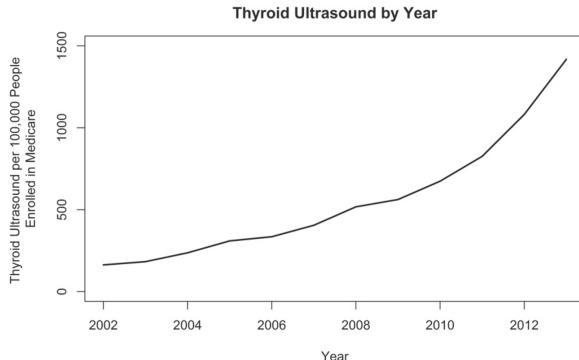


Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer.

HAYMART, M.R.; BANERJEE, M.; REYES-GASTELUM, D.; CAOILI, E.; NORTON, E.C.
(Div. of Metabolism, Endocrinology and Diabetes; Institute for Healthcare Policy
and Innovation; Dept. of Biostatistics, School of Public Health; Dept. of Radiology;
Dept. of Health, Management and Policy, School of Public Health; and Dept. of
Economics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA)
J Clin Endocrinol Metab, 104: 785-792 (2019)

In den Vereinigten Staaten hat sich die Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms seit dem Jahr 2000 nahezu verdoppelt, insbesondere bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren. Gerade bei dieser Patientengruppe sehen die Autoren die Gefahr einer Übertherapie mit Folgen für die Morbidität und Mortalität der Betroffenen. Häufig handelt es sich um kleine papilläre Karzinome. Hier gingen die Verfasser der Frage nach, inwieweit die zunehmende Verbreitung der Sonographie Einfluss auf Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms nimmt. Die Hypothese war, dass bei häufig durchgeführter Sonographie eine höhere Karzinominzidenz besteht.

Dabei wurde auf Versicherungsdaten („Medicare“) und auf die Daten, die die Karzinominzidenz erfassen (SEER), zurückgegriffen. Berücksichtigt wurden Personen im Alter ≥ 65 Jahren. Zunächst zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Zahl durchgeführter Ultraschalluntersuchungen: um 20.9 % jährlich ($p < 0.001$). Dies zeigt die Abbildung.



Während eines Jahres hatten die meisten Versicherten keine Sonographie der Schilddrüse (89.9 %), 0.6 % erhielten eine Sonographie der Schilddrüse und bei 9.5 % erfolgten andere bildgebende Untersuchungen. Wurde ein Schilddrüsenkarzinom festgestellt, so handelte es sich zumeist um den papillären Typ (85.7 %) und eine lokal begrenzte Ausdehnung (69.9 %). Bei 35.6 % betrug der Tumordurchmesser ≤ 1 cm.

In der multivariaten Analyse war die Diagnose eines Karzinoms signifikant mit der Durchführung einer Sonographie assoziiert ($p < 0.001$), auch signifikant bei Vornahme von Untergruppenanalysen (z.B. papilläres Karzinom, Durchmesser ≤ 1 cm). Weitere Berechnungen zeigten, dass in den USA bei wenigstens 6594 Erwachsenen im Alter von ≥ 65 Jahren das Karzinom entdeckt wurde, weil eine Sonographie erfolgte. Dabei könnte die Anzahl der Betroffenen sogar noch höher liegen. Zudem war die Zahl der diagnostizierten Karzinome höher bei Frauen und bei Patienten mit Komorbiditäten.

Die Autoren konnten somit zeigen, dass die weite Verbreitung des Ultraschalls zu einer Zunahme der Inzidenz eines (zumeist papillären, mit niedrigem Risiko assoziierten) Karzinoms führt. Sie plädieren gegen die Durchführung einer Sonographie bei nicht gegebener Indikation und – bei Nachweis eines Knotens – für ein risikoadaptiertes Vorgehen.

Factors associated with diagnosis and treatment of thyroid microcarcinomas.

ESFANDIARI, N.H.; HUGHES, D.T.; REYES-GASTELUM, D.; WARD, K.C.;
HAMILTON, A.S.; HAYMART, M.R.

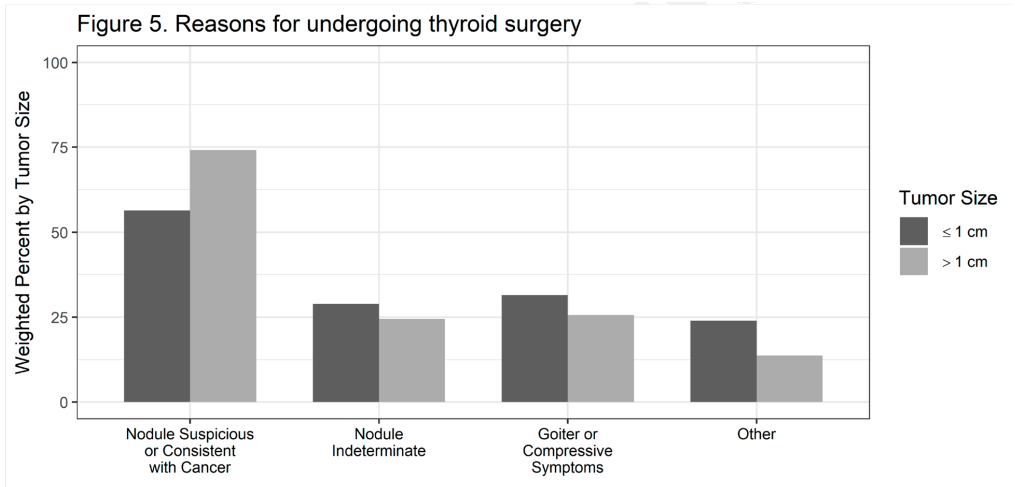
(University of Michigan, Div. of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes;
University of Michigan, Dept. of Surgery, Div. of Endocrine Surgery; Emory
University, Rollins School of Public Health, Dept. of Epidemiology; Keck School of
Medicine, University of Southern California, Dept. of Preventive Medicine)
J Clin Endocrinol Metab, DOI: 10.1210/jc.2019-01219 (2019)

Die Anzahl der neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome hat während der letzten drei Jahrzehnte deutlich zugenommen: ihre Inzidenz in den USA um jährlich 3 %. Zumeist handelt es sich um kleine papilläre Karzinome, die bei einem Durchmesser von ≤ 1 cm als Mikrokarzinome bezeichnet werden. Hier gingen die Verfasser in einer populationsbezogenen Registerstudie der Frage nach, auf welchem Weg eine Diagnosestellung von Mikrokarzinomen im Vergleich zu Tumoren mit einem Durchmesser von > 1 cm erfolgt. Hypothetisch wurde davon ausgegangen, dass Mikrokarzinome häufiger als Zufallsbefund festgestellt werden als Tumoren mit größerem Durchmesser.

Die Daten basieren auf den Erhebungen in dem Bundesstaat Georgia und im Los Angeles County, erhoben in den Jahren 2014 und 2015 bei 2563 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren. In 975 Fällen betrug der Tumordurchmesser ≤ 1 cm, in 1588 > 1 cm. Kleine Tumoren wurden seltener palpatorisch entdeckt, aber signifikant häufiger sonographisch ($p < 0.001$).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war die Diagnosestellung eines Mikrokarzinoms assoziiert mit der Durchführung eines Ultraschalls (OR = 1.59, 95 % Konfidenzintervall (CI) 1.21 – 2.10), mit dem weiblichen Geschlecht (OR = 1.51, 95 % CI 1.22 – 1.87) sowie einem Lebensalter von 45 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre oder ≥ 65 Jahre (Beispiel für die Altersgruppe 55 bis 64 Jahre: OR = 1.62, 95 % CI 1.29 – 2.04, verglichen mit der Altersgruppe ≤ 44 Jahre).

War ein Knoten nach sonographischen Kriterien suspekt auf das Vorliegen eines Karzinoms, so wurden die Tumoren mit größerem Durchmesser häufiger operiert. Dies zeigt die Abbildung.



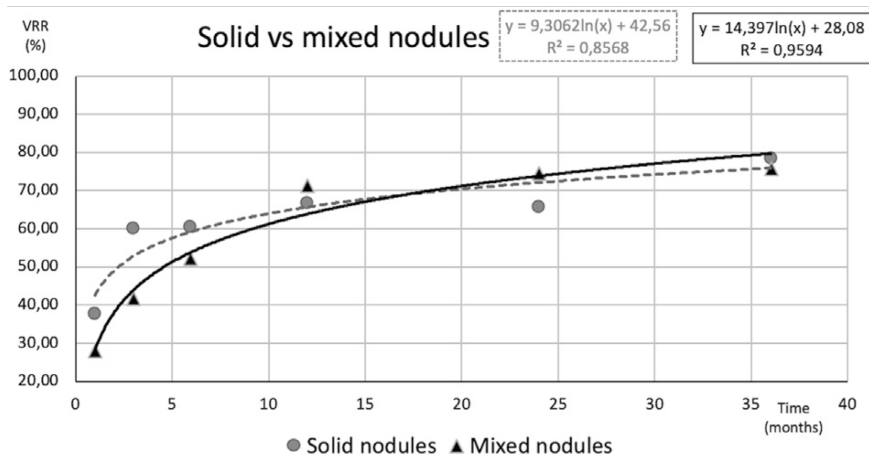
Die Verfasser folgern aus ihren Daten – wohlgermerkt auf der Basis einer US-amerikanischen Untersuchung –, dass Mikrokarzinome vornehmlich sonographisch detektiert werden und seltener aus der Operationsindikation eines malignen Knotens heraus. Höhere Risiken eines malignen Befundes liegen bei Frauen und älteren Patienten vor. In der Diskussion äußern sich die Verfasser ferner zur Frage einer abwartenden Vorgehensweise („active surveillance“) bei kleinen Knoten, auch ohne Durchführung einer Punktion. Hier nehmen sie Bezug auf die ATA-Leitlinien von 2015.

Radiofrequency ablation of thyroid nodules: a long-term prospective study of 24 patients.

MARTINEZ, J.A.; VIANA, L.A.; MARTINEZ, J.L.L.; PEREZ, E.R.
(Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spanien)
J Vasc Interv Radiol, DOI: 10.1016/j.jvir.2019.04.022 (2019)

Die Technik der Radiofrequenzablation (RFA) bei in der Regel soliden Schilddrüsenknoten wurde während der letzten Jahre mehrfach beschrieben und diskutiert. Dies betrifft auch die Effektivität bei Langzeitbeobachtung, was die Autoren zu dieser prospektiven Untersuchung veranlasste (n = 24, 20 Frauen, vier Männer). Das mittlere Lebensalter lag bei 50.17 ± 13.6 Jahre. Alle Patienten wiesen vor der Intervention lokale Beschwerden auf. Es mussten zudem zwei Feinnadelpunktionen mit dem Beleg eines benignen Knotens (Bethesda II) vorliegen. Die Knoten wiesen ein mittleres Volumen von 36.3 ± 59.82 cm³ auf (Bereich $0.67 - 231.65$ cm³). 54.2 % der Knoten waren sonographisch solide, als vornehmlich solide wurden 37.4 % und vornehmlich zystisch wurden 8.3 % eingeordnet.

Einen Monat nach einmaliger Therapie war eine Abnahme der Knotengröße um 32.98 ± 29.84 % zu dokumentieren, nach drei Monaten um 52.10 ± 29.97 %, nach sechs Monaten um 56.82 ± 24.16 %, nach zwölf Monaten um 68.76 ± 19.08 %, nach 24 Monaten um 69.92 ± 19.23 % und nach 36 Monaten um 76.84 ± 15.92 %. Dabei folgte die Volumenreduktion einer logarithmischen Korrelation (vgl. Abbildung, VRR = volume reduction rate in %).



Die Komplikationsrate betrug 16.67 %, davon bei zwei Patienten ein lokales Hämatom (8.36 %) und ein Patient (4.17 %) mit einer intrazystischen Blutung. Ein weiterer Patient erlitt eine Nervenparese (4.17 %).

Insgesamt beschreiben die Verfasser die RFA als sicheres und effektives therapeutisches Verfahren bei Patienten mit symptomatischem benignem Knoten.

Vgl. hierzu auch die Arbeit von Deandrea et al. in dieser Folge des SLD.

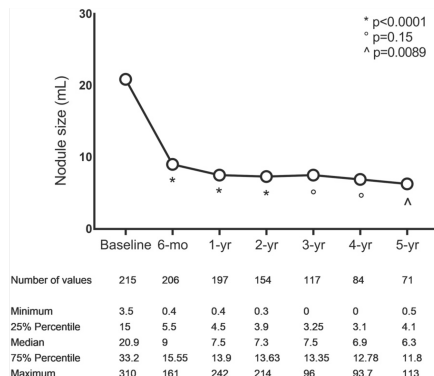
Long-term efficacy of a single session of RFA for benign thyroid nodules: a longitudinal 5-year observational study.

DEANDREA, M.; TRIMBOLI, P.; GARINO, F.; MORMILE, A.; MAGLIONA, G.; RAMUNNI, M.J.; GIOVANELLA, L.; LIMONE, P.P.

(Endocrinology, Diabetes and Metabolism Dept. and Center for Thyroid Diseases, A.O. Ordine, Mauriziano, Turin, Italy; Dept. of Nuclear Medicine and Thyroid Center, Oncology Institute of Southern Switzerland, Lugano, Switzerland)
J Clin Endocrinol Metab, 104: 3751-3756 (2019)

Eine Reihe von Publikationen der letzten Jahre beschäftigte sich mit der Radiofrequenzablation (RFA) von benignen Schilddrüsenknoten. Langzeiterfahrungen liegen aber bisher kaum vor. Daher unternehmen die Verfasser die hier vorgestellte retrospektive Aufarbeitung. In den Institutionen der Autoren gilt als Indikation für eine RFA ein benigner (Bethesda-Klassifikation II) solider oder gemischter Knoten, der zu lokalen Kompressionssymptomen (erfasst mit einem Punkteschema) geführt hatte.

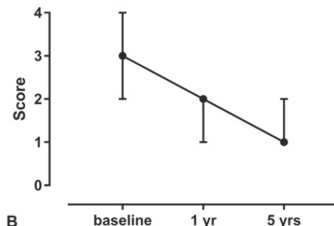
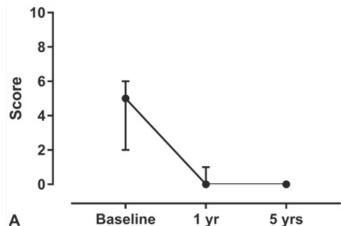
Berichtet wird über 215 Patienten (182 Frauen, 33 Männer), bei denen einmalig eine RFA erfolgte und die über wenigstens drei Jahre nachbeobachtet werden konnten. Das Alter (Median) lag bei 66 Jahren (Bereich 60 – 88 Jahre). Es bestand stets eine euthyreote Stoffwechsellage mit einem TSH von 1.2 mU/L (Median). TPO-Antikörper waren bei 76 % der Patienten nicht nachweisbar. Die RFA führte stets zu einem deutlichen Rückgang des Knotenvolumens ($p < 0.0001$) bereits nach sechs Monaten, mit einer weiteren Abnahme nach einem und nach zwei Jahren. Während der dann folgenden



Jahre war keine weitere signifikante Abnahme zu verzeichnen. Dies zeigt die Abbildung, mit Angabe des Knotenvolumens und der untersuchten Patienten.

Das Knotenvolumen war nach sechs Monaten um 56.2 % geringer als der Ausgangswert, nach einem Jahr um 63 %, nach zwei Jahren um 67.4 %, nach drei Jahren nach 66.7 %, nach vier Jahren um 66.9 % und nach fünf Jahren um 66.9 %. Am erfolgreichsten war die RFA bei Knotenvolumina < 10 ml; hier war das Knotenvolumen nach fünf Jahren um 82 % reduziert.

Sowohl die lokalen Kompressionsymptome (linke Hälfte) als auch die kosmetischen Einschränkungen (rechte Hälfte) besserten sich nach der RFA. Dies zeigt die zweite Abbildung.



Die Nebenwirkungsrate wird als gering beschrieben. Unmittelbar nach der RFA war in zwölf Fällen ein Hautödem zu verzeichnen, daneben kam es zu Haut- und Muskelhämatomen. Bei neun Knoten kam es im Verlauf nach zwölf Monaten zu einer erneuten Größenzunahme, sogar über das ursprüngliche Volumen hinaus (um 4.55 % größer als initial).

Die Autoren halten die RFA für ein zuverlässiges, nachhaltiges Verfahren zur Behandlung benigner Knoten. Die Komplikationsrate ist gering. Sie stellt – so die Verfasser – eine gute Alternative zur Operation bei benignen Knoten dar.

Vgl. hierzu auch Martinez J.A. in dieser Folge des SLD.

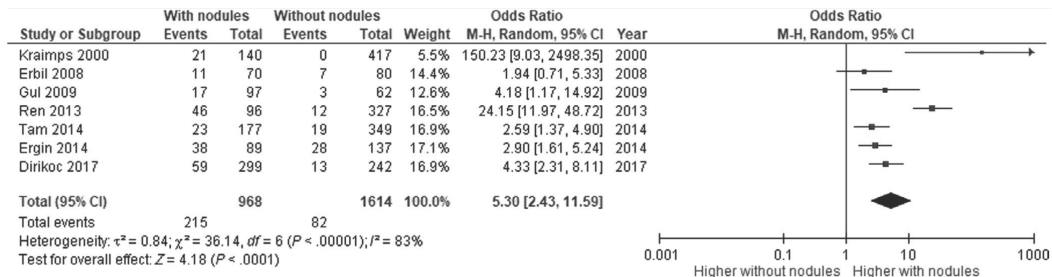
Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients.

PAPANASTASIOU, A.; SAPALIDIS, K.; GOULIS, D.G.; MICHALOPOULOS, N.; MARETI, E.;
MANATALOVAS, S.; KESISOGLOU, I.

(3rd Dept of Surgery, "AHEPA" University Hospital, Medical School, Aristotle; Unit
of Reproductive Endocrinology, 1st Dept. of Obstetrics and Gynecology, Medical
School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece)
Clin Endocrinol, DOI: 10.1111/cen.14069 (2019)

Die Autoimmunhyperthyreose (M. Basedow) stellt eine der häufigen Indikation zur Schilddrüsenresektion dar. Obwohl zumeist eine diffuse Schilddrüse vorliegt, bestehen in manchen Fällen zusätzlich Knoten. Die Inzidenz eines malignen Knotens bei Patienten mit M. Basedow wird mit 0.15 bis 15 % berichtet. Diese weite Spanne war Anlass für die hier vorgestellte Metaanalyse.

Ausgewertet wurden insgesamt sieben Studien mit 2582 Patienten. Die Prävalenz einer Malignität der Knoten errechnete sich mit 11.5 % (297/ 2582). Die Knotenprävalenz errechnete sich mit 968 Patienten (37.5 %). War bereits präoperativ ein Knoten bekannt, so betrug die Malignitätsrate 22.2 %. War präoperativ kein Knoten bekannt, errechnete sich die Malignitätsrate mit 5.1 %. Dies fasst die Abbildung zusammen.



Eine Subgruppenanalyse wurde angeschlossen, in der Patienten mit nur einem Knoten mit solchen mit multiplen Knoten verglichen wurden. Diese Auswertung basierte auf vier der initial sieben Studien ($n = 630$). Bei 118 Patienten (18.7 %) lag ein einzelner Knoten vor, bei 512 Patienten bestanden multiple Knoten ($n = 512$; 81.3 %). Die Prävalenz eines Karzinoms betrug 28 % in der erstgenannten Gruppe ($n = 34$) und 18.3 % in der zweiten Gruppe ($n = 93$). Die Metaanalyse in dieser Subgruppe ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Es kann somit auf der Basis der hier vorgestellten Daten zusammengefasst werden, dass bei Patienten mit M. Basedow das Vorliegen von Schilddrüsenknoten mit einem höheren Malignitätsrisiko assoziiert ist. Die Autoren empfehlen jedoch hierzu prospektive Untersuchungen, da Bias in den berücksichtigten Studien vorliegen dürften und die Studien generell heterogen sind.

Assessment of serum thyroid hormone autoantibodies in the first trimester of gestation as predictors of postpartum thyroiditis.

BENVENGA, S.; VITA, R.; DI BARI, F.; RE, C.L.; SCILIPOTI, A.; GIORGIANNI, G.; GRASSO, L.; GALLETTI, M.R.; MANDOLFINO, M.G.; DONNE, M.L.

(Dept. of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; Master Program on Childhood, Adolescent and Women's Endocrine Health, University of Messina; Interdepartmental Program on Molecular & Clinical Endocrinology, and Women's Endocrine Health, University Hospital, A.O.U. Policlinico G. Martino; Div. of Obstetrics and Gynecology, University Hospital G. Martino; Service of Immunometry and Laboratory Diagnosis, University Hospital G. Martino; Dept. of Human Pathology Gaetano Barresi, University of Messina, all Messina, Italy)
J Clin Translat Endocrinol, DOI: org/10.1016/j.jcte. 2019.100201 (2019)

Die Postpartum-Thyreoiditis (PPT) sorgt bei Patientinnen und behandelnden Ärzten regelmäßig für Aufmerksamkeit. Nicht selten wird sogar eine nicht indizierte thyreostatische Therapie vorgenommen. Daher ist es von klinischer Bedeutung, Frauen möglichst früh zu identifizieren, die einem erhöhten Risiko für eine PPT unterliegen. Dieser Frage stellten sich die Verfasser.

412 Frauen ohne vorbekannte Schilddrüsenerkrankung (Alter 31.6 ± 4.3 Jahre) wurden von der 7. – 11. Schwangerschaftswoche an bis zu 12 Monaten post partum untersucht. Es erfolgte die Messung von Schilddrüsenantikörpern: neben den TPO-Antikörpern und den Thyreoglobulin (Tg)-Antikörpern wurden auch die Schilddrüsenhormonantikörper (T3-IgM, T3-IgG, T4-IgM und T4-IgG) bestimmt.

Wenigstens ein positiver Befund für die Schilddrüsenhormonantikörper (THAb+ve) wurde bei 21 der 412 Frauen erhoben (5.1 %). Die Frequenz dieser Antikörper war jedoch wesentlich höher bei den 63 Frauen, bei denen sich eine PPT einstellte: 12/ 63 (19 %). Innerhalb der Gruppe von Frauen mit PPT waren diese Antikörper besonders häufig bei den Frauen zu finden, die eine permanente Hypothyreose verglichen mit euthyreoten Frauen entwickelten: 9/ 34 (26.5 %) vs. 3/ 29 (10.3 %, $p = 0.12$).

Zudem war das Risiko einer PPT bei Frauen, die gleichzeitig an einem Typ 1-Diabetes litten, erhöht. In den meisten Fällen fand sich nur ein erhöhter Antikörper gegen Schilddrüsenhormone, am häufigsten gegen T3 (47.6 %).

Wenigstens ein Schilddrüsenhormon-Antikörper war auch bei 9/ 76 Frauen erhöht, die erhöhte TPO-AK oder Tg-AK aufwiesen (11.8 %), verglichen mit 12 der übrigen 336 Frauen, die keine TPO- und Tg-AK aufwiesen (3.6 %, $p = 0.0031$). Von den neun für THAb+ve positiven Frauen mit erhöhten TPO- und/oder Tg-AK entwickelten alle eine PPT, verglichen mit 3/ 12 THAb+ve-Frauen, die keine TPO- und/oder Tg-AK aufwiesen ($p = 0.0011$).

Vergleicht man die Korrelation mit dem typischen Ultraschallbefunde einer Thyreoiditis, so war ein Nachweis von Schilddrüsenhormonantikörpern bei 12 der 144 Frauen mit dem sonographischen Befund einer Thyreoiditis möglich (8.3 %), verglichen mit 9/ 268 Frauen ohne einen solchen sonographischen Befund (3.4 %; $p = 0.029$).

Somit folgern die Verfasser, daß der Messung von Schilddrüsenhormonantikörpern eine Vorhersagemöglichkeit für die Entwicklung einer PPT zukommt. Angesichts niedriger Prävalenz und niedriger Sensitivität ersetzen sie jedoch in keiner Weise die Bestimmung von TPO-Ak und Tg-AK.

Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: a cohort study.

UNDERBJERG, L.; SIKJAER, T.; REJNMARK, L.
(Dept. of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital,
Aarhus, Denmark)
Clin Endocrinol, 90: 592-600 (2019)

Die Hypokalzämie stellt eine der wesentlichen Komplikationen einer Thyreoidektomie dar, verursacht durch einen in vielen Fällen passageren Hypoparathyroidismus. Allerdings gibt es auch Patienten, bei denen ein nicht operativ verursachter Hypoparathyreoidismus oder ein Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) diagnostiziert wird. Beides sind relativ seltene Ereignisse. Ein PHP ist charakterisiert durch eine Resistenz für Parathormon (PTH). Diese Resistenz kann in diversen Geweben unterschiedlich ausgeprägt sein. Ob so das kardiovaskuläre System durch die hohen PTH-Werte bei PHP beeinflusst wird, ist bislang nicht bekannt. Frühere Untersuchungen der Arbeitsgruppe der Verfasser konnten zeigen, dass bei nicht-operativ bedingten Hypoparathyreoidismus (non-surgical hypoparathyroidism, Ns-HypoPT) ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegt, insbesondere ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall und Arrhythmien. Dies war Anlaß, bei 56 Patienten mit Ns-HypoPT (68 % weiblich) und 30 Patienten mit PHP (80 % weiblich) diverse biochemische Parameter, die sonographisch festgestellte Steifigkeit der Gefäßwände, die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den Blutdruck zu untersuchen.

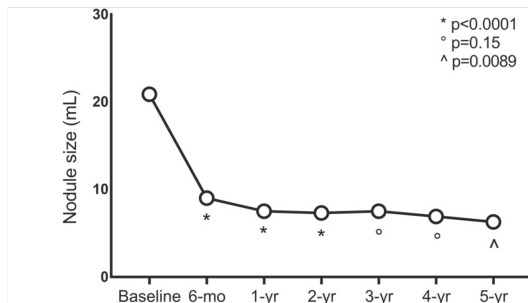
Patienten mit Ns-HypoPT waren signifikant älter und größer als Patienten mit PHP (47 ± 17 vs. 36 ± 13 Jahre, $p < 0.01$, bzw. 168 ± 8 vs. 161 ± 11 cm, $p < 0.01$), sonst ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Allerdings nahmen 5/ 56 Patienten mit Ns-HypoPT Schilddrüsenhormone ein, verglichen mit 12/30 Patienten mit PHP ($p < 0.01$). Bei der Mehrzahl der Patienten war eine genetische Untersuchung erfolgt, die in 60 % der Fälle mit Ns-hypoPT und in 35 % der Fälle mit PHP eine genetische Bestätigung erbrachte. Eine vergleichbar große Patientenanzahl erhielt in beiden Gruppen eine Substitution mit Calcium, Alfacalcidol, Cholecalciferol oder Calcitriol. Auch die Zufuhr von Calcium über die Ernährung unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Zudem ergaben sich anamnestisch zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen oder der Rauchgewohnheiten.

Vergleicht man die verschiedenen Laborwerte, so waren bei Patienten mit Ns-HypoPT ein signifikant höherer HDL-Cholesterinwert, ein signifikant höherer Blutzuckerwert bei gleichem HbA1c, ein niedrigerer Wert für das ionisierte Calcium und ein höherer Wert für Kreatinin nachweisbar (p jeweils < 0.01). Auch war 25-OH-Vitamin D in der Gruppe mit Ns-HypoPT signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit PHP (80 ± 30 vs. 65 ± 21 nmol/L, $p < 0.01$).

Personen mit Ns-HypoPT wiesen eine signifikant höhere PWV auf als Patienten mit PHP ($p = 0.02$), während sich der Augmentationsindex (AIx%), der zentrale systolische und diastolische Blutdruck nicht unterschieden. Dies zeigt die Tabelle (MAP = mean arterial pressure, adjusted = bezogen auf MAP, BMI, Alter, Geschlecht, TSH- und 25-OH-Vitamin D).

In der multivariaten Analyse waren lediglich Alter und MAP die einzigen unabhängigen Einflussgrößen auf die PWV bei Ns-HypoPT- und PHP-Patienten. In der 24-Stunden-Protokollierung hatten Patienten mit Ns-HypoPT eine signifikant höhere Pulsfrequenz als Patienten mit PHP ($p = 0.03$). Der Blutdruck über 24 Stunden unterschied sich nicht.

Die Publikation zeigt somit signifikant Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Die höhere Gefäßsteifigkeit und die höhere Pulsfrequenz bei Patienten mit Ns-HypoPT beeinflussen das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Auch legen die Daten nahe, dass bei Patienten mit PHP eine Resistenz gegen Parathormon im vaskulären System vorliegt.



Number of values	215	206	197	154	117	84	71
Minimum	3.5	0.4	0.4	0.3	0	0	0.5
25% Percentile	15	5.5	4.5	3.9	3.25	3.1	4.1
Median	20.9	9	7.5	7.3	7.5	6.9	6.3
75% Percentile	33.2	15.55	13.9	13.63	13.35	12.78	11.8
Maximum	310	161	242	214	96	93.7	113

Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception.

Thyroid-Lit. 50885

DHILLON-SMITH, R.K.; MIDDLETON, L.J.; SUNNER, K.K.; CHEED, V.; BAKER, K.; FARRELL-CARVER, S.; BENDER-ATIK, R.; AGRAWAL, R.; BHATI, K.; EDI-OSAGIE, E.; GHOBARA, T.; GUPTA, P.; JURKOVIC, D.; KHALAF, Y.; MACLEAN, M.; MCCABE, C.; MULGABAL, K.; NUNES, N.; OVERTON, C.; QUENBY, S.; RAL, R.; RAINE-FENNING, N.; ROBINSON, L.; ROSS, J.; SIZER, A.; SMALL, R.; TAN, A.; UNDERWOOD, M.; KILBY, M.D.; BOELAERT, K.; DANIELS, J.; THANGARATINAM, S.; CHAN, S.Y.; COOMARASAMY, A.
(Multiple Institutionen vornehmlich in Großbritannien)
N Engl J Med 380: 1316-1325 (2019)

Das Vorliegen von TPO-Antikörpern ist mit einem erhöhten Abortrisiko vergesellschaftet. Auch zeigten einige randomisierte Studien, dass eine Medikation mit Levothyroxin (L-T4) zu einem Rückgang der Abortrate führt. Eine ebenfalls randomisierte Studie bei Frauen, bei denen eine in-vitro-Fertilisation erfolgte, konnte dies hingegen nicht bestätigen. Die 2017 publizierten Leitlinien der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft ATA formulierten daher, dass eine ungenügende Evidenz vorliege, ob eine L-T4-Gabe zu einem Rückgang der Abortrate bei TPO-positiven Frauen führt. Hier wird eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie vorgestellt, die der Frage nachging, ob eine Medikation mit L-T4 bei TPO-Antikörper-positiven Frauen mit einer Anamnese eines Aborts oder Infertilität zu einem günstigeren Schwangerschaftsverlauf führt.

Eingeschlossen wurden 952 Frauen, die entweder 50 µg L-T4 täglich (n = 476) oder ein Plazebo (n = 476) erhielten, beginnend bereits vor der Konzeption und – bei Eintritt einer Gravität – bis zum Ende der Schwangerschaft. Primäres Ziel war die Lebendgeburt nach der 34. Schwangerschaftswoche. Insgesamt 940 der 952 Frauen nahmen bis zum Studienende teil (98.7 %). Insgesamt 266 der 470 Frauen in der L-T4-Gruppe (56.6 %) und 274 der 470 Frauen in der Plazebogruppe (58.3 %) wurden schwanger.

Bei den Frauen, die schwanger wurden, war in der L-T4-Gruppe in 37.4 % (176 der 470 Frauen) eine Lebendgeburt zu verzeichnen, verglichen mit 37.9 % (178 der 470 Frauen) in der Plazebogruppe (relatives Risiko 0.97, 95 % Vertrauensbereich

0.83 – 1.14; $p = 0.74$). Auch sonstige Parameter unterschieden sich nicht signifikant, wie das Gestationsalter zum Geburtstermin, der Apgar-Index, das Geburtsgewicht oder die Häufigkeit neonataler Komplikationen bei Mutter und Kind.

Erwartungsgemäß waren zu allen Zeitpunkten die TSH-Werte niedriger und die fT4-Werte höher bei Frauen, die L-T4 einnahmen. Zudem war die Anzahl von Frauen, die die Medikation wegen auffälliger Blutwerte beendeten, in beiden Gruppen gleich (9.8 vs. 9.6 %). Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht ($p = 0.14$).

In dieser sehr prominent publizierten Studie hatte somit die Einnahme von L-T4 bei TPO-Antikörper-positiven Frauen keinen Einfluss auf die Abortrate oder sonstige Parameter des Schwangerschaftsverlaufs. In der Diskussion weisen die Verfasser allerdings darauf hin, dass lediglich eine Standarddosis von L-T4 eingenommen wurde und keine Anpassung an den jeweiligen TSH-Wert oder das Körpergewicht erfolgte.

Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism.

KITAHARA, C.M.; BERRINGTON DE GONZALEZ, A.; BOUVILLE, A.; BRILL, A.B.; DOODY, M.M.; MELO, D.R.; SIMON, S.L.; SOSA, J.A.; TULCHINSKY, M; VILLOING, D.; PRESTON, D.L.

(Diverse Institutionen aus den Vereinigten Staaten. Korrespondenzanschrift beim Radiation Epidemiology Branch, Div. of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA)
JAMA Intern Med, 179: 1034-1042 (2019)

Eines der weit verbreiteten Standardverfahren zur Therapie einer Hyperthyreose seit vielen Jahrzehnten stellt die Radiojodtherapie (RJTh) dar. In den USA ist sie die Erstlinientherapie zur Behandlung einer Hyperthyreose. Somit kann auf einen großen Erfahrungsschatz verwiesen werden. Immer wieder diskutiert wird das Risiko einer malignen Erkrankung im Zusammenhang mit dieser Therapie. Dies war die Basis für die hier vorgestellte, am amerikanischen NIH angesiedelte Kohortenuntersuchung, die der Frage nachging, ob höhere absorbierte Dosen im Rahmen einer RJTh Einfluss auf die Karzinommortalität besitzen. Hierzu fand, beginnend 1946, während der Jahre bis 1990 eine große Kohortenuntersuchung in Großbritannien und den USA statt, die in dieser Studie erweitert wurde, mit einer Beobachtungszeit von 24 Jahren (maximal 68 Jahre).

Berichtet wird über 18 805 Patienten (mittleres Alter 49 ± 14 Jahre), die eine RJTh erhielten und bei denen zu diesem Zeitpunkt kein Karzinom bekannt war. Das weibliche Geschlecht dominierte: 14 671 Frauen vs. 4134 Männer (78 vs. 22 %). Berechnet wurde das Exzess-relative Risiko (excess relative risk, ERR) pro 100 mGy-Dosis, bezogen auf das Organ / auf das Gewebe. Die mittlere applizierte ^{131}J -Dosis errechnete sich mit 375 MBq für Patienten mit M. Basedow und 635 MBq für Patienten mit Hyperthyreose auf dem Boden einer Autonomie. Die mittleren Organ-/Gewebe-Dosierungen reichten von 20 bis 99 mGy (Kolon, Rektum, Ovarien, Uterus, Prostata, Harnblase, Gehirn/ZNS), von 100 bis 400 mGy (Pankreas, Leber, Nieren, Magen, Mamma, Lunge, orale Mukosa, Knochenmark) bis 1.6 Gy (Ösophagus) und 130 Gy (Schilddrüse). Die weit überwiegende Zahl der Patienten litt an einem M. Basedow ($n = 17\,615, 93.7\%$).

Ein statistisch positiver Einfluss der RJTh wurde zunächst für die Gesamtmortalität solider Tumoren verzeichnet (n = 1984; relatives Risiko (RR) bei einer Organdosis von 100 mGy für ein Magenkarzinom 1.06; 95 % Vertrauensbereich 1.02 – 1.10, p = 0.002). Ebenfalls eine positive statistische Beziehung bestand zum Mamma-Karzinom (n = 291; RR bei einer Dosis von 100 Gy auf die Mamma 1.12, 95 % Vertrauensbereich 1.003 – 1.32, p = 0.04). Aber auch für die kombinierte Betrachtung solider Tumoren ergab sich ein Effekt der RJTh: bei einer Organdosis auf den Magen von 100 mGy betrug das Risiko eines soliden Tumors 1.05 (n = 1693, 95 % Vertrauensbereich 1.01 – 1.10; p = 0.01). Diese Organdosis auf Magen und Mamma entspricht einer mittleren applizierten Aktivität von 243 ± 35 MBq bzw. 266 ± 58 MBq zur Therapie einer Hyperthyreose M. Basedow.

Die Verfasser folgern aus ihren Daten, die über einen Zeitraum von Jahrzehnten erhoben wurden, dass bei Patienten, die wegen eines M. Basedow eine RJTh erhielten, eine geringe Erhöhung des Risikos, an einem soliden Karzinom (z.B. Mamma-Karzinom) zu versterben, anzunehmen ist. Das Risiko korreliert mit der absorbierten Dosis einer Radioaktivität.

Dies im Bewusstsein, hält der Referent die RJTh gleichwohl für eine leitliniengerechte Therapie zur Behandlung einer Hyperthyreose. Die hier vorgestellten Untersuchungen sind bei Auswahl der Therapieform (Op vs RJTh) gleichwohl zu berücksichtigen (z.B. Alter des Patienten; Anmerkung des Referenten).

Thyrotropin receptor antibody concentration and activity, several years after treatment for Graves' disease

Thyroid-Lit. 50887

NALLA, P.; YOUNG, S.; SANDERS, J.; CARTER, J.; ADLAN, M.A.; KABELIS, K.; CHEN, S.; FURMANIAK, J.; SMITH, B.R.; PREMAWARDHANA, L.

(Section of Endocrinology and Biochemistry, Aneurin Bevan University Health Board, Caerphilly, UK; FIRS Laboratories, RSR Ltd., Cardiff, UK)
Clin Endocrinol, 90: 369-374 (2019)

Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAb) sind ein wesentliches Merkmal der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow. Während der Therapie wird in der Regel ein Abfall der Antikörper-Titer beobachtet. Die Bestimmung der TRAb im Verlauf kann also Hinweise für die Effektivität des gewählten Behandlungsregimes liefern.

In der hier vorgestellten Studie aus Großbritannien wurden bei insgesamt 66 Patienten (56 Frauen und 10 Männer, Altersmedian 59 Jahre (Range 29 – 85 J.) mit einer Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) die TRAb im Verlauf mit einem kommerziellen Assay gemessen, wobei mittels Bioassay auch zwischen stimulierenden (TSAb) und blockierenden (TSBA) Autoantikörpern unterschieden wurde. Die Patienten erhielten unterschiedliche Therapien: Carbimazol (n = 26), Radiojod (n = 27), Thyreoidektomie (n = 13). Neben den TRAb wurden auch TPO-Antikörper, Tg-Antikörper und GAD-Antikörper bestimmt. Die Beobachtungsdauer (Median) lag in der Thyreostase-Gruppe bei 7 Jahren, und in der Radiojod- bzw. Chirurgie-Gruppe bei jeweils 6 Jahren. Bei 45 % der Patienten waren auch ein Jahr nach Therapiebeginn noch TRAb nachweisbar, bei 23 % sogar noch nach 5 Jahren. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten kam es zu einem Abfall der TRAb von 6,25 U/l auf 0,65 U/l (Median). Der TRAb-Abfall war in der Thyreoidektomie-Kohorte am stärksten ausgeprägt (11,4 auf 0,58 U/l). Die Carbimazol-Gruppe zeigte einen Antikörperückgang von 4,5 auf 0,47 U/l, die höchsten Antikörper nach Therapie wies die Radiojod-Kohorte auf (8,4 auf 2,3 U/l). Bei 70 % der TRAb-positiven Patienten wurden TSAb nachgewiesen und nur bei einem Patienten (3 %) TSBA. Zwischen TRAb und TSAb wurde eine hochsignifikante Korrelation gefunden ($r = 0,83$). Bei 47/66 Patienten wurden im Verlauf auch TPO-AK nachgewiesen, 38/66 Patienten waren Tg-AK-positiv und 6/66 Patienten waren positiv für GAD-AK.

Die Autoren schließen aus den vorgestellten Daten, dass bei Patienten mit Morbus Basedow die TRAb bei allen Therapieformen im Verlauf zwar abfallen, bei einigen Patienten aber auch länger als 5 Jahre persistieren können. Bei den TRAb handelt es sich

ganz überwiegend um stimulierende Antikörper, während blockierende Antikörper nur selten vorkommen. Der größte Antikörperrückgang wird nach einer Operation gefunden.

Stimulated thyroglobulin and thyroglobulin reduction index predict excellent response in differentiated thyroid cancers

BARRES, B.; KELLY, A.; KWIATKOWSKI, F.; BATISSE-LIGNIER, M.; FOUILHOX, G.; AUBERT, B.; DUTHEIL, F.; TAUVERON, I.; CACHIN, F.; MAQDASY, S. (Service de Médecine Nucléaire, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand; UMR INSERM 1240, "Molecular Imaging and Theranostic Strategy", Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand; Département de Recherche Clinique, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France; CHU Clermont-Ferrand, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Clermont-Ferrand; Laboratoire GReD: UMR Université Clermont Auvergne-CNRS 6293, INSERM U1103, BP 10448, Aubiere; Service d'Anatomopathologie, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand; Université Clermont Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand; Université Clermont Auvergne, CNRS, LaPSCo, Physiological and Psychosocial Stress, University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Preventive and Occupational Medicine, WittyFit, Clermont-Ferrand, all France; Australian Catholic University, Faculty of Health, School of Exercise Science, Melbourne, Victoria, Australia)
J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 3462-3472

Thyreoglobulin wird seit vielen Jahren als Tumormarker in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC) verwendet.

Die Beurteilung der Langzeitremission nach Operation bzw. ablativer Radiojodtherapie konnte verbessert werden durch Messung des stimulierten Thyreoglobulins nach Gabe von rekombinantem TSH.

In der hier präsentierten Beobachtungsstudie wurde zwischen 1995 und 2010 bei insgesamt 1093 Patienten mit einem DTC postoperativ und unmittelbar vor der ablativen Radiojodtherapie das durch Schilddrüsenhormontzug endogen stimulierte Thyreoglobulin (pres-Tg) bestimmt. Eine weitere Thyreoglobulinbestimmung erfolgte 6 – 12 Monate nach der Radiojodtherapie

nach Verabreichung von rekombinantem TSH (sTg). Aus beiden Werten wurde der Thyreoglobulin-Reduktions-Index (TRI) nach der Formel: $TRI = 100 \times (\text{pres-Tg} - \text{sTg}/\text{pres-Tg})$ berechnet. Mittels Univariant- und Multivariantanalyse konnten zervikaler Lymphknotenbefall (OR = 2,08), pres-Tg (OR = 4,04), sTg (OR = 2,62) und TRI (OR = 0,43) als unabhängige Prognosefaktoren für eine persistierende bzw. rezidivierende Tumorerkrankung nach erfolgter Ersttherapie identifiziert werden.

Ein pres-Tg von < 10 ng/ml war mit einer exzellenten Prognose assoziiert, entsprechend einem negativen Vorhersagewert von 94 % (validiert auch für höhere Tumorstadien (T3/4, N1)). Beim sTg entsprach ein Wert < 1 ng/ml einem exzellenten Therapieerfolg. Beim TRI lagen die Cut-off-Werte bei > 60 % bzw. > 62,5 % für lokal fortgeschrittene Ausgangsbefunde (T3/4, N1).

Die Daten zeigen, dass die Bestimmung der (endogen und exogen) stimulierten Thyreoglobulin-Konzentrationen im Serum vor und nach Radiojodtherapie sowie der TRI, sensitive Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges bei Patienten mit einem DTC sind. Dies gilt auch bei höheren Tumorstadien.

Risk factors for predicting osteoporosis in patients who receive thyrotropin suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma

SOYDAL, C.; ÖZKAN, E.; NAK, D.; ELHAN, A.H.; KÜCÜK, N.Ö.; KIR, M.K.
(Ankara University Faculty of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine, Dept. of
Biostatistics, Ankara, Turkey)
Mol Imaging Radionucl Ther, 28: 69-75 (2019)

Schon länger ist bekannt, dass eine TSH-suppressive Therapie mit Schilddrüsenhormonen den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflusst und das Risiko für Osteoporose und Fragilitätsfrakturen erhöht.

Ziel der hier vorgestellten Studie war es, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) unter TSH-suppressiver Thyroxin-Therapie zu definieren. Insgesamt 929 Patienten (mittleres Alter: $52,3 \pm 7,2$ Jahre) mit TSH-Suppression unter Thyroxin-Einnahme nach DTC konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Patienten wurde ein umfangreiches Risikoprofil erhoben unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Menopausenstatus, Rauchverhalten, familiärer Osteoporosebelastung, präoperativem Schilddrüsenhormonstatus, postoperativem Hypoparathyreoidismus, mittlerem TSH-Spiegel und Dauer der TSH-Suppression. Bei allen Patienten wurde darüber hinaus eine DXA-Messung der Knochendichte an LWS und Femur durchgeführt sowie eine Bestimmung des Vitamin D- und des Parathormonspiegels im Serum veranlasst. Die TSH-Suppression bestand im Mittel über 7,2 Jahre ($\pm 4,2$; Range 1 – 26 Jahre). Bei 89 Patienten (9,6 %) wurde eine Knochendichteminderung im Sinne einer Osteoporose (T-Score LWS und/oder Hüfte $< -2,5$) nachgewiesen. Die mittlere Dauer bis zur Entwicklung einer Osteoporose war bei den Patienten mit positiver Familienanamnese signifikant kürzer als bei Patienten ohne eine entsprechende familiäre Belastung ($15,3 \pm 0,4$ Jahre gegenüber $20,3 \pm 0,6$ Jahre; $p = 0,002$). Auch postmenopausale Frauen entwickelten schneller eine Osteoporose als prämenopausale Patientinnen ($18,6 \pm 0,7$ Jahre gegenüber $20,4 \pm 0,4$ Jahre; $p < 0,001$). Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose waren: männliches Geschlecht ($p < 0,001$); positive Familienanamnese bzgl. Osteoporose ($p = 0,001$) und menopausaler Status ($p < 0,001$).

Die Autoren interpretieren ihre Daten dahingehend, dass Männer, postmenopausale Frauen und Patienten mit familiärer Belastung ein erhöhtes Osteoporoserisiko unter TSH-suppressiver Thyroxin-Therapie bei DTC aufweisen und deshalb einer besonderen osteologischen Überwachung bedürfen.

