jährliche altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen von Therapien von Schilddrüsenerkrankungen pro 1.000 Personen von 2008 bis 2019, stratifiziert nach Geschlecht. Quelle: Verändert nach Thiagarajan et al. <sup>28</sup> .....                       | 41 |
| Abbildung 15: Altersstandardisierte Prävalenz der TSH-Messung (links) und der Levothyroxin-Verordnung (rechts) pro 1.000 Männer im Jahr 2019 .....                                                                                                                                  | 43 |
| Abbildung 16: Altersstandardisierte Prävalenz der TSH-Messung (links) und der Levothyroxin-Verordnung (rechts) pro 1.000 Frauen im Jahr 2019 .....                                                                                                                                  | 44 |

### III Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Beteiligte Wissenschaftler*innen an dem Superthyreose Projekt .....                                                                                                    | 14 |
| Tabelle 2: Codes zur Identifizierung von schilddrüsenbezogenen diagnostischen Verfahren und Therapien in den Querschnittanalysen .....                                            | 22 |
| Tabelle 3: Schilddrüsenbezogene Codes für die initialen Längsschnittanalysen .....                                                                                                | 24 |
| Tabelle 4: Merkmale der Studienpopulation für eingeschlossenen und ausgeschlossenen Proband*innen .....                                                                           | 28 |
| Tabelle 5: Formeln zur Berechnung von Referenzintervallen für Schilddrüsenhormonspiegel .....                                                                                     | 30 |
| Tabelle 6: Schilddrüsenbezogene Merkmale bei Frauen stratifiziert nach Studie .....                                                                                               | 30 |
| Tabelle 7: Schilddrüsenbezogene Merkmale bei Männern stratifiziert nach Studie .....                                                                                              | 31 |
| Tabelle 8: Ergebnisse aus den schilddrüsenbezogenen Abrechnungsdaten stratifiziert nach Geschlecht und Studie .....                                                               | 36 |
| Tabelle 9: Charakteristika von Personen mit mindestens einem schilddrüsenbezogenen diagnostischen Verfahren oder einer Therapie von Schilddrüsenerkrankungen im Jahr 2019 .....   | 39 |
| Tabelle 10: Trends in im Anteil totaler an allen Thyreoidektomien nach Geschlecht .....                                                                                           | 42 |
| Tabelle 11: Klassifikation von Personen mit einem erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum nach Geschlecht. .... | 45 |

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 12: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020 nach Geschlecht .....                                                    | 47 |
| Tabelle 13: Anteil der Personen ohne TSH-Messung und geschätzte Odds Ratios für „keine TSH-Messung“ unter denen mit einer Levothyroxin-Verordnung zwischen 2010 und 2020..... | 49 |
| Tabelle 14: Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 nach Geschlecht .....                                                         | 51 |
| Tabelle 15: Maßnahmenkatalog zur Begegnung einer Überversorgung in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen .....                                             | 62 |

## **1 Projektziele**

### **1.1 Hintergrund**

#### **1.1.1 Relevanz**

Es liegt der begründete Verdacht einer massiven Überversorgung von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland vor, sowohl auf der diagnostischen als auch auf der therapeutischen Seite. Diesem Verdacht wurde jedoch noch nicht systematisch nachgegangen. Verschreibungen von Schilddrüsenhormonen nehmen stetig zu, Levothyroxin ist das am zweithäufigsten verschriebene Medikament in Deutschland.<sup>1</sup> Ein ähnlicher Anstieg ist auch in anderen europäischen Ländern zu beobachten, z.B. in Großbritannien.<sup>2</sup> Dieser Anstieg ist nicht mit dem Jodstatus der Bevölkerung erklärbar, wohl aber mit einer nicht sachgerechten Interpretation von Referenzwertendes schilddrüsen-stimulierenden Hormons TSH und inadäquater Indikationsstellung bei unspezifischen Symptomen oder Struma.

Obwohl in Deutschland die Häufigkeit von Schilddrüsenoperationen in der letzten Dekade um 30% abgenommen hat, so werden sie dennoch ca. 4 mal häufiger durchgeführt als in Großbritannien und gar ca. 7 mal häufiger als in den Niederlanden.<sup>3</sup> Hinzu kommt eine Verschiebung hin zu radikaleren Operationsmethoden; in einer Publikation aus 2010 wird berichtet, dass der Anteil von totalen relativ zu nicht totalen Thyreoidektomien steigt.<sup>4</sup> Es liegt der Verdacht nahe, dass eine zunehmende und unkritische Verwendung von Schilddrüsenultraschall diese Unterschiede zu anderen Ländern und die Verschiebung hin zur totalen Schilddrüsenresektion bedingt. Darüber hinaus besteht die Vermutung, dass die Indikationsstellung zur Schilddrüsenoperation zu vorschnell erfolgt und diagnostische Zwischenschritte wie Calcitoninbestimmungen und Feinnadelbiopsien zur Diagnostik von Schilddrüsenkarzinom nicht durchgeführt werden.<sup>5, 6</sup> Die zunehmende Inzidenz der prognostisch sehr günstigen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome könnte ein Indiz für eine Überversorgung sein.<sup>3</sup> Man bezeichnet dieses Phänomen als Überdiagnose, d.h. die Diagnose und Behandlung einer Krebserkrankung, die im Laufe des Lebens klinisch nicht manifest geworden wäre.

#### **1.1.2 Jodmangelbedingte Erkrankungen**

Jodmangelbedingte Erkrankungen stellen ein globales Gesundheitsrisiko für Individuen und Gesellschaften dar. Die Weltgesundheitsorganisation identifiziert Jodmangel als den bedeutendsten modifizierbaren Risikofaktor für Hirnerkrankungen.<sup>7</sup> Negative Folgen des Jodmangels sind - allein wegen ihres häufigen Auftretens - eine signifikante Belastung für das Gesundheitssystem. Obwohl dies schon lang bekannt ist, erhält Jodmangel relativ wenig Aufmerksamkeit von Politikern und der Öffentlichkeit.

Dies ist umso überraschender, da Jodmangel während Schwangerschaft und Stillperiode in Europa weit verbreitet ist und negative Folgen für die Kindesentwicklung haben kann. Bereits milder bis moderater Jodmangel der Schwangeren und jungen Mutter behindert die Hirnentwicklung und schränkt neurokognitive Funktionen ihrer Nachkommen ein, die damit nicht ihr volles neurokognitives Potenzial ausschöpfen können. Dies hat Folgen für unsere hochentwickelte Gesellschaft: Es wurde geschätzt, dass bereits ein leicht reduzierter mittlerer Intelligenzquotient den wirtschaftlichen Erfolg und die Produktivität einer Gesellschaft einschränkt. Schon eine Abnahme des mittleren Intelligenzquotienten von einem Prozentpunkt ist mit einem jährlichen Rückgang des Bruttoinlandsproduktes von 0.11%

assoziiert.<sup>8</sup> Es wird ebenfalls geschätzt, dass 50 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter unter Jodmangelbedingungen leben und dass circa die Hälfte aller schwangeren und stillenden Frauen suboptimal mit Jod versorgt sind.<sup>9</sup>

Erwachsene in Jodmangelregionen haben ein erhöhtes Risiko für Struma, Schilddrüsenknoten und Hyperthyreose. Schon eine subklinische Hyperthyreose, die häufig nicht erkannt wird, geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität einher.<sup>10</sup> Somit verursachen jodmangelbedingte Erkrankungen enorme, vermeidbare Kosten im Gesundheitswesen.

Jodmangelbedingten Erkrankungen kann einfach und kostengünstig durch Anreicherung der Nahrung mit Jod entgegengewirkt werden. Das erste Präventionsprogramm wurde 1922 in der Schweiz etabliert. Seither wurden in den meisten betroffenen Ländern der Welt entsprechende Programme eingerichtet, wobei häufig Speisesalz, Grundnahrungsmittel oder Tierfutter mit Jod angereichert werden. Leider ist die Situation wegen fehlender Harmonisierung der Präventionsprogramme mehr als suboptimal. Wenn überhaupt Programme existieren, so folgt die Jodierung entweder einem verpflichtenden oder einem freiwilligen Prinzip, es werden unterschiedliche Träger (Kaliumjodat – oder jodid) in unterschiedlichen Konzentrationen vorgeschrieben und es werden unterschiedliche Nahrungsmittel jodiert (z.B. Brot oder Tierfutter). Diese Heterogenität nationaler Gesetzgebungen führt dazu, dass insbesondere international agierende Lebensmittelhersteller im Zweifel auf die Jodierung ihrer Nahrungsmittel verzichten und somit auf Freiwilligenbasis beruhende Präventionsprogramme in vielen Ländern Europas zunehmend ineffizient werden.

### 1.1.3 Geschichte und aktueller Status der Jodversorgung in Deutschland

Deutschland war eine Region mit überwiegend moderatem Jodmangel, wobei Gebirgsregionen einen schweren Jodmangel aufwiesen.<sup>11</sup> Seit 1983 wurden nach und nach Präventionsprogramme eingeführt, die sich zwischen Ost und West unterschieden. In Ostdeutschland wurde ein verpflichtendes Programm etabliert, das über die Jodierung von Speisesalz und Tierfutter den Jodmangel beseitigte. Mit der deutschen Wiedervereinigung und der Übernahme der westdeutschen Gesetzgebung mit dem damals nahezu wirkungslosen Präventionsprogramm, kehrte der Jodstatus der ostdeutschen Bevölkerung binnen eines Jahres auf das Ausgangsniveau zurück. Im Dezember 1993 beschloss der Bundestag eine verbesserte Gesetzgebung, die zu einer breiten Nutzung von Jodsalz und jodiertem Tierfutter führte.

Ein Monitoring des Jodstatus der Bevölkerung erfolgt regelmäßig durch deutschlandweite Studien bei Kindern (KIGGS<sup>12</sup>) und Erwachsenen (DEGS<sup>13</sup>). Zusätzlich messen Studien wie die „Study Of Health in Pomerania“ (SHIP)<sup>11</sup>, „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA)<sup>14</sup> oder Heinz Nixdorf Recall<sup>15</sup> den Jodstatus regionaler Erwachsenen-Bevölkerungen. Bis um das Jahr 2000 zeigten diese Studien, dass sich die Jodversorgung der Bevölkerung auf dem von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Niveau befand. Seither hat sich die Situation jedoch verschlechtert, das Präventionsprogramm wird zunehmend ineffizient; Deutschland ist aktuell wieder eine Region mit mildem bis moderatem Jodmangel.<sup>16</sup> Allein die jodmangelbedingte Struma verursacht Kosten im Gesundheitswesen von geschätzten 1 Mrd. € pro Jahr.<sup>17</sup> In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene Maßnahmen initiiert, um dem Jodmangel zu begegnen. So führt das

Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat. (BMLEH) die Kampagne "Wenn Salz, dann Jodsalz" zur Sensibilisierung der Bevölkerung durch. Ebenfalls wird das Jodmonitoring künftig in das Nationale Ernährungsmonitoring integriert, um umfassende und repräsentative Daten zu erheben. Federführend durch die UMG wurde das von der Europäischen Union-geförderte Netzwerk EUthyroid initiiert, in welchem momentan potentielle Interventionsmaßnahmen zur Verbesserung des Wissens über Jod bei Jugendlichen und jungen Frauen getestet werden.<sup>18, 19</sup>

Während die Kontrolle des Jodstatus der Bevölkerung in Deutschland gut organisiert ist, gibt es kaum Informationen zur Wirksamkeit der Präventionsmaßnahmen, weder bezüglich Prävalenz und Inzidenz noch zur Gesamtheit medikamentöser, chirurgischer und nuklearmedizinischer Behandlungen von Schilddrüsenerkrankungen. Ein Grund dafür besteht vor allem in der defragmentierten Datenbasis für Diagnosen und Therapien aus der ambulanten und stationären Versorgung. Somit sind ein Nachweis der Kosteneffektivität und eine gezielte Steuerung der Präventionsmaßnahmen in Deutschland nicht möglich.

Obgleich eine Abnahme von schilddrüsenbezogenen Therapien unter andauernden Bedingungen eines verbesserten Jodstatus der Bevölkerung zu erwarten wäre, ist die Verschreibung von Levothyroxin in den letzten 20 Jahren kontinuierlich gestiegen. Aktuell ist Levothyroxin das am zweithäufigsten verschriebene Medikament in Deutschland.<sup>1</sup> Angesichts des moderaten Effektes der hiesigen Präventionsmaßnahmen und der fehlenden Zunahme von Hypothyreose<sup>20</sup>, erscheint es unwahrscheinlich, dass der drastische Anstieg in der Verschreibungshäufigkeit von Levothyroxin mit dem Präventionsprogramm in Verbindung steht. Folglich kommen andere Ursachen infrage wie zunehmende Verfügbarkeit und unkritische Anwendung von Ultraschall, inkorrekte Verwendung und Interpretation von TSH-Referenzwerten, leichtfertige Verschreibung des Medikamentes bei fehlender Indikation oder zunehmende totale Thyreoidektomie als bevorzugte Operationsmethode. Obwohl plausibel, wurden diese Hypothesen bislang noch nicht wissenschaftlich untersucht.

### 1.1.4 Trends in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Die Bestimmung des Serum-TSH-Wertes ist Bestandteil der Eingangsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Für die Klärung einer Überversorgung in Diagnostik und Therapie hat die Frage nach der korrekten Interpretation eines TSH-Referenzbereiches eine zentrale Bedeutung. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass der Referenzbereich keine statische Größe im Sinne eines physiologisch begründeten Zielbereichs ist, sondern basierend auf der Verteilung der TSH-Werte in einer gesunden Teilpopulation der Bevölkerung festgelegt wird. Dementsprechend kann der Referenzbereich je nach Bevölkerung unterschiedlich sein und verschiebt sich besonders mit der Änderung ihres Jodstatus. Referenzbereiche in Jodmangelregionen sind im Vergleich zu optimal jodversorgten Regionen nach links verschoben.<sup>19</sup> Durch jodbedingte Aktivierung kleinerer autonomer Areale in weiten Teilen der zuvor unter Jodmangel lebenden Bevölkerung, kommt es bei Einführung eines Präventionsprogrammes in den ersten Jahren nach Beginn der Jodanreicherung von Nahrungsmitteln zu einer weiteren, temporären Linksverschiebung des Referenzbereiches. Dieses Phänomen war auch in Deutschland zu beobachten. So lag um das Jahr 2000 herum, also 7 Jahre nach optimierter Jodierung, der obere TSH-Referenzwert bei 2,12 mIU/l und damit deutlich niedriger als in ausreichend mit Jod versorgten Regionen.<sup>21</sup> Nur 10 Jahre später lag der obere TSH-Referenzwert schon zwischen 3,3 und 3,6 mIU/l.<sup>22, 23</sup> Werden also heute die

vor 20 Jahren gültigen TSH-Referenzwerte angewendet, resultiert daraus eine fälschlich große Diagnosehäufigkeit von Hypothyreose und damit eine inadäquate Indikationsstellung für Levothyroxin. In Anbetracht der Dynamik des Jodstatus der deutschen Bevölkerung in den letzten Jahren, ist eine Aktualisierung des TSH-Referenzbereiches unbedingt erforderlich.

In Deutschland werden Schilddrüsenoperationen dreimal häufiger durchgeführt als in Großbritannien, obwohl das Vereinigte Königreich einen milden bis moderaten Jodmangel aufweist.<sup>24</sup> Zusätzlich werden in Deutschland jährlich circa 30.000 Radiojodtherapien durchgeführt. Die große Anzahl von Schilddrüsenbehandlungen kann kaum mit dem Jodstatus der Bevölkerung erklärt werden. Analog zur massiven Verschreibung von Levothyroxin müssen Gründe hierfür in der medizinischen Versorgung von Schilddrüsenerkrankungen bzw. der Diagnostik bei unspezifischen Symptomen gesucht werden. Insbesondere die zunehmende und unkritische Anwendung von Ultraschall mit folgender zunehmender Anzahl von Verdachtsdiagnosen auf Schilddrüsenkarzinom könnte eine wesentliche Erklärung hierfür sein. Bei Patienten mit kleinem, begrenztem papillärem Schilddrüsenkarzinom wird häufig eine totale Thyreoidektomie durchgeführt, was als inadäquat radikal zu bewerten ist, jedoch zur zunehmenden Verschreibung von Levothyroxin beitragen könnte.<sup>25</sup>

Es ist möglich, dass regionale Unterschiede in der Häufigkeit von diagnostischen Maßnahmen sowie medikamentöser, chirurgischer oder nuklearmedizinischer Behandlungen existieren. So war die süddeutsche Bevölkerung stärker von Jodmangel betroffen als die norddeutsche und die ostdeutsche Bevölkerung lebte einige Jahre mehr unter einer ausgeglichenen Jodversorgung als die westdeutsche. Auch die TSH-Referenzwerte unterscheiden sich aktuell zwischen Nordost- und Süddeutschland.<sup>22, 23</sup> Die Identifikation regionaler Hotspots mit Überversorgung ist die Grundlage gezielter Interventionen.

### **1.1.5 Was wird benötigt, um die aktuelle Situation zu verbessern?**

Mit dem Vorhandensein von Kohorten- und Abrechnungsdaten verfügt Deutschland grundsätzlich über gute Voraussetzungen zur Kontrolle und Optimierung der Prävention und Versorgung jodmangelbedingter Erkrankungen. Dazu müssen jedoch vorhandene Limitationen beseitigt werden. Abrechnungsdaten aus der ambulanten und stationären Versorgung müssen verfügbar gemacht werden, um die Entwicklung der Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie deren Diagnostik und Behandlung zu beobachten. Optimalerweise sollten solche Versorgungsdaten mit Daten populationsbasierter Kohorten ergänzt werden, um Limitationen von Abrechnungsdaten auszugleichen.

Die zunehmende Verschreibung von Levothyroxin und die noch immer hohe Inzidenz chirurgischer und nuklearmedizinischer Schilddrüsenbehandlungen müssen geklärt werden. Dazu müssen Abrechnungsdaten im longitudinalen Kohortenansatz ausgewertet werden, um die gesamte Kette von Diagnostik (Laboruntersuchungen, Ultraschall, Szintigrafie, Feinnadelbiopsie), Diagnose, Therapie (medikamentös, chirurgisch, nuklearmedizinisch) und Nachsorge (Nachkontrollen, Levothyroxin nach iatrogenen Hypothyreose) abzubilden und auf Regelkonformität zu überprüfen. Dabei sollten mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen (Allgemeinmedizin und allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Nuklearmedizin, Chirurgie) sowie eventuelle regionale Unterschiede (Stadt/Land, Arzt- und Facharzt-dichte) geklärt werden.

Wegen des sich stetig ändernden Jodstatus der Bevölkerung ist eine Aktualisierung des TSH-Referenzbereiches erforderlich. Dazu ist es notwendig, ein etabliertes Bevölkerungsprojekt um ein Schilddrüsenmodul zu ergänzen, das das komplette Spektrum subklinischer Schilddrüsenauffälligkeiten abdeckt, um eine Referenzpopulation sauber zu definieren.

Um die gewonnenen Erkenntnisse in die Praxis zu transferieren, müssen Barrieren identifiziert werden, die einer Optimierung der Jodmangelprävention entgegenstehen. Konzepte müssen erarbeitet sein, um einer anzunehmenden Überdiagnostik und -therapie von Schilddrüsenerkrankungen in der gegenwärtigen Versorgungsstruktur entgegenzuwirken.

## 1.2 Projektziele

In Anbetracht der weitreichenden Auswirkungen, die sich aus einer Überdiagnostik und -therapie von Schilddrüsenerkrankungen ergeben können, war das übergeordnete Ziel dieses Projekts, das entsprechende Versorgungsgeschehen in Deutschland umfassend darzustellen. Unter Verwendung von Versichertendaten und gezielte Erhebung von Primärdaten sollte das Projekt wichtige Ansatzpunkte identifizieren, um dieser Überversorgung wirksam begegnen zu können.

Konkret wurden im Rahmen des Projekts folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Aktualisierung der Referenzbereiche von TSH, des freien Trijodthyronin (fT3) und des freien Thyroxins (fT4).

2. Beschreibung des zeitlichen Prävalenzrends von Schilddrüsenauffälligkeiten in der Bevölkerung. Es soll die Frage geklärt werden, inwieweit der aktuelle Jodstatus der Bevölkerung derzeitige Trends in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen erklären kann.

3. Beschreibung der zeitlichen Trends in der Anwendung diagnostischer Verfahren der Schilddrüse, einschließlich der Untersuchung regionaler Unterschiede und weiterer Faktoren, um darauf aufbauend Ansatzpunkte zu identifizieren, einer Überversorgung entgegenzuwirken.

4. Beschreibung der zeitlichen Trends in der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich der Untersuchung regionaler Unterschiede und weiterer Faktoren, um darauf aufbauend abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß die Überdiagnostik auch eine Übertherapie zur Folge hat. Ein Fokus liegt dabei auf der stetig zunehmenden Verschreibungshäufigkeit von Levothyroxin.

5. Charakterisierung des Verlaufs der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und des Verlaufs der therapeutischen Konsequenzen im Längsschnitt.

6. Welche Konzepte eignen sich, basierend auf den Ergebnissen dieses Projektes, um einer Überversorgung in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen entgegenzuwirken?

Das Projekt wurde von folgenden Hypothesen geleitet:

- i. Die Prävention jodmangelbedingter Erkrankungen in Deutschland ist derzeit ineffizient, kann aber nicht die zunehmende Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen erklären.

- ii. Es existiert ein zunehmender Trend in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, der getrieben wird durch unkritische Anwendung von Labor- und Ultraschalluntersuchungen sowie durch eine relative Zunahme der totalen im Vergleich zur nicht-totalen Thyreoidektomie.
- iii. Operative Behandlungen von Schilddrüsenerkrankungen werden vorschnell und zu radikal durchgeführt. Die zur präoperativen Abklärung empfohlenen Calcitoninbestimmungen und Feinnadelbiopsien zur Abklärung der Dignität von Schilddrüsenknoten werden nicht leitliniengerecht durchgeführt.
- iv. Es existieren Hotspots mit möglicher Überversorgung von Schilddrüsenerkrankungen.

## 2 Projektdurchführung

### 2.1 Projektbeteiligte

An dem Projekt waren Wissenschaftler\*innen des Instituts für Community Medicine / SHIP-KEF der Universitätsmedizin Greifswald (UMG) und des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie (BIPS) beteiligt, welche in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

*Tabelle 1: Beteiligte Wissenschaftler\*innen an dem Superthyreose Projekt*

| Wissenschaftler*in     | Institution |
|------------------------|-------------|
| Prof. Dr. Ulrike Haug  | BIPS        |
| Dr. Till Ittermann     | UMG         |
| Dr. Oliver Scholle     | BIPS        |
| Prof. Dr. Henry Völzke | UMG         |

### 2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

- **analog zu Inhalten** Das Projekt SUPERTHYREOSE befasste sich mit der Darstellung des aktuellen Versorgungsgeschehens von Schilddrüsenerkrankungen mit dem Ziel das Ausmaß einer Überversorgung in Diagnostik und Therapie zu untersuchen und die Ursachen dafür zu ergründen. Zur Darstellung wurden sowohl Primärdaten im Rahmen der SHIP-NEXT Studie prospektiv erhoben als auch Versichertendaten gesetzlicher Krankenkassen verwendet.

Die im Rahmen des Projekts prospektiv erhobenen Daten der SHIP-NEXT-Studie wurden mit den Daten der Vorgängerstudie SHIP-TREND verglichen, die zwischen 2008 und 2012 durchgeführt wurde und bei der Schilddrüsen-spezifische Marker in ähnlicher Weise erhoben wurden. Konkret wurde überprüft, ob es zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT Veränderungen in den Referenzbereichen der Schilddrüsenhormone TSH, fT3 und fT4 gibt. Des Weiteren haben wir die Häufigkeiten bekannter Schilddrüsenerkrankungen, Schilddrüsenoperationen, Einnahmen von Schilddrüsenmedikationen sowie subklinischer Schilddrüsenbefunde aus der Sonographie (Struma, Schilddrüsenknoten, echoarmes Schilddrüsenmuster) und Labor (TSH, fT3, fT4, anti-TPO Antikörper) zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT verglichen. Ebenfalls wurden schilddrüsen-spezifische Abrechnungsdaten der

Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommerns zwischen den Studien miteinander verglichen.

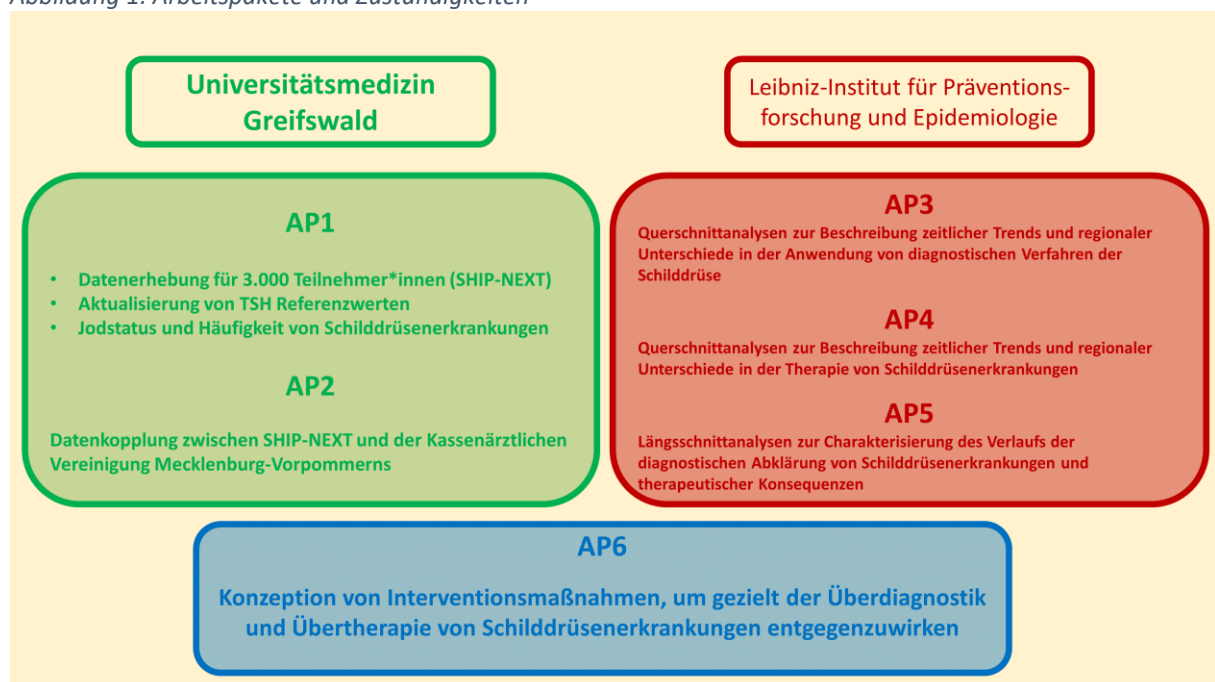
Basierend auf der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD) haben wir zeitliche Trends und regionale Unterschiede in der Anwendung diagnostischer Verfahren der Schilddrüse und der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen zwischen 2008 und 2019 beschrieben. Der Hauptfokus lag hier auf den Häufigkeiten abgerechneter TSH-Messungen und verschriebener Levothyroxin-Medikation. Hierbei wurde ebenfalls überprüft, inwiefern die Häufigkeit der Anwendung von Laboruntersuchungen oder die der Durchführung von Schilddrüsenoperationen mit den Verschreibungshäufigkeiten von Levothyroxin in Zusammenhang stehen könnten. In einem weiteren Teilprojekt wurden Verläufe von diagnostischen Abklärungen und therapeutischen Konsequenzen im Längsschnitt betrachtet.

Basierend auf den Erkenntnissen aus den Analysen in SHIP und GePaRD wurden Konzepte zur Verringerung der Überversorgung in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen erarbeitet.

### 2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Das Projekt "Superthyreose" bestand aus insgesamt sechs Arbeitspaketen (AP), wobei AP1 und AP2 sich auf die prospektive Erhebung und der Auswertung von Daten der SHIP-NEXT-Studie bezogen (Abbildung 1). Diese Arbeiten wurden an der UMG durchgeführt. In den APs 3 - 5 wurden Analysen von Versicherungsdaten der GePaRD-Datenbank durchgeführt. Diese Arbeiten wurden am BIPS durchgeführt und die Ergebnisse wurden im Austausch mit den am Projekt beteiligten Wissenschaftler\*innen der UMG aufbereitet. Anhand der Ergebnisse der APs 1-5 wurden gemeinsam (UMG) Interventionsmaßnahmen konzipiert, um gezielt Überdiagnostik und Übertherapie von Schilddrüsenerkrankungen entgegenzuwirken (AP6). Über den Projektzeitraum gab es regelmäßige Zoom-Meetings zwischen den Projektpartner\*innen auf monatlicher Basis.

Abbildung 1: Arbeitspakete und Zuständigkeiten



### **2.3.1 SHIP-NEXT**

Die Datenerhebungen im Rahmen von SHIP-NEXT starteten mit einer leichten Verzögerung von 6 Wochen am 17.05.2021 aufgrund eines Lockdowns wegen der SARS-CoV-2 Pandemie zu Beginn des Jahres 2021. Aufgrund der gesteigerten Hygienemaßen im SHIP-Untersuchungszentrum wegen der SARS-CoV-2 Pandemie konnten wir unser Untersuchungszentrum zu Beginn der Studie nicht maximal auslasten. Ebenfalls zeigte sich zu Beginn der Studie pandemiebedingt eine geringere Rückmeldung der Proband\*innen auf unsere Einladungsschreiben als erwartet. Auch wenn für das zweite und dritte Förderungsjahr ein deutlicher Anstieg der Untersuchungszahlen erwartet wurde, war bereits zu diesem Zeitpunkt absehbar, dass wir aufgrund des schleppenden Studienstartes unter Pandemiebedingungen nicht wie geplant bis zum dritten Quartal 3000 Probanden\*innen untersucht haben würden. Vor diesem Hintergrund beantragten wir im November 2022 eine Laufzeitverlängerung des Superthyreose-Projektes um 9 Monate bis zum 30. September 2024 mit einem avisierten Ende der Datenerhebungen am 31.05.2024. Der Verlängerungsantrag wurde im März 2023 bewilligt.

Um den anfänglich niedrigen Teilnahmezahlen zu begegnen, intensivierten wir unsere Maßnahmen zur Responsesteigerung. Mit der Einladung zur Studienteilnahme wurde ein Unterstützungsschreiben durch den Landrat des Landkreises Vorpommern-Greifswald Michael Sack und ein Grußwort durch den Minister für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit Harry Glawe sowie der Ministerin für Bildung, Wissenschaft und Kultur Bettina Martin verschickt. Mitarbeitende der Universität Greifswald erhielten für die Teilnahme eine Arbeitsbefreiung ausgestellt durch die Rektorin Frau Prof. Dr. Johanna Eleonore Weber. Neben der Aufwandsentschädigung und Fahrtkostenerstattung erhielten die Teilnehmenden ein Los, welches in eine monatliche Verlosung eines Gutscheins in Höhe von 15,00€ und in einer jährlichen Verlosung eines Sachpreises in Höhe von 100,00€ einging. Zudem wurde ein stärkerer Fokus auf die Öffentlichkeitsarbeit gelegt. Die Möglichkeit zur Studienteilnahme an einem Samstag wurde ab August 2021 von vorher einem Samstag je Monat auf zwei Samstage je Monat erhöht.

Mit der intensivierten Öffentlichkeitsarbeit und dem Abebben der SARS-CoV-2 Pandemie konnten wir im zweiten und dritten Förderjahr unsere Proband\*innen-Zahlen deutlich steigern, so dass wir bis zum Ende des zweiten Quartals insgesamt 3.091 Proband\*innen im Rahmen von SHIP-NEXT untersuchen konnten. Bis zum 30.06.2024 konnten wir SHIP-NEXT mit Daten der Kassenärztlichen Vereinigung koppeln. Berechnungen zum TSH Referenzbereich und dem Häufigkeitsvergleich von Schilddrüsenauffälligkeiten zwischen SHIP-NEXT und der Vorgängerstudie SHIP-TREND konnten wie geplant im letzten Quartal der Förderung durchgeführt werden.

### **2.3.2 Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD)**

Die Arbeiten mit GePaRD konnten größtenteils wie geplant durchgeführt werden. Im ersten Förderjahr wurden wie geplant Auswertungen zur querschnittlichen Beschreibung zeitlicher Trends und regionaler Unterschiede in der Anwendung von diagnostischen Verfahren der Schilddrüse beschrieben. Im zweiten Förderjahr wurden wie geplant die Querschnittsanalysen zur Beschreibung zeitlicher Trends und regionaler Unterschiede in der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen abgeschlossen. Bei der Durchführung der Längsschnittanalysen zur

Charakterisierung des Verlaufs der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und therapeutischer Konsequenzen kam es zu leichten Verzögerungen, da die Analyse des Datensatzes aufgrund der heterogenen Behandlungspfade komplizierter und somit langwieriger war als ursprünglich gedacht. Für das Gesamtprojekt ergab sich hieraus allerdings keine Verzögerung.

### **3 Methodik**

Die Analysen im Rahmen des Superthyreose-Projektes basieren auf zwei Datenquellen. Zum einen wurden Daten der SHIP-NEXT-Studie verwendet, welche prospektiv in der Förderungsperiode des Projektes erhoben wurden. Zum anderen wurden Daten aus GePaRD verwendet, die auf den Leistungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen basiert. In den folgenden beiden Unterkapiteln werden die beiden Datenquellen ausführlich beschrieben.

#### **3.1 SHIP-NEXT Studie**

##### **3.1.1 Beschreibung der Studienpopulation und der Erhebungsmethoden**

SHIP NEXT ist die dritte bevölkerungsbasierte Studie, die im Rahmen des SHIP-Projekts durchgeführt wird.<sup>26</sup> Die Studienregion befindet sich im ländlichen Nordosten Deutschlands und die Untersuchungen begannen am 17. Mai 2021. Für SHIP-NEXT wurde eine zufällige, alters- und geschlechtsgeschichtete Stichprobe von 14000 in Frage kommenden Personen aus dem Bevölkerungsregister gezogen. Bis zum 23. Januar 2025 nahmen 3362 Personen an der Studie teil. Alle Teilnehmer\*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis. SHIP-NEXT-0 folgte den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Greifswald genehmigt.

Die Blutproben wurden zwischen 7 und 13 Uhr (99% zwischen 8 und 11 Uhr) entnommen und im Zentrallabor der Universitätsmedizin Greifswald analysiert. Teilnehmer\*innen ohne bekannten Diabetes wurden gebeten, vor der Untersuchung mindestens acht Stunden zu fasten. Die mediane Nüchternzeit vor der Blutentnahme betrug 10,7 Stunden (25. Perzentil 2,5 Stunden; 75. Perzentil 12,9 Stunden). Die Konzentration von TSH, fT3 und fT4 im Serum wurden mit immunochemilumineszenten Verfahren (Dimension Vista, Siemens, Eschborn, Deutschland) gemessen. Die analytische Empfindlichkeit des TSH-Tests betrug 0,005 mIU/L; der TSH-Arbeitsbereich lag bei 0,005-100 mIU/L. Die (niedrigen oder hohen) Inter-Assay-Variationskoeffizienten betrugen 2,04% bzw. 2,20% für TSH. Die Serum-Autoantikörper gegen Thyroperoxidase (anti-TPO Antikörper) wurden mit einem Enzymimmunoassay (VARELISA, Elias Medizintechnik GmbH, Freiburg, Deutschland) gemessen. Die Nachweisgrenze dieses Assays lag bei 1 IU/mL. Ein anti-TPO Antikörper-Serumspiegel von mehr als 200 IU/mL wurde als positiv angesehen.

In SHIP-NEXT wurden ebenfalls Urinproben abgenommen, welche bei -80° eingefroren wurden. Zur Jodidbestimmung wurden die Urinproben batchweise an das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg geschickt, wo die Jodidmessungen durchgeführt wurden. Als Grundlage für die Etablierung der Sandell-Kolthoff-Reaktion zur Bestimmung von Jod im Urin diente eine am Robert-Koch-Institut entwickelte und etablierte Methode.<sup>13</sup> Zunächst wurden 500 µL einer Urinprobe mit 900 µL Ammoniumpersulfat (APS, Merck, Deutschland) und 100 µL 0.0875 mol/l-Natriumhydroxid

(NaOH, Pallets, Merck, Deutschland) versetzt und in einem Heizblock bei 85 °C für 60 Minuten aufgeschlossen. Die Messungen der aufgeschlossenen Lösungen wurden mit einem Gallery-Analysegerät (Thermo Scientific, Deutschland) durchgeführt. Für jede Analyse wurden 45 µL der aufgeschlossenen Lösung automatisch in eine Mikrovette pipettiert. Anschließend wurden 100 µL der Lösung mit 0,0275 mol/l Arsensäure versetzt und für 150 Sekunden inkubiert, um die Anfangsreaktion zu erleichtern. Nach der Inkubation wurden 25 µL einer 0,0378 mol/l Cersulfatlösung zugegeben, um die kinetische Reaktion zu starten. Die Reduktion von  $\text{Ce}^{4+}$  zu  $\text{Ce}^{3+}$  wurde durch kinetische Messungen über einen Zeitraum von 600 Sekunden bei einer Wellenlänge von 405 nm überwacht. Die Absorptionsmesswerte wurden in regelmäßigen Abständen alle 54 Sekunden aufgezeichnet, beginnend unmittelbar nach der Zugabe von Cersulfat. Die endgültige Quantifizierung der Konzentrationen erfolgte über eine 9-Punkte-Kalibrierung im Bereich von 0,1 - 3,3 µmol/l.

Es wurden verschiedene Änderungen an dieser Methode vorgenommen, um eine höhere analytische Robustheit zu erreichen. Zunächst wurden die verwendeten Proben- und Reagenzienvolumina halbiert, und die Datenanalyse wurde unter Verwendung der logarithmischen Darstellung der Kinetik erster Ordnung durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurde die Reaktionstemperatur erhöht und der Messbereich von 0,1 - 3,3 µmol/L auf 0,1 - 4,5 µmol/L erweitert. In einem letzten Schritt wurden die für den Heizblockaufschluss von NaOH und APS benötigten Volumina auf 100 µL bzw. 1000 µL erhöht. Im letzten Modifikationsschritt wurde NaOH vollständig weggelassen.

Handelsübliche Kontrollen (ClinChek, Urin, RECIPE Chemicals and Instruments GmbH, Deutschland) wurden als tägliche Qualitätskontrollen in zwei verschiedenen Konzentrationen (115 und 516 µg/L) verwendet. Zusätzlich wurde täglich ein aus Restmaterial hergestellter Urinpool gemessen. Außerdem wurde der NIST-Standard SRM 3668 in zwei Konzentrationsstufen (142,7 und 279 µg/L) in wiederholten Läufen zur analytischen Rückführung verwendet.

Die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse wurde mit einem tragbaren Gerät unter Verwendung eines 13-MHz-Linear-Array-Schallkopfes (Vivid-IQ, General Electrics, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt. Das Schilddrüsenvolumen wurde als Länge x Breite x Tiefe x 0,479 [mL] für jeden Lappen berechnet. Eine Struma wurde definiert als ein Schilddrüsenvolumen von mehr als 18 mL bei Frauen und 25 mL bei Männern. Das normale Schilddrüsen-Echomuster wurde als homogen eingestuft. Ein homogenes Echomuster mit reduzierter Echogenität wurde als hypoechogen definiert. Wenn das Echomuster nicht homogen war und kleine Läsionen oder deutliche diffuse Anomalien in der Echotextur der Drüse aufwies, wurde es als inhomogen eingestuft. Knotige Veränderungen mit einem Durchmesser von mehr als 2 mm wurden als Schilddrüsenknoten definiert.

Die Vorgeschichte diagnostizierter Schilddrüsenerkrankungen wurde in computergestützten persönlichen Interviews erfragt. Alle Teilnehmer\*innen wurden gebeten, ihre Medikamente mit in das Untersuchungszentrum zu bringen. Die Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten wurde durch den anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Code H03 definiert.

### **3.1.2 Statistische Methoden zur Bestimmung der Referenzbereiche für die Schilddrüsenhormone**

Zur Definition einer schilddrüsen-gesunde Referenzpopulation schlossen wir alle Personen mit mindestens einer der folgenden Bedingungen aus: früher diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung (n=542), Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten (n=334), Schilddrüsenoperationen (n=92), Radiojodtherapie in der Vorgeschichte (n=41), positive TPO-Antikörper (n=85), Struma (n=758), mindestens ein Schilddrüsenknoten (n=1566), hypoechogenes (n=209) oder inhomogenes Schilddrüsenmuster (n=346). Daraus ergab sich eine Referenzpopulation von 1177 Personen (500 Frauen). Charakteristika der Studienpopulation wurden für eingeschlossenen und ausgeschlossenen Individuen als Median, 25te und 75te Perzentile für kontinuierliche Variablen und als Gesamtzahlen und Prozente für kategoriale Variablen dargestellt.

Wie vom Clinical and Laboratory Standards Institute empfohlen, verwendeten wir eine nichtparametrische Methode zur Berechnung der Referenzintervalle. Wir verwendeten eine Quantilregression, um die Perzentile des TSH, fT3 und fT4 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht direkt zu modellieren. Die Referenzintervalle wurden anhand der 2,5ten und 97,5ten Perzentile berechnet. Um mögliche nichtlineare Zusammenhänge zwischen dem Alter und dem jeweiligen Perzentil zu berücksichtigen, wurden multivariable fraktionale Polynome verwendet. Diese Methode testet Transformationen des Alters, indem sie die Anpassung von Quantilregressionsmodellen mit und ohne Transformationen der Expositionsvariablen vergleicht. Wenn die Anpassung des Modells mit der transformierten Expositionsvariable besser war als die Anpassung des Modells ohne Transformation der Exposition, wurde die Expositionsvariable transformiert in das Quantilregressionsmodell aufgenommen. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit Stata 18.5 (Stata Corporation, College Station, Texas, Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt.

### **3.1.3 Statistische Methoden zur Beschreibung des zeitlichen Prävalenzrends von Schilddrüsenauffälligkeiten in Nord-Ost-Deutschland**

Zur Beschreibung des Prävalenz-Trends wurden Daten aus der SHIP-NEXT Studie mit denen aus der Basiserhebung der SHIP-TREND Studie verglichen. Die Teilnehmenden von SHIP-TREND stammen aus der gleichen Studienregion wie jene von SHIP-NEXT und wurden ebenfalls zufällig aus dem Bevölkerungsregister gezogen. Die Untersuchungen fanden zwischen 2008 und 2012 statt.

Während die Laboranalysen von TSH, fT3, fT4 und den anti-TPO-Antikörpern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT identisch waren, wurde das Schilddrüsen-Ultraschall-Gerät zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT gewechselt. In SHIP-Trend wurde die Ultraschalluntersuchung mit einem tragbaren Gerät unter Verwendung eines 13-MHz-Linear-Array-Schallkopfes (Vivid-I, General Electrics, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt. Das Gerät in SHIP-NEXT hat eine bessere Auflösung als in SHIP-TREND, so dass mehr Schilddrüsenknoten gefunden werden können. Für das Schilddrüsenvolumen zeigte sich bei einem Gerätevergleich nur ein geringer Unterschied. Aus dem Gerätevergleich wurde eine Umrechnungsformel generiert, welche auf die SHIP-TREND-Daten angewendet wurde:  $-1,02 + 0,98 \cdot \text{Schilddrüsenvolumen}$ . Ebenfalls wurde in SHIP-TREND eine andere Methode zur Bestimmung des Urin-Jodids verwendet (Photometer ECOM 6122, Eppendorf, Hamburg, Germany). Hier wurde ebenfalls eine

photometrische Methode mit Sandell-Kolthoff Reaktion verwendet. Basierend auf Daten einer Vergleichsstudie wurden die SHIP-TREND-Messwerte in jene der neuen Methode umgerechnet:  $-3,88 + 0,91 \cdot \text{Jodid}$ .

Da die SHIP-NEXT Studie noch nicht abgeschlossen ist, konnten noch keine Non-Responder Gewichte erstellt werden. Aus diesem Grund konnten für diesen Abschlussbericht keine Prävalenz sondern nur Häufigkeiten berechnet werden. Hierzu wurden im ersten Schritt die schilddrüsenpezifischen Charakteristika für Männer und Frauen zwischen den beiden Studien mittels Median, 25ter und 75ter Perzentil für kontinuierliche Merkmale und mittels Absolutzahlen und Prozentsen für kategorielle Merkmale verglichen. Potentielle Unterschiede zwischen den Studien wurden durch Mann-Whitney-U-Tests (kontinuierliche Daten) und  $\chi^2$ -Tests (kategorielle Daten) untersucht. Im zweiten Schritt wurden die Häufigkeiten dichotomer Schilddrüsenmerkmale geschlechts- und studienspezifisch in Altersgruppen mittels Bar-Plots dargestellt. Für kontinuierliche Schilddrüsenmerkmale wurden geschlechts- und studienspezifische mediane Regressionsmodelle mit Alter als unabhängiger Variable berechnet. Um mögliche nichtlineare Zusammenhänge zwischen dem Alter und den kontinuierlichen Schilddrüsenmerkmalen zu untersuchen, wurden multivariable fraktionale Polynome getestet. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit Stata 18.5 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) durchgeführt.

### 3.1.4 Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern

Ambulante Abrechnungsdaten (ICD-10-GM Diagnosen (deutsche Modifikation der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und Abrechnungscode) der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern wurden individuell mit den SHIP-Daten verknüpft. Für die Auswertungen haben wir uns zwecks der Vergleichbarkeit der Studien auf die Betrachtung der Abrechnungsdaten ein Jahr vor und ein Jahr nach der SHIP-Untersuchung beschränkt. Bei unserer Abfrage gingen alle Abrechnungsdaten bis Ende des ersten Quartals 2024 ein. Um den Follow-Up-Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Untersuchung bei den Teilnehmenden in SHIP-NEXT zu gewährleisten, wurden für die Analysen mit den Abrechnungsdaten alle Proband\*innen, die nach dem 31.03.2023 untersucht wurden, ausgeschlossen. Nach Ausschluss von Proband\*innen, die kein Einverständnis zum Datenlinkage gaben, konnten wir in SHIP-NEXT Abrechnungsdaten von 1.490 Teilnehmenden nutzen. In SHIP-TREND gaben 4113 von 4420 ihr Einverständnis zum Datenlinkage.

Aus den Abrechnungsdaten haben wir die folgenden Diagnosen und Abrechnungsleistungen definiert: Hyperthyreose (ICD-Code E05), Hypothyreose (ICD-Codes E02 und E03), Struma (ICD Codes E01.0, E01.1, E01.2, E04.0, E04.2, E04.8, E04.9, E05.0 und E05.2), Schilddrüsenknoten (E01.1, E04.1, E04.2, E05.2 und C73), Messungen des TSH-Serumspiegels (Abrechnungscode 32101), Messungen des fT4 (Abrechnungscode 32321), Messungen des fT3 (Abrechnungscode 32320), ambulanter Schilddrüsen-Ultraschall (Abrechnungsziffer 33012) und Szintigraphie der Schilddrüse (Abrechnungsziffer 17320). Die Häufigkeiten dieser Merkmale wurden auf dieselbe Weise wie in 3.1.3 beschrieben zwischen den beiden Studien verglichen.

## **3.2 Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD)**

### **3.2.1 Datenquelle**

GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder später bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren.<sup>27</sup> Neben demographischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen, sowie zu Arzneimittelverordnungen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20% der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geographischen Regionen Deutschlands abgedeckt. Diagnosen liegen codiert nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 in der deutschen Fassung vor (ICD-10-GM). Für diagnostische und chirurgische/medizinische Eingriffe liegen Codes gemäß dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) vor. Für ambulante Behandlungen/Diagnosen sowie Impfungen liegen Codes gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vor.

### **3.2.2 Querschnittsanalysen**

Sowohl die zeitlichen Trends als auch die regionalen Unterschiede in der Anwendung von diagnostischen Verfahren im Bereich der Schilddrüse und der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen wurden mittels Querschnittsanalysen untersucht.

#### **Zeitliche Trends**

Zur Untersuchung der zeitlichen Trends wurden in jedem Kalenderjahr von 2008 bis 2019 jeweils Personen eingeschlossen, die — abgesehen von Lücken bis zu 30 Tagen — eine durchgängige Versicherungszeit aufwiesen. Personen mit inkonsistenten Angaben zu Alter und Geschlecht sowie solche mit einem Wohnort außerhalb Deutschlands wurden ausgeschlossen. Basierend auf dieser Studienpopulation wurde für die Jahre 2008 bis 2019 die jährliche Prävalenz für verschiedene diagnostische Verfahren und therapeutische Maßnahmen der Schilddrüse bestimmt. Dazu wurde die Anzahl der Personen erfasst, die im jeweiligen Jahr mindestens einen Code aus den entsprechenden Kategorien aufwiesen. Die Gesamtheit aller eingeschlossenen Personen eines Jahres diente als Nenner der Prävalenzberechnung. Eine detaillierte Übersicht der verwendeten Codes ist in Tabelle 2 enthalten.

Zu den berücksichtigten diagnostischen Verfahren gehörten die Messung des TSH, der Schilddrüseneultraschall, die Szintigraphie sowie die Biopsie. Im Bereich der therapeutischen Maßnahmen wurden Verordnungen von Levothyroxin, Jod, Thionamiden, die Durchführung einer Thyreoidektomie sowie die Radiojodtherapie untersucht.

Die Analyse umfasste zunächst die Charakterisierung von Männern und Frauen, die mindestens ein diagnostisches Verfahren oder eine therapeutische Maßnahme in Anspruch nahmen. Exemplarisch wurde hierfür das Jahr 2019 herangezogen, da es sich um das aktuellste für die Analyse verfügbare Datenjahr handelt. Dabei wurde die Verteilung der betroffenen Personen nach Geschlecht, Alter und der Häufigkeit der Inanspruchnahme von

Gesundheitsleistungen analysiert. Letztere wurde anhand der Gesamtzahl unterschiedlicher ambulanter Behandlungsepisoden im Jahr 2019 erfasst wurde.

*Tabelle 2: Codes zur Identifizierung von schilddrüsenbezogenen diagnostischen Verfahren und Therapien in den Querschnittanalysen*

| Schilddrüsendiagnostisches Verfahren / Therapie | EBM   | OPS                                      | ATC                                |
|-------------------------------------------------|-------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Diagnostik</b>                               |       |                                          |                                    |
| Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)           | 32101 |                                          |                                    |
| Sonographie/Ultraschall                         | 33012 | 3003.1                                   |                                    |
| Szintigraphie                                   | 17320 | 3701                                     |                                    |
| Biopsie                                         |       | 1406.2, 1407.2, 1582.0, 1859.0           |                                    |
| <b>Therapie</b>                                 |       |                                          |                                    |
| Radiojodtherapie                                | 17370 | 8530.0, 8531                             |                                    |
| Thyreoidektomie                                 |       | 5063, 5061, 5062, 5064, 5069.00, 5069.10 |                                    |
| Levothyroxin (einschl. Kombinationen)           |       |                                          | H03AA01, H03AA03, H03AA51, H03AA53 |
| Jod                                             |       |                                          | H03CA                              |
| Schwefelhaltige Imidazol-Derivate (Thionamide)  |       |                                          | H03BB                              |

*ATC: Anatomische, therapeutische und chemische Klassifikation von Arzneimitteln; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel.*

Zur Auswertung der zeitlichen Trends wurden für jedes Kalenderjahr altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen pro 1.000 Personen berechnet, wobei eine stratifizierte Analyse nach Geschlecht erfolgte. Zur Altersstandardisierung wurde die Altersverteilung der deutschen Bevölkerung im Jahr 2019 als Referenz verwendet. Zusätzlich wurden altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen stratifiziert nach der Häufigkeit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen ermittelt. Für letztere wurde die Gesamtzahl unterschiedlicher ambulanter Behandlungsepisoden in dem jeweiligen Jahr nach Quintilen kategorisiert.

Außerdem wurde der zeitliche Verlauf des Verhältnisses zwischen totaler und nicht-totaler Thyreoidektomien untersucht. Hierzu wurde für jedes Kalenderjahr im Zeitraum von 2008 bis 2019 getrennt nach Geschlecht der Anteil totaler Thyreoidektomien an allen durchgeführten Thyreoidektomien berechnet.

## Regionale Unterschiede

Die Untersuchung regionaler Unterschiede erfolgte für die Datenjahre 2010 und 2019. Für die Studienpopulation galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie bei den Analysen zu den zeitlichen Trends. Die Untersuchung der zeitlichen Trends haben gezeigt, dass eine Überversorgung insbesondere bei der TSH-Messung (aus den diagnostischen Verfahren) und

den Levothyroxin-Verordnungen (aus den therapeutischen Maßnahmen) in Frage kommt. Dies ergab sich aus der großen Häufigkeit der Abrechnung und ihrer Zunahme über den Studienzeitraum. Daher wurden regionale Unterschiede für diese beiden Kategorien untersucht. Die Zuordnung zur Region erfolgte über den in den Versichertenstammdaten hinterlegten Wohnort auf Kreisebene („Kreise und kreisfreie Städte“). Er wurde in den Jahren 2010 und 2019 separat erfasst. Da sich die Klassifikation der Kreise zwischen 2010 und 2019 durch Zusammenlegungen einzelner Kreise verändert hat, wurde eine Standardisierung auf Basis der Kreiseinteilung des Jahres 2019 vorgenommen (Anzahl der Kreise: 401).

Auf Kreisebene wurde die Prävalenz der TSH-Messung sowie der Anwendung von Levothyroxin bei Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) für beide Kalenderjahre bestimmt. Die Prävalenzen wurden dabei analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen berechnet. Die Berechnungen erfolgten stratifiziert nach Geschlecht. Um Unterschiede in der Altersstruktur der Studienpopulation in den verschiedenen Regionen und Kalenderjahren zu berücksichtigen, wurden die Prävalenzen wie oben beschrieben nach Alter standardisiert. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurden aus Fallzahlgründen vier der 401 Kreise ausgeschlossen, da die Studienpopulation in diesen Kreisen weniger als 100 Personen umfasste. Zur Klassifikation der Kreise nach niedrigerer oder höherer Abrechnungshäufigkeit wurde die altersstandardisierte Prävalenz mithilfe der Jenks Natural Breaks-Klassifikation in fünf Klassen unterteilt. Diese Methode bestimmt die Klassengrenzen innerhalb kontinuierlicher Daten, indem sie die Unterschiede zwischen den Klassen maximiert und die Unterschiede innerhalb der Klassen minimiert. Die entsprechenden Schwellenwerte jeder Klasse aus den Karten des Jahres 2019 wurden auf die jeweiligen Karten des Jahres 2010 übertragen, um Veränderungen zwischen 2010 und 2019 vergleichbar zu machen.

### 3.2.3 Längsschnittanalysen

Der Verlauf der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und des Verlaufs der therapeutischen Konsequenzen wurde mittels Längsschnittanalysen untersucht. Dazu wurde initial eine Kohorte von Personen identifiziert, die irgendeinen erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code hatten. Zu schilddrüsenbezogenen Codes zählten solche aus den Bereichen Diagnostik, Therapie und Erkrankungen, die einen Bezug zur Schilddrüse haben. Eine detaillierte Übersicht der verwendeten Codes ist in Tabelle 3 enthalten (Hinweis: für dieselbe Kategorie sind im Vergleich zu den Querschnittanalysen zum Teil zusätzliche Codes enthalten, da bei den Längsschnittanalysen noch weiter zurückliegende Datenjahre für die Überprüfung der Ausschlusskriterien wie unten beschrieben abgefragt wurden).

Für die initialen Längsschnittanalysen wurden Personen eingeschlossen, die im Zeitraum von 2010 bis 2018 mindestens einen schilddrüsenbezogenen Code aufwiesen. Das Datum des frühesten Codes in diesem Zeitraum wurde als Kohorteneintritt festgelegt. Zusätzlich mussten die Personen zum Kohorteneintritt ein Mindestalter von 15 Jahren haben sowie eine — abgesehen von Lücken bis zu 30 Tagen — durchgängige Versicherungszeit von mindestens drei Jahren vor Kohorteneintritt (Baseline-Periode) sowie von mindestens zwei Jahren ab Kohorteneintritt (Nachbeobachtungszeitraum) aufweisen. Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in der Baseline-Periode wurden ausgeschlossen, so dass die Kohorte nur Personen mit einem erstmaligen Code (nach mindestens drei Jahren) enthielt. Wie für die Querschnittanalysen wurden Personen mit inkonsistenten Angaben zu Alter und Geschlecht sowie solche mit einem Wohnort außerhalb Deutschlands ausgeschlossen. Der

## Superthyreose (01VSF19058)

Kohortenaustritt erfolgte beim frühesten Auftreten im Todesfall, dem Ende der Versichertenperiode oder dem Ende der Studienperiode (31.12.2020).

Tabelle 3: Schilddrüsenbezogene Codes für die initialen Längsschnittanalysen

|                                             | EBM                                 | OPS                                     | ATC                             | ICD |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|-----|
| <b>Diagnostik</b>                           |                                     |                                         |                                 |     |
| Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)      | 32101, 32086, 3733                  |                                         |                                 |     |
| Sonographie/Ultraschall                     | 33012, 0376                         | 3003.1                                  |                                 |     |
| Szintigraphie                               | 17320, 5433, 5435                   | 3701                                    |                                 |     |
| Biopsie                                     |                                     | 1406.2,<br>1407.2,<br>1582.0,<br>1859.0 |                                 |     |
| Gesamt-Thyroxin (T4)                        | 32084, 32099, 3731                  |                                         |                                 |     |
| Gesamt-Trijodthyronin (T3)                  | 32083, 32098, 3730                  |                                         |                                 |     |
| Freies Thyroxin (fT4)                       | 32320, 4151                         |                                         |                                 |     |
| Freies Trijodthyronin (fT3)                 | 32321, 4152                         |                                         |                                 |     |
| Calcitonin                                  | 32410, 4275                         |                                         |                                 |     |
| Carcinoembryonales Antigen (CEA)            | 32324, 4164                         |                                         |                                 |     |
| Kinderscreening                             | 01710, 01707, 01708,<br>01724, 0141 |                                         |                                 |     |
| Indirekter Schilddrüsenhormon-Bindungstest  | 32085, 32100, 3732                  |                                         |                                 |     |
| TP-Antikörpertest                           | 32502, 4417                         |                                         |                                 |     |
| TSH-Antikörpertest                          | 32508, 4433                         |                                         |                                 |     |
| Thyreoglobulin                              | 32420, 4290                         |                                         |                                 |     |
| Schilddrüsenfunktionstests                  |                                     |                                         | V04CJ                           |     |
| Diagnostische                               |                                     |                                         |                                 |     |
| Radiopharmaka: Schilddrüse                  |                                     |                                         | V09F                            |     |
| <b>Therapien</b>                            |                                     |                                         |                                 |     |
| Radiojodtherapie                            | 17370, 7050                         | 8530.0,<br>8531                         |                                 |     |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie | 2615, 2616, 2610,<br>2611, 2612     | 5063, 5061,<br>5062                     |                                 |     |
| Sonstige Schilddrüsenoperation              | 2617                                | 5064,<br>5069.00,<br>5069.10            |                                 |     |
| Levothyroxin                                |                                     |                                         | H03AA01                         |     |
| Levothyroxin-Kombinationen                  |                                     |                                         | H03AA03,<br>H03AA51,<br>H03AA53 |     |
| Liothyronin                                 |                                     |                                         | H03AA02                         |     |
| Andere Hormone                              |                                     |                                         | H03AA04,<br>H03AA05             |     |

|                                                               |  |  |         |                                   |
|---------------------------------------------------------------|--|--|---------|-----------------------------------|
| <b>Thiouracile</b>                                            |  |  | H03BA   |                                   |
| <b>Perchlorate</b>                                            |  |  | H03BC   |                                   |
| <b>Schwefelhaltige Imidazolderivate (Thionamide)</b>          |  |  | H03BB   |                                   |
| <b>Jodtherapie</b>                                            |  |  | H03CA   |                                   |
| <b>Dibromotyrosin</b>                                         |  |  | H03BX02 |                                   |
| <b>Pflanzliche Threostatika</b>                               |  |  | H03BP   |                                   |
| <b>Homöopathische und anthroposophische Antithyreostatika</b> |  |  | H03BH   |                                   |
| <b>Erkrankungen</b>                                           |  |  |         |                                   |
| <b>Jodbedingte Erkrankung</b>                                 |  |  |         | E00, E01                          |
| <b>Hypothyreose</b>                                           |  |  |         | E02, E03                          |
| <b>Sonstige nichttoxische Struma</b>                          |  |  |         | E04                               |
| <b>Hyperthyreose</b>                                          |  |  |         | E05                               |
| <b>Thyreoiditis</b>                                           |  |  |         | E06                               |
| <b>Bösartiger Schilddrüsenkrebs</b>                           |  |  |         | C73                               |
| <b>Gutartiger Schilddrüsenkrebs</b>                           |  |  |         | D34                               |
| <b>Anderer Schilddrüsenkrebs</b>                              |  |  |         | D440, D448, D093                  |
| <b>Andere Schilddrüsenerkrankungen</b>                        |  |  |         | E07, E350, E890, O905, T381, T382 |
| <b>Andere Schilddrüsenerkrankungen – Kinder</b>               |  |  |         | R946, P720, P721, P722            |

ATC: Anatomische, therapeutische und chemische Klassifikation von Arzneimitteln; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel.

Diese initiale Kohorte wurde zunächst hinsichtlich Basischarakteristika beschrieben. Anschließend erfolgte eine Klassifizierung der Personen in der Kohorte in eine von vier Gruppen anhand der im Verlauf des gesamten Nachbeobachtungszeitraums auftretenden schilddrüsenbezogenen Codes. Gruppe 1 umfasste Personen, die nur diagnostische Codes aufwiesen und niemals solche aus den Bereichen Therapien oder Erkrankungen. In Gruppe 2 fielen Personen, die jemals irgendeine stationäre oder ambulante Therapie erhielten. Gruppe 3 umfasste Personen mit einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose einer Schilddrüsen-Erkrankung, die niemals eine stationäre oder ambulante Therapie aufwiesen. Gruppe 4 enthielt Personen, die eine ambulante Diagnose einer Schilddrüsen-Erkrankung, aber niemals eine stationäre oder ambulante Therapie aufwiesen. Es wurde dann die Verteilung der Gruppen nach Häufigkeit untersucht. Außerdem wurde innerhalb der jeweiligen Gruppen die Häufigkeit bestimmter Codes bzw. Code-Konstellationen für Diagnostik, Therapien und Diagnosetypen ermittelt. Die Analysen wurden für die gesamte Kohorte sowie stratifiziert nach Alter und Geschlecht durchgeführt.

Basierend auf den Erkenntnissen aus der initialen Kohorte wurden anschließend zwei zusätzliche Kohorten gebildet. Für die erste zusätzliche Kohorte wurden Personen mit einer

Neuverordnung von Levothyroxin und für die zweite solche mit einer erstmaligen totalen, partiellen oder Hemi-Thyreoidektomie identifiziert. Die Einschlusskriterien waren analog zur initialen Kohorte mit dem Unterschied, dass bei beiden Kohorten für den Einschluss der Zeitraum 2010 bis 2020 (statt 2018) betrachtet wurde. Außerdem wurde für die erste Kohorte Levothyroxin nicht nur anhand des ATC-Codes H03AA01 („Levothyroxin-Natrium“) sondern zusätzlich H03AA51 („Levothyroxin-Natrium und Iod-Verbindungen“) selektiert. Für die zweite Kohorte (mit erstmaligen Thyreoidektomien; der erste Tag wird im Folgenden als Indexdatum bezeichnet) wurde abweichend außerdem eine Baseline-Periode von fünf (statt drei) Jahren zugrunde gelegt.

Beide zusätzlichen Kohorten wurden getrennt für beide Geschlechter und nach Alter hinsichtlich personenbezogener und ärztlicher Faktoren charakterisiert. Dazu gehörten u. a. die Fachrichtung von der bzw. dem Levothyroxin-Neuverordnenden sowie von vorherigen ärztlichen Kontakten, abgerechnete diagnostische Codes und Therapien, codierte Diagnosen (schilddrüsenbezogene Morbiditäten sowie Komorbiditäten) und vorherige stationäre Aufenthalte. In der Kohorte mit Levothyroxin-Neuverordnungen wurde zur Ermittlung, ob eine vorherige TSH-Messung stattfand, der Zeitraum von 90 Tagen vor bis 7 Tage nach der Neuverordnung betrachtet. Die Einbeziehung der 7 Tage nach der Neuverordnung sollte sicherstellen, dass keine TSH-Messungen ausgeschlossen wurden, die möglicherweise erst nach Ausstellung der Verordnung abgerechnet wurden, deren Ergebnis jedoch schon zum Zeitpunkt der Verordnung bekannt gewesen sein könnte.

Personen in der Kohorte mit einer Levothyroxin-Neuverordnung wurden anschließend eingeteilt in leitliniengerecht versus nicht leitliniengerecht versorgt. Eine nicht leitliniengerechte Versorgung wurde definiert als eine Levothyroxin-Neuverordnung ohne Abrechnung einer TSH-Messung (Zeitraum wie oben erwähnt); dementsprechend war eine leitliniengerechte Verordnung, wenn eine TSH-Messung abgerechnet wurde. Es wurde dann zunächst deskriptiv untersucht, inwiefern sich der Anteil von Personen ohne TSH-Messung hinsichtlich personenbezogener und ärztlicher Faktoren unterscheidet. Dazu gehörten Geschlecht, Alter, Kalenderjahr der Neuverordnung, ärztliche Fachgruppe des bzw. der Levothyroxin-Verordnenden, vorherige stationäre Aufenthalte sowie die Art der Region des Wohnorts nach Siedlungsstruktur. Diese Faktoren wurden anschließend als unabhängige Variablen in einem logistischen Regressionsmodell untersucht. Dabei wurde die abhängige Variable „keine TSH-Messung“ (als Indikator für eine „nicht leitliniengerechte Versorgung“) definiert und bezüglich der genannten Variablen modelliert. Durch diese Modellierung wurden Zusammenhänge zwischen potenziellen Charakteristika mit einer nicht leitliniengerechten Versorgung untersucht.

## 4 Projektergebnisse

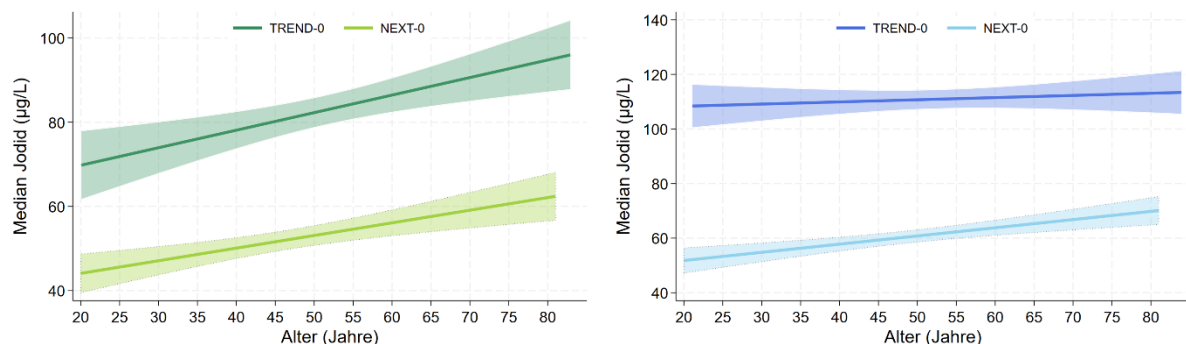
In den folgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse für die Hauptfragestellungen des Projektes aufgeteilt nach SHIP- und GePaRD-Analysen dargestellt. Eine Einordnung potentiell erfolgsversprechender Konzepte zur Eingrenzung der Überversorgung in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen erfolgt in der Diskussion der Projektergebnisse (Kapitel 5).

## 4.1 Datenanalysen in SHIP-NEXT

### 4.1.1 Jodstatus in SHIP-NEXT

In SHIP-NEXT war die mediane Jodausscheidung im Urin deutlich niedriger als in SHIP-TREND. In SHIP-TREND lag die mediane Jodidausscheidung im Urin bei 97,6 µg/L lag, während diese in SHIP-NEXT 55,8 µg/L betrug. Bei Frauen verringerte sich die mediane Jodausscheidung von 83,5 µg/L in SHIP-TREND auf 52,0 µg/L in SHIP-NEXT. Bei Männern war diese Verringerung noch ausgeprägter und die mediane Jodausscheidung fiel von 111,7 µg/L in SHIP-TREND auf 60,9 µg/L in SHIP-NEXT.

Abbildung 2: Altersspezifische mediane Urinjodidausscheidungsspiegel in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Altersspezifische Analysen zeigen, dass bei Frauen der Rückgang in der medianen Jodausscheidung zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT in allen Altersgruppen in etwa gleich war (Abbildung 2). Insgesamt ist aber in beiden Studien bei den jungen Frauen die mediane Jodausscheidung niedriger als bei den älteren Frauen. Bei den Männern zeigt sich in SHIP-TREND eine relativ konstante mediane Jodkonzentration über das gesamte Altersspektrum. In SHIP-NEXT haben junge Männer eine niedrige mediane Jodausscheidung im Vergleich zu den älteren Männern, so dass bei den jungen Männern der Rückgang in der medianen Jodausscheidung am stärksten war. Allerdings ließ sich auch bei den Männern über das gesamte Altersspektrum ein Rückgang in der medianen Jodausscheidung beobachten.

### 4.1.2 Aktualisierung der Referenzbereiche für die Schilddrüsenhormone TSH, fT3 und fT4

In SHIP-NEXT-0 lag das Durchschnittsalter bei 50 Jahren, und Frauen waren stärker vertreten als Männer (Tabelle 4). Im Vergleich zu den ausgeschlossenen Personen waren die Personen in der gesunden Referenzpopulation im Median jünger, hatten einen niedrigeren Body Mass Index, umfassten mehr Männer, hatten einen höheren Bildungsstatus und waren seltener ehemalige Raucher. In der Gesamtpopulation von SHIP-NEXT-0 lag der Median des TSH-Serumspiegels bei 1,33 mIU/L, der Median des fT3-Serumspiegels bei 4,44 pmol/L und der Median des fT4-Serumspiegels bei 12,5 pmol/L. Die ausgeschlossenen Personen wiesen niedrigere TSH- und fT3-Werte, aber höhere fT4-Werte auf als die Personen der gesunden Referenzpopulation. Personen mit einer früher diagnostizierten Schilddrüsenerkrankung hatten niedrigere Medianwerte für TSH (1,26 vs. 1,35 mIU/L) und fT3 (4,15 vs. 4,49 pmol/L), aber einen höheren Medianwert für fT4 (13,8 vs. 12,4 pmol/L) im Vergleich zu Personen ohne eine früher diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung. Ebenso hatten Personen, die Schilddrüsenmedikamente einnahmen, niedrigere Medianwerte für TSH (1,21 vs. 1,35 mIU/L)

und fT3 (3,98 vs. 4,48 pmol/L), aber einen höheren Medianwert für fT4 (14,7 vs. 12,4 pmol/L) im Vergleich zu Personen, die keine solche Medikamente einnahmen.

*Tabelle 4: Merkmale der Studienpopulation für eingeschlossenen und ausgeschlossenen Proband\*innen*

|                                           | Ausgeschlossene    |                   |                   |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                                           | Referenzpopulation | Proband*innen     | Gesamtpopulation  |
| <b>N</b>                                  | 1177 (36,1%)       | 2083 (63,9%)      | 3260 (100,0%)     |
| <b>Geschlecht</b>                         |                    |                   |                   |
| <b>Männer</b>                             | 677 (57,5%)        | 829 (39,8%)       | 1506 (46,2%)      |
| <b>Frauen</b>                             | 500 (42,5%)        | 1254 (60,2%)      | 1754 (53,8%)      |
| <b>Alter (Jahren)</b>                     | 43 (32; 54)        | 54 (42; 67)       | 50 (37; 63)       |
| 20 - 29                                   | 241 (20,5%)        | 184 (8,8%)        | 425 (13,0%)       |
| 30 - 39                                   | 250 (21,2%)        | 250 (12,0%)       | 500 (15,3%)       |
| 40 - 49                                   | 278 (23,6%)        | 387 (18,6%)       | 665 (20,4%)       |
| 50 - 59                                   | 223 (18,9%)        | 464 (22,3%)       | 687 (21,1%)       |
| 60 - 69                                   | 108 (9,2%)         | 411 (19,7%)       | 519 (15,9%)       |
| 70 - 81                                   | 77 (6,5%)          | 387 (18,6%)       | 464 (14,2%)       |
| <b>Schulbildung</b>                       |                    |                   |                   |
| Niedrig                                   | 63 (5,4%)          | 120 (5,8%)        | 183 (5,6%)        |
| Mittel                                    | 477 (40,7%)        | 1034 (49,7%)      | 1511 (46,5%)      |
| Hoch                                      | 633 (54,0%)        | 925 (44,5%)       | 1558 (47,9%)      |
| <b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 25,8 (22,8; 29,1)  | 27,2 (24,0; 31,2) | 26,7 (23,6; 30,4) |
| <b>Rauchstatus</b>                        |                    |                   |                   |
| Niemals                                   | 479 (40,8%)        | 754 (36,2%)       | 1233 (37,9%)      |
| Ehemals                                   | 478 (40,7%)        | 939 (45,1%)       | 1417 (43,5%)      |
| Aktuell                                   | 217 (18,5%)        | 388 (18,6%)       | 605 (18,6%)       |
| <b>Bekannte Schilddrüsenerkrankung</b>    | 0 (0,0%)           | 542 (26,0%)       | 542 (16,6%)       |
| <b>Thyreoidektomien</b>                   | 0 (0,0%)           | 92 (4,4%)         | 92 (2,8%)         |
| <b>Radiojodtherapie</b>                   | 0 (0,0%)           | 41 (2,0%)         | 41 (1,3%)         |
| <b>Schilddrüsenmedikation</b>             | 0 (0,0%)           | 334 (16,0%)       | 334 (10,2%)       |
| <b>Schilddrüsenhormonmedikation</b>       | 0 (0,0%)           | 323 (15,5%)       | 323 (9,9%)        |
| <b>TSH (mIU/L)</b>                        | 1,45 (1,07; 1,92)  | 1,28 (0,90; 1,79) | 1,33 (0,96; 1,83) |
| <b>freies T3 (pmol/L)</b>                 | 4,53 (4,14; 4,92)  | 4,39 (4,00; 4,78) | 4,44 (4,06; 4,83) |
| <b>freies T4 (pmol/L)</b>                 | 12,2 (11,2; 13,1)  | 12,8 (11,7; 14,1) | 12,5 (11,5; 13,8) |
| <b>Anti TPO Antikörper (U/L)</b>          | 11 (8; 14)         | 12 (8; 17)        | 11 (8; 15)        |
| <b>Positive anti-TPO Antikörper</b>       | 0 (0,0%)           | 85 (4,1%)         | 85 (2,6%)         |
| <b>Schilddrüsenvolumen (mL)</b>           | 15,1 (12,5; 18,7)  | 18,0 (13,4; 24,0) | 16,8 (12,9; 21,4) |
| <b>Struma</b>                             | 0 (0,0%)           | 758 (36,7%)       | 758 (23,4%)       |
| <b>Mindestens ein Schilddrüsenknoten</b>  | 0 (0,0%)           | 1566 (76,5%)      | 1566 (48,6%)      |
| <b>Echoarmes Schilddrüsenmuster</b>       | 0 (0,0%)           | 209 (10,3%)       | 209 (6,5%)        |
| <b>Inhomogenes Schilddrüsenmuster</b>     | 0 (0,0%)           | 346 (17,0%)       | 346 (10,8%)       |

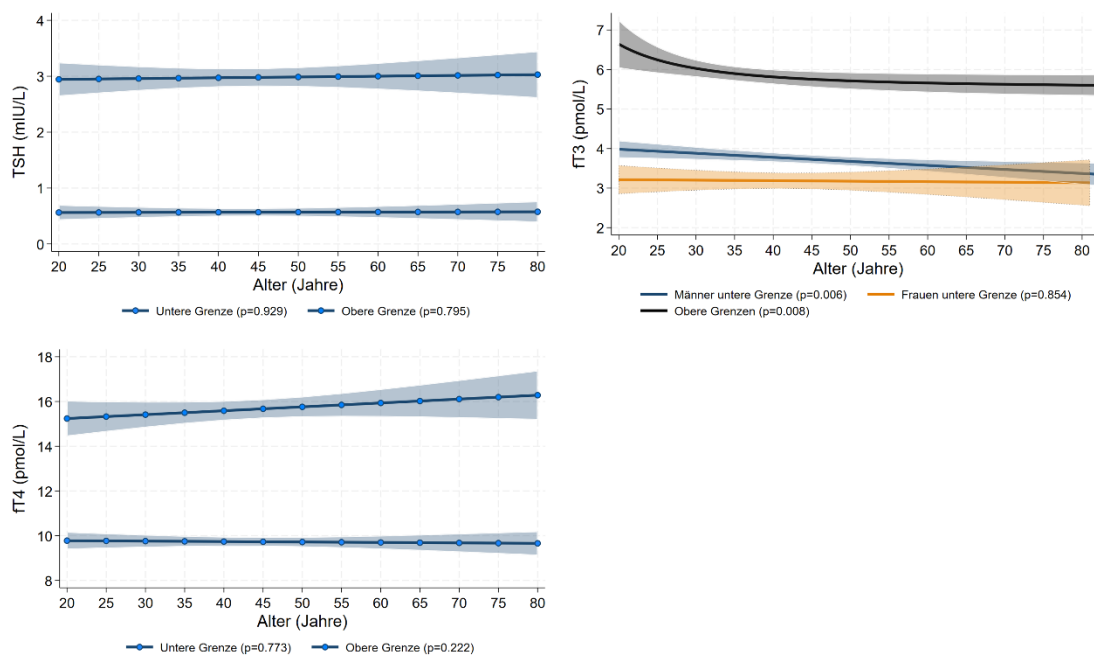
*Die Daten werden als Median, 25. und 75. Perzentile für kontinuierliche Daten oder als absolute Zahlen und Prozente für kategoriale Daten angegeben.*

In der gesunden Referenzpopulation hatten nüchterne Teilnehmer\*innen (> 8 Stunden; n=1.064) etwas niedrigere Medianwerte für TSH (1,55 vs. 1,59 mIU/L) und etwas höhere Medianwerte für fT3 (4,60 vs. 4,47 pmol/L) und fT4 (12,3 vs. 12,1 pmol/L) im Vergleich zu Teilnehmer\*innen, die nicht nüchtern waren (≤ 8 Stunden; n=113). Der Zeitpunkt der

Blutentnahme hatte einen signifikanten Einfluss auf die medianen TSH- und fT3-Werte in der Referenzpopulation, selbst nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, mit einer medianen Abnahme der TSH-Serumwerte um 0,10 mIU/L (95%-Konfidenzintervall (CI) = 0,05; 0,16) pro Stunde und mit einer medianen Abnahme der fT3-Serumwerte um 0,11 pmol/L (95%-CI = 0,01; 0,20) pro Stunde zwischen 8 und 11 Uhr. Der fT4-Serumspiegel stieg nur leicht um 0,08 pmol/L (-0,06; 0,21) pro Stunde.

Der allgemeine Referenzbereich für die TSH-Serumspiegel lag zwischen 0,57 mIU/L (95%-CI = 0,50; 0,63) und 2,98 mIU/L (95%-CI = 2,80; 3,16). Sowohl die untere ( $p=0,357$ ) als auch die obere Referenzgrenze ( $p=0,761$ ) unterschieden sich nicht signifikant nach dem Geschlecht. Bei den fT3-Serumspiegeln lag der Referenzbereich zwischen 3,45 pmol/L (95%-CI = 3,31 - 3,59) und 5,86 pmol/L (95%-CI = 5,69 - 6,03) mit einem signifikanten Geschlechterunterschied bei der unteren Referenzgrenze (3,69 pmol/L bei Männern und 3,18 bei Frauen). Bei den fT4-Serumspiegeln lag der Referenzbereich zwischen 9,73 pmol/L (95%-CI = 9,54 - 9,92) und 15,60 pmol/L (95%-CI = 15,00 - 16,17) ohne signifikante Geschlechterunterschiede ( $p=0,689$  für die untere Referenzgrenze und  $p=0,856$  für die obere Referenzgrenze).

Abbildung 3: Altersbezogene Referenzintervallkurven für Schilddrüsenhormonspiegel



Bei den Serumspiegeln von TSH und fT4 gab es keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Referenzgrenzen (Abbildung 3). Bei den fT4-Serumspiegeln wurde ein signifikanter Alterseffekt auf die untere Referenzgrenze bei Männern ( $\beta = -0,010$  [95%-Konfidenzintervall = -0,018 bis - 0,003]), aber nicht bei Frauen beobachtet. Für die obere Referenzgrenze gab es einen inversen, nicht-linearen Zusammenhang zwischen Alter und fT3-Serumspiegel (Tabelle 5). In Tabelle 5 sind die Referenzgrenzen und Formeln für die Schilddrüsenhormone zusammengefasst. Die Referenzgrenzen für die Serum-TSH- und fT4-Werte sind unabhängig von Alter und Geschlecht, während bei den Serum-fT3-Werten Alter und Geschlecht für die untere Referenzgrenze und Alter für die obere Referenzgrenze berücksichtigt werden müssen.

Tabelle 5: Formeln zur Berechnung von Referenzintervallen für Schilddrüsenhormonspiegel

|                    | Untere Grenze                       | Obere Grenze                             |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>TSH; mIU/L</b>  | 0,57                                | 2,98                                     |
| <b>fT3; pmol/L</b> |                                     |                                          |
| Frauen und Männer  |                                     | $5,5358 + 442,36 \cdot 1/\text{Alter}^2$ |
| Frauen             | 3,18                                |                                          |
| Männer             | $4,187 - 0,0102 \cdot \text{Alter}$ |                                          |
| <b>fT4; mIU/L</b>  | 9,73                                | 15,60                                    |

#### 4.1.3 Beschreibung der zeitlichen Häufigkeitstrends von Schilddrüsenauffälligkeiten in der Bevölkerung

##### 4.1.3.1 Häufigkeitstrends anhand von SHIP-Untersuchungsdaten

Die Tabellen 6 und 7 zeigen soziodemographische und schilddrüsenbezogene Merkmale bei Frauen und Männern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen sind die Teilnehmer\*innen in SHIP-NEXT im Mittel jünger, haben eine höhere Schulbildung, rauchen seltener und haben einen höheren Body Mass Index als Teilnehmer\*innen in SHIP-TREND.

Tabelle 6: Schilddrüsenbezogene Merkmale bei Frauen stratifiziert nach Studie

|                                        | SHIP-TREND        | SHIP-NEXT         | p      |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>N</b>                               | 2275 (55,6%)      | 1817 (44,4%)      |        |
| <b>Alter (Jahre)</b>                   | 52 (39; 63)       | 49 (37; 62)       | <0,001 |
| 20 – 29                                | 194 (8,5%)        | 249 (13,7%)       |        |
| 30 – 39                                | 388 (17,1%)       | 285 (15,7%)       |        |
| 40 – 49                                | 465 (20,4%)       | 375 (20,6%)       |        |
| 50 – 59                                | 475 (20,9%)       | 380 (20,9%)       |        |
| 60 – 69                                | 435 (19,1%)       | 295 (16,2%)       |        |
| 70 – 81                                | 318 (14,0%)       | 233 (12,8%)       |        |
| <b>Schulbildung</b>                    |                   |                   | <0,001 |
| Niedrig                                | 494 (21,8%)       | 70 (3,9%)         |        |
| Mittel                                 | 1260 (55,5%)      | 865 (47,8%)       |        |
| Hoch                                   | 515 (22,7%)       | 876 (48,4%)       |        |
| <b>Body mass index (kg/m²)</b>         | 26,7 (23,4; 30,9) | 25,9 (22,7; 30,2) | <0,001 |
| <b>Rauchstatus</b>                     |                   |                   | <0,001 |
| Niemals                                | 1058 (46,7%)      | 767 (42,3%)       |        |
| Ehemals                                | 648 (28,6%)       | 729 (40,2%)       |        |
| Aktuell                                | 559 (24,7%)       | 317 (17,5%)       |        |
| <b>Bekannte Schilddrüsenerkrankung</b> | 679 (29,9%)       | 450 (24,8%)       | <0,001 |
| <b>Thyreoidektomien</b>                | 161 (7,1%)        | 76 (4,2%)         | <0,001 |
| <b>Radiojodtherapie</b>                | 44 (1,9%)         | 34 (1,9%)         | 0,886  |
| <b>Schilddrüsenmedikation</b>          | 373 (16,4%)       | 279 (15,4%)       | 0,366  |
| <b>Schilddrüsenhormonmedikation</b>    | 349 (15,3%)       | 266 (14,6%)       | 0,533  |
| <b>TSH (mIU/L)</b>                     | 1,20 (0,80; 1,77) | 1,35 (0,95; 1,87) | 0,702  |
| <b>freies T3 (pmol/L)</b>              | 4,48 (4,11; 4,83) | 4,26 (3,89; 4,63) | <0,001 |
| <b>freies T4 (pmol/L)</b>              | 13,4 (12,4; 14,7) | 12,7 (11,6; 14,0) | <0,001 |
| <b>Anti TPO Antikörper (U/L)</b>       | 11 (9; 16)        | 12 (9; 17)        | 0,012  |

## Superthyreose (01VSF19058)

|                                          | SHIP-TREND        | SHIP-NEXT         | p      |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>Positive anti-TPO Antikörper</b>      | 153 (6,7%)        | 68 (3,9%)         | <0,001 |
| <b>Schilddrüsenvolumen (mL)</b>          | 14,1 (10,6; 18,2) | 14,2 (11,2; 18,0) | 0,642  |
| <b>Struma</b>                            | 584 (25,8%)       | 451 (25,1%)       | 0,612  |
| <b>Mindestens ein Schilddrüsenknoten</b> | 962 (43,1%)       | 951 (53,4%)       | <0,001 |
| <b>Echoarmes Schilddrüsenmuster</b>      | 212 (9,4%)        | 161 (9,1%)        | 0,712  |

Die Daten werden als Median, 25. und 75. Perzentile für kontinuierliche Daten oder als absolute Zahlen und Prozente für kategoriale Daten angegeben.

Tabelle 7: Schilddrüsenbezogene Merkmale bei Männern stratifiziert nach Studie

|                                           | SHIP-TREND        | SHIP-NEXT         | p      |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>N</b>                                  | 2145 (58,1%)      | 1545 (41,9%)      |        |
| <b>Alter (Jahre)</b>                      | 53 (41; 65)       | 52 (39; 65)       | 0,016  |
| 20 – 29                                   | 190 (8,9%)        | 182 (11,8%)       |        |
| 30 – 39                                   | 309 (14,4%)       | 224 (14,5%)       |        |
| 40 – 49                                   | 414 (19,3%)       | 305 (19,7%)       |        |
| 50 – 59                                   | 456 (21,3%)       | 323 (20,9%)       |        |
| 60 – 69                                   | 408 (19,0%)       | 253 (16,4%)       |        |
| 70 – 81                                   | 368 (17,2%)       | 258 (16,7%)       |        |
| <b>Schulbildung</b>                       |                   |                   | <0,001 |
| Niedrig                                   | 535 (25,0%)       | 121 (7,8%)        |        |
| Mittel                                    | 1008 (47,1%)      | 697 (45,2%)       |        |
| Hoch                                      | 595 (27,8%)       | 725 (47,0%)       |        |
| <b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 28,2 (25,5; 31,2) | 27,2 (24,7; 30,8) | <0,001 |
| <b>Rauchstatus</b>                        |                   |                   | <0,001 |
| Niemals                                   | 547 (25,6%)       | 504 (32,6%)       |        |
| Ehemals                                   | 962 (45,1%)       | 738 (47,8%)       |        |
| Aktuell                                   | 624 (29,3%)       | 302 (19,6%)       |        |
| <b>Bekannte Schilddrüsenerkrankung</b>    | 155 (7,3%)        | 114 (7,4%)        | 0,888  |
| <b>Thyreoidektomien</b>                   | 37 (1,7%)         | 23 (1,5%)         | 0,574  |
| <b>Radiojodtherapie</b>                   | 23 (1,1%)         | 9 (0,6%)          | 0,113  |
| <b>Schilddrüsenmedikation</b>             | 96 (4,5%)         | 71 (4,6%)         | 0,863  |
| <b>Schilddrüsenhormonmedikation</b>       | 89 (4,1%)         | 68 (4,4%)         | 0,708  |
| <b>TSH (mIU/L)</b>                        | 1,13 (0,77; 1,58) | 1,32 (0,97; 1,80) | <0,001 |
| <b>freies T3 (pmol/L)</b>                 | 4,83 (4,46; 5,22) | 4,65 (4,30; 5,05) | <0,001 |
| <b>freies T4 (pmol/L)</b>                 | 13,0 (12,0; 14,3) | 12,3 (11,3; 13,6) | <0,001 |
| <b>Anti TPO Antikörper (U/L)</b>          | 11 (9; 13)        | 11 (8; 14)        | 0,006  |
| <b>Positive anti-TPO Antikörper</b>       | 42 (2,0%)         | 20 (1,3%)         | 0,151  |
| <b>Schilddrüsenvolumen (mL)</b>           | 19,6 (15,6; 24,6) | 19,9 (16,3; 24,3) | 0,303  |
| <b>Struma</b>                             | 503 (23,5%)       | 343 (22,3%)       | 0,370  |
| <b>Mindestens ein Schilddrüsenknoten</b>  | 598 (28,1%)       | 671 (43,7%)       | <0,001 |
| <b>Echoarmes Schilddrüsenmuster</b>       | 77 (3,6%)         | 56 (3,7%)         | 0,948  |

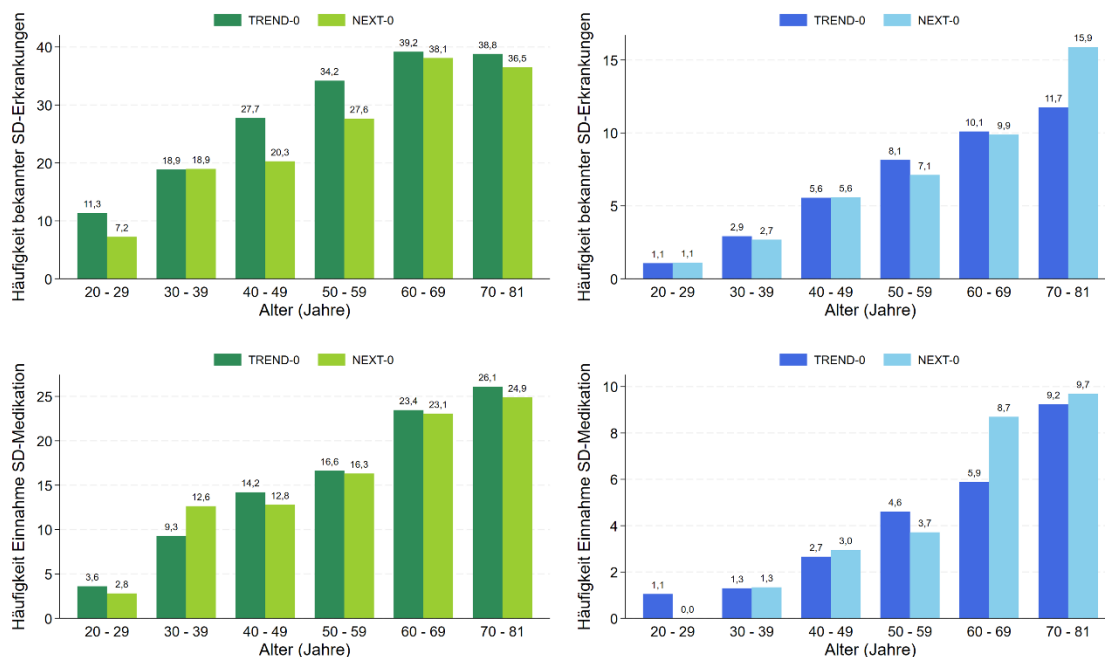
Die Daten werden als Median, 25. und 75. Perzentile für kontinuierliche Daten oder als absolute Zahlen und Prozente für kategoriale Daten angegeben.

Bei Frauen ist die Häufigkeit selbstberichteter bekannter Schilddrüsenerkrankungen und die Häufigkeit von Schilddrüsenoperationen in SHIP-NEXT niedriger als in SHIP-TREND,

wohingegen die Häufigkeiten in der Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten und der Durchführung einer Radio-Jod-Therapie in beiden Studien ungefähr gleich sind. Bei Männern gibt es keine relevanten Unterschiede in den Häufigkeiten selbstberichteter bekannter Schilddrüsenerkrankungen, Thyreoidektomien, Radiojodtherapien oder Einnahmen von Schilddrüsenmedikamenten zwischen den beiden Studien. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern sind die TSH-Werte im Median in SHIP-NEXT etwas höher als in SHIP-TREND, wohingegen die medianen Werte von ft3 und ft4 in SHIP-NEXT niedriger sind als in SHIP-TREND. Die Häufigkeit positiver anti-TPO Antikörper ist in SHIP-NEXT niedriger als in SHIP-TREND, wobei der Unterschied bei Frauen etwas ausgeprägter ist als Männern. Bei Frauen und bei Männern sind die Häufigkeiten einer Struma oder eines echoarmen Schilddrüsenmusters vergleichbar zwischen beiden Studien. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern konnten wir in SHIP-NEXT einen höheren Anteil von Proband\*innen mit Schilddrüsenknoten beobachten im Vergleich zu SHIP-TREND.

Abbildung 4 zeigt die Veränderungen in den Häufigkeiten bekannter Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Bei den Frauen sind die Häufigkeiten bekannter Schilddrüsenerkrankungen in allen Altersgruppen niedriger in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND, wobei insbesondere in den mittleren Altersgruppen zwischen 40 und 59 Jahren ein deutlicher Rückgang in der Häufigkeit zu beobachten war. Hinsichtlich der Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten konnte bei Frauen in den meisten Altersgruppen ein leichter Rückgang in der Häufigkeit beobachtet werden. Lediglich in der Gruppe der 30 - 39 Jahre alten Frauen konnten wir einen Anstieg in der Einnahmehäufigkeit um ca. 35% beobachten.

Abbildung 4: Altersspezifische Häufigkeiten von selbstberichteten bekannten Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahmen von Schilddrüsenmedikation in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Bei den Männern blieb die Häufigkeit bekannter Schilddrüsenerkrankungen in den meisten Altersgruppen in etwa konstant mit der Ausnahme der ältesten Altersgruppe, in der wir einen

Anstieg der Häufigkeit von 50% zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT beobachten konnten. Während bei Männern unter 60 Jahren die Häufigkeit der Einnahme von Schilddrüsenmedikation relativ konstant blieb, stieg sie bei Männern über 60 Jahren vor allem in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren an.

Insgesamt beobachteten wir bei Männern und Frauen einen leichten Anstieg der medianen Serum-TSH-Werte von SHIP-TREND zu SHIP-NEXT. Altersspezifische Analysen zeigten, dass diese Unterschiede hauptsächlich bei Personen über 40 Jahren auftraten (Abbildung 5). Bei Männern und Frauen jünger als 40 Jahre waren die mittleren TSH-Serumspiegel in SHIP-TREND und SHIP-NEXT vergleichbar. Bei Personen jünger als 30 Jahre waren die mittleren Serum-TSH-Werte in SHIP-NEXT sogar etwas niedriger als in SHIP-TREND. Die medianen fT3- und fT4-Serumspiegel waren in SHIP-TREND bei beiden Geschlechtern über das gesamte Altersspektrum hinweg höher als in SHIP-NEXT. Bei Frauen waren die Unterschiede in den medianen fT3- und fT4-Serumspiegeln zwischen den beiden Studien über das gesamte Altersspektrum hinweg ähnlich. Bei Männern waren die Unterschiede in den medianen fT3- und fT4-Serumspiegeln zwischen den beiden Studien im Alter von über 75 Jahren am geringsten. Bei jungen Männern war der Unterschied bei den medianen Serum-fT3-Werten geringer als bei Männern mittleren Alters, während bei den Serum-fT4-Werten der Unterschied zwischen den Studien in den jüngsten Altersgruppen am stärksten ausgeprägt war.

Bei den Frauen zeigte sich ein geringerer Anteil positiver anti-TPO Antikörper in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND für alle Altersgruppen (Abbildung 6). Auch bei Männern war der Anteil positiver anti-TPO Antikörper in fast allen Altersgruppen niedriger in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND. Lediglich bei den 50-59 Jahre alten Männern zeigte sich ein minimaler Anstieg von 0.3 Prozentpunkten.

## Superthyreose (01VSF19058)

Abbildung 5: Altersspezifische mediane Schilddrüsenhormonspiegel in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)

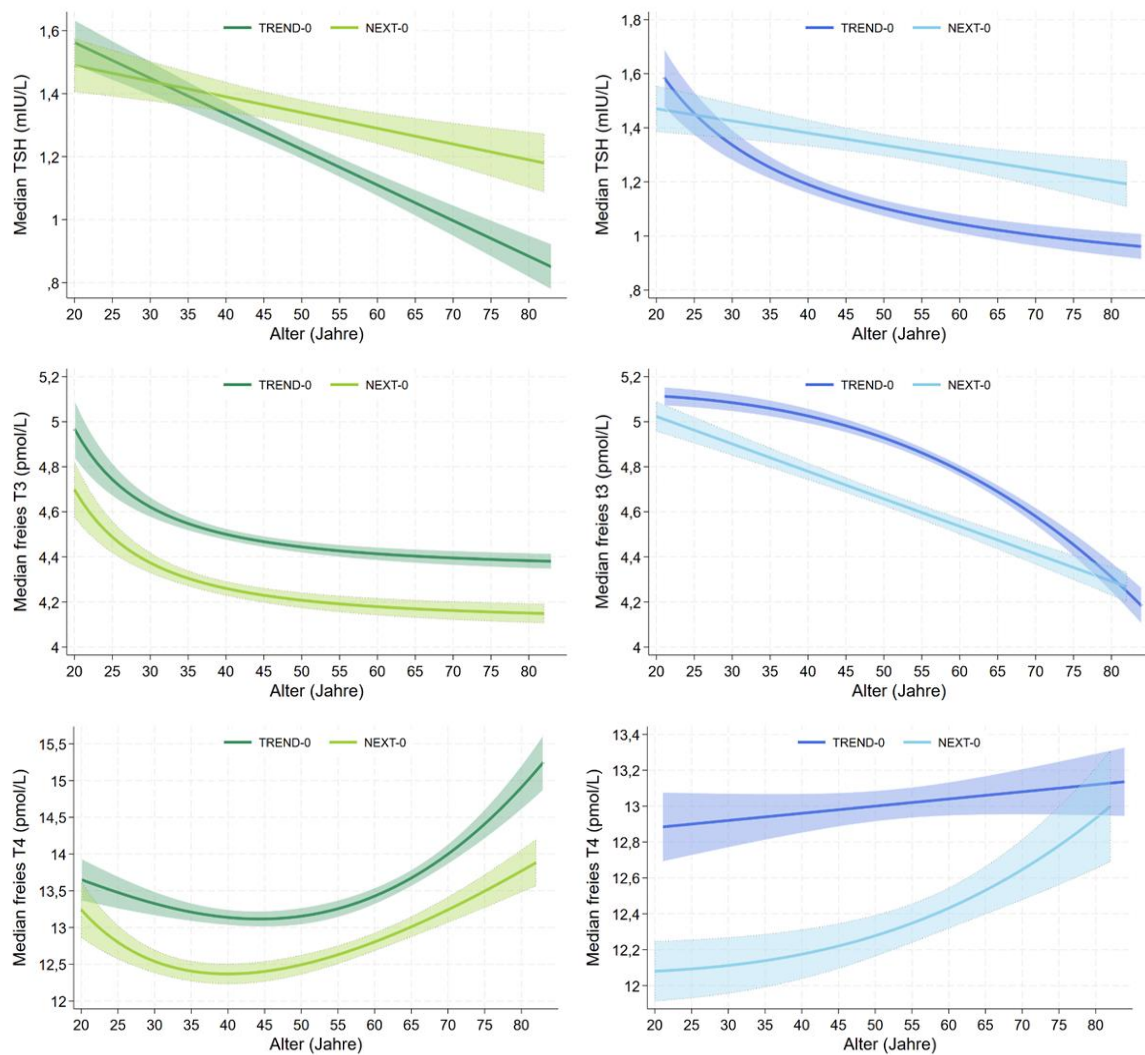
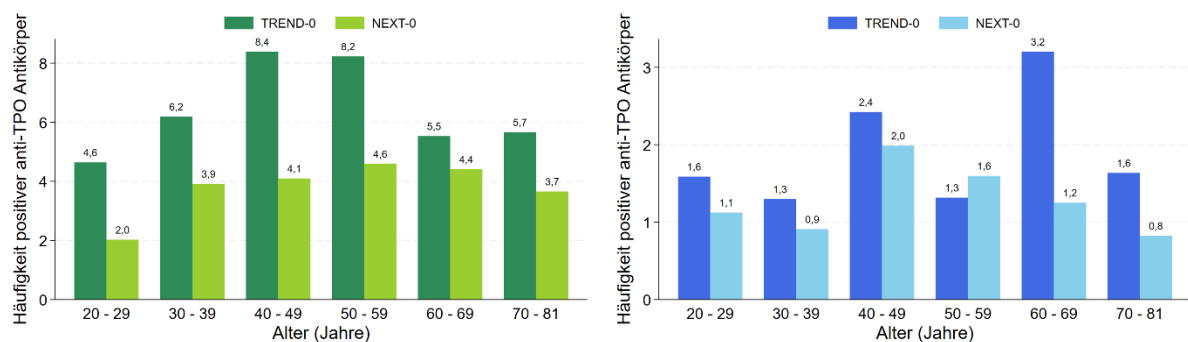


Abbildung 6: Altersspezifische Häufigkeiten von positiven anti-TPO Antikörpern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Die Medianwerte des Schilddrüsenvolumens waren in beiden Studien bei Frauen und Männern über 35 Jahren vergleichbar (Abbildung 7). Andererseits waren die Medianwerte des Schilddrüsenvolumens bei Frauen und Männern, die jünger als 35 Jahre waren, in SHIP-NEXT

## Superthyreose (01VSF19058)

höher als in SHIP-TREND. Ein ähnliches Muster beobachteten wir bei der Häufigkeit von Struma, die insbesondere in der jüngsten Altersgruppe von SHIP-TREND zu SHIP-NEXT zunahm.

Abbildung 7: Altersspezifische mediane Schilddrüsenvolumina und altersspezifische Häufigkeiten der Struma in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)

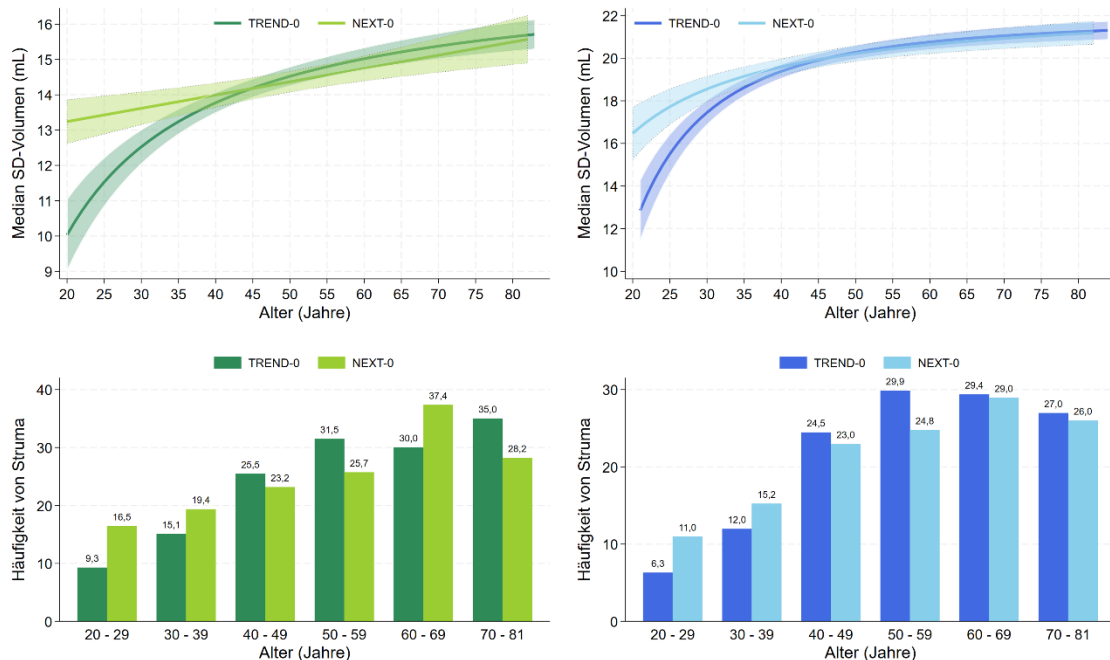
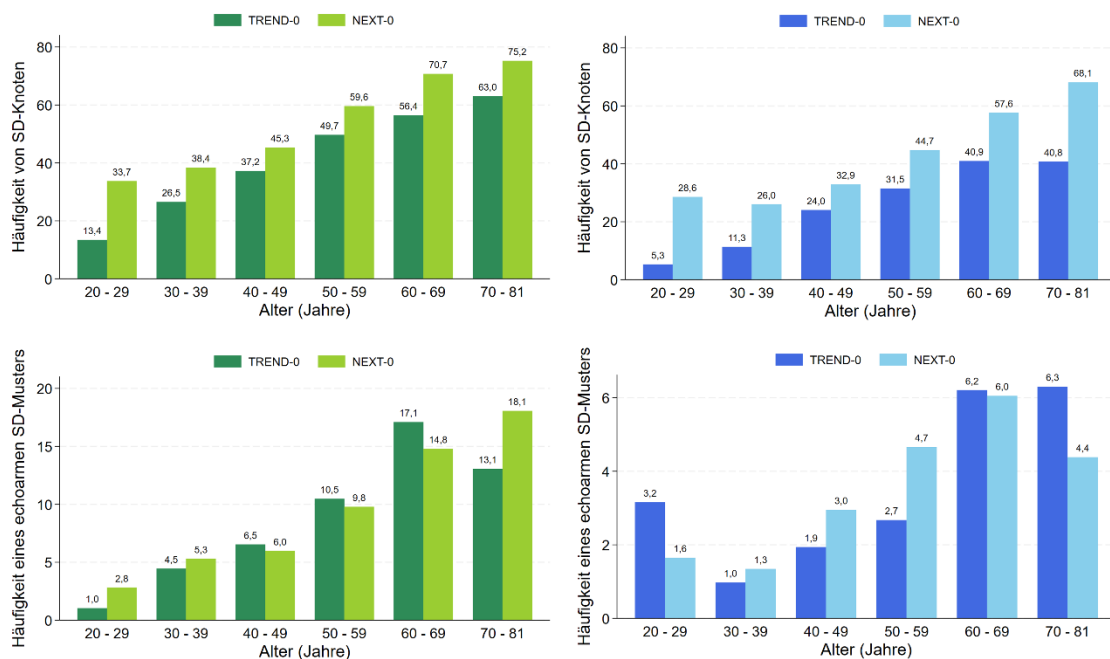


Abbildung 8: Altersspezifische Häufigkeiten des Auftretens von Schilddrüsenknoten und echoarmen Schilddrüsenmustern in SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Die Häufigkeit von Teilnehmer\*innen mit mindestens einem Schilddrüsenknoten war für alle Alter- und Geschlechtsgruppen höher in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND (Abbildung 8).

Besonders stark ausgeprägt war der Anstieg bei Teilnehmer\*innen in der Altersgruppe 20 - 29 Jahre, insbesondere bei den jungen Männern war die Häufigkeit in SHIP-NEXT mehr als viermal so hoch wie in SHIP-TREND. Bei dem echoarmen Schilddrüsenmuster zeigte sich keine systematische Verschiebung in der Häufigkeit zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT. Auf der einen Seite stieg die Häufigkeit bei 77 - 81-jährigen Frauen und bei 40 - 59-jährigen Männern an, auf der anderen fiel die Häufigkeit bei 70 - 81-jährigen Frauen, bei 20 - 29-jährigen Männern und bei 70 - 81-jährigen Männern.

#### 4.1.3.2 Häufigkeitstrends anhand von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung MV

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Analysen mit den Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung MV dargestellt. Die SHIP-NEXT Population war im Median 11 Jahre jünger als die SHIP-TREND Population. Bei Frauen und Männern zeigte sich in SHIP-NEXT eine geringere Häufigkeit von Hyperthyreosen als in SHIP-TREND, wohingegen die Häufigkeit von Hypothyreosen bei Frauen von SHIP-TREND zu SHIP-NEXT anstieg und bei Männern in etwa gleich blieb. Bei Frauen konnten wir eine deutlich niedrigere Häufigkeit einer Struma und dem Auftreten von Schilddrüsenknoten in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND beobachten. Bei Männern waren diese Häufigkeiten ebenfalls etwas niedriger in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND, aber der Abfall war nicht so stark ausgeprägt wie bei den Frauen. Die Häufigkeiten von TSH, fT3 oder fT4 Messungen waren in SHIP-TREND und SHIP-NEXT bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich mit einem leichten Anstieg von 1-2 Prozentpunkten. Die Häufigkeiten von Szintigraphien und Schilddrüsenultraschalls waren in SHIP-NEXT ungefähr halb so hoch wie in SHIP-TREND.

*Tabelle 8: Ergebnisse aus den schilddrüsenbezogenen Abrechnungsdaten stratifiziert nach Geschlecht und Studie*

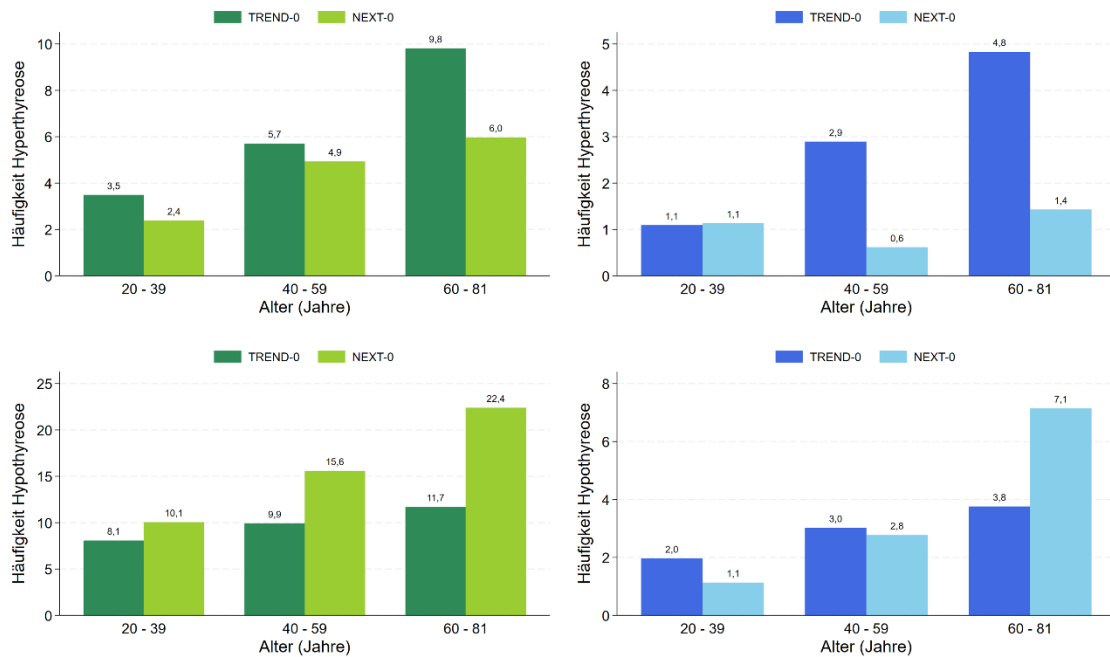
|                    | Frauen TREND | Frauen NEXT | Männer TREND | Männer NEXT |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| N                  | 2115 (37,7%) | 830 (14,8%) | 1998 (35,7%) | 660 (11,8%) |
| Alter              | 52 (39; 63)  | 41 (31; 50) | 54 (41; 66)  | 43 (32; 53) |
| Hyperthyreose      | 137 (6,5%)   | 32 (3,9%)   | 64 (3,2%)    | 6 (0,9%)    |
| Hypothyreose       | 212 (10,0%)  | 113 (13,6%) | 61 (3,1%)    | 17 (2,6%)   |
| Struma             | 593 (28,0%)  | 148 (17,8%) | 205 (10,3%)  | 47 (7,1%)   |
| Schilddrüsenknoten | 307 (14,5%)  | 86 (10,4%)  | 106 (5,3%)   | 33 (5,0%)   |
| TSH Messung        | 1128 (53,3%) | 431 (51,9%) | 766 (38,3%)  | 230 (34,8%) |
| fT3 Messung        | 510 (24,1%)  | 205 (24,7%) | 196 (9,8%)   | 77 (11,7%)  |
| fT4 Messung        | 485 (22,9%)  | 200 (24,1%) | 178 (8,9%)   | 73 (11,1%)  |
| Szintigraphie      | 322 (15,2%)  | 68 (8,2%)   | 128 (6,4%)   | 24 (3,6%)   |
| Ultraschall        | 141 (6,7%)   | 31 (3,7%)   | 60 (3,0%)    | 9 (1,4%)    |

*Die Daten werden als absolute Zahlen und Prozente angegeben.*

In altersspezifischen Analysen konnten wir feststellen, dass die Verringerung der Hypothyreose-Häufigkeit zwischen SHIP-START und SHIP-NEXT vor allem bei Frauen ab 60 Jahren und bei Männern ab 40 Jahren zu beobachten ist (Abbildung 9). Auf der anderen Seite stieg die Häufigkeit von Hypothyreosen zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT, insbesondere bei Männern und Frauen über 60 Jahren.

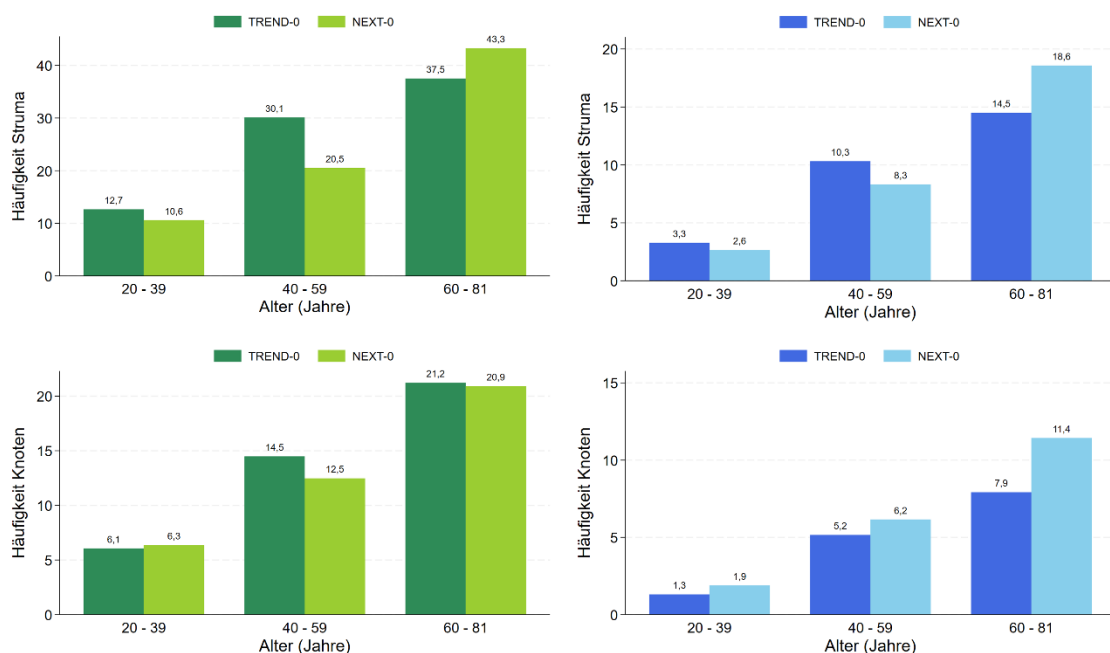
## Superthyreose (01VSF19058)

Abbildung 9: Altersspezifische Häufigkeiten von Hyper- und Hypothyreosen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Hinsichtlich der Häufigkeit von Struma wurde zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT bei Männern und Frauen im Alter von 20 bis 49 Jahren ein Rückgang beobachtet, während die Häufigkeit bei Männern und Frauen über 60 Jahren leicht anstieg (Abbildung 10). Bei Frauen war die Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zwischen den Studien in allen Altersgruppen ähnlich, während bei Männern über 60 Jahren ein Anstieg um drei Prozentpunkte zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT zu beobachten war.

Abbildung 10: Altersspezifische Häufigkeiten von Struma und Schilddrüsenknoten in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



## Superthyreose (01VSF19058)

Die Häufigkeit von TSH-Messungen war relativ stabil bei Frauen und Männern älter als 40 Jahren – allerdings zeigte sich bei Frauen und Männern, die jünger als 40 Jahre waren, ein Anstieg in der Häufigkeit von TSH-Messungen (Abbildung 11). Die Häufigkeit der fT4-Messungen stieg bei Frauen in allen Altersgruppen leicht an. Bei Männern ab 40 Jahren zeigte sich ein deutlicher Anstieg bei den Häufigkeiten von fT4-Messungen zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT.

Abbildung 11: Altersspezifische Häufigkeiten von TSH- und fT4-Messungen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)

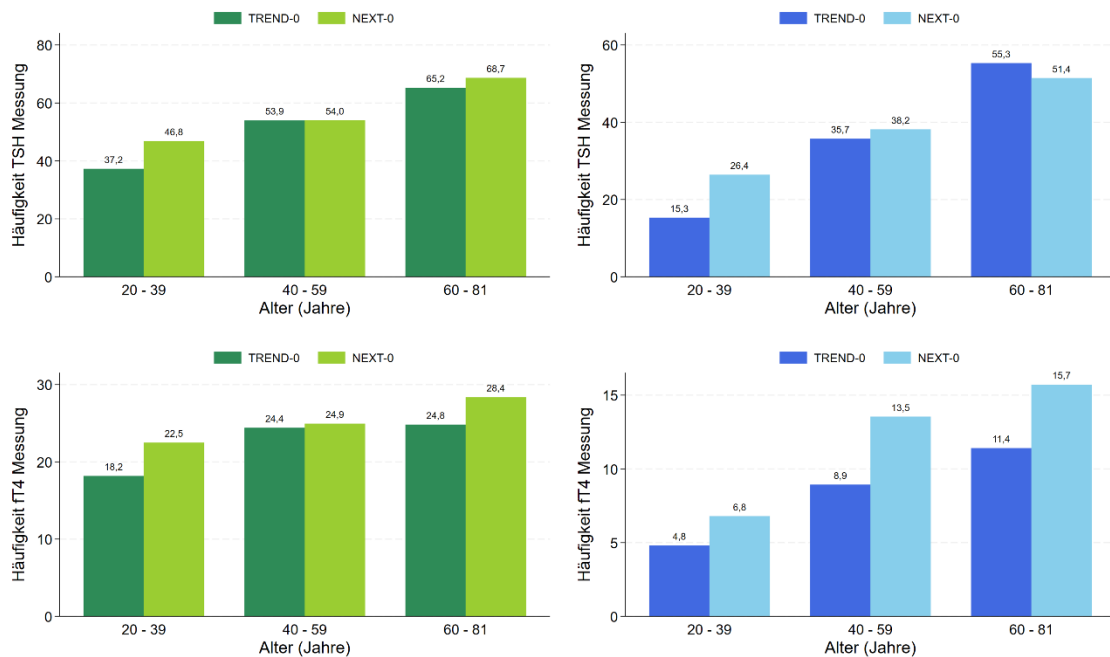
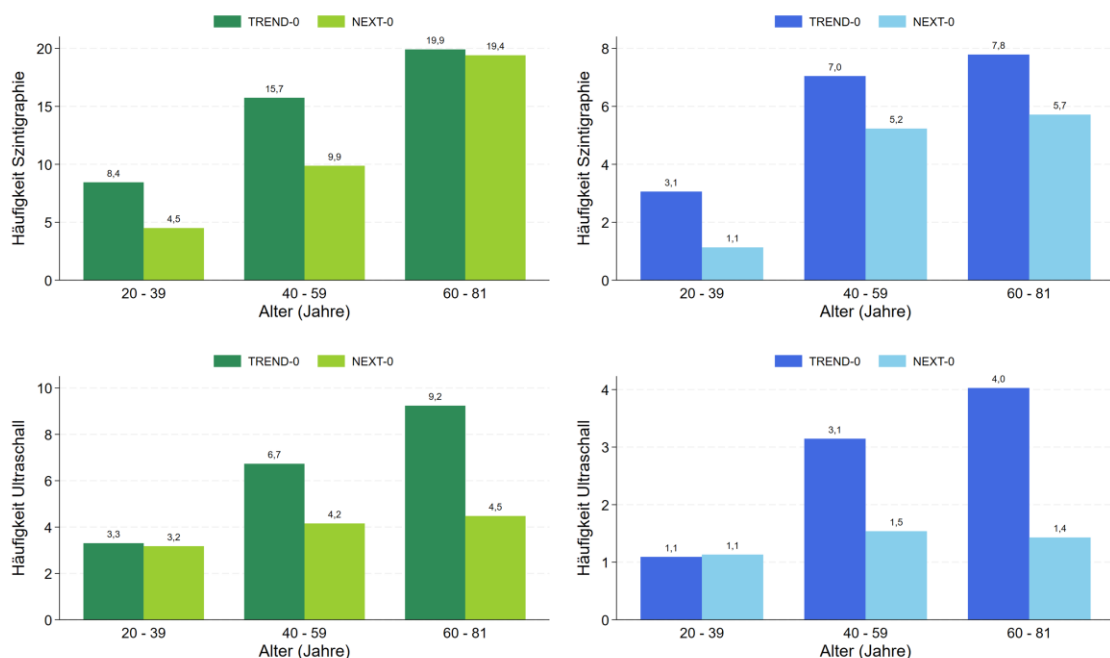


Abbildung 12: Altersspezifische Häufigkeiten von Szintigraphien und Ultraschalluntersuchungen in den Abrechnungsdaten von SHIP-TREND und SHIP-NEXT (Frauen in grün, Männer in blau)



Die Häufigkeiten von Szintigraphien und Schilddrüsenultraschall-Untersuchungen waren für die meisten Altersgruppen niedriger in SHIP-NEXT als in SHIP-TREND (Abbildung 12). Bei über 60 Jahre alten Frauen war die Häufigkeit von Szintigraphien konstant. Bei Frauen und Männern jünger als 40 Jahre blieb die Häufigkeit von Schilddrüsenultraschalluntersuchungen stabil von SHIP-TREND zu SHIP-NEXT.

## 4.2 Sekundärdatenanalysen mit der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD)

### 4.2.1 Querschnittanalysen: Zeitliche Trends

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 5.074.512 Personen identifiziert, die mindestens ein diagnostisches Verfahren im Zusammenhang mit der Schilddrüse in Anspruch nahmen, sowie 1.435.780 Personen, die mindestens eine Therapie von Schilddrüsenerkrankungen erhielten (Tabelle 9). Die Mehrheit dieser Personen war weiblich (Diagnostik: 65%, Therapie: 73%) und mindestens 45 Jahre alt (Diagnostik: 66%, Therapie: 83%). Die Anzahl der ambulanten Behandlungsepisoden im Jahr 2019, als Maß für die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, betrug im Median 13 bei Frauen und 11 bis 12 bei Männern. Die Charakteristika der Personen mit mindestens einer diagnostischen Maßnahme oder Therapie in anderen Kalenderjahren (2008–2018) waren vergleichbar mit denen des Jahres 2019.

*Tabelle 9: Charakteristika von Personen mit mindestens einem schilddrüsenbezogenen diagnostischen Verfahren oder einer Therapie von Schilddrüsenerkrankungen im Jahr 2019.*

| Charakteristika                                                                                 | Diagnostisches Verfahren |                       | Therapie von Schilddrüsenerkrankungen |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                 | Männer<br>(n=1752110)    | Frauen<br>(n=3322402) | Männer<br>(n=383936)                  | Frauen<br>(n=1051844) |
| Alter                                                                                           |                          |                       |                                       |                       |
| Mittelwert $\pm$ SD                                                                             | 53,4 $\pm$ 20,6          | 52,7 $\pm$ 19,7       | 61,4 $\pm$ 19,6                       | 63,0 $\pm$ 18,1       |
| Median [IQR]                                                                                    | 56 [38–69]               | 54 [37–68]            | 66 [50–77]                            | 66 [52–77]            |
| Altersgruppen, n (Spalten-%)                                                                    |                          |                       |                                       |                       |
| $\leq 14$ Jahre                                                                                 | 76138 (4,4)              | 71474 (2,2)           | 4697 (1,2)                            | 4883 (0,5)            |
| 15 bis 29 Jahre                                                                                 | 192708 (11,0)            | 394115 (11,9)         | 31463 (8,2)                           | 60824 (5,8)           |
| 30 bis 44 Jahre                                                                                 | 299474 (17,1)            | 693109 (20,9)         | 41849 (10,9)                          | 103294 (9,8)          |
| 45 bis 59 Jahre                                                                                 | 437327 (24,9)            | 868631 (26,1)         | 69795 (18,2)                          | 224786 (21,4)         |
| 60 bis 74 Jahre                                                                                 | 432136 (24,7)            | 753671 (22,7)         | 115485 (30,1)                         | 323747 (30,8)         |
| $\geq 75$ Jahre                                                                                 | 314327 (17,9)            | 541402 (16,3)         | 120647 (31,4)                         | 334310 (31,8)         |
| Anzahl ambulanter Behandlungsepisoden (Maß für allg. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen) |                          |                       |                                       |                       |
| Mittelwert $\pm$ SD                                                                             | 12,1 $\pm$ 7,1           | 14,2 $\pm$ 7,3        | 13,4 $\pm$ 7,5                        | 14,4 $\pm$ 7,4        |
| Median [IQR]                                                                                    | 11 [7–16]                | 13 [9–18]             | 12 [8–18]                             | 13 [9–18]             |

*SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand. Verändert nach Thyagarajan et al.<sup>28</sup>*

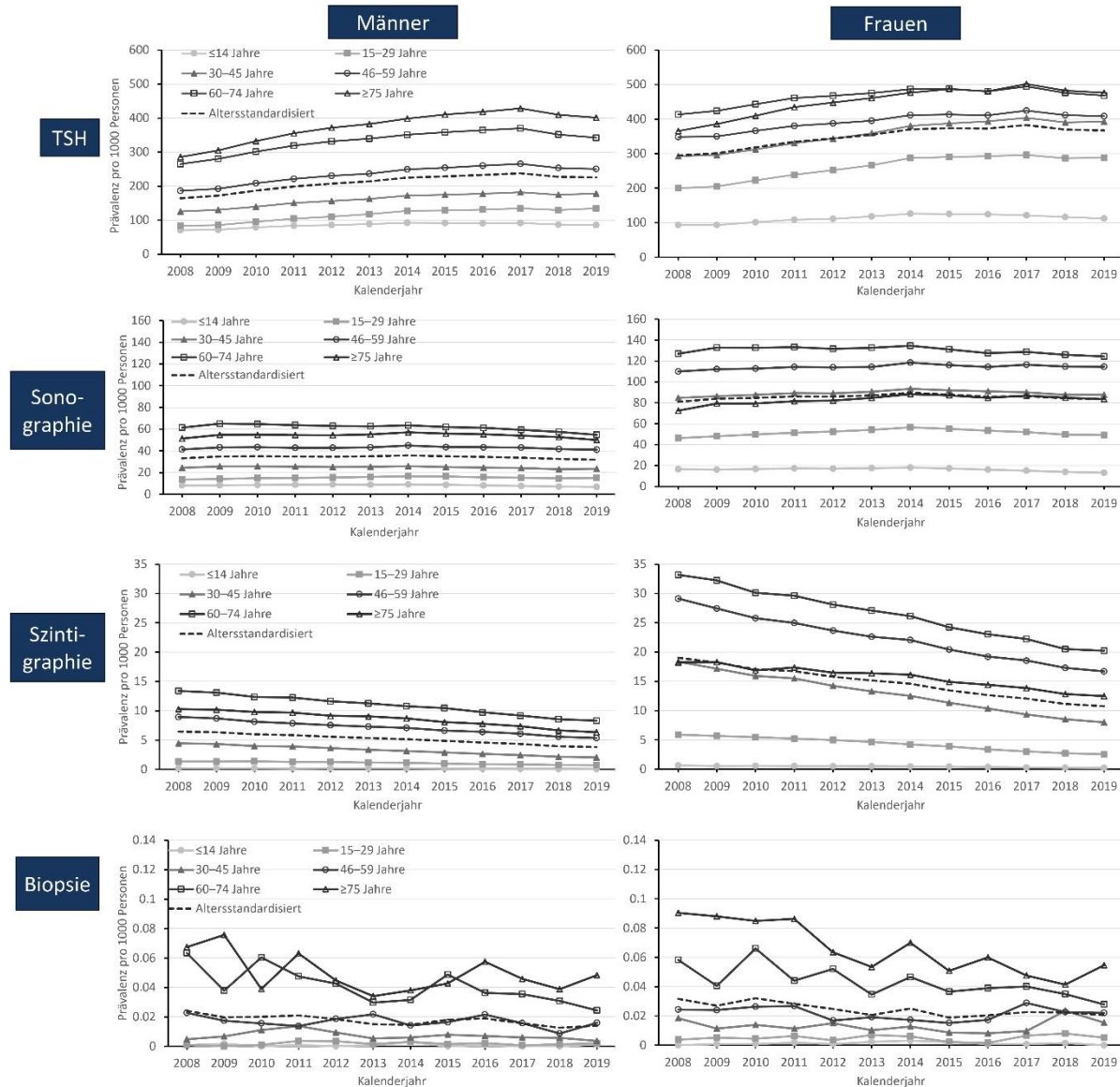
Die Prävalenz diagnostischer Verfahren im Zusammenhang mit der Schilddrüse variierte über den betrachteten Zeitraum (Abbildung 13). Die altersstandardisierte Prävalenz einer TSH-Messung stieg von 2008 bis 2017 bei Männern von 164,6 auf 237,8 und bei Frauen von 294,7 auf 383,0 pro 1.000 Personen (relativer Anstieg: Männer 44%, Frauen 30%). Im Jahr 2019 lag die Prävalenz bei 225,3 (Männer) bzw. 367,0 (Frauen) pro 1.000. Der stärkste Anstieg war bei Personen ab 75 Jahren zu beobachten. Während die Nutzung der Sonographie der Schilddrüse keine klare zeitliche Veränderung zeigte, nahm die Anwendung von Szintigraphie und Biopsie ab. Die altersstandardisierte Prävalenz der Szintigraphie sank zwischen 2008 und 2019 von 6,5

## Superthyreose (01VSF19058)

auf 3,8 pro 1.000 bei Männern und von 19,0 auf 10,8 pro 1.000 bei Frauen (relativer Rückgang: Männer 42%, Frauen 43%). Ein ähnlicher Trend zeigte sich bei der Schilddrüsenbiopsie.

Abbildung 13: Jährliche altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen von diagnostischen Verfahren im Zusammenhang mit der Schilddrüse pro 1.000 Personen von 2008 bis 2019, stratifiziert nach Geschlecht.

Quelle: Verändert nach Thiagarajan et al.<sup>28</sup>

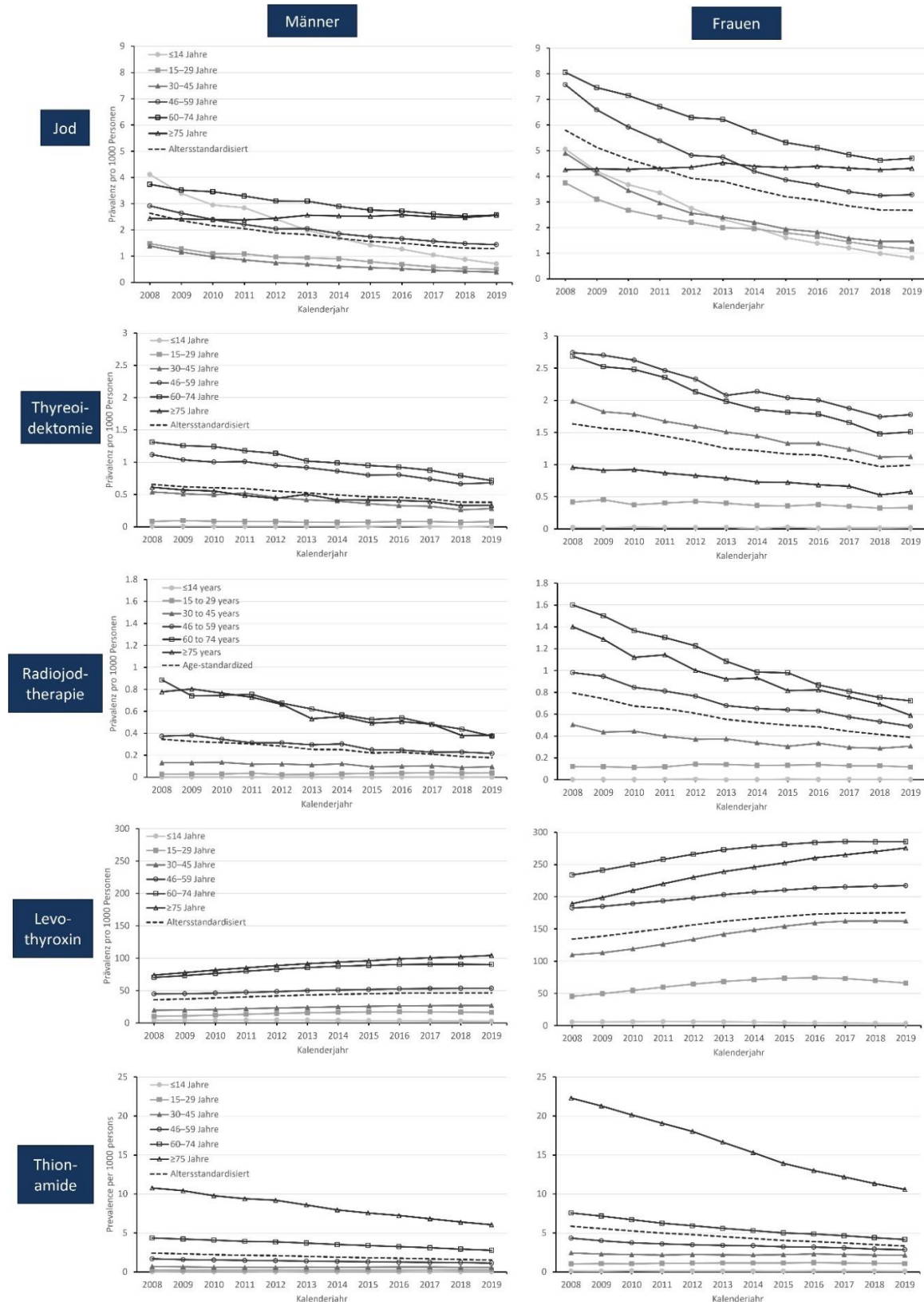


Auch bei der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen waren deutliche Veränderungen erkennbar (Abbildung 14). Die Nutzung von Levothyroxin nahm zwischen 2008 und 2019 zu (Männer: von 35,9 auf 46,6 pro 1.000; Frauen: von 134,3 auf 175,1 pro 1.000, jeweils +30%). Für beide Geschlechter war ebenfalls ein starker Anstieg bei Personen ab 75 Jahren zu verzeichnen. Die Prävalenz von Levothyroxin-Verordnungen stieg bei Frauen im Alter von 30 bis 45 Jahren überdurchschnittlich stark an (+48%). Im Gegensatz dazu sank die Versorgungsprävalenz von Thionamiden, Jod, Thyreoidektomie und Radiojodtherapie in beiden Geschlechtern. So verringerte sich die altersstandardisierte Prävalenz der Thionamid-Therapie von 2,4 auf 1,5 pro 1.000 bei Männern und von 5,9 auf 3,3 pro 1.000 bei Frauen (relativer Rückgang: Männer 38%, Frauen 45%). Die Anwendung von Jod sank insbesondere

## Superthyreose (01VSF19058)

bei Kindern unter 14 Jahren. Auch für die chirurgische und radioaktive Behandlung der Schilddrüse wurde ein Rückgang beobachtet.

Abbildung 14: Jährliche altersstandardisierte und altersspezifische Prävalenzen von Therapien von Schilddrüsenerkrankungen pro 1.000 Personen von 2008 bis 2019, stratifiziert nach Geschlecht. Quelle: Verändert nach Thiagarajan et al.<sup>28</sup>



Die Prävalenz der meisten diagnostischen Verfahren und Therapien von Schilddrüsenerkrankungen korrelierte mit der Häufigkeit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, insbesondere bei Frauen. Beispielsweise zeigte sich für die TSH-Messung und die Anwendung von Levothyroxin bereits zwischen dem untersten und dem dritten Quintil der ambulanten Behandlungsepisoden ein linearer Anstieg der Prävalenz. Bei Verfahren wie der Thyreoidektomie nahm die Prävalenz bei Männern erst ab dem dritten Quintil zu, während bei Frauen bereits zwischen dem zweiten und dritten Quintil ein Anstieg zu beobachten war.

Der Anteil totaler an allen Thyreoidektomien von 2008 bis 2019 ist in Tabelle 10 dargestellt. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist zunächst ein Anstieg des altersstandardisierten Anteils totaler Thyreoidektomien zu beobachten. Bei Frauen stieg dieser Anteil von 40,0 % im Jahr 2008 auf einen Höchstwert von 53,3 % im Jahr 2013, bei Männern von 36,7 % auf 49,0 % im Jahr 2013. Im Anschluss kam es in beiden Geschlechtern zu einem Rückgang; der Anteil war aber im Jahr 2019 noch über dem im Jahr 2008 bzw. 2009, sodass der Anteil totaler Thyreoidektomien bis zum Jahr 2019 auf 46,1 % bei Frauen bzw. 44,9 % bei Männern sank. Der Anteil totaler an allen Thyreoidektomien wurde getrennt nach Frauen und Männern altersstandardisiert, wobei die Altersverteilung der Gesamtheit aller Thyreoidektomien im Jahr 2019 als Referenz diente.

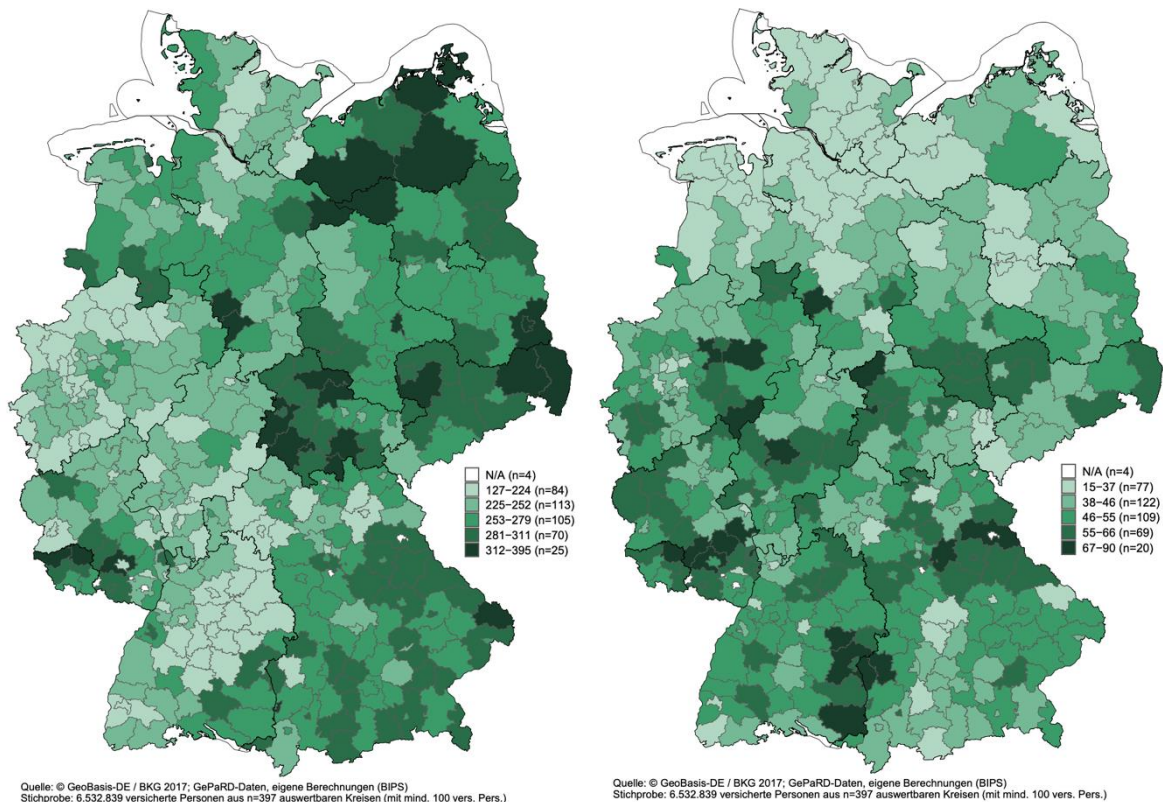
*Tabelle 10: Trends in im Anteil totaler an allen Thyreoidektomien nach Geschlecht*

| Kalenderjahr | Anzahl aller Thyreoidektomien, N |        | Anteil totaler an allen Thyreoidektomien, % |        |
|--------------|----------------------------------|--------|---------------------------------------------|--------|
|              | Frauen                           | Männer | Frauen                                      | Männer |
| 2008         | 12454                            | 3863   | 40,0%                                       | 36,7%  |
| 2009         | 12539                            | 3915   | 44,1%                                       | 42,7%  |
| 2010         | 12201                            | 3859   | 48,9%                                       | 46,2%  |
| 2011         | 11730                            | 3858   | 52,0%                                       | 48,8%  |
| 2012         | 12015                            | 3966   | 52,8%                                       | 48,8%  |
| 2013         | 11354                            | 3833   | 53,3%                                       | 49,0%  |
| 2014         | 11310                            | 3708   | 52,3%                                       | 47,4%  |
| 2015         | 11018                            | 3553   | 51,6%                                       | 48,1%  |
| 2016         | 10826                            | 3505   | 50,9%                                       | 47,2%  |
| 2017         | 10273                            | 3366   | 50,1%                                       | 45,3%  |
| 2018         | 9340                             | 3008   | 48,7%                                       | 45,1%  |
| 2019         | 9713                             | 3069   | 46,1%                                       | 44,9%  |

#### 4.2.2 Querschnittanalysen: Regionale Unterschiede

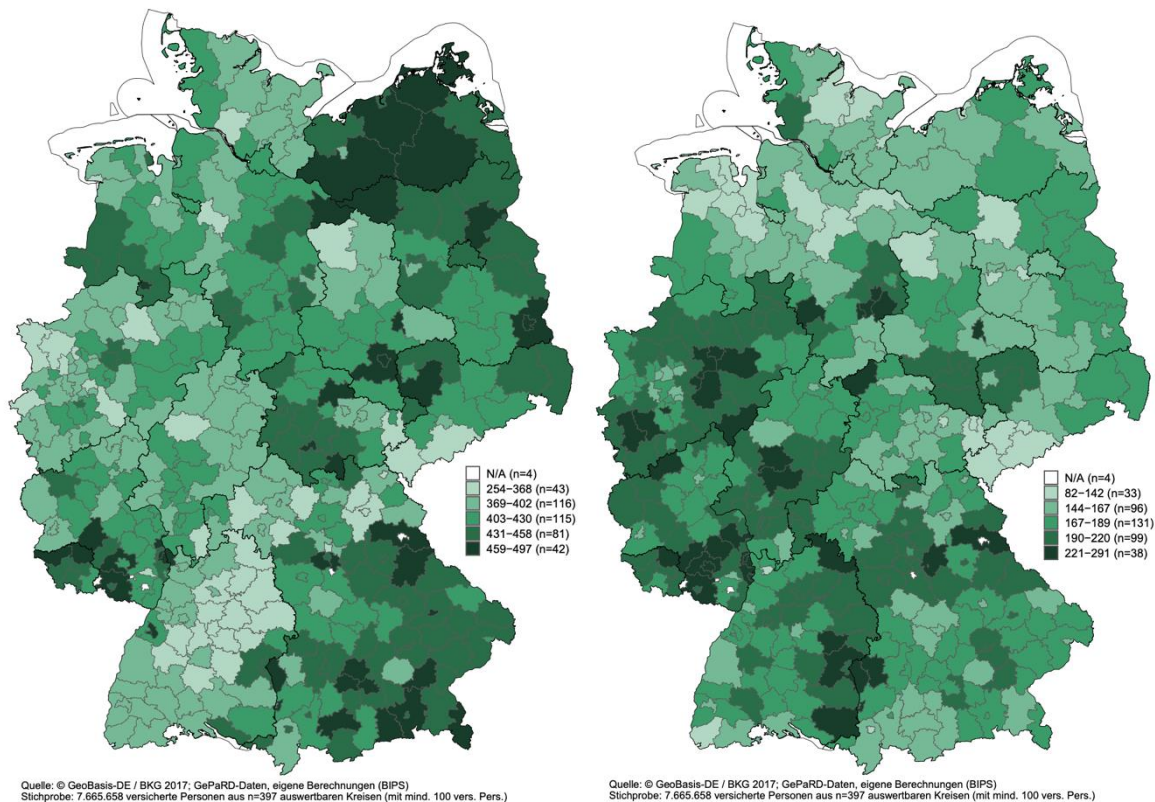
Die altersstandardisierte Prävalenz der TSH-Messung und der Levothyroxin-Verordnung zeigte regionale Unterschiede auf Kreisebene. Die Prävalenz der TSH-Messung lag im Jahr 2019 bei Männern zwischen 127 und 395 pro 1.000 Personen (Abbildung 15; **links**) und bei Frauen zwischen 254 und 497 pro 1.000 Personen (Abbildung 16; **links**). Die Prävalenz der Levothyroxin-Verordnung variierte zwischen 15 und 90 pro 1.000 Männer (Abbildung 15; **rechts**) und zwischen 82 und 291 pro 1.000 Frauen (Abbildung 16; **rechts**).

Abbildung 15: Altersstandardisierte Prävalenz der TSH-Messung (links) und der Levothyroxin-Verordnung (rechts) pro 1.000 Männer im Jahr 2019



Im Jahr 2019 waren bzgl. Prävalenz der TSH-Messung bei Männern 84 Kreise in der untersten Kategorie der Prävalenz (127–224 pro 1.000 Männer), während 25 Kreise in der höchsten Kategorie waren (312–395 pro 1.000 Männer). Die Kreise mit der höchsten Prävalenz („Hotspots“) befanden sich vor allem in den nordöstlichen Regionen Deutschlands, insbesondere in Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg sowie angrenzenden Teilen Niedersachsens, Thüringens und Sachsens. Auch bei der Levothyroxin-Verordnung waren regionale Unterschiede erkennbar. 77 Kreise wiesen die niedrigste Prävalenz auf (15–37 pro 1.000 Männer), während 20 Kreise die höchste Prävalenz erreichten (67–90 pro 1.000 Männer). Hierbei befanden sich jedoch, anders als bei der TSH-Messung, nahezu alle diese 20 Kreise in der südlichen Hälfte Deutschlands.

Abbildung 16: Altersstandardisierte Prävalenz der TSH-Messung (links) und der Levothyroxin-Verordnung (rechts) pro 1.000 Frauen im Jahr 2019



Auch bei Frauen war eine deutliche regionale Variation erkennbar. 43 Kreise wiesen die niedrigste Prävalenz der TSH-Messung auf (254–368 pro 1.000 Frauen), während 42 Kreise die höchste Prävalenz erreichten (459–497 pro 1.000 Frauen). Die „Hotspots“ konzentrierten sich dabei auf Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen und Bayern. Eine vergleichbare Musterverteilung wie bei Männern zeigte sich bei der Levothyroxin-Verordnung bei Frauen. Insgesamt 33 Kreise wiesen die niedrigste Prävalenz auf (82–142 pro 1.000 Frauen), während 38 Kreise die höchste Prävalenz erreichten (221–291 pro 1.000 Frauen). Diese Kreise befanden sich ebenfalls eher in der südlichen Hälfte Deutschlands.

Im Vergleich der Jahre 2010 und 2019 nahm die Zahl der Kreise mit höchster Prävalenz (gemessen an den Klassengrenzen von 2019) sowohl für die TSH-Messung als auch für die Levothyroxin-Verordnung deutlich zu.

### 4.2.3 Längsschnittanalysen: Initiale Kohorte mit erstmaligem schilddrüsenbezogenem Code

Die initiale Kohorte von Personen mit einem erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code zwischen 2010 und 2018 umfasste insgesamt 3.336.267 Personen, von denen 47,4% weiblich waren (Anlage 1; Tabelle A1\_1). Das Durchschnittsalter bei Kohorteneintritt betrug 45,5 Jahre und der Median 45 Jahre. Die Altersverteilung zeigte, dass die Mehrheit der Personen zwischen 20 und 59 Jahren alt war (68,5%), während nur 3,1% mindestens 80 Jahre alt waren. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 6,4 Jahre (Median: 6,3 Jahre).

## Superthyreose (01VSF19058)

Die Verteilung dieser initialen Kohorte gemäß der sich gegenseitig ausschließenden vier Gruppen und die Häufigkeit ausgewählter Codes ist in Tabelle 11 dargestellt.

*Tabelle 11: Klassifikation von Personen mit einem erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum nach Geschlecht.*

|                                                                                                                                                                               | <b>Total</b>          | <b>Frauen</b>         | <b>Männer</b>         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Gesamtzahl, N                                                                                                                                                                 | 3336267               | 1580725               | <b>1755542</b>        |
| <b>Gruppe 1: Nur diagnostische Codes niemals Behandlung oder Diagnose, n (%)</b>                                                                                              | <b>2615319 (78,4)</b> | <b>1127810 (71,3)</b> | <b>1487509 (84,7)</b> |
| Nur TSH und/oder fT3/4 und keine weiteren diagnostischen Codes, n (%)                                                                                                         | 2060135 (61,7)        | 856471 (54,2)         | 1203664 (68,6)        |
| Jemals Ultraschall, n (%)                                                                                                                                                     | 318890 (9,6)          | 148435 (9,4)          | 170455 (9,7)          |
| <b>Gruppe 2: Jegliche stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                                                                                         | <b>349082 (10,5)</b>  | <b>241431 (15,3)</b>  | <b>107651 (6,1)</b>   |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie, n (%)                                                                                                                            | 25981 (0,8)           | 15896 (1,0)           | 10085 (0,6)           |
| Andere Operationen an der Schilddrüse, n (%)                                                                                                                                  | 69 (0,0)              | 28 (0,0)              | 41 (0,0)              |
| Radiojodtherapie, n (%)                                                                                                                                                       | 10052 (0,3)           | 5925 (0,4)            | 4127 (0,2)            |
| Jegliche medikamentöse Behandlung, n (%)                                                                                                                                      | 345726 (10,4)         | 239676 (15,2)         | 106050 (6,0)          |
| Ausgewählte Medikamente oder Medikamentengruppen                                                                                                                              |                       |                       |                       |
| Schilddrüsenhormone (ATC H03AA) , n (%)                                                                                                                                       | 307949 (9,2)          | 219553 (13,9)         | 88396 (5,0)           |
| Levothyroxin-Natrium (ATC H03AA01), n (%)                                                                                                                                     | 281429 (8,4)          | 203236 (12,9)         | 78193 (4,5)           |
| Levothyroxin-Natrium und Jodverbindungen (ATC H03AA51), n (%)                                                                                                                 | 46884 (1,4)           | 31404 (2,0)           | 15480 (0,9)           |
| Thyreostatika (ATC H03B) , n (%)                                                                                                                                              | 39428 (1,2)           | 21856 (1,4)           | 17572 (1,0)           |
| Schwefelhaltige Imidazolderivate (ATC H03BB), n (%)                                                                                                                           | 30918 (0,9)           | 18875 (1,2)           | 12043 (0,7)           |
| Jodtherapie (ATC H03CA), n (%)                                                                                                                                                | 15322 (0,5)           | 9772 (0,6)            | 5550 (0,3)            |
| <b>Gruppe 3: Stationäre Diagnose (Hauptentlassungsdiagnose oder Zusatzdiagnose) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                       | <b>30745 (0,9)</b>    | <b>14933 (0,9)</b>    | <b>15812 (0,9)</b>    |
| Mindestens eine Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                               | 675 (0,0)             | 387 (0,0)             | 288 (0,0)             |
| Nur nicht als Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                                 | 30070 (0,9)           | 14546 (0,9)           | 15524 (0,9)           |
| <b>Gruppe 4: Nur ambulante Diagnose und/oder andere stationäre Diagnose (nicht in Gruppe 3 enthalten) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b> | <b>341121 (10,2)</b>  | <b>196551 (12,4)</b>  | <b>144570 (8,2)</b>   |

Die Gruppen 1–4 schließen sich gegenseitig aus und summieren sich zu 100%.

Für die Prozentangaben ist der Nenner immer N, die Gesamtzahl der neu aufgetretenen Schilddrüsenfälle.

Die Mehrheit der Personen fiel in Gruppe 1, welche ausschließlich diagnostische Codes aufwies und nie eine Behandlung oder Diagnose erhielt (78,4%). Gruppe 2, die eine stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung erhielt, machte 10,5% der Kohorte aus. Gruppe 3, also Personen mit einer stationären Diagnose (als Hauptentlassungsdiagnose oder

Zusatzdiagnose), aber ohne stationäre oder ambulante Behandlung, umfasste 0,9% der Kohorte. Gruppe 4 (nur ambulanter Diagnose, keine stationäre oder ambulante Behandlung) stellte 10,2% der Kohorte dar. Insgesamt wiesen 61,7% der Personen nur TSH- und/oder fT3/4-Messungen auf, ohne jemals andere diagnostische Codes, ambulante stationäre Behandlungen oder Diagnosen erhalten zu haben. Zudem wurde bei 9,6% jemals eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Insgesamt erhielten 10,4% eine medikamentöse Behandlung. Dabei waren 9,2% der Kohorte mit irgendeiner Art von Schilddrüsenhormonen (ATC H03AA) behandelt worden; bei 8,4% der Kohorte war dies mindestens einmal eine Verschreibung von Levothyroxin-Natrium (ATC H03AA01).

Zwischen den Geschlechtern zeigten sich besonders deutliche Differenzen für die Gruppen 1 und 2. Der Anteil für Gruppe 1, also Personen mit ausschließlich diagnostischen Codes, war bei Männern mit 84,7% höher als bei Frauen (71,3%). Der Anteil für Gruppe 2, also der jemals behandelten Personen, war hingegen bei Frauen mit 15,3% deutlich höher als bei Männern (6,1%). Insbesondere die Häufigkeit der Anwendung von Levothyroxin war bei Frauen mit 12,9% fast dreimal so hoch wie bei Männern (4,5%). Die Häufigkeit der Zuordnung zu Gruppe 4 war bei Frauen mit 12,4% ebenfalls höher als bei Männern (8,2%).

Die Unterschiede nach Altersgruppe insgesamt und innerhalb der Geschlechter sind in Anlage 1 Tabelle A1\_2–4 dargestellt. Der Anteil der Frauen in Gruppe 2 (jegliche stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung) war in der Altersgruppe 20–39 Jahren am höchsten (18%) und nahm mit steigendem Alter ab (bis auf 11% bei Frauen  $\geq 80$  Jahre). Diese Anteile waren insbesondere durch die Anwendung von Levothyroxin bestimmt. Bei Männern lag der Anteil für Gruppe 2 in allen Altersgruppen zwischen 5% (15–19 Jahre) und 8% (60–79 Jahre). Die Gruppe 3 (stationäre Diagnose ohne Behandlung) war insgesamt selten, mit einem leichten Anstieg in höheren Altersgruppen.

### **4.2.4 Längsschnittanalysen: Kohorte von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung**

Die Kohorte umfasste insgesamt 1.013.300 Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020, davon 77% Frauen (Tabelle 12). Die Verordnung erfolgte überwiegend durch Hausärztinnen und Hausärzte (77,2% bei Frauen; 86,0% bei Männern). Bei Frauen wurde zudem bei über 10% der Fälle die Neuverordnung durch Gynäkologinnen oder Gynäkologen ausgestellt. Eine TSH-Messung im Zeitraum von 90 Tagen vor bis 7 Tage nach der Neuverordnung lag bei 86,2% der Frauen und 79,5% der Männer vor. Knapp die Hälfte hatte zusätzlich einen Ultraschall erhalten (44,5% der Frauen; 41,8% der Männer). Dass es sich hierbei überwiegend um dieselben Personen handelte, zeigt sich daran, dass die Kategorie „irgendeine der oben genannten“ nur geringfügig über dem Anteil derer mit einer TSH-Messung lag (88,4% bei Frauen; 82,0% bei Männern). Nur 2,2% der Frauen und 3,6% der Männer hatten in den 90 Tagen vor der Neuverordnung keinen Kontakt mit einer ärztlichen Fachrichtung. Der höchste Anteil entfiel (wie bei der Levothyroxin-Verordnung) jeweils auf hausärztliche Kontakte (87,5% der Frauen; 91,8% der Männer). Kontakte zur Endokrinologie wurden in beiden Geschlechtern bei rund 2% beobachtet.

Tabelle 12: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020 nach Geschlecht

|                                                                                                                           | Frauen        | Männer        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Gesamtzahl, N                                                                                                             | 776943        | 236357        |
| <b>Kombination von Levothyroxin und Kaliumjodid (H03AA51), n (%)</b>                                                      | 95583 (12,3)  | 34641 (14,7)  |
| <b>Fachgebiet des Levothyroxin-Verordnenden, n (%)</b>                                                                    |               |               |
| Hausarzt                                                                                                                  | 599928 (77,2) | 203318 (86,0) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                               | 14193 (1,8)   | 5046 (2,1)    |
| Endokrinologe                                                                                                             | 9822 (1,3)    | 2293 (1,0)    |
| Gynäkologe                                                                                                                | 79490 (10,2)  | 183 (0,1)     |
| Kinderarzt                                                                                                                | 2523 (0,3)    | 1024 (0,4)    |
| Andere Fachrichtung                                                                                                       | 48924 (6,3)   | 16102 (6,8)   |
| Unbekannt/fehlend                                                                                                         | 11903 (1,5)   | 4565 (1,9)    |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                     | 10160 (1,3)   | 3826 (1,6)    |
| <b>Vorherige Diagnostik, n (%)</b>                                                                                        |               |               |
| TSH (zwischen 90 Tagen vor bis 7 Tage nach Neuverordnung)                                                                 | 669638 (86,2) | 187841 (79,5) |
| Ultraschall (zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung)                                                         | 345375 (44,5) | 98822 (41,8)  |
| Irgendeine der oben genannte                                                                                              | 686491 (88,4) | 193735 (82,0) |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag vor der Neuverordnung, n (%)</b>               |               |               |
| Hausarzt                                                                                                                  | 679899 (87,5) | 216876 (91,8) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                               | 54154 (7,0)   | 19685 (8,3)   |
| Endokrinologe                                                                                                             | 17400 (2,2)   | 4534 (1,9)    |
| Gynäkologe                                                                                                                | 322618 (41,5) | 1009 (0,4)    |
| Kinderarzt                                                                                                                | 5729 (0,7)    | 1846 (0,8)    |
| Andere Fachrichtung                                                                                                       | 413119 (53,2) | 139201 (58,9) |
| Unbekannt                                                                                                                 | 154067 (19,8) | 50237 (21,3)  |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                     | 571956 (73,6) | 156097 (66,0) |
| Kein Kontakt                                                                                                              | 17142 (2,2)   | 8477 (3,6)    |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder Radiologie                                                          | 626311 (80,6) | 172972 (73,2) |
| <b>Vorherige Schilddrüsenbehandlung (vom Beginn des 3-jährigen Baseline-Periode bis zum Tag der Neuverordnung), n (%)</b> |               |               |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie                                                                               | 54537 (7,0)   | 22107 (9,4)   |
| Radiojodtherapie                                                                                                          | 14626 (1,9)   | 5420 (2,3)    |
| Andere Schilddrüsenhormone (ATC H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53)                                              | 9256 (1,2)    | 1545 (0,7)    |
| Thyreostatika (ATC H03B)                                                                                                  | 28529 (3,7)   | 10273 (4,3)   |
| Jodtherapie (ATC H03CA)                                                                                                   | 13845 (1,8)   | 3762 (1,6)    |
| <b>Schilddrüsenbezogene Diagnosen (im selben oder vorherigen Quartal der Neuverordnung), n (%)</b>                        |               |               |
| Jodmangelbedingte Störung (E00, E01)                                                                                      | 44877 (5,8)   | 13451 (5,7)   |
| Hypothyreose (E02, E03)                                                                                                   | 358723 (46,2) | 110843 (46,9) |
| Struma (E04)                                                                                                              | 240720 (31,0) | 75588 (32,0)  |
| Schilddrüsenknoten (E01.1, E04.1, E04.2, E05.1, E05.2)                                                                    | 155441 (20,0) | 51240 (21,7)  |

|                                                                                         | Frauen               | Männer              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Hyperthyreose (E05)                                                                     | 62610 (8,1)          | 19803 (8,4)         |
| Schilddrüsenentzündung (E06)                                                            | 144658 (18,6)        | 27777 (11,8)        |
| Bösartiger Schilddrüsenkrebs (C73)                                                      | 6120 (0,8)           | 2961 (1,3)          |
| Gutartiger Schilddrüsenkrebs (D34)                                                      | 14224 (1,8)          | 5029 (2,1)          |
| Sonstiger Schilddrüsenkrebs (D09.3, D44.0/8)                                            | 4564 (0,6)           | 1879 (0,8)          |
| Andere Schilddrüsenerkrankungen (E07, E35.0, E89.0, O90.5, T38.1, T38.2)                | 88638 (11,4)         | 24048 (10,2)        |
| Andere Schilddrüsenerkrankungen – Kinder (R94.6, P72.0, P72.1/2)                        | 653 (0,1)            | 197 (0,1)           |
| Mehrere der oben genannten                                                              | 303796 (39,1)        | 87393 (37,0)        |
| Irgendeine der oben genannten                                                           | 634200 (81,6)        | 192096 (81,3)       |
| <b>Andere ausgewählte Diagnosen, n (%)</b>                                              |                      |                     |
| Adipositas (E66)                                                                        | 102220 (13,2)        | 37475 (15,9)        |
| Essstörungen (F50)                                                                      | 8596 (1,1)           | 764 (0,3)           |
| Depression oder andere affektive Störungen (F32, F33, F34, F38, F39)                    | 158447 (20,4)        | 39258 (16,6)        |
| Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)                                            | 347183 (44,7)        | 99778 (42,2)        |
| <b>Krankenhausaufenthalt zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung, n (%)</b> | <b>135720 (17,5)</b> | <b>65293 (27,6)</b> |

Eine Levothyroxin-Neuverordnung wurde als die erste Levothyroxin-Verordnung nach einer mindestens dreijährigen Baseline-Periode definiert. Für die Prozentangaben ist der Nenner stets N, die Gesamtzahl der Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung.

Eine Thyreoidektomie in den vorangegangenen drei Jahren wurde bei 7,0% der Frauen und 9,4% der Männer abgerechnet. Thyreostatika wurden bei 3,7% der Frauen und 4,3% der Männer in der Baseline-Periode verordnet. Über 80% der Personen hatten mindestens eine schilddrüsenbezogene Diagnose im selben oder vorangegangenen Quartal der Neuverordnung (81,6% bei Frauen; 81,3% bei Männern). Am häufigsten war Hypothyreose (46,2% der Frauen; 46,9% der Männer), gefolgt von Struma (31,0% bzw. 32,0%). Bei mehr als 40% der Frauen (44,7%) und Männern (42,2%) war mindestens eine psychische oder Verhaltensstörung codiert. Etwa die Hälfte dieser Gruppe hatte einen Code für eine Depression oder eine andere affektive Störung (20,4% der Frauen, 16,6% der Männer). Ein Krankenhausaufenthalt im Zeitraum von 90 Tagen vor der Neuverordnung wurde bei 17,5% der Frauen und 27,6% der Männer beobachtet.

Der Anteil der verschiedenen Altersgruppen an der Gesamtzahl der Frauen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung (n = 776.943) verteilte sich wie folgt (Anlage 1 Tabelle A1\_5): 3% waren 15–19 Jahre alt, 34% gehörten zur Gruppe der 20–39-Jährigen, 37% waren 40–59 Jahre alt, 22% 60–79 Jahre alt, und 4% waren ≥80 Jahre alt. Bei Männern (n = 236.357) lag der Anteil der 15–19-Jährigen bei 4%, 20% waren 20–39 Jahre alt, 36% 40–59 Jahre, 34% 60–79 Jahre und 7% ≥80 Jahre (Anlage 1 Tabelle A1\_6). Bei Frauen wurde die Levothyroxin-Neuverordnung mit zunehmendem Alter häufiger durch Hausärztinnen und Hausärzte ausgestellt: Der Anteil war 77% in der Altersgruppe 15–19 Jahre und 91% bei ≥80-Jährigen. Bei jüngeren Frauen wurde die Verordnung häufig von der Fachgruppe Gynäkologie ausgestellt: 26% in der Gruppe der 20–39-Jährigen, im Vergleich zu weniger als 0,5% bei 60–79- und ≥80-Jährigen. Ähnliche Altersunterschiede zeigten sich bei der TSH-Diagnostik: Während 91% der 15–19-jährigen Frauen eine TSH-Messung erhielten, waren es bei den ≥80-Jährigen nur 65%. Ein vergleichbares Muster zeigte sich auch bei der Ultraschalldiagnostik

(44% insgesamt, aber nur 20% bei  $\geq 80$ -Jährigen). Der Anteil von Frauen ohne Kontakt zu einer ärztlichen Fachrichtung lag bei allen Altersgruppen unter 3%, war aber bei den älteren leicht erhöht. Kontakte zur Endokrinologie nahmen mit dem Alter ab (von 2,3% bei 20–39-jährigen auf 0,7% bei  $\geq 80$ -jährigen). Der Anteil mit vorausgegangener Thyreoidektomie war bei den 60–79-Jährigen mit 11% am höchsten. Eine Struma-Diagnose war besonders häufig in der Altersgruppe 60–79 Jahre (42%), während Hypothyreose über alle Altersgruppen hinweg etwa gleich häufig war (42–60%).

Bei Männern zeigten sich ähnliche Muster. Der Anteil mit einer TSH-Messungen sank mit dem Alter von 90% in der Gruppe 15–19 Jahre auf 62% bei den  $\geq 80$ -Jährigen. Auch die Inanspruchnahme der Ultraschalldiagnostik war bei Älteren seltener (49% bei 40–59 Jahren vs. 17% bei  $\geq 80$  Jahren). Der Anteil ohne ärztlichen Kontakt war in allen Altersgruppen gering, jedoch leicht erhöht bei den Jüngeren. Der Anteil mit vorausgegangener Thyreoidektomie war bei den 40–79-Jährigen mit rund 11–12% am höchsten. Eine Struma-Diagnose wurde am häufigsten bei den 40–59-Jährigen (39%) und 60–79-Jährigen (36%) gestellt. Hypothyreose war in allen Altersgruppen häufig (41–64%). Ein Krankenhausaufenthalt in den drei Monaten vor der Neuverordnung wurde bei den mindestens 80-Jährigen mit 48% (Frauen in dem Alter: 44%) am häufigsten dokumentiert.

Zur Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf eine nicht leitliniengerechte Versorgung zeigt Tabelle 13 den Anteil von Personen ohne TSH-Messung sowie die aus dem logistischen Regressionsmodell abgeleiteten, adjustierten Odds Ratios (OR) für eine fehlende TSH-Messung im Zusammenhang mit den ausgewählten Merkmalen. Die adjustierten OR zeigen, um welchen Faktor die Chance für keine TSH-Messung in einer Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe steigt oder sinkt (unter Berücksichtigung aller anderen Faktoren). Ein OR > 1 bedeutet eine höhere Chance für keine TSH-Messung in dieser Gruppe.

Tabelle 13: Anteil der Personen ohne TSH-Messung und geschätzte Odds Ratios für „keine TSH-Messung“ unter denen mit einer Levothyroxin-Verordnung zwischen 2010 und 2020

|                                                 | n       | %    | Keine TSH-Messung                |         |
|-------------------------------------------------|---------|------|----------------------------------|---------|
|                                                 |         |      | Adjustiertes Odds Ratio (95% CI) | p-Wert  |
| <b>Alle Personen mit Neuverordnung</b>          | 1013300 | 15,4 | N/A                              | N/A     |
| <b>Geschlecht</b>                               |         |      |                                  |         |
| Weiblich                                        | 776943  | 13,8 | Ref,                             | N/A     |
| Männlich                                        | 236357  | 20,5 | 1,29 (1,27; 1,31)                | <0,0001 |
| <b>Altersgruppe in Jahren</b>                   |         |      |                                  |         |
| 15–19                                           | 36236   | 8,9  | Ref,                             | N/A     |
| 20–39                                           | 311080  | 10,1 | 1,24 (1,19; 1,29)                | <0,0001 |
| 40–59                                           | 368805  | 14,8 | 1,60 (1,54; 1,67)                | <0,0001 |
| 60–79                                           | 249105  | 19,8 | 1,92 (1,84; 2,00)                | <0,0001 |
| $\geq 80$                                       | 48074   | 35,9 | 3,64 (3,49; 3,81)                | <0,0001 |
| <b>Zeitraum der Neuverordnung</b>               |         |      |                                  |         |
| 2010–2012                                       | 278855  | 14,7 | Ref,                             | N/A     |
| 2013–2017                                       | 499700  | 15,0 | 1,07 (1,06; 1,08)                | <0,0001 |
| 2018–2020                                       | 234745  | 16,9 | 1,20 (1,18; 1,22)                | <0,0001 |
| <b>Fachgebiet des Levothyroxin-Verordnenden</b> |         |      |                                  |         |
| Hausarzt                                        | 803246  | 16,1 | Ref,                             | N/A     |
| Facharzt für Innere Medizin                     | 19239   | 12,0 | 0,72 (0,69; 0,75)                | <0,0001 |

|                                                                                  |        | Keine TSH-Messung |                                  |         |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------|----------------------------------|---------|
|                                                                                  | n      | %                 | Adjustiertes Odds Ratio (95% CI) | p-Wert  |
| Endokrinologe                                                                    | 12115  | 4,7               | 0,29 (0,26; 0,31)                | <0,0001 |
| Gynäkologe                                                                       | 79673  | 9,0               | 0,97 (0,94; 1,00)                | 0,0911  |
| Kinderarzt                                                                       | 3547   | 14,2              | 1,54 (1,39; 1,71)                | <0,0001 |
| Andere Fachrichtung                                                              | 65026  | 10,1              | 0,55 (0,54; 0,57)                | <0,0001 |
| Unbekannt/fehlend                                                                | 16468  | 38,7              | 2,90 (2,80; 3,00)                | <0,0001 |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                            | 13986  | 23,5              | 1,30 (1,25; 1,36)                | <0,0001 |
| <b>Krankenhausaufenthalt zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung</b> |        |                   |                                  |         |
| Nein                                                                             | 812287 | 10,5              | Ref,                             | N/A     |
| Ja                                                                               | 201013 | 35,0              | 3,83 (3,78; 3,87)                | <0,0001 |
| <b>Regionstyp (des Wohnorts) gemäß Siedlungsstruktur</b>                         |        |                   |                                  |         |
| Großstädtische Region                                                            | 334220 | 14,5              | Ref,                             | N/A     |
| Städtischer Kreis                                                                | 417356 | 16,1              | 1,08 (1,06; 1,09)                | 0,0004  |
| Ländlicher Kreis (mit Verdichtungstendenzen)                                     | 140175 | 15,3              | 0,97 (0,95; 0,99)                | <0,0001 |
| Dünn besiedelter ländlicher Kreis                                                | 121017 | 15,5              | 0,97 (0,95; 0,99)                | <0,0001 |
| Keine gültige Regionsangabe verfügbar                                            | 532    | 25,4              | 2,10 (1,71; 2,59)                | <0,0001 |

Eine Levothyroxin-Neuverordnung wurde als die erste Levothyroxin-Verordnung nach einer mindestens dreijährigen Baseline-Periode definiert. Die Odds Ratios wurden adjustiert für alle in dieser Tabelle aufgeführten Merkmale.

Insgesamt wiesen 15,4% der Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung keine TSH-Messung auf. Der Anteil war bei Männern mit 20,5% deutlich höher als bei Frauen (13,8%). Mit steigendem Alter erhöhte sich der Anteil fehlender TSH-Messungen deutlich: von 8,9% in der Altersgruppe 15–19 Jahre auf 35,9% bei den mindestens 80-Jährigen. Auch über den Beobachtungszeitraum zeigte sich ein Anstieg: von 14,7% im Zeitraum 2010–2012 auf 16,9% im Zeitraum 2018–2020. Ein niedriger Anteil fehlender TSH-Messungen zeigte sich, wenn die Verordnung von Fachärztinnen oder Fachärzten für Innere Medizin (12,0%), Endokrinologie (4,7%) oder Gynäkologie (9,0%) ausgestellt wurde. Höher war der Anteil, wenn mehrere Neuverordnungen am selben Tag von unterschiedlichen Fachrichtungen ausgestellt wurden (23,5%). Ein deutlich höherer Anteil fehlender ambulanter TSH-Messungen zeigte sich bei Personen mit einem Krankenhausaufenthalt innerhalb von drei Monaten vor der Neuverordnung (35,0% vs. 10,5% ohne Krankenhausaufenthalt). Zwischen städtischen und ländlichen Regionen waren die Unterschiede gering: Die Anteile schwankten zwischen 14,5% (großstädtische Region) und 16,1% (städtischer Kreis) bzw. 15,3–15,5% in ländlichen Regionen.

Die Ergebnisse des Regressionsmodells stützen die deskriptiv beobachteten Unterschiede weitgehend. Auch unter Kontrolle der übrigen betrachteten Merkmale war die Chance, keine TSH-Messung zu erhalten, bei Männern im Vergleich zu Frauen erhöht (OR: 1,29). Ein ausgeprägter altersabhängiger Zusammenhang zeigte sich ebenfalls: Im Vergleich zur Referenzgruppe der 15–19-Jährigen nahm die Chance einer fehlenden TSH-Messung mit steigendem Alter kontinuierlich zu. Die OR's reichten von 1,24 (20–39 Jahre) bis 3,64 (≥80 Jahre). Auch mit dem Kalenderjahr der Neuverordnung stieg die Chance für eine fehlende TSH-Messung: Im Vergleich zum Zeitraum 2010–2012 lag die OR bei 1,07 für 2013–2017 und bei

1,20 für 2018–2020. Eine niedrigere Chance für eine fehlende TSH-Messung zeigte sich auch im Modell bei Verordnungen durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin (OR: 0,72) sowie Endokrinologie (OR: 0,29), jedoch nicht (mehr) bei Gynäkologie (OR: 0,97). Eine höhere Chance für eine fehlende TSH-Messung zeigte sich bei Kinderärztinnen und -ärzten. Ein vorheriger Krankenhausaufenthalt war mit einer deutlich erhöhten Chance für eine fehlende TSH-Messung assoziiert (OR: 3,83).

Insgesamt ist anzumerken, dass die Analyse anhand des verwendeten logistischen Regressionsmodells nur für eine erste Einschätzung potenzieller Zusammenhänge zwischen den ausgewählten Faktoren und dem Ausbleiben einer TSH-Messung dienen kann. Die Performance-Analyse zeigte, dass die logistische Regression den Zusammenhang zwischen den Kovariablen und der Nicht-TSH-Messung nur begrenzt modellieren konnte. Dies wird durch die Fläche unter der (ROC-)Kurve mit einem Wert von 0,7004 verdeutlicht, der auf eine nur eingeschränkte Trennschärfe des Modells hinweist.

#### 4.2.5 Längsschnittanalysen: Kohorte von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie

Die Kohorte umfasste insgesamt 118.162 Personen, die zwischen 2010 und 2020 eine erstmalige Thyreoidektomie hatten; davon waren 75% Frauen (Tabelle 14).

*Tabelle 14:* Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 nach Geschlecht

|                                                                                                    | Frauen       | Männer       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Gesamtzahl, N                                                                                      | 88799        | 29363        |
| <b>Art der Thyreoidektomie am Indexdatum, n (%)</b>                                                |              |              |
| Total                                                                                              | 46134 (52,0) | 14167 (48,2) |
| Nicht-total                                                                                        | 42261 (47,6) | 15047 (51,2) |
| Beides                                                                                             | 404 (0,5)    | 149 (0,5)    |
| <b>Häufige ausgewählte Hauptdiagnosen für den Krankenhausaufenthalt mit Thyreoidektomie, n (%)</b> |              |              |
| E042 (Nicht-toxischer multinodulärer Kropf)                                                        | 47064 (53,0) | 15336 (52,2) |
| E041 (Nicht-toxischer einzelner Schilddrüsenknoten)                                                | 12097 (13,6) | 4136 (14,1)  |
| C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 7349 (8,3)   | 2689 (9,2)   |
| E050 (Thyreotoxikose mit diffusem Kropf)                                                           | 4934 (5,6)   | 964 (3,3)    |
| E049 (Nicht-toxischer Kropf, nicht näher bezeichnet)                                               | 4160 (4,7)   | 1317 (4,5)   |
| E052 (Thyreotoxikose mit toxischem multinodulärem Kropf)                                           | 3593 (4,0)   | 1288 (4,4)   |
| D34 (Gutartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 2101 (2,4)   | 869 (3,0)    |
| E210 (Primärer Hyperparathyreoidismus)                                                             | 1605 (1,8)   | 392 (1,3)    |
| E040 (Nicht-toxischer diffuser Kropf)                                                              | 1260 (1,4)   | 408 (1,4)    |
| E063 (Autoimmunthyreoiditis)                                                                       | 1255 (1,4)   | 122 (0,4)    |
| Andere                                                                                             | 3988 (4,5)   | 2026 (6,9)   |
| Unbekannt/fehlend                                                                                  | 4 (0,0)      | 0 (0,0)      |
| <b>Diagnostik in den letzten 12 Monaten (zwischen 365 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>     |              |              |
| Calcitonin (ambulant)                                                                              | 39100 (44,0) | 12629 (43,0) |
| Biopsie                                                                                            | 367 (0,4)    | 194 (0,7)    |
| TSH (ambulant)                                                                                     | 84395 (95,0) | 26970 (91,9) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                              | 80075 (90,2) | 25263 (86,0) |
| Eines der oben genannten                                                                           | 86415 (97,3) | 27942 (95,2) |

|                                                                                                                       | Frauen       | Männer       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Anzahl der unterschiedlichen Tage mit TSH-Messungen in ausgewählten Zeiträumen</b>                                 |              |              |
| Letzte 12 Monate                                                                                                      |              |              |
| Mittelwert                                                                                                            | 2,5          | 2,2          |
| Standardabweichung                                                                                                    | 2,3          | 2            |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 1            | 1            |
| Median                                                                                                                | 2            | 2            |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 3            | 3            |
| <b>Schilddrüsenbehandlung in den letzten 3 Monaten (zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>              |              |              |
| Jegliche schilddrüsenbezogene Medikation (H03AA01, H03AA51, H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53, H03B, H03CA) | 24862 (28,0) | 6046 (20,6)  |
| Levothyroxin (H03AA01, H03AA51)                                                                                       | 16677 (18,8) | 3334 (11,4)  |
| Radiojodtherapie                                                                                                      | 13 (0,0)     | 4 (0,0)      |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum, n (%)</b>                          |              |              |
| Hausarzt                                                                                                              | 84327 (95,0) | 27755 (94,5) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                           | 9437 (10,6)  | 3280 (11,2)  |
| Endokrinologe                                                                                                         | 5543 (6,2)   | 1442 (4,9)   |
| Gynäkologe                                                                                                            | 25495 (28,7) | 76 (0,3)     |
| Kinderarzt                                                                                                            | 336 (0,4)    | 82 (0,3)     |
| Andere Fachrichtung                                                                                                   | 70507 (79,4) | 23671 (80,6) |
| Unbekannt                                                                                                             | 16701 (18,8) | 5522 (18,8)  |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                 | 76690 (86,4) | 24216 (82,5) |
| Kein Kontakt                                                                                                          | 709 (0,8)    | 302 (1,0)    |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder Radiologie                                                      | 71713 (80,8) | 22730 (77,4) |
| <b>Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt in Tagen unter denjenigen mit Kontakt</b>                       |              |              |
| Gesamter Vorbeobachtungszeitraum                                                                                      |              |              |
| Personen mit mindestens einem Kontakt, n (%)                                                                          | 88719 (99,9) | 29254 (99,6) |
| Mittelwert                                                                                                            | 2660,3       | 2131,2       |
| Standardabweichung                                                                                                    | 1419,9       | 1475,9       |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 1743         | 855          |
| Median                                                                                                                | 2596         | 2100         |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 3624         | 3150         |
| <b>Personen mit mindestens einer Diagnose eines Schilddrüsenknotens im Basiszeitraum, n1 (%)</b>                      | 82355 (92,7) | 26913 (91,7) |
| <b>Zeit von der ersten Diagnose bis zum Indexdatum in Tagen unter denjenigen mit Diagnose (d. h. n1)</b>              |              |              |
| Mittelwert                                                                                                            | 555,1        | 404,9        |
| Standardabweichung                                                                                                    | 660,3        | 576,5        |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 34           | 23           |
| Median                                                                                                                | 163          | 105          |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 1122         | 546          |

Das Indexdatum wurde definiert als das Datum der ersten Thyreoidektomie nach einer mindestens fünfjährigen Baseline-Periode. Das Alter bezieht sich auf dasjenige zum Indexdatum. Für die Prozentangaben ist der Nenner (sofern nicht anders angegeben) N, die Gesamtzahl der Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie.

Bei etwa der Hälfte der Frauen und Männer handelte es sich dabei um eine totale Thyreoidektomie. Die häufigste Hauptdiagnose zu der Operation war ein nicht-toxischer multinodulärer Kropf (53,0% bei Frauen; 52,2% bei Männern), gefolgt von einem nicht-toxischen einzelnen Schilddrüsenknoten (13,6% bzw. 14,1%). In den 12 Monaten vor der Operation wurde bei 44,0% der Frauen und 43,0% der Männer Calcitonin bestimmt. Eine Biopsie lag selten vor (0,4% bei Frauen; 0,7% bei Männern). Eine TSH-Messung wurde bei 95,0% der Frauen und 91,9% der Männer durchgeführt. Ein Ultraschall fand bei 90,2% der Frauen und 86,0% der Männer statt. Die Anzahl unterschiedlicher Tage mit (ambulanten) TSH-Messungen im letzten Jahr vor der Operation lag im Median bei 2 bei beiden Geschlechtern.

In den drei Monaten vor dem Indexdatum erhielten 28,0% der Frauen und 20,6% der Männer eine schilddrüsenbezogene Medikation. Levothyroxin wurde bei 18,8% der Frauen und 11,4% der Männer verordnet. Nahezu alle Personen hatten in den drei Monaten vor der Operation einen hausärztlichen Kontakt (95,0% der Frauen, 94,5% der Männer). Nur 0,8% der Frauen und 1,0% der Männer hatten keinen ambulanten Kontakt in diesem Zeitraum. Die Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt betrug im Median 2596 Tage bei Frauen und 2100 Tage bei Männern, entsprechend rund 7,1 bzw. 5,8 Jahren. Drei Viertel der Frauen hatten ihren ersten Kontakt mindestens 1743 Tage (ca. 4,8 Jahre) vor der Operation, bei Männern lag diese Zeit bei mindestens 855 Tagen (ca. 2,3 Jahre). Über 90 % der Personen hatten im Vorbeobachtungszeitraum mindestens eine Diagnose eines Schilddrüsenknotens (92,7% der Frauen; 91,7% der Männer). Von diesen lag die erste Diagnose im Median 163 Tage vor der Operation bei Frauen und 105 Tage bei Männern.

Der Anteil der verschiedenen Altersgruppen an der Gesamtzahl der Frauen mit einer erstmaligen Thyreoidektomie (n = 88.969) verteilte sich wie folgt (Anlage 1 Tabelle A1\_7): 1% waren 15–19 Jahre alt, 14% gehörten zur Gruppe der 20–39-Jährigen, 40% waren 40–59 Jahre alt, 37% 60–79 Jahre alt und 8% waren ≥80 Jahre alt. Bei Männern (n = 29.193) lag der Anteil der 15–19-Jährigen bei 1%, 9% waren 20–39 Jahre alt, 32% 40–59 Jahre, 45% 60–79 Jahre und 13% ≥80 Jahre (Anlage 1 Tabelle A1\_8). Bei Frauen war der Anteil totaler an allen Thyreoidektomien am höchsten in der Altersgruppe 60–79 Jahre (58,1%). Die Hauptdiagnose „nicht-toxischer multinodulärer Kropf“ wurde mit zunehmendem Alter häufiger, während „nicht-toxischer einzelner Schilddrüsenknoten“ sowie „Thyreotoxikose mit diffusem Kropf“ anteilig seltener wurden. Der Anteil mit Calcitonin-Messung in den letzten 12 Monaten lag in allen Altersgruppen über 40% und war bei den 20–39-Jährigen am höchsten (45,9%). Ein Ultraschall wurde bei nahezu allen Frauen durchgeführt, der Anteil sank jedoch mit zunehmendem Alter (von 91,9% bei 20–39-jährigen auf 75,7% bei ≥80-jährigen). Der Anteil mit Levothyroxin-Verordnungen in den letzten drei Monaten variierte nur geringfügig zwischen 17,0% und 19,5%. In der ältesten Altersgruppe hatten 40,1% keinen ambulanten ärztlichen Kontakt vor der Operation, bei den 20–39-Jährigen waren es nur 24,1%. Die mediane Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt nahm mit dem Alter deutlich zu: von 3,6 Jahren (1298 Tage) bei den 15–19-Jährigen auf 8,8 Jahre (3227 Tage) bei den ≥80-Jährigen. Der Anteil mit mindestens einer Diagnose eines Schilddrüsenknotens lag in allen Altersgruppen über 85% (außer bei den 15–19-Jährigen). Die mediane Zeit zwischen erster Schilddrüsenknoten-Diagnose und Operation lag altersgruppenübergreifend zwischen 71 und 191 Tagen.

Auch bei Männern zeigte sich der höchste Anteil totaler an allen Thyreoidektomien in der Altersgruppe 60–79 Jahre (53,2%). Der Anteil der Diagnose „nicht-toxischer multinodulärer Kropf“ nahm mit dem Alter zu (von 24,8% bei 15–19-jährigen auf 55,1% bei 60–79-jährigen), während „Thyreotoxikose mit diffussem Kropf“ und „bösartige Neubildung der Schilddrüse“ in den jüngeren Altersgruppen häufiger dokumentiert wurden. Ultraschall und TSH wurden in den letzten 12 Monaten bei nahezu allen Männern in allen Altersgruppen durchgeführt, allerdings sank der Anteil mit Ultraschall von 89,4% (20–39 Jahre) auf 69,2% (≥80 Jahre). Der Anteil mit Levothyroxin-Verordnungen in den letzten drei Monaten war bei Männern insgesamt niedriger als bei Frauen, sank jedoch ebenfalls mit dem Alter (von 18,0% bei 15–19-jährigen auf 9,1% bei ≥80-jährigen). Der Anteil ohne ambulanten ärztlichen Kontakt war mit 37,9% bei den mindestens 80-Jährigen fast doppelt so hoch wie bei den 40–59-Jährigen (21,6%). Die mediane Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt stieg mit dem Alter an und betrug bei den mindestens 80-Jährigen 7,5 Jahre (2737 Tage). In allen Altersgruppen hatten mehr als 80% der Männer mindestens eine Schilddrüsenknoten-Diagnose (außer bei 15–19-Jährigen), mit einem Median der Zeit bis zur Operation zwischen 73 und 119 Tagen.

## 5 Diskussion der Projektergebnisse

### 5.1 Datenanalysen in SHIP-NEXT

#### 5.1.1 Jodversorgung

Die Daten zur Jodausscheidung bei Erwachsenen im Nordosten Deutschland weisen auf eine weitere Verschlechterung der Jodversorgung in Deutschland hin. Lag die mediane Jodausscheidung in SHIP-TREND noch an der Grenze zur ausreichenden Jodversorgung nach WHO-Kriterien,<sup>29</sup> so war diese im Median in SHIP-NEXT um 42 µg/L niedriger und lag bei 56 µg/L. Dies deutet darauf hin, dass Deutschland wieder ein Land mit mildem bis moderatem Jodmangel darstellt und die entsprechenden Präventionsmaßnahmen ineffektiv sind. Unsere Daten passen gut zu den Ergebnissen, die in der deutschlandweiten DEGS-Studie des Robert Koch Instituts beobachtet wurden.<sup>16</sup> Diese Studie wurde zwischen 2008 und 2011 durchgeführt und berichtete eine mediane Jodausscheidung von 69 µg/l bei Männern und von 54 µg/L bei Frauen. Die ebenfalls vom Robert Koch Institut durchgeführte deutschlandweite Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland KIGGS zeigte ebenfalls einen Rückgang in der medianen Jodausscheidung von 118 µg/L (2002-2006) auf 89 µg/L (2014-2017).<sup>30</sup> Einen ähnlichen Rückgang zeigen aktuelle Daten aus der DONALD-Studie, in der der Jodstatus bei 6-12 jährige Kindern über 30 Jahre systematisch untersucht wurde.<sup>30</sup> Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass 50% der 6-8 jährigen Kinder und 45% der 9-12 jährigen Kinder derzeit von Jodmangel bedroht sind.

Ebenfalls zeigten Daten der DONALD-Studie, dass die Aufnahme von Salz zwischen 2000 und 2015 im Median von 4,75 g/Tag auf 5,78 g/Tag anstieg, aber der Anteil von Jodsalz im gleichen Zeitraum von 48% auf 32% fiel.<sup>30</sup> Es gibt mehrere Gründe für die zunehmende Zurückhaltung der Lebensmittelindustrie bei der Verwendung von Jodsalz in der Lebensmittelproduktion. Durch den zunehmenden Kostendruck wird seltener das, wenn auch nur wenig teurere Jodsalz bei der Produktion verwendet. Des Weiteren gibt es Handelsbeschränkungen aufgrund unterschiedlicher Gesetzgebungen in den europäischen Ländern, welche unterschiedliche Substrate und Höchstmengen an Jodid im Salz zulassen. Außerdem gibt es in der

Allgemeinbevölkerung zum einen vermehrt die Tendenz sich mit prozessierten Nahrungsmitteln zu ernähren, welche allerdings aus den oben genannten Gründen eher wenig Jodsalz enthalten. Bei anderen Bevölkerungsteilen gibt es eine feste Tendenz zum Konsum möglichst natürlicher Nahrungsmittel und zum Veganismus, was beides einen individuellen Jodmangel befördert. Damit einhergehend ist insgesamt ein Rückgang des Bewusstseins der Wichtigkeit von Jod in der Ernährung zu beobachten.<sup>30</sup> Zudem halten sich immer noch falsche Gerüchte, dass Jod gefährlich ist und beispielsweise unfruchtbar macht.<sup>31</sup>

Insgesamt weist die derzeitige Datenlage darauf hin, dass die derzeitige Jodprophylaxe in Deutschland nicht ausreichend ist und weiterführende Maßnahmen notwendig sind. In Deutschland ist die Jodierung des Speisesalzes nicht verpflichtend. Zuletzt gab es politische Bestrebungen die zulässige maximale Jodierung des Speisesalzes von 20 auf 30 mg/kg zu erhöhen. Dieses könnte zu einer Erhöhung der Jodaufnahme führen, allerdings zeigen Daten aus der Schweiz, dass diese Maßnahme alleine nicht ausreichend sein könnte.<sup>32</sup> In der Schweiz wurde die maximale Jodierung des Speisesalzes von 20 auf 25 mg/kg erhöht und in Folge dessen konnte insbesondere bei Schulkindern eine adäquate Jodaufnahme festgestellt werden. Bei erwachsenen jungen Frauen konnte allerdings nur eine geringe Verbesserung der Jodaufnahme beobachtet werden, so dass die Studie zu dem Schluss kam, dass eine Erhöhung des Jodanteils im Speisesalz nur dann effektiv ist, wenn Jodsalze auch bei prozessierten Nahrungsmitteln verwendet werden.

Vor diesem Hintergrund spielt eine verbesserte Aufklärung der Bevölkerung eine entscheidende Rolle. Hierfür ist die Informationsoffensive "Wenn Salz, dann Jodsalz" des BMLEH ein guter Startpunkt. Es sind aber weitere auf die Zielgruppen zugeschnittene Interventionsmaßnahmen notwendig, um die Awareness in der Bevölkerung zu verbessern. Diesbezüglich werden derzeit im Rahmen des EU-geförderten Projektes EUthyroid2 Interventionsmaßnahmen bei jugendlichen Schulkindern sowie jungen erwachsenen Frauen in mehreren europäischen Ländern sowie Pakistan und Bangladesch getestet.<sup>33</sup>

Die Messung der Jodkonzentration aus dem Urin ist nicht trivial. Nach der World Health Organisation ist der Gold-Standard zur Bestimmung von Jodid im Urin eine massenspektrometrische Methode.<sup>29</sup> In einem Ringversuch konnten wir zeigen, dass die in SHIP-TREND verwendete Methode im Vergleich zur Referenzmethode zu hohe Konzentrationen gemessen hatte, wohingegen die Labormethoden beim Robert Koch Institut (DEGS, KIGGS) und in Dortmund (DONALD) vergleichbare Messwerte im Vergleich zur Referenzmethode lieferten.<sup>13</sup> Daraufhin haben wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg eine Messmethode entwickelt, welche auf der Labormethode des Robert Koch Instituts basierte und dessen Ergebnisse somit gut vergleichbar mit den Messungen sind, welche in DEGS, KIGGS und der DONALD-Studie durchgeführt worden sind. Ebenfalls haben wir einen Methodenvergleich zu unserer alten in SHIP-TREND verwendeten Messmethode durchgeführt und eine Umrechnungsformel generiert, welche wir auf die SHIP-TREND Daten angewandt haben. Insgesamt ist die Harmonisierung von Messmethoden essenziell, um valide und vergleichbare Messwerte zu erhalten.<sup>19</sup>

### 5.1.2 TSH Referenzbereich

In SHIP-NEXT konnten wir nach Ausschluss von Proband\*innen mit bekannten und subklinischen Schilddrüsenauffälligkeiten einen Referenzbereich für TSH von 0,57 – 2,98

mIU/L unabhängig von Alter und Geschlecht ermitteln. Dieser entspricht in etwa dem Referenzbereich, den wir in SHIP-TREND berechnet hatten (0.49 – 3.29 mIU/L). Ebenso berichteten andere Bevölkerungsstudien aus dem Osten<sup>34</sup> und Süden<sup>23</sup> Deutschlands ähnliche Referenzbereiche.

Die Ergebnisse aus SHIP-NEXT zeigen, dass der Rückgang in der Jodversorgung sich bisher noch nicht auf den TSH Referenzbereich ausgewirkt hat. Die Abhängigkeit des TSH Referenzbereiches von der historischen und aktuellen Jodversorgung wurde erstmalig Ende der 1990er Jahre in einer dänischen Studie beschrieben.<sup>35</sup> In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die TSH-Werte bei Jodmangel im Mittel niedriger sind als bei ausreichender Jodversorgung. Anhand der Historie der Ergebnisse aus dem SHIP-Projekt kann man dies ebenfalls gut nachvollziehen. In der ersten SHIP-Kohorte SHIP-START wurden die Teilnehmenden zwischen 1997 bis 2001, also ca. 5 Jahre nach der Verabschiedung des Jodprophylaxe-Programms, untersucht. Hier konnten wir einen sehr niedrigen TSH Referenzbereich von 0,25 – 2,12 mIU/L beobachten.<sup>21</sup> Die Erklärung hierfür könnte sein, dass eine Verbesserung der Jodversorgung nach vorher langanhaltendem Jodmangel zu einer initialen Linksverschiebung der TSH-Verteilung führt.<sup>20</sup> Bei länger anhaltender Verbesserung der Jodversorgung verschiebt sich allerdings die TSH-Verteilung deutlicher nach rechts. Dies konnten wir in den Basisuntersuchungen unserer zweiten Kohorte, SHIP-TREND, beobachten, in der wir einen Referenzbereich von 0,49 – 3,29 mIU/L ermitteln konnten.<sup>22</sup> In SHIP-NEXT zeigte sich ein ähnlicher Referenzbereich. Wenn man allerdings die Graphiken zum medianen Altersverlauf der TSH-Werte in SHIP-TREND und SHIP-NEXT betrachtet, so fällt auf, dass in den meisten Altersgruppen die Werte in SHIP-NEXT höher sind als in SHIP-TREND mit der Ausnahme der jungen Teilnehmer\*innen < 30 Jahre. Dies könnte ein erstes Indiz für den Effekt der schlechteren Jodversorgung, welche bei jüngeren Erwachsenen stärker ausgeprägt ist, auf die TSH-Verteilung sein. Aus diesem Grund sind zukünftige Monitoring-Studien notwendig, um den TSH-Referenzbereich an die aktuelle Situation anpassen zu können.

Abgesehen von der Definition eines genauen und aktuellen TSH-Referenzbereichs innerhalb einer Population ist es wichtig zu verstehen, dass die sich daraus ergebenden Referenzgrenzen nur diagnostische Bedeutung haben. Dies bedeutet, dass Werte außerhalb eines regionalspezifischen Referenzbereichs ein Indikator für eine Schilddrüsenerkrankung sein könnten, aber nicht unbedingt bedeuten, dass eine Schilddrüsenerkrankung oder eine schlechtere Prognose für die Schilddrüsengesundheit vorliegt.<sup>36</sup> Für Letzteres werden Referenzintervalle von prognostischer Bedeutung oder therapeutische Cut-offs benötigt, die nur aus Längsschnitt- und nicht aus Querschnittstudien ermittelt werden können. Wir gehen davon aus, dass die zunehmende Verschreibung von Thyroxin in der deutschen Bevölkerung zumindest teilweise durch eine falsche Verwendung des TSH-Referenzbereichs als Grundlage für Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis erklärt werden kann. Leitlinien können hierbei helfen, um falsche Therapieentscheidungen zu vermeiden. In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin aus dem Jahre 2023 zu erhöhten TSH-Werten wird eine Therapie mit L-Thyroxin erst ab einem TSH-Wert von 10 mIU/L empfohlen.

37

Dadurch dass die Jodversorgung auf freiwilliger Basis ist, könnte es regionale Unterschiede in der TSH-Verteilung geben. Allerdings zeigen die Urinjodidwerte in deutschlandweiten Studien ähnliche Werte wie in SHIP<sup>16, 38</sup>, so dass wir davon ausgehen, dass die Variation der TSH-Verteilungen in Deutschland relativ gering ist. Eine Stärke der SHIP-Studie ist die breite

Charakterisierung der Schilddrüsengesundheit, so dass wir zur Definition einer schilddrüsengesunden Referenzpopulation nicht nur Teilnehmende mit bekannten sondern auch mit subklinischen Erkrankungen der Schilddrüse ausschließen konnten.

### 5.1.3 Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen

In SHIP-NEXT konnten wir einen leichten Rückgang in der Häufigkeit von selbstberichteten Schilddrüsenerkrankungen und der Einnahme von Schilddrüsenmedikation im Vergleich zu SHIP-TREND beobachten. Die einzige Ausnahme waren hier die über 60-jährigen Männer, bei denen wir einen leichten Anstieg in der Häufigkeit beobachten konnten. Insgesamt muss man vorsichtig mit diesen Zahlen sein, weil der durchschnittliche Bildungsstatus in SHIP-NEXT wesentlich höher ist als in SHIP-TREND und somit anzunehmen ist, dass die SHIP-NEXT Stichprobe im Durchschnitt gesünder ist als jene in SHIP-TREND. Aus diesem Grund kann man einen Selektionsbias nicht ausschließen, da die Response in SHIP-NEXT auch nur ungefähr halb so hoch ist wie die in SHIP-TREND. Somit könnte die Häufigkeit bekannter Schilddrüsenerkrankungen und die der Einnahme von Schilddrüsenmedikation in SHIP-NEXT unterschätzt worden sein. Vor diesem Hintergrund wäre ein Anstieg dieser Häufigkeiten eher plausibel. Da wir die SHIP-NEXT-Studie aus eigenen Mitteln noch bis Ende 2025 weiterführen, wird dann die Möglichkeit bestehen, basierend auf Daten von Nichtteilnehmer\*innen inverse Wahrscheinlichkeitsgewichte zu berechnen, welche zur Erhöhung der Repräsentativität genutzt werden können.

Bei über 40-jährigen Frauen und Männern blieb das mediane Schilddrüsenvolumen zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT in etwa konstant. Im Gegensatz hierzu konnten wir bei unter 40-jährigen Frauen und Männern einen medianen Anstieg im Schilddrüsenvolumen beobachten. Diese könnte ein Indiz für die verschlechterte Jodversorgung in den vergangenen Jahren sein. Die Häufigkeit von Schilddrüsenknoten stieg in allen Alters- und Geschlechtsgruppen an. Dies ist allerdings darin begründet, dass in SHIP-NEXT ein neues Ultraschallgerät mit einer besseren Auflösung als in SHIP-TREND eingesetzt wurde und somit die Knoten besser detektierbar waren. Um das Schilddrüsenvolumen zwischen den beiden Studien besser vergleichen zu können, wurden Vergleichsmessungen zwischen dem alten und dem neuen Gerät durchgeführt und eine Umrechnungsformel generiert, welche auf die SHIP-TREND Daten angewandt wurde.

Die Häufigkeit von positiven anti-TPO Antikörpern war in SHIP-NEXT niedriger als in SHIP-TREND. Anti-TPO Antikörper sind Marker für eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung und häufig erhöht in Regionen mit Jodüberschuss. Da wir in Deutschland momentan von einem milden bis moderaten Jodmangel betroffen sind, ist der geringe Anteil von positiven anti-TPO Antikörpern keine Überraschung.

### 5.1.4 Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung MV

Bei den Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommerns konnten wir einen Anstieg bei der Häufigkeit von Hypothyreosen und einen Abfall bei der Häufigkeit von Hyperthyreosen beobachten. Der Anstieg in der Häufigkeit könnte zum einen in der falschen Anwendung von TSH-Referenzwerten liegen, aber zum anderen auch in der verschlechterten Jodversorgung begründet liegen. Bei länger anhaltendem Jodmangel bilden sich durch Hyperplasien und Hypertrophien der Schilddrüsenzellen vermehrt

Schilddrüsenknoten, durch welche Hyperthyreosen entstehen. In den Abrechnungsdaten konnten wir allerdings keinen Anstieg in der Häufigkeit von Schilddrüsenknoten zwischen SHIP-TREND und SHIP-NEXT beobachten.

Die Häufigkeit von Teilnehmer\*innen mit mindestens einer TSH-Messung war in allen alters- und geschlechts-spezifischen Gruppen relativ konstant zwischen den beiden Studienperioden, wohingegen der Anteil von Proband\*innen mit fT3- und fT4-Messungen von SHIP-TREND zu SHIP-NEXT anstieg. Dies könnte auf einem größeren Anteil von erhöhten TSH Messungen in SHIP-NEXT zurückzuführen sein, so das im Anschluss noch die freien Schilddrüsenhormone gemessen wurden. Dies würde auch gut zu der vermehrten Diagnose von Hypothyreosen in den Abrechnungsdaten passen.

## **5.2 Sekundärdatenanalysen mit der der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD)**

### **5.2.1 Zeitliche Trends**

Dieser Studienteil analysiert erstmals detailliert die zeitlichen Trends in der Anwendung diagnostischer Verfahren und der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland zwischen 2008 und 2019. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der jährlichen Prävalenz von TSH-Messungen und der Anwendung von Levothyroxin, während die Nutzung von Szintigraphie, Biopsie, Thionamiden, Jodtherapie, Thyreoidektomie und Radiojodtherapie rückläufig war. Für die Sonographie der Schilddrüse ergab sich kein eindeutiger Trend. Im Einklang mit diesen Entwicklungen war seit 2013/2014 auch ein rückläufiger Anteil totaler an allen Thyreoidektomien im zeitlichen Verlauf zu beobachten, nachdem zuvor ein Anstieg stattgefunden hatte. Insgesamt war die Inanspruchnahme dieser der Leistungen bei Frauen sowie älteren Personen deutlich höher.

Die starke Zunahme der Prävalenz von TSH-Messungen und Anwendung von Levothyroxin kann nicht allein durch demografische Entwicklungen erklärt werden, da altersstandardisierte Raten berechnet wurden. Besonders auffällig war der Anstieg der Anwendung von Levothyroxin bei Frauen im Alter von 30 bis 45 Jahren, möglicherweise beeinflusst durch wissenschaftliche Diskussionen zur Behandlung der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft, obwohl keine klare Evidenz für einen Nutzen vorliegt.<sup>39, 40</sup> Parallel zum Anstieg der TSH-Messungen nahm die Verschreibung von Levothyroxin erheblich zu, während die Anwendung anderer Therapien zurückging. Frühere Studien zeigen, dass strukturelle Schilddrüsenanomalien nach Einführung der Jodfortifikation in Deutschland seltener wurden.<sup>41</sup> Gleichzeitig wurde ein Anstieg der TSH-Werte in der Bevölkerung beobachtet, was möglicherweise zu einer Fehlinterpretation der Laborwerte führte.<sup>22</sup> Die starren TSH-Grenzwerte könnten eine Rolle bei der Überdiagnostik und -therapie spielen. Eine Studie aus Dänemark zeigte, dass nach Einführung eines Jodfortifikationsprogramms die Verordnung von Schilddrüsenhormonen anstieg, sich aber nach 10 Jahren stabilisierte.<sup>42</sup> Allerdings war das dänische Programm verpflichtend, wodurch die Jodversorgung dort schneller anstieg als in Deutschland.<sup>43</sup> Ein wesentlicher Treiber für den Anstieg der Anwendung von Levothyroxin ist vermutlich die Behandlung subklinischer Hypothyreosen mit nur mild erhöhtem TSH.<sup>44, 45</sup>

Besonders auffällig war die deutliche Geschlechterdifferenz: Frauen hatten eine bis zu vierfach höhere Prävalenz für TSH-Messungen und Levothyroxin-Verschreibungen im Vergleich zu Männern. Eine höhere Prävalenz war aufgrund der höheren Prädisposition für

Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen zwar grundsätzlich zu erwarten,<sup>46</sup> doch ein Teil des Unterschieds könnte auch auf eine stärkere Überdiagnostik und -therapie in dieser Gruppe hindeuten. Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich auch beim Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkrebs in Deutschland, der vermutlich auf Überdiagnostik zurückzuführen ist und insbesondere Frauen betraf. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Prävalenz klinisch relevanter Schilddrüsenerkrankungen zwischen 2008 und 2019 weiter zurückging.<sup>47</sup> Gleichzeitig stiegen die Häufigkeit der TSH-Messungen und die Verschreibung von Levothyroxin deutlich an, was auf eine potenzielle Überdiagnostik und -therapie insbesondere bei Frauen hinweisen könnte.

### **5.2.2 Regionale Unterschiede**

Die Analyse ergab deutliche regionale Unterschiede in der Häufigkeit von TSH-Messungen und Levothyroxin-Verordnungen. Während TSH-Messungen häufiger in den östlichen Landesteilen, insbesondere in Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen, durchgeführt wurden, zeigte sich eine erhöhte Verschreibung von Levothyroxin vor allem in den südwestlichen Regionen wie Baden-Württemberg, Saarland, Rheinland-Pfalz und Nordrhein-Westfalen.

Mögliche Gründe für die regionalen Unterschiede sind historische Differenzen in der Jodversorgung sowie strukturelle Unterschiede im Gesundheitssystem zwischen Ost- und Westdeutschland.<sup>48-50</sup> Die höhere Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die insgesamt ältere Bevölkerung im Osten könnten eine verstärkte Nutzung der TSH-Diagnostik erklären.<sup>51</sup> Zudem könnten Studienregionen wie SHIP (Nordosten) und KORA (Südwesten) durch intensivere Schilddrüsenuntersuchungen und -rückmeldungen an die Teilnehmenden zu regionalen Unterschieden beigetragen haben,<sup>14</sup> wobei jedoch der Anteil Teilnehmenden an der Gesamtbevölkerung niedrig ist.

Die vorliegenden Analysen zu regionalen Unterschieden identifizieren regionale „Hotspots“ einer möglichen Überversorgung mit TSH-Messungen und Levothyroxin. Die beobachteten Unterschiede lassen sich nicht vollständig durch die tatsächliche Krankheitslast erklären, sondern deuten auf eine Übernutzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in manchen Regionen hin.

### **5.2.3 Diagnostische Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und therapeutischer Konsequenzen**

Die durchgeführten Längsschnittanalysen liefern erstmalig umfassende Daten zur Charakterisierung des Verlaufs der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen und therapeutischen Konsequenzen basierend auf einer großen Versichertenstichprobe. Die Forschungslage in Deutschland zu diesem Thema ist bislang begrenzt, insbesondere im Hinblick auf longitudinale Beobachtungsstudien in der Allgemeinbevölkerung. Vor diesem Hintergrund erfolgt die nachfolgende Diskussion der Ergebnisse mit einem Fokus auf die zentralen Fragestellungen sowie unter Berücksichtigung potenziell relevanter methodischer Aspekte.

### **Initiale Kohorte mit erstmaligem schilddrüsenbezogenem Code**

Auffällig war in der initialen Kohorte der hohe Männeranteil in der Gruppe, bei der ausschließlich diagnostische Codes vorlagen und keine Diagnose oder Behandlung dokumentiert war (Gruppe 1). Diese Geschlechtsverteilung erklärt den insgesamt höheren Männeranteil in der initialen Kohorte. Im Gegensatz dazu waren Frauen mehr als doppelt so häufig in der Gruppe vertreten, die im Verlauf eine stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung erhielt (Gruppe 2). Diese Differenzen deuten auf geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl im diagnostischen Vorgehen als auch in der weiteren klinischen Versorgung hin.

Bei nahezu zwei Dritteln der Personen in der initialen Kohorte wurden lediglich eine TSH- und/oder fT3/4-Messung durchgeführt, ohne dass weitere diagnostische Maßnahmen, eine spezifische Diagnose oder Therapie erfolgten. Dieser hohe Anteil verdeutlicht die Relevanz isolierter Labordiagnostik als häufigster Erstkontakt mit dem Thema Schilddrüse im Versorgungsgeschehen, ohne dass sich daraus zwingend weitere Konsequenzen ergeben. Eine weitere große Subgruppe stellten Personen dar, bei denen im Verlauf mindestens einmal Levothyroxin verordnet wurde. Dies unterstreicht die Bedeutung der Pharmakotherapie mit Schilddrüsenhormonen als häufigste therapeutische Maßnahme innerhalb der untersuchten Kohorte und begründet zugleich, warum in einer separaten, neu gezogenen Kohorte gezielt Personen mit Levothyroxin-Neuverordnung betrachtet wurden.

### **Kohorte von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung**

Die separate Analyse der Kohorte mit Levothyroxin-Neuverordnung liefert erstmals wichtige Erkenntnisse zur praktischen Umsetzung der Pharmakotherapie mit Schilddrüsenhormonen in der Versorgung in Deutschland. In dieser Kohorte waren über drei Viertel der Personen weiblich. Hausärztinnen und Hausärzte waren die wichtigste Fachgruppe bzgl. Therapieeinleitung (Neuverordnung), wobei bei Frauen insbesondere in der Altersgruppe von 20 bis 39 Jahren Gynäkologinnen und Gynäkologen ebenfalls eine zentrale Rolle spielten. Ein Großteil der Personen wies im zeitlichen Zusammenhang mit der Neuverordnung eine TSH-Messung auf. Trotzdem verblieb ein relevanter Anteil von Personen, der trotz Neuverordnung von Levothyroxin keine TSH-Messung erhielt. Dieser Anteil nahm mit zunehmendem Alter deutlich zu. Aufgrund der möglichen Abweichung von Leitlinien wurde dieses Versorgungsgeschehen vertiefend analysiert (siehe unten). Zudem zeigte sich, dass bei fast einem Fünftel der Personen mit Levothyroxin-Neuverordnung keine schilddrüsenbezogene Diagnose codiert war; hier ist es unklar, was die Indikation für die Verordnung gewesen sein könnte. Auch der Anteil der Personen mit einem vorhergehenden Krankenhausaufenthalt war groß und stieg mit zunehmendem Alter stark an — diese Erkenntnis ist wichtig vor dem Hintergrund, dass nur ambulant abgerechnete TSH-Messungen in GePaRD bekannt sind und es bei den Personen mit stationärem Aufenthalt möglich sein könnte, dass im Krankenhaus der TSH-Wert gemessen wurde.

Wie oben beschrieben, erhielt ein nennenswerter Anteil (15%) der Personen keine TSH-Messung zum Zeitpunkt der Levothyroxin-Neuverordnung. Die Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells bestätigten die beobachteten Zusammenhänge für die untersuchten Merkmale. Es zeigte sich, dass insbesondere ein hohes Alter sowie ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt die Chance erhöhten, zum Zeitpunkt der Levothyroxin-Neuverordnung keine TSH-Messung erhalten zu haben. Auch die ärztliche Fachrichtung spielte

eine Rolle: Wurde die Verordnung durch eine Hausärztin oder einen Hausarzt ausgestellt, war die Chance für das Fehlen einer TSH-Messung höher als bei Verordnungen bspw. durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin. Auch bei Neuverordnungen durch Kinderärzte war die Chance für das Fehlen einer TSH-Messung erhöht. Dabei wurde im Modell gegenseitig kontrolliert, das heißt: Alter, Fachrichtung der bzw. des Verordnenden und Krankenhausaufenthalt wurden gleichzeitig berücksichtigt — ebenso wie weitere potenzielle Merkmale.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere ältere Patientinnen und Patienten sowie hausärztlich betreuende Praxen und Kinderarztpraxen von gezielten Maßnahmen zur Verbesserung der leitliniengerechten Versorgung profitieren könnten. Der Regionstyp gemäß siedlungsstruktureller Klassifikation zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten potenziell nicht leitliniengerechter Verordnungen. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere regionale Merkmale — etwa Versorgungskapazitäten oder regionale Praxisgewohnheiten — eine Rolle spielen. Eine vertiefende Untersuchung dieser Aspekte hätte jedoch den Rahmen dieses Projekts überschritten.

### **Kohorte von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie**

Die Analyse der operierten Personen zeigt, dass präoperative TSH-Messungen sowie Ultraschalluntersuchungen sehr häufig dokumentiert waren. Damit wurden zwei zentrale Bestandteile der leitliniengerechten Abklärung vor Schilddrüsenoperationen in einem Großteil der Fälle durchgeführt. Demgegenüber fiel auf, dass Calcitoninbestimmungen nur bei weniger als der Hälfte der Personen und Feinnadelbiopsien nahezu gar nicht codiert waren. Vor dem Hintergrund, dass ein höherer Anteil solcher Maßnahmen zu erwarten gewesen wäre, könnte dies auf eine bestehende Lücke in der konsequenten Durchführung oder Dokumentation bestimmter empfohlener diagnostischer Maßnahmen hinweisen. Es ist jedoch auch denkbar, dass diese Leistungen zwar durchgeführt, aber seltener kodiert oder aus anderen Gründen in den Versichertendaten nicht erfasst wurden.

Die mittlere Zeitspanne zwischen dem ersten schilddrüsenbezogenem Arztkontakt und dem Operationszeitpunkt betrug mehrere Jahre. Dies spricht gegen die Annahme, dass operative Eingriffe im großen Maßstab vorschnell oder ohne hinreichende Beobachtungsphase erfolgen. Allerdings zeigte sich bei Personen mit der Diagnose eines Schilddrüsenknotens, dass der Zeitraum zwischen Diagnose und Operation im Median bei nur etwa 105 bis 163 Tagen lag. Dies könnte auf eine zügige Indikationsstellung hindeuten, muss jedoch vor dem Hintergrund des methodischen Vorgehens betrachtet werden: Da in dieser Analyse nur gesicherte Diagnosen einbezogen wurden, ist nicht auszuschließen, dass vorab zunächst Verdachtsdiagnosen gestellt wurden, die im Datensatz nicht berücksichtigt wurden.

### **5.3 Konzeption von Maßnahmen zur Begegnung einer Überversorgung in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen**

Aus den in SUPERTHYREOSE generierten Ergebnissen lassen sich die in Tabelle 15 dargestellten Maßnahmen ableiten.

Tabelle 15: Maßnahmenkatalog zur Begegnung einer Überversorgung in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

| Maßnahme                              | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verbesserung der Jodversorgung</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhöhung des maximal erlaubten Jodanteils im Speisesalz</li> <li>2. Einheitliche Gesetzgebung zur Jodversorgung im EU-Raum bzw. gegenseitige Anerkennung der jeweils nationalen Regelungen</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Aufklärung der Bevölkerung</b>     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Testung von Interventionsmaßnahmen zur Steigerung der Awareness für Jodmangel in der Bevölkerung</li> <li>2. Zielgerichtete Verwendung geeigneter Medien zur Aufklärung</li> <li>3. Nutzung der identifizierten regionalen Hotspots zur gezielten Ansprache der Bevölkerung in Regionen mit potenzieller Überdiagnostik und -therapie</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Aufklärung der Ärzt*innen</b>      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leitlinien</li> <li>2. Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Diagnostik und Therapieentscheidungen zur Vermeidung von Überdiagnostik bei Frauen, insb. solchen im gebärfähigen Alter</li> <li>3. Förderung einer leitliniengerechten Diagnostik vor Einleitung einer Levothyroxin-Therapie, insbesondere durch gezielte Ansprache von Hausärzt*innen</li> <li>4. Nutzung der identifizierten regionalen Hotspots zur Priorisierung aufklärender Maßnahmen in besonders betroffenen Regionen</li> <li>5. Vermeidung von Überdiagnostik und -therapie</li> </ol>       |
| <b>Dauerhaftes Monitoring</b>         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Regelmäßige bevölkerungsbasierte Daten zur medianen Jodausscheidung und zur TSH-Verteilung</li> <li>2. Anpassung der Jodprophylaxe notwendig, wenn Veränderung der Jodversorgung beobachtet wird</li> <li>3. Anpassung des TSH Referenzbereiches, falls die TSH Verteilung sich ändert, um Fehlindikationen bspw. bei der Levothyroxingabe zu vermeiden</li> <li>4. Kontinuierliches Monitoring diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen mittels Sekundärdatenanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit von Aufklärungsmaßnahmen über die Zeit und in verschiedenen Regionen</li> </ol> |

## 6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Ein grundsätzliches Dilemma der Prävention von Jodmangel ist das allgemein geringe Problembewusstsein in der Bevölkerung. Als Folge ist auch der Handlungsdruck im politischen Raum wenig ausgeprägt. In den Ergebnissen von SUPERTHYREOSE spiegelt sich dies unterem anderen darin wider, dass der Jodstatus der Bevölkerung seit den frühen 2000er Jahren kontinuierlich abnimmt. Besorgniserregend ist hier vor allem der Jodstatus von Frauen im gebärfähigen Alter, der das Risiko für eine beeinträchtigte kognitive Entwicklung ihrer Kinder erhöht.

Die Ergebnisse von SUPERTHYREOSE sind bereits in das Design des EU-geförderten EUTHROID2-Konsortiums eingeflossen, welches von der Universitätsmedizin Greifswald koordiniert wird. Ziel des Konsortiums ist es, die besten Wege zu finden, um Heranwachsende und junge Frauen über die Risiken eines Jodmangels aufzuklären. Dazu werden in verschiedenen europäischen Ländern sowie in Pakistan und Bangladesch Interventionsstudien durchgeführt. In Anbetracht der alarmierenden SUPERTHYREOSE-Ergebnisse zum Jodstatus junger Frauen haben wir beschlossen, mit eigenen Mitteln Interventionsstudien auch in Mecklenburg -Vorpommern durchzuführen.

Ein weiterer Ansatz ist der Transfer der Ergebnisse in den politischen Raum. Auf nationaler Ebene wird dazu der Arbeitskreis Jodmangel als bestehende Struktur genutzt. Der Arbeitskreis umfasst Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen unterschiedlicher Fachdisziplinen, Vertreter und Vertreterinnen aus Verwaltung und Politik (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesamt für Risikobewertung) sind ständige Gäste. Auf seiner Jahrestagung im November 2025 werden die finalen SUPERTHYREOSE-Ergebnisse berichtet und eine dringende Empfehlung ausgesprochen, die maximal zulässige Jodkonzentration im Speisesalz zu erhöhen und die öffentlich finanzierten Aufklärungsmaßnahmen zu intensivieren.

Da der unzureichende Jodstatus kein allein deutsches, sondern ein europäisches Problem ist, ist der Transfer der SUPERTHYREOSE-Ergebnisse in den politischen Raum wichtig. Dazu hat sich die Iodine Coalition Europe formiert, der auch das EUTHYROID2-Konsortium angehört. Ein erster Erfolg der Koalition war ein Treffen mit 25(!) Mitgliedern des europäischen Parlaments im März 2025, mit denen Lösungswege für eine verbesserte Jodversorgung diskutiert wurden.

Nachdem das initiale EUTHYROID-Konsortium mit der Krakow Declaration on Iodine politische Entscheidungsträger dazu aufforderte, ihrer Verantwortung für die Prävention des Jodmangels in Europa nachzukommen, wurde die diesbezügliche Gesetzgebung in Finnland optimiert und erstmal öffentlich finanzierte Aufklärungsmaßnahmen in Deutschland etabliert. Nach diesem Erfolg plant auch das EUTHYROID2-Konsortium die Verabschiedung einer ähnlichen Deklaration im Jahre 2027, in die auch die Ergebnisse von SUPERTHYREOSE einfließen werden.

Nicht zuletzt ist es wichtig, die SUPERTHYREOSE-Ergebnisse in die klinische Praxis zu transferieren. Erste Ergebnisse wurden im Jahre 2024 bereits auf der Tagung Schilddrüse 2024 in Mannheim (ca. 500 Teilnehmende), einer Schilddrüsenkonferenz in Rostock (50 Teilnehmende) und dem Arbeitskreis Jodmangel vorgestellt. Studienunterlagen wurden ebenfalls dem Vorsitzenden der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für

Endokrinologie für die Präsentation von SUPERTHYREOSE-Ergebnissen in klinischen Kontext zur Verfügung gestellt. Derartige Aktivitäten wird es auch weiterhin geben.

## 7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Bisher konnten wir ein Manuskript zu den Querschnittsanalysen in GePaRD veröffentlichen:

Thiyagarajan A, Koenen N, Ittermann T, Volzke H, Haug U. Trends in the use of thyroid diagnostics and treatments between 2008 and 2019 in Germany. *Sci Rep.* 2024; 14:26710.

Weitere Publikationen basierend auf GePaRD sind geplant. Ebenfalls planen wir Veröffentlichungen zum TSH Referenzbereich in SHIP-NEXT und zum Prävalenzvergleich der Schilddrüsenmessungen in SHIP-TREND und SHIP-NEXT nach Abschluss der SHIP-NEXT-Studie.

## IV Literaturverzeichnis

1. Ludwig W-D, Mühlbauer Bernd;, Seifert Roland. *Arzneiverordnungsreport 2023*; 2023.
2. Mitchell AL, Hickey B, Hickey JL and Pearce SH. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK. *BMC Public Health.* 2009;9:132.
3. Verburg FA. Is thyroid surgery performed too often in Germany? *Nuklearmedizin.* 2015;3:101 - 105.
4. Musholt TJ. Totale Thyreoidektomie bei Knotenstruma. *Chirurg.* 2010;81:603-6, 608-11.
5. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE, German Society for G and Visceral S. Operationsindikation bei der benignen Struma des Erwachsenen. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:1-7.
6. Wienhold R, Scholz M, Adler JR, C GN and Paschke R. The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:827-34.
7. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf).
8. Lynn R and Vanhanen T. IQ and the wealth of nations. *Westport, Connecticut: Praeger.* 2002.
9. Lazarus JH. Iodine status in europe in 2014. *Eur Thyroid J.* 2014;3:3-6.
10. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Asvold BO, Sgarbi JA, Volzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N and Thyroid Studies C. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:799-809.
11. Völzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U and Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2003;13:803-10.
12. Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkotter KP and Volzke H. [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007;50:744-9.

13. Ittermann T, Johner S, Below H, Leiterer M, Thamm M, Remer T and Volzke H. Interlaboratory variability of urinary iodine measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2017.
14. Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, Heier M, Below H, Kramer A, Doring A, Nauck M and Volzke H. Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:363-71.
15. Winkler A, Weimar C, Jockel KH, Erbel R, Dragano N, Broecker-Preuss M, Moebus S, Fuhrer-Sakel D and Dlugaj M. Thyroid-Stimulating Hormone and Mild Cognitive Impairment: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:797-807.
16. Johner SA, Thamm M, Schmitz R and Remer T. Examination of iodine status in the German population: an example for methodological pitfalls of the current approach of iodine status assessment. *Eur J Nutr*. 2016;55:1275-82.
17. Kahaly GJ and Dietlein M. Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid*. 2002;12:909-14.
18. Volzke H, Erlund I, Hubalewska-Dydejczyk A, Ittermann T, Peeters RP, Rayman M, Buchberger M, Siebert U, Thuesen BH, Zimmermann MB, Grunert S and Lazarus JH. How Do We Improve the Impact of Iodine Deficiency Disorders Prevention in Europe and Beyond? *Eur Thyroid J*. 2018;7:193-200.
19. Ittermann T, Albrecht D, Arohonka P, Bilek R, de Castro JJ, Dahl L, Filipsson Nystrom H, Gaberscek S, Garcia-Fuentes E, Gheorghiu ML, Hubalewska-Dydejczyk A, Hunziker S, Jukic T, Karanfilski B, Koskinen S, Kusic Z, Majstorov V, Makris KC, Markou KB, Meisinger C, Milevska Kostova N, Mullen KR, Nagy EV, Pirags V, Rojo-Martinez G, Samardzic M, Saranac L, Strele I, Thamm M, Top I, Trofimiuk-Muldner M, Unal B, Koskinen S, Vila L, Vitti P, Winter B, Woodside JV, Zaletel K, Zamrazil V, Zimmermann M, Erlund I and Volzke H. Standardized Map of Iodine Status in Europe. *Thyroid*. 2020;30:1346-1354.
20. Volzke H, Caron P, Dahl L, de Castro JJ, Erlund I, Gaberscek S, Gunnarsdottir I, Hubalewska-Dydejczyk A, Ittermann T, Ivanova L, Karanfilski B, Khattak RM, Kusic Z, Laurberg P, Lazarus JH, Markou KB, Moreno-Reyes R, Nagy EV, Peeters RP, Pirags V, Podoba J, Rayman MP, Rochau U, Siebert U, Smyth PP, Thuesen BH, Troen A, Vila L, Vitti P, Zamrazil V and Zimmermann MB. Ensuring Effective Prevention of Iodine Deficiency Disorders. *Thyroid*. 2016;26:189-96.
21. Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U and Meng W. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005;15:279-85.
22. Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, Cordova CM and Volzke H. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:261-7.
23. Burkhardt K, Ittermann T, Heier M, Kirchberger I, Volzke H, Wallaschofski H, Below H, Nauck M and Meisinger C. [TSH-reference range of adults: results from the population-based study KORA F4]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139:317-22.
24. Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, Franklyn JA and British Thyroid Association UKISG. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2011;377:2007-12.
25. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A and Group NW. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*. 2017;12:e0179387.

26. Volzke H, Schossow J, Schmidt CO, Jurgens C, Richter A, Werner A, Werner N, Radke D, Teumer A, Ittermann T, Schauer B, Henck V, Friedrich N, Hannemann A, Winter T, Nauck M, Dorr M, Bahls M, Felix SB, Stubbe B, Ewert R, Frost F, Lerch MM, Grabe HJ, Bulow R, Otto M, Hosten N, Rathmann W, Schminke U, Grossjohann R, Tost F, Homuth G, Volker U, Weiss S, Holtfreter S, Broker BM, Zimmermann K, Kaderali L, Winnefeld M, Kristof B, Berger K, Samietz S, Schwahn C, Holtfreter B, Biffar R, Kindler S, Wittfeld K, Hoffmann W and Kocher T. Cohort Profile Update: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Int J Epidemiol.* 2022.
27. Haug U and Schink T. German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: M. Sturkenboom and T. Schink, eds. *Databases for Pharmacoepidemiological Research* Cham, Switzerland: Springer; 2021: 119-124.
28. Thiagarajan A, Koenen N, Ittermann T, Volzke H and Haug U. Trends in the use of thyroid diagnostics and treatments between 2008 and 2019 in Germany. *Sci Rep.* 2024;14:26710.
29. World Health Organization. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers (Third edition). 2007.
30. Remer T, Hua Y, Esche J and Thamm M. The DONALD study as a longitudinal sensor of nutritional developments: iodine and salt intake over more than 30 years in German children. *Eur J Nutr.* 2022;61:2143-2151.
31. Khattak RM, Khattak MNK, Ittermann T and Volzke H. Factors affecting sustainable iodine deficiency elimination in Pakistan: A global perspective. *J Epidemiol.* 2017;27:249-257.
32. Andersson M, Hunziker S, Fingerhut R, Zimmermann MB and Herter-Aeberli I. Effectiveness of increased salt iodine concentration on iodine status: trend analysis of cross-sectional national studies in Switzerland. *Eur J Nutr.* 2019.
33. EUthyroid2. <https://euthyroid2.eu/>.
34. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G and Thiery J. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480-6.
35. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E and Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:765-9.
36. Volzke H, Schmidt CO, John U, Wallaschofski H, Dorr M and Nauck M. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance. *Horm Metab Res.* 2010;42:809-14.
37. Schübel J, Voigt K and Uebel T. Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).* 2023.
38. Hey I, Thamm M and Thamm R. Monitoring der Jodversorgung bei Kindern und Jugendlichen, Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2),. *Robert Koch-Institut.* 2019.
39. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Jr., Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376:815-825.

40. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, Gyedu M, Bakhsh A, Okosieme O, Muller I, Draman MS, Gregory JW, Dayan C, Lazarus JH, Rees DA and Ludgate M. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1583-1591.
41. Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, Below H and Volzke H. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016;14:39.
42. Mollehave LT, Linneberg A, Skaaby T, Knudsen N, Jorgensen T and Thuesen BH. Trends in treatments of thyroid disease following iodine fortification in Denmark: a nationwide register-based study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:763-770.
43. Rasmussen LB, Carle A, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P, Pedersen IB, Perrild H, Vejbjerg P and Ovesen L. Iodine intake before and after mandatory iodization in Denmark: results from the Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases (DanThyr) study. *Br J Nutr.* 2008;100:166-73.
44. Alaeddin N, Jongejan RMS, Stingl JC, de Rijke YB, Peeters RP, Breteler MMB and de Vries FM. Over- and Undertreatment With Levothyroxine. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120:711-718.
45. Calissendorff J. The dangerous trend of levothyroxine medicalization. *Trends Endocrinol Metab.* 2023;34:783-785.
46. Li H and Li J. Thyroid disorders in women. *Minerva Med.* 2015;106:109-14.
47. Robert Koch-Institut and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021:126-129.
48. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, Felix SB, Junger C, Lorbeer R, Meisinger C, Peters A, Volzke H, Weikert C, Wild P and Dorr M. Hypertension in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:809-815.
49. Dorr M, Riemer U, Christ M, Bauersachs J, Bosch R, Laufs U, Neumann A, Scherer M, Stork S and Wachter R. Hospitalizations for heart failure: still major differences between East and West Germany 30 years after reunification. *ESC Heart Fail.* 2021;8:2546-2555.
50. Lampert T, Muters S, Kuntz B, Dahm S and Nowossadeck E. 30 years after the fall of the Berlin Wall: Regional health differences in Germany. *J Health Monit.* 2019;4:2-23.
51. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, Fishman GI, Goldman S, Cooper DS, Mora S, Kudenchuk PJ, Hollenberg AN, McDonald CL and Ladenson PW. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation.* 2019;139:2892-2909.

## V Anlagen

Anlage 1:                      Zusätzliche Tabellen zu den Sekundärdatenanalysen mit der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD)

# Anlage 1: Zusätzliche Tabellen zu den Sekundärdatenanalysen mit der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD)

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tabelle A1_1: Charakteristika von Personen mit einem erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code .....</i>                                                                                                     | <i>2</i>  |
| <i>Tabelle A1_2: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — <b>beide Geschlechter</b> .....</i> | <i>3</i>  |
| <i>Tabelle A1_3: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — <b>Frauen</b> .....</i>             | <i>4</i>  |
| <i>Tabelle A1_4: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — <b>Männer</b> .....</i>             | <i>5</i>  |
| <i>Tabelle A1_5: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020 — <b>Frauen</b> .....</i>                                                                          | <i>6</i>  |
| <i>Tabelle A1_6: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020 — <b>Männer</b> .....</i>                                                                          | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle A1_7: Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 — <b>Frauen</b> .....</i>                                                                               | <i>10</i> |
| <i>Tabelle A1_8: Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 — <b>Männer</b> .....</i>                                                                               | <i>13</i> |

Tabelle A1\_1: Charakteristika von Personen mit einem erstmaligen schilddrüsenbezogenen Code

| Merkmal                                        | Total          |
|------------------------------------------------|----------------|
| Gesamtzahl der inzidenten Schilddrüsenfälle, n | 3336267        |
| Weibliches Geschlecht, n (%)                   | 1580725 (47,4) |
| Alter (in Jahren)                              |                |
| Mittelwert                                     | 45,5           |
| Standardabweichung                             | 18,2           |
| 1. Quartil                                     | 31             |
| Median                                         | 45             |
| 3. Quartil                                     | 58             |
| Altersgruppen (in Jahren), n (%)               |                |
| 15–19                                          | 269717 (8,1)   |
| 20–39                                          | 1068004 (32,0) |
| 40–59                                          | 1218879 (36,5) |
| 60–79                                          | 675585 (20,2)  |
| ≥ 80                                           | 104082 (3,1)   |
| Jahr des Kohorteneintritt, n (%)               |                |
| 2010                                           | 442692 (13,3)  |
| 2011                                           | 401182 (12,0)  |
| 2012                                           | 407290 (12,2)  |
| 2013                                           | 388050 (11,6)  |
| 2014                                           | 365255 (10,9)  |
| 2015                                           | 373453 (11,2)  |
| 2016                                           | 348194 (10,4)  |
| 2017                                           | 324764 (9,7)   |
| 2018                                           | 285387 (8,6)   |
| Nachbeobachtungszeitraum in Jahren             |                |
| Mittelwert                                     | 6,4            |
| Standardabweichung                             | 2,6            |
| 1. Quartil                                     | 4,2            |
| Median                                         | 6,3            |
| 3. Quartil                                     | 8,6            |

Das Alter entspricht demjenigen zum Zeitpunkt des ersten erfassten schilddrüsenbezogenen Codes.

Tabelle A1\_2: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — **beide Geschlechter**

|                                                                                                                                                                               | Altersgruppe (in Jahren) |                      |                      |                      |                      |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                               | Gesamt                   | 15–19                | 20–39                | 40–59                | 60–79                | ≥ 80                |
| Gesamtzahl, N                                                                                                                                                                 | 3336267                  | 269717               | 1068004              | 1218879              | 675585               | 104082              |
| <b>Gruppe 1: Nur diagnostische Codes niemals Behandlung oder Diagnose, n (%)</b>                                                                                              | <b>2615319 (78,4)</b>    | <b>219900 (81,5)</b> | <b>839598 (78,6)</b> | <b>953433 (78,2)</b> | <b>519614 (76,9)</b> | <b>82774 (79,5)</b> |
| Nur TSH und/oder fT3/4 und keine weiteren diagnostischen Codes, n (%)                                                                                                         | 2060135 (61,7)           | 173232 (64,2)        | 661185 (61,9)        | 752504 (61,7)        | 404679 (59,9)        | 68535 (65,8)        |
| Jemals Ultraschall, n (%)                                                                                                                                                     | 318890 (9,6)             | 26426 (9,8)          | 104574 (9,8)         | 123545 (10,1)        | 58736 (8,7)          | 5609 (5,4)          |
| <b>Gruppe 2: Jegliche stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                                                                                         | <b>349082 (10,5)</b>     | <b>22638 (8,4)</b>   | <b>124006 (11,6)</b> | <b>122495 (10,0)</b> | <b>70232 (10,4)</b>  | <b>9711 (9,3)</b>   |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie, n (%)                                                                                                                            | 25981 (0,8)              | 390 (0,1)            | 5536 (0,5)           | 13703 (1,1)          | 6162 (0,9)           | 190 (0,2)           |
| Andere Operationen an der Schilddrüse, n (%)                                                                                                                                  | 69 (0,0)                 | 0 (0,0)              | 5 (0,0)              | 28 (0,0)             | 34 (0,0)             | 2 (0,0)             |
| Radiojodtherapie, n (%)                                                                                                                                                       | 10052 (0,3)              | 106 (0,0)            | 1336 (0,1)           | 4040 (0,3)           | 4191 (0,6)           | 379 (0,4)           |
| Jegliche medikamentöse Behandlung, n (%)                                                                                                                                      | 345726 (10,4)            | 22608 (8,4)          | 123628 (11,6)        | 121096 (9,9)         | 68828 (10,2)         | 9566 (9,2)          |
| Ausgewählte Medikamente oder Medikamentengruppen                                                                                                                              |                          |                      |                      |                      |                      |                     |
| Schilddrüsenhormone (ATC H03AA), n (%)                                                                                                                                        | 307949 (9,2)             | 20736 (7,7)          | 117030 (11,0)        | 108345 (8,9)         | 55034 (8,1)          | 6804 (6,5)          |
| Levothyroxin-Natrium (ATC H03AA01), n (%)                                                                                                                                     | 281429 (8,4)             | 19109 (7,1)          | 108962 (10,2)        | 96183 (7,9)          | 50613 (7,5)          | 6562 (6,3)          |
| Levothyroxin-Natrium und Jodverbindungen (ATC H03AA51), n (%)                                                                                                                 | 46884 (1,4)              | 3083 (1,1)           | 16267 (1,5)          | 19900 (1,6)          | 7215 (1,1)           | 419 (0,4)           |
| Thyreostatika (ATC H03B), n (%)                                                                                                                                               | 39428 (1,2)              | 745 (0,3)            | 6405 (0,6)           | 13607 (1,1)          | 15736 (2,3)          | 2935 (2,8)          |
| Schwefelhaltige Imidazolderivate (ATC H03BB), n (%)                                                                                                                           | 30918 (0,9)              | 703 (0,3)            | 5893 (0,6)           | 10977 (0,9)          | 10942 (1,6)          | 2403 (2,3)          |
| Jodtherapie (ATC H03CA), n (%)                                                                                                                                                | 15322 (0,5)              | 2159 (0,8)           | 4924 (0,5)           | 5905 (0,5)           | 2212 (0,3)           | 122 (0,1)           |
| <b>Gruppe 3: Stationäre Diagnose (Hauptentlassungsdiagnose oder Zusatzdiagnose) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                       | <b>30745 (0,9)</b>       | <b>752 (0,3)</b>     | <b>3235 (0,3)</b>    | <b>8337 (0,7)</b>    | <b>14321 (2,1)</b>   | <b>4100 (3,9)</b>   |
| Mindestens eine Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                               | 675 (0,0)                | 36 (0,0)             | 155 (0,0)            | 275 (0,0)            | 174 (0,0)            | 35 (0,0)            |
| Nur nicht als Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                                 | 30070 (0,9)              | 716 (0,3)            | 3080 (0,3)           | 8062 (0,7)           | 14147 (2,1)          | 4065 (3,9)          |
| <b>Gruppe 4: Nur ambulante Diagnose und/oder andere stationäre Diagnose (nicht in Gruppe 3 enthalten) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b> | <b>341121 (10,2)</b>     | <b>26427 (9,8)</b>   | <b>101165 (9,5)</b>  | <b>134614 (11,0)</b> | <b>71418 (10,6)</b>  | <b>7497 (7,2)</b>   |

Die Gruppen 1–4 schließen sich gegenseitig aus und summieren sich zu 100 %. Das Alter entspricht demjenigen zum Zeitpunkt des ersten erfassten schilddrüsenbezogenen Codes. Für die Prozentangaben ist der Nenner immer N, die Gesamtzahl der neu aufgetretenen Schilddrüsenfälle.

Tabelle A1\_3: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — **Frauen**

|                                                                                                                                                                               | Altersgruppe (in Jahren) |                      |                      |                      |                      |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                               | Gesamt                   | 15–19                | 20–39                | 40–59                | 60–79                | ≥ 80                |
| Gesamtzahl, N                                                                                                                                                                 | 1580725                  | 163517               | 546619               | 535305               | 280755               | 54529               |
| <b>Gruppe 1: Nur diagnostische Codes niemals Behandlung oder Diagnose, n (%)</b>                                                                                              | <b>1127810 (71,3)</b>    | <b>126843 (77,6)</b> | <b>383271 (70,1)</b> | <b>376487 (70,3)</b> | <b>199591 (71,1)</b> | <b>41618 (76,3)</b> |
| Nur TSH und/oder fT3/4 und keine weiteren diagnostischen Codes, n (%)                                                                                                         | 856471 (54,2)            | 96360 (58,9)         | 284575 (52,1)        | 287008 (53,6)        | 153614 (54,7)        | 34914 (64,0)        |
| Jemals Ultraschall, n (%)                                                                                                                                                     | 148435 (9,4)             | 17000 (10,4)         | 53377 (9,8)          | 52463 (9,8)          | 23125 (8,2)          | 2470 (4,5)          |
| <b>Gruppe 2: Jegliche stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                                                                                         | <b>241431 (15,3)</b>     | <b>17547 (10,7)</b>  | <b>98631 (18,0)</b>  | <b>80311 (15,0)</b>  | <b>38797 (13,8)</b>  | <b>6145 (11,3)</b>  |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie, n (%)                                                                                                                            | 15896 (1,0)              | 310 (0,2)            | 3960 (0,7)           | 8269 (1,5)           | 3239 (1,2)           | 118 (0,2)           |
| Andere Operationen an der Schilddrüse, n (%)                                                                                                                                  | 28 (0,0)                 | 0 (0,0)              | 3 (0,0)              | 12 (0,0)             | 13 (0,0)             | 0 (0,0)             |
| Radiojodtherapie, n (%)                                                                                                                                                       | 5925 (0,4)               | 78 (0,0)             | 924 (0,2)            | 2427 (0,5)           | 2264 (0,8)           | 232 (0,4)           |
| Jegliche medikamentöse Behandlung, n (%)                                                                                                                                      | 239676 (15,2)            | 17524 (10,7)         | 98402 (18,0)         | 79601 (14,9)         | 38087 (13,6)         | 6062 (11,1)         |
| Ausgewählte Medikamente oder Medikamentengruppen                                                                                                                              |                          |                      |                      |                      |                      |                     |
| Schilddrüsenhormone (ATC H03AA), n (%)                                                                                                                                        | 219553 (13,9)            | 16202 (9,9)          | 93859 (17,2)         | 72848 (13,6)         | 32196 (11,5)         | 4448 (8,2)          |
| Levothyroxin-Natrium (ATC H03AA01), n (%)                                                                                                                                     | 203236 (12,9)            | 15036 (9,2)          | 88390 (16,2)         | 65611 (12,3)         | 29888 (10,6)         | 4311 (7,9)          |
| Levothyroxin-Natrium und Jodverbindungen (ATC H03AA51), n (%)                                                                                                                 | 31404 (2,0)              | 2326 (1,4)           | 12203 (2,2)          | 12657 (2,4)          | 3962 (1,4)           | 256 (0,5)           |
| Thyreostatika (ATC H03B), n (%)                                                                                                                                               | 21856 (1,4)              | 591 (0,4)            | 4792 (0,9)           | 7750 (1,4)           | 6986 (2,5)           | 1737 (3,2)          |
| Schwefelhaltige Imidazolderivate (ATC H03BB), n (%)                                                                                                                           | 18875 (1,2)              | 566 (0,3)            | 4427 (0,8)           | 6806 (1,3)           | 5542 (2,0)           | 1534 (2,8)          |
| Jodtherapie (ATC H03CA), n (%)                                                                                                                                                | 9772 (0,6)               | 1533 (0,9)           | 3542 (0,6)           | 3431 (0,6)           | 1191 (0,4)           | 75 (0,1)            |
| <b>Gruppe 3: Stationäre Diagnose (Hauptentlassungsdiagnose oder Zusatzdiagnose) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                       | <b>14933 (0,9)</b>       | <b>515 (0,3)</b>     | <b>1927 (0,4)</b>    | <b>3721 (0,7)</b>    | <b>6348 (2,3)</b>    | <b>2422 (4,4)</b>   |
| Mindestens eine Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                               | 387 (0,0)                | 26 (0,0)             | 101 (0,0)            | 157 (0,0)            | 84 (0,0)             | 19 (0,0)            |
| Nur nicht als Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                                 | 14546 (0,9)              | 489 (0,3)            | 1826 (0,3)           | 3564 (0,7)           | 6264 (2,2)           | 2403 (4,4)          |
| <b>Gruppe 4: Nur ambulante Diagnose und/oder andere stationäre Diagnose (nicht in Gruppe 3 enthalten) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b> | <b>196551 (12,4)</b>     | <b>18612 (11,4)</b>  | <b>62790 (11,5)</b>  | <b>74786 (14,0)</b>  | <b>36019 (12,8)</b>  | <b>4344 (8,0)</b>   |

Die Gruppen 1–4 schließen sich gegenseitig aus und summieren sich zu 100 %. Das Alter entspricht demjenigen zum Zeitpunkt des ersten erfassten schilddrüsenbezogenen Codes.

Für die Prozentangaben ist der Nenner immer N, die Gesamtzahl der neu aufgetretenen Schilddrüsenfälle.

Tabelle A1\_4: Klassifikation von Personen mit einem schilddrüsenbezogenen Code in verschiedene Gruppen basierend auf abgerechnete Codes im Nachbeobachtungszeitraum — **Männer**

|                                                                                                                                                                               | Altersgruppe (in Jahren) |                     |                      |                      |                      |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                               | Gesamt                   | 15–19               | 20–39                | 40–59                | 60–79                | ≥ 80                |
| Gesamtzahl, N                                                                                                                                                                 | 1755542                  | 106200              | 521385               | 683574               | 394830               | 49553               |
| <b>Gruppe 1: Nur diagnostische Codes niemals Behandlung oder Diagnose, n (%)</b>                                                                                              | <b>1487509 (84,7)</b>    | <b>93057 (87,6)</b> | <b>456327 (87,5)</b> | <b>576946 (84,4)</b> | <b>320023 (81,1)</b> | <b>41156 (83,1)</b> |
| Nur TSH und/oder fT3/4 und keine weiteren diagnostischen Codes, n (%)                                                                                                         | 1203664 (68,6)           | 76872 (72,4)        | 376610 (72,2)        | 465496 (68,1)        | 251065 (63,6)        | 33621 (67,8)        |
| Jemals Ultraschall, n (%)                                                                                                                                                     | 170455 (9,7)             | 9426 (8,9)          | 51197 (9,8)          | 71082 (10,4)         | 35611 (9,0)          | 3139 (6,3)          |
| <b>Gruppe 2: Jegliche stationäre und/oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                                                                                         | <b>107651 (6,1)</b>      | <b>5091 (4,8)</b>   | <b>25375 (4,9)</b>   | <b>42184 (6,2)</b>   | <b>31435 (8,0)</b>   | <b>3566 (7,2)</b>   |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie, n (%)                                                                                                                            | 10085 (0,6)              | 80 (0,1)            | 1576 (0,3)           | 5434 (0,8)           | 2923 (0,7)           | 72 (0,1)            |
| Andere Operationen an der Schilddrüse, n (%)                                                                                                                                  | 41 (0,0)                 | 0 (0,0)             | 2 (0,0)              | 16 (0,0)             | 21 (0,0)             | 2 (0,0)             |
| Radiojodtherapie, n (%)                                                                                                                                                       | 4127 (0,2)               | 28 (0,0)            | 412 (0,1)            | 1613 (0,2)           | 1927 (0,5)           | 147 (0,3)           |
| Jegliche medikamentöse Behandlung, n (%)                                                                                                                                      | 106050 (6,0)             | 5084 (4,8)          | 25226 (4,8)          | 41495 (6,1)          | 30741 (7,8)          | 3504 (7,1)          |
| Ausgewählte Medikamente oder Medikamentengruppen                                                                                                                              |                          |                     |                      |                      |                      |                     |
| Schilddrüsenhormone (ATC H03AA), n (%)                                                                                                                                        | 88396 (5,0)              | 4534 (4,3)          | 23171 (4,4)          | 35497 (5,2)          | 22838 (5,8)          | 2356 (4,8)          |
| Levothyroxin-Natrium (ATC H03AA01), n (%)                                                                                                                                     | 78193 (4,5)              | 4073 (3,8)          | 20572 (3,9)          | 30572 (4,5)          | 20725 (5,2)          | 2251 (4,5)          |
| Levothyroxin-Natrium und Jodverbindungen (ATC H03AA51), n (%)                                                                                                                 | 15480 (0,9)              | 757 (0,7)           | 4064 (0,8)           | 7243 (1,1)           | 3253 (0,8)           | 163 (0,3)           |
| Thyreostatika (ATC H03B), n (%)                                                                                                                                               | 17572 (1,0)              | 154 (0,1)           | 1613 (0,3)           | 5857 (0,9)           | 8750 (2,2)           | 1198 (2,4)          |
| Schwefelhaltige Imidazolderivate (ATC H03BB), n (%)                                                                                                                           | 12043 (0,7)              | 137 (0,1)           | 1466 (0,3)           | 4171 (0,6)           | 5400 (1,4)           | 869 (1,8)           |
| Jodtherapie (ATC H03CA), n (%)                                                                                                                                                | 5550 (0,3)               | 626 (0,6)           | 1382 (0,3)           | 2474 (0,4)           | 1021 (0,3)           | 47 (0,1)            |
| <b>Gruppe 3: Stationäre Diagnose (Hauptentlassungsdiagnose oder Zusatzdiagnose) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b>                       | <b>15812 (0,9)</b>       | <b>237 (0,2)</b>    | <b>1308 (0,3)</b>    | <b>4616 (0,7)</b>    | <b>7973 (2,0)</b>    | <b>1678 (3,4)</b>   |
| Mindestens eine Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                               | 288 (0,0)                | 10 (0,0)            | 54 (0,0)             | 118 (0,0)            | 90 (0,0)             | 16 (0,0)            |
| Nur nicht als Hauptentlassungsdiagnose, n (%)                                                                                                                                 | 15524 (0,9)              | 227 (0,2)           | 1254 (0,2)           | 4498 (0,7)           | 7883 (2,0)           | 1662 (3,4)          |
| <b>Gruppe 4: Nur ambulante Diagnose und/oder andere stationäre Diagnose (nicht in Gruppe 3 enthalten) und niemals stationäre oder ambulante Schilddrüsenbehandlung, n (%)</b> | <b>144570 (8,2)</b>      | <b>7815 (7,4)</b>   | <b>38375 (7,4)</b>   | <b>59828 (8,8)</b>   | <b>35399 (9,0)</b>   | <b>3153 (6,4)</b>   |

Die Gruppen 1–4 schließen sich gegenseitig aus und summieren sich zu 100 %. Das Alter entspricht demjenigen zum Zeitpunkt des ersten erfassten schilddrüsenbezogenen Codes. Für die Prozentangaben ist der Nenner immer N, die Gesamtzahl der neu aufgetretenen Schilddrüsenfälle.

Tabelle A1\_5: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuerordnung zwischen 2010 und 2020 — Frauen

|                                                                                                                              | Altersgruppe (in Jahren) |              |               |               |               |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
|                                                                                                                              | Gesamt                   | 15–19        | 20–39         | 40–59         | 60–79         | ≥ 80         |
| Gesamtzahl, N                                                                                                                | 776943                   | 27118        | 264735        | 284504        | 168459        | 32127        |
| <b>Kombination von Levothyroxin und Kaliumjodid (H03AA51), n (%)</b>                                                         | 95583 (12,3)             | 3239 (11,9)  | 25372 (9,6)   | 44394 (15,6)  | 20994 (12,5)  | 1584 (4,9)   |
| <b>Fachgebiet der bzw. des Levothyroxin-Verordnenden, n (%)</b>                                                              |                          |              |               |               |               |              |
| Hausarzt                                                                                                                     | 599928 (77,2)            | 20903 (77,1) | 165471 (62,5) | 238003 (83,7) | 146356 (86,9) | 29195 (90,9) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                                  | 14193 (1,8)              | 370 (1,4)    | 3847 (1,5)    | 5574 (2,0)    | 3851 (2,3)    | 551 (1,7)    |
| Endokrinologe                                                                                                                | 9822 (1,3)               | 243 (0,9)    | 4150 (1,6)    | 3837 (1,3)    | 1520 (0,9)    | 72 (0,2)     |
| Gynäkologe                                                                                                                   | 79490 (10,2)             | 1164 (4,3)   | 69262 (26,2)  | 8560 (3,0)    | 472 (0,3)     | 32 (0,1)     |
| Kinderarzt                                                                                                                   | 2523 (0,3)               | 2184 (8,1)   | 203 (0,1)     | 102 (0,0)     | 31 (0,0)      | 3 (0,0)      |
| Andere Fachrichtung                                                                                                          | 48924 (6,3)              | 1359 (5,0)   | 15189 (5,7)   | 20197 (7,1)   | 10914 (6,5)   | 1265 (3,9)   |
| Unbekannt/fehlend                                                                                                            | 11903 (1,5)              | 413 (1,5)    | 4243 (1,6)    | 4382 (1,5)    | 2467 (1,5)    | 398 (1,2)    |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                        | 10160 (1,3)              | 482 (1,8)    | 2370 (0,9)    | 3849 (1,4)    | 2848 (1,7)    | 611 (1,9)    |
| <b>Vorherige Diagnostik, n (%)</b>                                                                                           |                          |              |               |               |               |              |
| TSH (zwischen 90 Tagen vor bis 7 Tage nach Neuerordnung)                                                                     | 669638 (86,2)            | 24781 (91,4) | 239655 (90,5) | 245630 (86,3) | 138662 (82,3) | 20910 (65,1) |
| TSH (zwischen 90 Tagen vor bis 7 Tage nach Neuerordnung)<br>ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt                            | 577893 (74,4)            | 23121 (85,3) | 221199 (83,6) | 208160 (73,2) | 110114 (65,4) | 15299 (47,6) |
| Ultraschall (zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der<br>Neuerordnung)                                                          | 345375 (44,5)            | 11908 (43,9) | 99340 (37,5)  | 149393 (52,5) | 78434 (46,6)  | 6300 (19,6)  |
| Irgendeine der oben genannte                                                                                                 | 686491 (88,4)            | 25215 (93,0) | 243120 (91,8) | 253478 (89,1) | 143400 (85,1) | 21278 (66,2) |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis<br/>zum Tag vor der Neuerordnung, n (%)</b>               |                          |              |               |               |               |              |
| Hausarzt                                                                                                                     | 679899 (87,5)            | 23055 (85,0) | 209128 (79,0) | 259735 (91,3) | 157672 (93,6) | 30309 (94,3) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                                  | 54154 (7,0)              | 933 (3,4)    | 12134 (4,6)   | 21620 (7,6)   | 17065 (10,1)  | 2402 (7,5)   |
| Endokrinologe                                                                                                                | 17400 (2,2)              | 425 (1,6)    | 6127 (2,3)    | 7211 (2,5)    | 3416 (2,0)    | 221 (0,7)    |
| Gynäkologe                                                                                                                   | 322618 (41,5)            | 13753 (50,7) | 170207 (64,3) | 98791 (34,7)  | 37210 (22,1)  | 2657 (8,3)   |
| Kinderarzt                                                                                                                   | 5729 (0,7)               | 3965 (14,6)  | 1008 (0,4)    | 631 (0,2)     | 97 (0,1)      | 28 (0,1)     |
| Andere Fachrichtung                                                                                                          | 413119 (53,2)            | 11963 (44,1) | 112487 (42,5) | 159312 (56,0) | 109776 (65,2) | 19581 (60,9) |
| Unbekannt                                                                                                                    | 154067 (19,8)            | 5887 (21,7)  | 48257 (18,2)  | 57073 (20,1)  | 36026 (21,4)  | 6824 (21,2)  |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                        | 571956 (73,6)            | 20662 (76,2) | 192132 (72,6) | 209027 (73,5) | 127873 (75,9) | 22262 (69,3) |
| Kein Kontakt                                                                                                                 | 17142 (2,2)              | 418 (1,5)    | 4875 (1,8)    | 7032 (2,5)    | 3989 (2,4)    | 828 (2,6)    |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder<br>Radiologie                                                          | 626311 (80,6)            | 21944 (80,9) | 223312 (84,4) | 231399 (81,3) | 130486 (77,5) | 19170 (59,7) |
| <b>Vorherige Schilddrüsenbehandlung (vom Beginn des 3-jährigen<br/>Baseline-Periode bis zum Tag der Neuerordnung), n (%)</b> |                          |              |               |               |               |              |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie                                                                                  | 54537 (7,0)              | 349 (1,3)    | 8162 (3,1)    | 27071 (9,5)   | 17887 (10,6)  | 1068 (3,3)   |
| Radiojodtherapie                                                                                                             | 14626 (1,9)              | 63 (0,2)     | 1654 (0,6)    | 5612 (2,0)    | 6110 (3,6)    | 1187 (3,7)   |

|                                                                                                    | Altersgruppe (in Jahren) |              |               |               |               |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
|                                                                                                    | Gesamt                   | 15–19        | 20–39         | 40–59         | 60–79         | ≥ 80         |
| Andere Schilddrüsenhormone (ATC H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53)                       | 9256 (1,2)               | 40 (0,1)     | 1071 (0,4)    | 3260 (1,1)    | 3704 (2,2)    | 1181 (3,7)   |
| Thyreostatika (ATC H03B)                                                                           | 28529 (3,7)              | 347 (1,3)    | 5383 (2,0)    | 11228 (3,9)   | 9496 (5,6)    | 2075 (6,5)   |
| Jodtherapie (ATC H03CA)                                                                            | 13845 (1,8)              | 1163 (4,3)   | 3347 (1,3)    | 5488 (1,9)    | 3487 (2,1)    | 360 (1,1)    |
| <b>Schilddrüsenbezogene Diagnosen (im selben oder vorherigen Quartal der Neuverordnung), n (%)</b> |                          |              |               |               |               |              |
| Jodmangelbedingte Störung (E00, E01)                                                               | 44877 (5,8)              | 1054 (3,9)   | 10512 (4,0)   | 20191 (7,1)   | 11912 (7,1)   | 1208 (3,8)   |
| Hypothyreose (E02, E03)                                                                            | 358723 (46,2)            | 16213 (59,8) | 135333 (51,1) | 118989 (41,8) | 70441 (41,8)  | 17747 (55,2) |
| Struma (E04)                                                                                       | 240720 (31,0)            | 3984 (14,7)  | 45302 (17,1)  | 113138 (39,8) | 70848 (42,1)  | 7448 (23,2)  |
| Schilddrüsenknoten (E01.1, E04.1, E04.2, E05.1, E05.2)                                             | 155441 (20,0)            | 1409 (5,2)   | 24092 (9,1)   | 75073 (26,4)  | 50077 (29,7)  | 4790 (14,9)  |
| Hyperthyreose (E05)                                                                                | 62610 (8,1)              | 969 (3,6)    | 12987 (4,9)   | 24834 (8,7)   | 20102 (11,9)  | 3718 (11,6)  |
| Schilddrüsenentzündung (E06)                                                                       | 144658 (18,6)            | 5508 (20,3)  | 47709 (18,0)  | 63731 (22,4)  | 25634 (15,2)  | 2076 (6,5)   |
| Bösartiger Schilddrüsenkrebs (C73)                                                                 | 6120 (0,8)               | 78 (0,3)     | 1208 (0,5)    | 2893 (1,0)    | 1744 (1,0)    | 197 (0,6)    |
| Gutartiger Schilddrüsenkrebs (D34)                                                                 | 14224 (1,8)              | 95 (0,4)     | 1791 (0,7)    | 6665 (2,3)    | 5082 (3,0)    | 591 (1,8)    |
| Sonstiger Schilddrüsenkrebs (D09.3, D44.0/8)                                                       | 4564 (0,6)               | 52 (0,2)     | 739 (0,3)     | 2278 (0,8)    | 1381 (0,8)    | 114 (0,4)    |
| Andere Schilddrüsenenerkrankungen (E07, E35.0, E89.0, O90.5, T38.1, T38.2)                         | 88638 (11,4)             | 2334 (8,6)   | 27448 (10,4)  | 35399 (12,4)  | 20779 (12,3)  | 2678 (8,3)   |
| Andere Schilddrüsenenerkrankungen – Kinder (R94.6, P72.0, P72.1/2)                                 | 653 (0,1)                | 50 (0,2)     | 204 (0,1)     | 266 (0,1)     | 113 (0,1)     | 20 (0,1)     |
| Mehrere der oben genannten                                                                         | 303796 (39,1)            | 6991 (25,8)  | 73187 (27,6)  | 134381 (47,2) | 79750 (47,3)  | 9487 (29,5)  |
| Irgendeine der oben genannten                                                                      | 634200 (81,6)            | 22445 (82,8) | 200800 (75,8) | 243683 (85,7) | 142176 (84,4) | 25096 (78,1) |
| <b>Andere ausgewählte Diagnosen, n (%)</b>                                                         |                          |              |               |               |               |              |
| Adipositas (E66)                                                                                   | 102220 (13,2)            | 2267 (8,4)   | 27219 (10,3)  | 40205 (14,1)  | 28467 (16,9)  | 4062 (12,6)  |
| Essstörungen (F50)                                                                                 | 8596 (1,1)               | 836 (3,1)    | 4289 (1,6)    | 2797 (1,0)    | 564 (0,3)     | 110 (0,3)    |
| Depression oder andere affektive Störungen (F32, F33, F34, F38, F39)                               | 158447 (20,4)            | 2614 (9,6)   | 37457 (14,1)  | 67093 (23,6)  | 41858 (24,8)  | 9425 (29,3)  |
| Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)                                                       | 347183 (44,7)            | 8546 (31,5)  | 104838 (39,6) | 135935 (47,8) | 79779 (47,4)  | 18085 (56,3) |
| <b>Krankenhausaufenthalt zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung, n (%)</b>            | 135720 (17,5)            | 2198 (8,1)   | 23756 (9,0)   | 51184 (18,0)  | 44305 (26,3)  | 14277 (44,4) |

Eine Levothyroxin-Neuverordnung wurde als die erste Levothyroxin-Verordnung nach einer mindestens dreijährigen Baseline-Periode definiert. Das Alter bezieht sich auf dasjenige zum Zeitpunkt des Neugebrauchs. Für die Prozentangaben ist der Nenner stets N, die Gesamtzahl der Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung.

Tabelle A1\_6: Charakteristika von Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung zwischen 2010 und 2020 — Männer

|                                                                                                                           | Altersgruppe (in Jahren) |             |              |              |              |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                                                                           | Gesamt                   | 15–19       | 20–39        | 40–59        | 60–79        | ≥ 80         |
| Gesamtzahl, N                                                                                                             | 236357                   | 9118        | 46345        | 84301        | 80646        | 15947        |
| <b>Kombination von Levothyroxin und Kaliumjodid (H03AA51), n (%)</b>                                                      | 34641 (14,7)             | 1300 (14,3) | 6314 (13,6)  | 15623 (18,5) | 10589 (13,1) | 815 (5,1)    |
| <b>Fachgebiet der bzw. des Levothyroxin-Verordnenden, n (%)</b>                                                           |                          |             |              |              |              |              |
| Hausarzt                                                                                                                  | 203318 (86,0)            | 7247 (79,5) | 40803 (88,0) | 72694 (86,2) | 68552 (85,0) | 14022 (87,9) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                               | 5046 (2,1)               | 139 (1,5)   | 817 (1,8)    | 1706 (2,0)   | 2041 (2,5)   | 343 (2,2)    |
| Endokrinologe                                                                                                             | 2293 (1,0)               | 90 (1,0)    | 536 (1,2)    | 944 (1,1)    | 676 (0,8)    | 47 (0,3)     |
| Gynäkologe                                                                                                                | 183 (0,1)                | 3 (0,0)     | 104 (0,2)    | 58 (0,1)     | 15 (0,0)     | 3 (0,0)      |
| Kinderarzt                                                                                                                | 1024 (0,4)               | 924 (10,1)  | 54 (0,1)     | 34 (0,0)     | 11 (0,0)     | 1 (0,0)      |
| Andere Fachrichtung                                                                                                       | 16102 (6,8)              | 458 (5,0)   | 2756 (5,9)   | 6034 (7,2)   | 5974 (7,4)   | 880 (5,5)    |
| Unbekannt/fehlend                                                                                                         | 4565 (1,9)               | 197 (2,2)   | 785 (1,7)    | 1643 (1,9)   | 1700 (2,1)   | 240 (1,5)    |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                     | 3826 (1,6)               | 60 (0,7)    | 490 (1,1)    | 1188 (1,4)   | 1677 (2,1)   | 411 (2,6)    |
| <b>Vorherige Diagnostik, n (%)</b>                                                                                        |                          |             |              |              |              |              |
| TSH (zwischen 90 Tagen vor bis 7 Tage nach Neuverordnung)                                                                 | 187841 (79,5)            | 8237 (90,3) | 40071 (86,5) | 68443 (81,2) | 61175 (75,9) | 9915 (62,2)  |
| TSH (zwischen 90 Tagen vor bis 7 Tage nach Neuverordnung)<br>ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt                        | 148871 (63,0)            | 7715 (84,6) | 35956 (77,6) | 54276 (64,4) | 44147 (54,7) | 6777 (42,5)  |
| Ultraschall (zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung)                                                         | 98822 (41,8)             | 3812 (41,8) | 20368 (43,9) | 40984 (48,6) | 30988 (38,4) | 2670 (16,7)  |
| Irgendeine der oben genannte                                                                                              | 193735 (82,0)            | 8368 (91,8) | 41017 (88,5) | 71103 (84,3) | 63178 (78,3) | 10069 (63,1) |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag vor der Neuverordnung, n (%)</b>               |                          |             |              |              |              |              |
| Hausarzt                                                                                                                  | 216876 (91,8)            | 7768 (85,2) | 42305 (91,3) | 77165 (91,5) | 74690 (92,6) | 14948 (93,7) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                               | 19685 (8,3)              | 340 (3,7)   | 2406 (5,2)   | 6633 (7,9)   | 8786 (10,9)  | 1520 (9,5)   |
| Endokrinologe                                                                                                             | 4534 (1,9)               | 145 (1,6)   | 916 (2,0)    | 1818 (2,2)   | 1535 (1,9)   | 120 (0,8)    |
| Gynäkologe                                                                                                                | 1009 (0,4)               | 16 (0,2)    | 496 (1,1)    | 326 (0,4)    | 130 (0,2)    | 41 (0,3)     |
| Kinderarzt                                                                                                                | 1846 (0,8)               | 1534 (16,8) | 153 (0,3)    | 100 (0,1)    | 45 (0,1)     | 14 (0,1)     |
| Andere Fachrichtung                                                                                                       | 139201 (58,9)            | 3896 (42,7) | 20781 (44,8) | 47352 (56,2) | 55739 (69,1) | 11433 (71,7) |
| Unbekannt                                                                                                                 | 50237 (21,3)             | 1976 (21,7) | 10045 (21,7) | 16694 (19,8) | 17757 (22,0) | 3765 (23,6)  |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                     | 156097 (66,0)            | 5181 (56,8) | 25672 (55,4) | 53346 (63,3) | 59763 (74,1) | 12135 (76,1) |
| Kein Kontakt                                                                                                              | 8477 (3,6)               | 221 (2,4)   | 2053 (4,4)   | 3352 (4,0)   | 2478 (3,1)   | 373 (2,3)    |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder Radiologie                                                          | 172972 (73,2)            | 6862 (75,3) | 34059 (73,5) | 62974 (74,7) | 58963 (73,1) | 10114 (63,4) |
| <b>Vorherige Schilddrüsenbehandlung (vom Beginn des 3-jährigen Baseline-Periode bis zum Tag der Neuverordnung), n (%)</b> |                          |             |              |              |              |              |
| Totale, partielle oder Hemi-Thyreoidektomie                                                                               | 22107 (9,4)              | 81 (0,9)    | 2055 (4,4)   | 10414 (12,4) | 9113 (11,3)  | 444 (2,8)    |
| Radiojodtherapie                                                                                                          | 5420 (2,3)               | 20 (0,2)    | 441 (1,0)    | 1771 (2,1)   | 2799 (3,5)   | 389 (2,4)    |

|                                                                                                    | Altersgruppe (in Jahren) |             |              |              |              |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                                                    | Gesamt                   | 15–19       | 20–39        | 40–59        | 60–79        | ≥ 80         |
| Andere Schilddrüsenhormone (ATC H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53)                       | 1545 (0,7)               | 13 (0,1)    | 150 (0,3)    | 496 (0,6)    | 692 (0,9)    | 194 (1,2)    |
| Thyreostatika (ATC H03B)                                                                           | 10273 (4,3)              | 78 (0,9)    | 920 (2,0)    | 3450 (4,1)   | 4989 (6,2)   | 836 (5,2)    |
| Jodtherapie (ATC H03CA)                                                                            | 3762 (1,6)               | 511 (5,6)   | 647 (1,4)    | 1297 (1,5)   | 1176 (1,5)   | 131 (0,8)    |
| <b>Schilddrüsenbezogene Diagnosen (im selben oder vorherigen Quartal der Neuverordnung), n (%)</b> |                          |             |              |              |              |              |
| Jodmangelbedingte Störung (E00, E01)                                                               | 13451 (5,7)              | 351 (3,8)   | 2086 (4,5)   | 5813 (6,9)   | 4754 (5,9)   | 447 (2,8)    |
| Hypothyreose (E02, E03)                                                                            | 110843 (46,9)            | 5830 (63,9) | 26448 (57,1) | 35091 (41,6) | 34721 (43,1) | 8753 (54,9)  |
| Struma (E04)                                                                                       | 75588 (32,0)             | 1137 (12,5) | 9449 (20,4)  | 33052 (39,2) | 29134 (36,1) | 2816 (17,7)  |
| Schilddrüsenknoten (E01.1, E04.1, E04.2, E05.1, E05.2)                                             | 51240 (21,7)             | 379 (4,2)   | 4904 (10,6)  | 23154 (27,5) | 21053 (26,1) | 1750 (11,0)  |
| Hyperthyreose (E05)                                                                                | 19803 (8,4)              | 252 (2,8)   | 2125 (4,6)   | 7059 (8,4)   | 8940 (11,1)  | 1427 (8,9)   |
| Schilddrüsenentzündung (E06)                                                                       | 27777 (11,8)             | 1290 (14,1) | 7764 (16,8)  | 11750 (13,9) | 6354 (7,9)   | 619 (3,9)    |
| Bösartiger Schilddrüsenkrebs (C73)                                                                 | 2961 (1,3)               | 23 (0,3)    | 468 (1,0)    | 1300 (1,5)   | 1077 (1,3)   | 93 (0,6)     |
| Gutartiger Schilddrüsenkrebs (D34)                                                                 | 5029 (2,1)               | 24 (0,3)    | 422 (0,9)    | 2120 (2,5)   | 2257 (2,8)   | 206 (1,3)    |
| Sonstiger Schilddrüsenkrebs (D09.3, D44.0/8)                                                       | 1879 (0,8)               | 21 (0,2)    | 230 (0,5)    | 880 (1,0)    | 695 (0,9)    | 53 (0,3)     |
| Andere Schilddrüsenenerkrankungen (E07, E35.0, E89.0, O90.5, T38.1, T38.2)                         | 24048 (10,2)             | 675 (7,4)   | 4220 (9,1)   | 9501 (11,3)  | 8639 (10,7)  | 1013 (6,4)   |
| Andere Schilddrüsenenerkrankungen – Kinder (R94.6, P72.0, P72.1/2)                                 | 197 (0,1)                | 17 (0,2)    | 45 (0,1)     | 69 (0,1)     | 56 (0,1)     | 10 (0,1)     |
| Mehrere der oben genannten                                                                         | 87393 (37,0)             | 1961 (21,5) | 13696 (29,6) | 36497 (43,3) | 31700 (39,3) | 3539 (22,2)  |
| Irgendeine der oben genannten                                                                      | 192096 (81,3)            | 7459 (81,8) | 38407 (82,9) | 70475 (83,6) | 64163 (79,6) | 11592 (72,7) |
| <b>Andere ausgewählte Diagnosen, n (%)</b>                                                         |                          |             |              |              |              |              |
| Adipositas (E66)                                                                                   | 37475 (15,9)             | 1069 (11,7) | 5417 (11,7)  | 14122 (16,8) | 14870 (18,4) | 1997 (12,5)  |
| Essstörungen (F50)                                                                                 | 764 (0,3)                | 78 (0,9)    | 245 (0,5)    | 283 (0,3)    | 121 (0,2)    | 37 (0,2)     |
| Depression oder andere affektive Störungen (F32, F33, F34, F38, F39)                               | 39258 (16,6)             | 731 (8,0)   | 6946 (15,0)  | 15145 (18,0) | 13501 (16,7) | 2935 (18,4)  |
| Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)                                                       | 99778 (42,2)             | 2992 (32,8) | 17386 (37,5) | 35732 (42,4) | 35674 (44,2) | 7994 (50,1)  |
| <b>Krankenhausaufenthalt zwischen 90 Tagen vor bis zum Tag der Neuverordnung, n (%)</b>            | 65293 (27,6)             | 769 (8,4)   | 6155 (13,3)  | 21478 (25,5) | 29223 (36,2) | 7668 (48,1)  |

Eine Levothyroxin-Neuverordnung wurde als die erste Levothyroxin-Verordnung nach einer mindestens dreijährigen Baseline-Periode definiert. Das Alter bezieht sich auf dasjenige zum Zeitpunkt des Neugebrauchs. Für die Prozentangaben ist der Nenner stets N, die Gesamtzahl der Personen mit einer Levothyroxin-Neuverordnung.

Tabelle A1\_7: Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 — Frauen

|                                                                                                    | Altersgruppe (in Jahren) |            |             |              |              |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
|                                                                                                    | Gesamt                   | 15–19      | 20–39       | 40–59        | 60–79        | ≥ 80        |
| Gesamtzahl, N                                                                                      | 88799                    | 500        | 11369       | 44239        | 30790        | 1901        |
| <b>Gesamtdauer des Vorbeobachtungszeitraums in Tagen</b>                                           |                          |            |             |              |              |             |
| Mittelwert                                                                                         | 3660,8                   | 3726,2     | 3406,4      | 3613,5       | 3794,8       | 4095,4      |
| Standardabweichung                                                                                 | 1142,5                   | 1067,3     | 1097,6      | 1129,9       | 1150,1       | 1187,7      |
| Erstes Quartil                                                                                     | 2679                     | 2846       | 2494        | 2650         | 2800         | 3052        |
| Median                                                                                             | 3469                     | 3620       | 3184        | 3409         | 3634         | 4075        |
| Drittes Quartil                                                                                    | 4521                     | 4574       | 4148        | 4444         | 4709         | 5146        |
| <b>Art der Thyreoidektomie am Indexdatum, n (%)</b>                                                |                          |            |             |              |              |             |
| Total                                                                                              | 46134 (52,0)             | 235 (47,0) | 5076 (44,6) | 21926 (49,6) | 17900 (58,1) | 997 (52,4)  |
| Nicht-total                                                                                        | 42261 (47,6)             | 262 (52,4) | 6245 (54,9) | 22124 (50,0) | 12736 (41,4) | 894 (47,0)  |
| Beides                                                                                             | 404 (0,5)                | 3 (0,6)    | 48 (0,4)    | 189 (0,4)    | 154 (0,5)    | 10 (0,5)    |
| <b>Häufige ausgewählte Hauptdiagnosen für den Krankenhausaufenthalt mit Thyreoidektomie, n (%)</b> |                          |            |             |              |              |             |
| E042 (Nicht-toxischer multinodulärer Kropf)                                                        | 47064 (53,0)             | 96 (19,2)  | 4513 (39,7) | 23969 (54,2) | 17628 (57,3) | 858 (45,1)  |
| E041 (Nicht-toxischer einzelner Schilddrüsenknoten)                                                | 12097 (13,6)             | 111 (22,2) | 2297 (20,2) | 6546 (14,8)  | 2994 (9,7)   | 149 (7,8)   |
| C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 7349 (8,3)               | 81 (16,2)  | 1367 (12,0) | 3498 (7,9)   | 2159 (7,0)   | 244 (12,8)  |
| E050 (Thyreotoxikose mit diffussem Kropf)                                                          | 4934 (5,6)               | 131 (26,2) | 1486 (13,1) | 2339 (5,3)   | 938 (3,0)    | 40 (2,1)    |
| E049 (Nicht-toxischer Kropf, nicht näher bezeichnet)                                               | 4160 (4,7)               | 8 (1,6)    | 440 (3,9)   | 2109 (4,8)   | 1518 (4,9)   | 85 (4,5)    |
| E052 (Thyreotoxikose mit toxischem multinodulärem Kropf)                                           | 3593 (4,0)               | 7 (1,4)    | 245 (2,2)   | 1475 (3,3)   | 1742 (5,7)   | 124 (6,5)   |
| D34 (Gutartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 2101 (2,4)               | 20 (4,0)   | 331 (2,9)   | 1129 (2,6)   | 579 (1,9)    | 42 (2,2)    |
| E210 (Primärer Hyperparathyreoidismus)                                                             | 1605 (1,8)               | 1 (0,2)    | 41 (0,4)    | 541 (1,2)    | 919 (3,0)    | 103 (5,4)   |
| E040 (Nicht-toxischer diffuser Kropf)                                                              | 1260 (1,4)               | 5 (1,0)    | 128 (1,1)   | 660 (1,5)    | 449 (1,5)    | 18 (0,9)    |
| E063 (Autoimmunthyreoiditis)                                                                       | 1255 (1,4)               | 18 (3,6)   | 236 (2,1)   | 704 (1,6)    | 288 (0,9)    | 9 (0,5)     |
| Andere                                                                                             | 3988 (4,5)               | 22 (4,4)   | 380 (3,3)   | 1606 (3,6)   | 1742 (5,7)   | 238 (12,5)  |
| Unbekannt/fehlend                                                                                  | 4 (0,0)                  | 0 (0,0)    | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 4 (0,0)      | 0 (0,0)     |
| <b>Diagnostik in den letzten 3 Monaten (zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>       |                          |            |             |              |              |             |
| Calcitonin (ambulant)                                                                              | 23591 (26,6)             | 147 (29,4) | 3377 (29,7) | 12014 (27,2) | 7617 (24,7)  | 436 (22,9)  |
| Biopsie                                                                                            | 315 (0,4)                | 3 (0,6)    | 44 (0,4)    | 116 (0,3)    | 119 (0,4)    | 33 (1,7)    |
| TSH (ambulant)                                                                                     | 59715 (67,2)             | 366 (73,2) | 8249 (72,6) | 29769 (67,3) | 20120 (65,3) | 1211 (63,7) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                              | 52453 (59,1)             | 319 (63,8) | 7317 (64,4) | 26771 (60,5) | 17083 (55,5) | 963 (50,7)  |
| Eines der oben genannten                                                                           | 66924 (75,4)             | 411 (82,2) | 9087 (79,9) | 33451 (75,6) | 22607 (73,4) | 1368 (72,0) |
| <b>Diagnostik in den letzten 12 Monaten (zwischen 365 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>     |                          |            |             |              |              |             |
| Calcitonin (ambulant)                                                                              | 39100 (44,0)             | 209 (41,8) | 5222 (45,9) | 19823 (44,8) | 13147 (42,7) | 699 (36,8)  |

|                                                                                                                       | Altersgruppe (in Jahren) |            |              |              |              |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|                                                                                                                       | Gesamt                   | 15–19      | 20–39        | 40–59        | 60–79        | ≥ 80        |
| Biopsie                                                                                                               | 367 (0,4)                | 4 (0,8)    | 48 (0,4)     | 136 (0,3)    | 144 (0,5)    | 35 (1,8)    |
| TSH (ambulant)                                                                                                        | 84395 (95,0)             | 473 (94,6) | 10898 (95,9) | 42140 (95,3) | 29194 (94,8) | 1690 (88,9) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                                                 | 80075 (90,2)             | 436 (87,2) | 10451 (91,9) | 40494 (91,5) | 27255 (88,5) | 1439 (75,7) |
| Eines der oben genannten                                                                                              | 86415 (97,3)             | 483 (96,6) | 11129 (97,9) | 43211 (97,7) | 29850 (96,9) | 1742 (91,6) |
| <b>Diagnostik in den letzten 24 Monaten (zwischen 730 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>                        |                          |            |              |              |              |             |
| Calcitonin (ambulant)                                                                                                 | 42572 (47,9)             | 225 (45,0) | 5701 (50,1)  | 21586 (48,8) | 14303 (46,5) | 757 (39,8)  |
| Biopsie                                                                                                               | 389 (0,4)                | 4 (0,8)    | 51 (0,4)     | 141 (0,3)    | 153 (0,5)    | 40 (2,1)    |
| TSH (ambulant)                                                                                                        | 86401 (97,3)             | 483 (96,6) | 11113 (97,7) | 43127 (97,5) | 29894 (97,1) | 1784 (93,8) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                                                 | 82771 (93,2)             | 451 (90,2) | 10769 (94,7) | 41782 (94,4) | 28261 (91,8) | 1508 (79,3) |
| Eines der oben genannten                                                                                              | 87521 (98,6)             | 488 (97,6) | 11249 (98,9) | 43719 (98,8) | 30252 (98,3) | 1813 (95,4) |
| <b>Anzahl der unterschiedlichen Tage mit TSH-Messungen in ausgewählten Zeiträumen</b>                                 |                          |            |              |              |              |             |
| Letzte 3 Monate                                                                                                       |                          |            |              |              |              |             |
| Mittelwert                                                                                                            | 1                        | 1,4        | 1,2          | 1            | 0,9          | 0,9         |
| Standardabweichung                                                                                                    | 1                        | 1,4        | 1,2          | 1            | 1            | 0,9         |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 0                        | 0          | 0            | 0            | 0            | 0           |
| Median                                                                                                                | 1                        | 1          | 1            | 1            | 1            | 1           |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 1                        | 2          | 2            | 1            | 1            | 1           |
| Letzte 12 Monate                                                                                                      |                          |            |              |              |              |             |
| Mittelwert                                                                                                            | 2,5                      | 3,8        | 3            | 2,4          | 2,5          | 2,4         |
| Standardabweichung                                                                                                    | 2,3                      | 3,8        | 2,9          | 2,2          | 2            | 2           |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 1                        | 1          | 1            | 1            | 1            | 1           |
| Median                                                                                                                | 2                        | 2          | 2            | 2            | 2            | 2           |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 3                        | 5          | 3            | 3            | 3            | 3           |
| Letzte 24 Monate                                                                                                      |                          |            |              |              |              |             |
| Mittelwert                                                                                                            | 3,8                      | 5,7        | 4,5          | 3,6          | 3,8          | 3,8         |
| Standardabweichung                                                                                                    | 3,4                      | 6,2        | 4,5          | 3,3          | 3,1          | 3,2         |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 2                        | 2          | 2            | 2            | 2            | 2           |
| Median                                                                                                                | 3                        | 3          | 3            | 3            | 3            | 3           |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 5                        | 8          | 5            | 4            | 5            | 5           |
| <b>Schilddrüsenbehandlung in den letzten 3 Monaten (zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>              |                          |            |              |              |              |             |
| Jegliche schilddrüsenbezogene Medikation (H03AA01, H03AA51, H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53, H03B, H03CA) | 24862 (28,0)             | 180 (36,0) | 3448 (30,3)  | 12111 (27,4) | 8568 (27,8)  | 555 (29,2)  |
| Levothyroxin (H03AA01, H03AA51)                                                                                       | 16677 (18,8)             | 73 (14,6)  | 1997 (17,6)  | 8607 (19,5)  | 5676 (18,4)  | 324 (17,0)  |

|                                                                                                                                                                      | Altersgruppe (in Jahren) |            |              |              |              |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|                                                                                                                                                                      | Gesamt                   | 15–19      | 20–39        | 40–59        | 60–79        | ≥ 80        |
| Radiojodtherapie                                                                                                                                                     | 13 (0,0)                 | 0 (0,0)    | 1 (0,0)      | 3 (0,0)      | 7 (0,0)      | 2 (0,1)     |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum, n (%)</b>                                                                         |                          |            |              |              |              |             |
| Hausarzt                                                                                                                                                             | 84327 (95,0)             | 374 (74,8) | 10714 (94,2) | 42018 (95,0) | 29405 (95,5) | 1816 (95,5) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                                                                          | 9437 (10,6)              | 36 (7,2)   | 977 (8,6)    | 4275 (9,7)   | 3936 (12,8)  | 213 (11,2)  |
| Endokrinologe                                                                                                                                                        | 5543 (6,2)               | 46 (9,2)   | 953 (8,4)    | 2734 (6,2)   | 1708 (5,5)   | 102 (5,4)   |
| Gynäkologe                                                                                                                                                           | 25495 (28,7)             | 179 (35,8) | 4604 (40,5)  | 13593 (30,7) | 6888 (22,4)  | 231 (12,2)  |
| Kinderarzt                                                                                                                                                           | 336 (0,4)                | 147 (29,4) | 74 (0,7)     | 95 (0,2)     | 18 (0,1)     | 2 (0,1)     |
| Andere Fachrichtung                                                                                                                                                  | 70507 (79,4)             | 362 (72,4) | 8216 (72,3)  | 34670 (78,4) | 25687 (83,4) | 1572 (82,7) |
| Unbekannt                                                                                                                                                            | 16701 (18,8)             | 117 (23,4) | 2139 (18,8)  | 7960 (18,0)  | 6087 (19,8)  | 398 (20,9)  |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                                                                | 76690 (86,4)             | 431 (86,2) | 9622 (84,6)  | 37914 (85,7) | 27085 (88,0) | 1638 (86,2) |
| Kein Kontakt                                                                                                                                                         | 709 (0,8)                | 2 (0,4)    | 94 (0,8)     | 327 (0,7)    | 268 (0,9)    | 18 (0,9)    |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder Radiologie                                                                                                     | 71713 (80,8)             | 412 (82,4) | 9332 (82,1)  | 35753 (80,8) | 24705 (80,2) | 1511 (79,5) |
| <b>Stationäre Aufnahme mit einer schilddrüsenbezogenen Diagnose zwischen 90 Tagen vor dem Indexdatum bis zum Tag vor der Aufnahme mit der Thyreoidektomie, n (%)</b> | 3796 (4,3)               | 20 (4,0)   | 338 (3,0)    | 1372 (3,1)   | 1797 (5,8)   | 269 (14,2)  |
| <b>Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt in Tagen unter denjenigen mit Kontakt</b>                                                                      |                          |            |              |              |              |             |
| Gesamter Vorbeobachtungszeitraum                                                                                                                                     |                          |            |              |              |              |             |
| Personen mit mindestens einem Kontakt, n (%)                                                                                                                         | 88719 (99,9)             | 499 (99,8) | 11359 (99,9) | 44214 (99,9) | 30749 (99,9) | 1898 (99,8) |
| Mittelwert                                                                                                                                                           | 2660,3                   | 1478,8     | 2149,9       | 2586,9       | 2938,4       | 3228,5      |
| Standardabweichung                                                                                                                                                   | 1419,9                   | 1182,4     | 1264,7       | 1391,1       | 1432,9       | 1530,1      |
| Erstes Quartil                                                                                                                                                       | 1743                     | 486        | 1233         | 1694         | 2054         | 2256        |
| Median                                                                                                                                                               | 2596                     | 1298       | 2114         | 2527         | 2875         | 3227        |
| Drittes Quartil                                                                                                                                                      | 3624                     | 2247       | 2972         | 3521         | 3956         | 4411        |
| <b>Personen mit mindestens einer Diagnose eines Schilddrüsenknotens im Vorbeobachtungszeitraum, n1 (%)</b>                                                           | 82355 (92,7)             | 341 (68,2) | 9786 (86,1)  | 41390 (93,6) | 29123 (94,6) | 1715 (90,2) |
| <b>Zeit von der ersten Diagnose bis zum Indexdatum in Tagen unter denjenigen mit Diagnose (d. h. n1)</b>                                                             |                          |            |              |              |              |             |
| Mittelwert                                                                                                                                                           | 555,1                    | 229,9      | 458,7        | 547,7        | 599,8        | 590,1       |
| Standardabweichung                                                                                                                                                   | 660,3                    | 366        | 590,4        | 654,3        | 686,3        | 695,2       |
| Erstes Quartil                                                                                                                                                       | 34                       | 21         | 31           | 35           | 34           | 22          |
| Median                                                                                                                                                               | 163                      | 71         | 127          | 160          | 191          | 158         |
| Drittes Quartil                                                                                                                                                      | 1122                     | 245        | 777          | 1099         | 1280         | 1285        |

Das Indexdatum wurde definiert als das Datum der ersten Thyreoidektomie nach einer mindestens fünfjährigen Baseline-Periode. Das Alter bezieht sich auf dasjenige zum Indexdatum. Für die Prozentangaben ist der Nenner (sofern nicht anders angegeben) N, die Gesamtzahl der Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie.

Tabelle A1\_8: Charakteristika von Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie zwischen 2010 und 2020 — Männer

|                                                                                                    | Altersgruppe (in Jahren) |           |             |             |             |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                                                                                                    | Gesamt                   | 15–19     | 20–39       | 40–59       | 60–79       | ≥ 80       |
| Gesamtzahl, N                                                                                      | 29363                    | 125       | 2379        | 13569       | 12546       | 744        |
| <b>Gesamtdauer des Vorbeobachtungszeitraums in Tagen</b>                                           |                          |           |             |             |             |            |
| Mittelwert                                                                                         | 3709,0                   | 3730,0    | 3443,1      | 3630,8      | 3817,9      | 4145,3     |
| Standardabweichung                                                                                 | 1135,3                   | 1081,2    | 1116,3      | 1116,5      | 1137,2      | 1190,3     |
| Erstes Quartil                                                                                     | 2742                     | 2815      | 2533        | 2687        | 2847        | 3128       |
| Median                                                                                             | 3546                     | 3624      | 3189        | 3438        | 3682        | 4151       |
| Drittes Quartil                                                                                    | 4576                     | 4578      | 4213        | 4450        | 4723        | 5172       |
| <b>Art der Thyreoidektomie am Indexdatum, n (%)</b>                                                |                          |           |             |             |             |            |
| Total                                                                                              | 14167 (48,2)             | 57 (45,6) | 907 (38,1)  | 6198 (45,7) | 6676 (53,2) | 329 (44,2) |
| Nicht-total                                                                                        | 15047 (51,2)             | 67 (53,6) | 1454 (61,1) | 7317 (53,9) | 5797 (46,2) | 412 (55,4) |
| Beides                                                                                             | 149 (0,5)                | 1 (0,8)   | 18 (0,8)    | 54 (0,4)    | 73 (0,6)    | 3 (0,4)    |
| <b>Häufige ausgewählte Hauptdiagnosen für den Krankenhausaufenthalt mit Thyreoidektomie, n (%)</b> |                          |           |             |             |             |            |
| E042 (Nicht-toxischer multinodulärer Kropf)                                                        | 15336 (52,2)             | 31 (24,8) | 877 (36,9)  | 7245 (53,4) | 6907 (55,1) | 276 (37,1) |
| E041 (Nicht-toxischer einzelner Schilddrüsenknoten)                                                | 4136 (14,1)              | 31 (24,8) | 529 (22,2)  | 2197 (16,2) | 1312 (10,5) | 67 (9,0)   |
| C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 2689 (9,2)               | 22 (17,6) | 380 (16,0)  | 1171 (8,6)  | 1023 (8,2)  | 93 (12,5)  |
| E050 (Thyreotoxikose mit diffussem Kropf)                                                          | 964 (3,3)                | 23 (18,4) | 218 (9,2)   | 479 (3,5)   | 231 (1,8)   | 13 (1,7)   |
| E049 (Nicht-toxischer Kropf, nicht näher bezeichnet)                                               | 1317 (4,5)               | 2 (1,6)   | 73 (3,1)    | 591 (4,4)   | 613 (4,9)   | 38 (5,1)   |
| E052 (Thyreotoxikose mit toxischem multinodulärem Kropf)                                           | 1288 (4,4)               | 1 (0,8)   | 23 (1,0)    | 506 (3,7)   | 713 (5,7)   | 45 (6,0)   |
| D34 (Gutartige Neubildung der Schilddrüse)                                                         | 869 (3,0)                | 4 (3,2)   | 111 (4,7)   | 405 (3,0)   | 328 (2,6)   | 21 (2,8)   |
| E210 (Primärer Hyperparathyreoidismus)                                                             | 392 (1,3)                | 0 (0,0)   | 20 (0,8)    | 104 (0,8)   | 241 (1,9)   | 27 (3,6)   |
| E040 (Nicht-toxischer diffuser Kropf)                                                              | 408 (1,4)                | 1 (0,8)   | 26 (1,1)    | 204 (1,5)   | 163 (1,3)   | 14 (1,9)   |
| E063 (Autoimmunthyreoiditis)                                                                       | 122 (0,4)                | 2 (1,6)   | 22 (0,9)    | 67 (0,5)    | 31 (0,2)    | 0 (0,0)    |
| Andere                                                                                             | 2026 (6,9)               | 8 (6,4)   | 112 (4,7)   | 696 (5,1)   | 1056 (8,4)  | 154 (20,7) |
| Unbekannt/fehlend                                                                                  | 0 (0,0)                  | 0 (0,0)   | 0 (0,0)     | 0 (0,0)     | 0 (0,0)     | 0 (0,0)    |
| <b>Diagnostik in den letzten 3 Monaten (zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>       |                          |           |             |             |             |            |
| Calcitonin (ambulant)                                                                              | 7757 (26,4)              | 36 (28,8) | 748 (31,4)  | 3745 (27,6) | 3058 (24,4) | 170 (22,8) |
| Biopsie                                                                                            | 158 (0,5)                | 1 (0,8)   | 14 (0,6)    | 43 (0,3)    | 86 (0,7)    | 14 (1,9)   |
| TSH (ambulant)                                                                                     | 18696 (63,7)             | 86 (68,8) | 1601 (67,3) | 8599 (63,4) | 7955 (63,4) | 455 (61,2) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                              | 16308 (55,5)             | 74 (59,2) | 1502 (63,1) | 7814 (57,6) | 6568 (52,4) | 350 (47,0) |
| Eines der oben genannten                                                                           | 21139 (72,0)             | 94 (75,2) | 1808 (76,0) | 9741 (71,8) | 8990 (71,7) | 506 (68,0) |
| <b>Diagnostik in den letzten 12 Monaten (zwischen 365 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>     |                          |           |             |             |             |            |
| Calcitonin (ambulant)                                                                              | 12629 (43,0)             | 57 (45,6) | 1110 (46,7) | 6057 (44,6) | 5149 (41,0) | 256 (34,4) |

|                                                                                                                       | Altersgruppe (in Jahren) |            |             |              |              |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|--------------|------------|
|                                                                                                                       | Gesamt                   | 15–19      | 20–39       | 40–59        | 60–79        | ≥ 80       |
| Biopsie                                                                                                               | 194 (0,7)                | 2 (1,6)    | 17 (0,7)    | 54 (0,4)     | 106 (0,8)    | 15 (2,0)   |
| TSH (ambulant)                                                                                                        | 26970 (91,9)             | 113 (90,4) | 2187 (91,9) | 12568 (92,6) | 11484 (91,5) | 618 (83,1) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                                                 | 25263 (86,0)             | 93 (74,4)  | 2126 (89,4) | 11987 (88,3) | 10542 (84,0) | 515 (69,2) |
| Eines der oben genannten                                                                                              | 27942 (95,2)             | 116 (92,8) | 2277 (95,7) | 13009 (95,9) | 11896 (94,8) | 644 (86,6) |
| <b>Diagnostik in den letzten 24 Monaten (zwischen 730 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>                        |                          |            |             |              |              |            |
| Calcitonin (ambulant)                                                                                                 | 13553 (46,2)             | 61 (48,8)  | 1182 (49,7) | 6484 (47,8)  | 5549 (44,2)  | 277 (37,2) |
| Biopsie                                                                                                               | 203 (0,7)                | 2 (1,6)    | 18 (0,8)    | 56 (0,4)     | 112 (0,9)    | 15 (2,0)   |
| TSH (ambulant)                                                                                                        | 27841 (94,8)             | 116 (92,8) | 2260 (95,0) | 12954 (95,5) | 11849 (94,4) | 662 (89,0) |
| Ultraschall (ambulant oder stationär)                                                                                 | 26137 (89,0)             | 103 (82,4) | 2186 (91,9) | 12382 (91,3) | 10934 (87,2) | 532 (71,5) |
| Eines der oben genannten                                                                                              | 28481 (97,0)             | 120 (96,0) | 2315 (97,3) | 13248 (97,6) | 12120 (96,6) | 678 (91,1) |
| <b>Anzahl der unterschiedlichen Tage mit TSH-Messungen in ausgewählten Zeiträumen</b>                                 |                          |            |             |              |              |            |
| Letzte 3 Monate                                                                                                       |                          |            |             |              |              |            |
| Mittelwert                                                                                                            | 0,9                      | 1,1        | 1           | 0,9          | 0,9          | 0,9        |
| Standardabweichung                                                                                                    | 1                        | 1          | 1,1         | 1            | 1            | 0,9        |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 0                        | 0          | 0           | 0            | 0            | 0          |
| Median                                                                                                                | 1                        | 1          | 1           | 1            | 1            | 1          |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 1                        | 2          | 1           | 1            | 1            | 1          |
| Letzte 12 Monate                                                                                                      |                          |            |             |              |              |            |
| Mittelwert                                                                                                            | 2,2                      | 2,7        | 2,3         | 2,1          | 2,3          | 2,2        |
| Standardabweichung                                                                                                    | 2                        | 2,7        | 2,4         | 1,9          | 2            | 2          |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 1                        | 1          | 1           | 1            | 1            | 1          |
| Median                                                                                                                | 2                        | 2          | 2           | 2            | 2            | 2          |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 3                        | 3          | 3           | 3            | 3            | 3          |
| Letzte 24 Monate                                                                                                      |                          |            |             |              |              |            |
| Mittelwert                                                                                                            | 3,1                      | 4          | 3,2         | 2,9          | 3,3          | 3,3        |
| Standardabweichung                                                                                                    | 2,9                      | 4,4        | 3,7         | 2,8          | 2,9          | 2,9        |
| Erstes Quartil                                                                                                        | 1                        | 1          | 1           | 1            | 2            | 1          |
| Median                                                                                                                | 2                        | 2          | 2           | 2            | 3            | 3          |
| Drittes Quartil                                                                                                       | 4                        | 5          | 4           | 4            | 4            | 4          |
| <b>Schilddrüsenbehandlung in den letzten 3 Monaten (zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum), n (%)</b>              |                          |            |             |              |              |            |
| Jegliche schilddrüsenbezogene Medikation (H03AA01, H03AA51, H03AA02, H03AA03, H03AA04, H03AA05, H03AA53, H03B, H03CA) | 6046 (20,6)              | 38 (30,4)  | 511 (21,5)  | 2696 (19,9)  | 2642 (21,1)  | 159 (21,4) |
| Levothyroxin (H03AA01, H03AA51)                                                                                       | 3334 (11,4)              | 22 (17,6)  | 275 (11,6)  | 1623 (12,0)  | 1346 (10,7)  | 68 (9,1)   |

|                                                                                                                                                                      | Altersgruppe (in Jahren) |            |             |              |              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|--------------|------------|
|                                                                                                                                                                      | Gesamt                   | 15–19      | 20–39       | 40–59        | 60–79        | ≥ 80       |
| Radiojodtherapie                                                                                                                                                     | 4 (0,0)                  | 0 (0,0)    | 0 (0,0)     | 1 (0,0)      | 3 (0,0)      | 0 (0,0)    |
| <b>Kontakt mit ärztlichen Fachrichtungen zwischen 90 Tagen vor bis zum Indexdatum, n (%)</b>                                                                         |                          |            |             |              |              |            |
| Hausarzt                                                                                                                                                             | 27755 (94,5)             | 86 (68,8)  | 2241 (94,2) | 12800 (94,3) | 11928 (95,1) | 700 (94,1) |
| Facharzt für Innere Medizin                                                                                                                                          | 3280 (11,2)              | 9 (7,2)    | 211 (8,9)   | 1351 (10,0)  | 1627 (13,0)  | 82 (11,0)  |
| Endokrinologe                                                                                                                                                        | 1442 (4,9)               | 9 (7,2)    | 144 (6,1)   | 656 (4,8)    | 606 (4,8)    | 27 (3,6)   |
| Gynäkologe                                                                                                                                                           | 76 (0,3)                 | 0 (0,0)    | 23 (1,0)    | 37 (0,3)     | 15 (0,1)     | 1 (0,1)    |
| Kinderarzt                                                                                                                                                           | 82 (0,3)                 | 55 (44,0)  | 5 (0,2)     | 18 (0,1)     | 4 (0,0)      | 0 (0,0)    |
| Andere Fachrichtung                                                                                                                                                  | 23671 (80,6)             | 82 (65,6)  | 1682 (70,7) | 10570 (77,9) | 10700 (85,3) | 637 (85,6) |
| Unbekannt                                                                                                                                                            | 5522 (18,8)              | 22 (17,6)  | 400 (16,8)  | 2355 (17,4)  | 2571 (20,5)  | 174 (23,4) |
| Mehrere der oben genannten Kategorien                                                                                                                                | 24216 (82,5)             | 94 (75,2)  | 1772 (74,5) | 10843 (79,9) | 10858 (86,5) | 649 (87,2) |
| Kein Kontakt                                                                                                                                                         | 302 (1,0)                | 0 (0,0)    | 25 (1,1)    | 151 (1,1)    | 110 (0,9)    | 16 (2,2)   |
| Labor, Mikrobiologie, Pathologie, Nuklearmedizin oder Radiologie                                                                                                     | 22730 (77,4)             | 91 (72,8)  | 1838 (77,3) | 10295 (75,9) | 9910 (79,0)  | 596 (80,1) |
| <b>Stationäre Aufnahme mit einer schilddrüsenbezogenen Diagnose zwischen 90 Tagen vor dem Indexdatum bis zum Tag vor der Aufnahme mit der Thyreoidektomie, n (%)</b> | 1724 (5,9)               | 9 (7,2)    | 94 (4,0)    | 577 (4,3)    | 935 (7,5)    | 109 (14,7) |
| <b>Zeit seit dem ersten schilddrüsenbezogenen Kontakt in Tagen unter denjenigen mit Kontakt</b>                                                                      |                          |            |             |              |              |            |
| Gesamter Vorbeobachtungszeitraum                                                                                                                                     |                          |            |             |              |              |            |
| Personen mit mindestens einem Kontakt, n (%)                                                                                                                         | 29254 (99,6)             | 124 (99,2) | 2370 (99,6) | 13530 (99,7) | 12494 (99,6) | 736 (98,9) |
| Mittelwert                                                                                                                                                           | 2131,2                   | 1480,4     | 1523,4      | 1977,0       | 2379,6       | 2813,8     |
| Standardabweichung                                                                                                                                                   | 1475,9                   | 1184,4     | 1295,9      | 1415,2       | 1504,9       | 1572,7     |
| Erstes Quartil                                                                                                                                                       | 855                      | 307        | 279         | 704          | 1196         | 1750       |
| Median                                                                                                                                                               | 2100                     | 1470       | 1350        | 1931         | 2363         | 2737       |
| Drittes Quartil                                                                                                                                                      | 3150                     | 2267       | 2386        | 2958         | 3436         | 4038       |
| <b>Personen mit mindestens einer Diagnose eines Schilddrüsenknotens im Vorbeobachtungszeitraum, n1 (%)</b>                                                           | 26913 (91,7)             | 92 (73,6)  | 2015 (84,7) | 12625 (93,0) | 11576 (92,3) | 605 (81,3) |
| <b>Zeit von der ersten Diagnose bis zum Indexdatum in Tagen unter denjenigen mit Diagnose (d. h. n1)</b>                                                             |                          |            |             |              |              |            |
| Mittelwert                                                                                                                                                           | 404,9                    | 263,6      | 291,4       | 382,5        | 447,1        | 461,9      |
| Standardabweichung                                                                                                                                                   | 576,5                    | 414,4      | 464,4       | 556,1        | 609,1        | 630,7      |
| Erstes Quartil                                                                                                                                                       | 23                       | 32         | 18          | 25           | 23           | 12         |
| Median                                                                                                                                                               | 105                      | 81         | 73          | 101          | 119          | 98         |
| Drittes Quartil                                                                                                                                                      | 546                      | 303        | 314         | 474          | 679          | 805        |

Das Indexdatum wurde definiert als das Datum der ersten Thyreoidektomie nach einer mindestens fünfjährigen Baseline-Periode. Das Alter bezieht sich auf dasjenige zum Indexdatum. Für die Prozentangaben ist der Nenner (sofern nicht anders angegeben) N, die Gesamtzahl der Personen mit erstmaliger Thyreoidektomie.