

## Thyroid Cancer Treatment Choice: A Pilot Study of a Tool to Facilitate Conversations with Patients with Papillary Microcarcinomas Considering Treatment Options

BRITO, J.P.; MOON, J.H.; ZEUREN, R.; KONG, S.H.; KIM, Y.G.; INIGUEZ-ARIZA, N.M.; CHOI, J.Y.; LEE, K.E.; KIM, J.-H.; HARGRAVES, I.; BERNET, V.; MONTORI, V.M.; PARK, Y.J.; TUTTLE, R.M.

(Div. of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition; Knowledge and Evaluation Research Unit; Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; Depts of Internal Medicine, Radiology, and Surgery, Seoul National University Bundang Hospital and Seoul National University College of Medicine, Seongnam-si, Korea; Dept. of Endocrinology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA; Depts of Internal Medicine, Surgery, and Radiology, Seoul National University Hospital and Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; Dept of Endocrinology and Metabolism, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico. Div. of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)  
Thyroid, 28: 1325-1331 (2018)

---

In den 2015 erarbeiteten Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) wird die kontrollierte Beobachtung („active surveillance“) bei Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, das als „low risk“ eingestuft wurde, als Alternative zu einer unmittelbaren Operation beschrieben. Dennoch erfolgt bislang bei den meisten Patienten mit einem papillären Mikrokarzinom (PMC) eine operative Vorgehensweise. Die Autoren meinen, dass eine adäquate Kommunikation zwischen Patient und Arzt die Akzeptanz einer zunächst beobachtenden Vorgehensweise beeinflussen kann. Dies zu untersuchen, ist das Ziel dieser Studie. Hierzu wurde in einer Pilotstudie ein Programm („conversation tool“) für die Patient-Arzt-Kommunikation entwickelt, das den Entscheidungsprozess erleichtern soll.

Zunächst erfolgte eine Literaturrecherche nach Arbeiten, die sich mit den Vor- und Nachteilen einer aktiven Beobachtung und einer Hemithyreoidektomie bzw. Thyreoidektomie befassen. Zudem wurden Stichpunkte herausgearbeitet, die im Patient- Arztgespräch von Patientenseite als wichtig zu betrachten sind (z.B. Themen wie Kosten, Nachsorge, Schwangerschaft). Ziel war es, eine Handhabung zu erarbeiten, die nicht nur Vor- und Nachteile der beiden Vorgehensweisen beinhaltet, sondern Gedanken, Gespräche und Gefühle dahingehend mit aufnimmt, wie das Wissen um ein Karzinom Einfluss nimmt auf das Leben des Patienten.

Nach mehreren Vorarbeiten wurde schließlich für eine Pilotstudie ein Programm erarbeitet („Thyroid Cancer Treatment Choice“). Eingeschlossen wurden 278 erwachsene Patienten, bei denen zytologisch ein papilläres Karzinom in einem Knoten  $\leq 1$  cm Durchmesser, ohne Lymphknotenmetastasen, ohne extrathyreoidale Ausdehnung beschrieben wurde. 220 Patienten (79 %) waren weiblich. 152 Patienten nahmen an der Untersuchung des Konversationsprogramms teil, 126 nicht. Alter, Tumordurchmesser und Geschlecht unterschieden sich bei beiden Gruppen nicht. 233 Patienten (84 %) entschieden sich für kontrolliertes Beobachten, 53 (16 %) für eine Operation. 88.9 % der Patienten in der Gruppe, die das Konversationsprogramm benutzte, entschied sich für die kontrollierte Beobachtung, verglichen mit 77 % in der Gruppe, die das Programm nicht einsetzte (Relatives Risiko 1.16, 95 % Vertrauensbereich 1.04 – 1.29). Patienten, die sich für das kontrollierte Zuwarten entschieden, wiesen in der Gruppe, bei dem das Programm zum Einsatz kam, häufiger einen

Knotendurchmesser von  $> 5$  mm auf, verglichen mit der Gruppe von Patienten, bei denen das Programm nicht zum Einsatz kam (81 vs. 67 %;  $p = 0.013$ ).

Somit kann das hier vorgestellte Programm helfen, bei Patienten mit PMC eine abwartende Vorgehensweise einzuschlagen. Dies soll in umfangreicheren Studien weiter untersucht werden.

## Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine

JABER, T.; WAGUESPACK, S.G.; CABANILLAS, M.E.; ELBANAN, M.; VU, T.; DADU, R.; SHERMAN, S.I.; AMIT, M.; SANTOS, E.B.; ZAFERO, M.; BUSAIDY, N.L.  
(Dept. of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Dept. of Quantitative Imaging Analysis Core, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Dept. of Diagnostic Radiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Dept. of Head and Neck Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Dept. of Nuclear Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, all Houston, Texas, USA)  
J Clin Endocrinol Metab, 103: 3698-3705 (2018)

---

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat in der Regel eine exzellente Prognose. Sie verschlechtert sich allerdings bedeutend bei Auftreten von Fernmetastasen; dann besteht eine 10-Jahresüberlebensrate von noch ca. 42 %. Besonders schlecht ist die Prognose, wenn ein radiojodrefraktärer Tumor vorliegt: hier liegt die 10-Jahresüberlebensrate bei nur noch ca. 10 %. Um eine Radiojodaufnahme wieder zu erzielen, wurde in der Vergangenheit eine Reihe von Substanzen ohne große Erfolge untersucht. Zugrunde liegt der radiojodrefraktären Situation eine Mutation im MAPK-Signalweg, insbesondere die BRAF V600-Mutation. Es kommt zu einem Verlust des Natrium-Jod-Symporters. Ausgehend von in-vitro-Untersuchungen, die die Möglichkeit eine Wiedererlangung der Radiojodaufnahme durch Inaktivierung der Mutation zeigten, wurden erste klinische Studien aufgenommen. Untersucht wurden der MEK-Inhibitor Selumetinib und der BRAF-Inhibitor Dabrafenib.

Hier berichten die Verfasser über 13 Patienten im mittleren Alter von 55 Jahren (Bereich 45 – 75 Jahre), die entweder mit einem MEK-Inhibitor alleine oder in Kombination mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden. Alle wiesen eine fehlende Radiojodaufnahme auf. Die Therapie wurde bei acht Patienten wegen eines Fortschreitens der Erkrankung begonnen, bei fünf, um eine Redifferenzierung der Radiojodaufnahme zu erzielen. Bei zehn Patienten lag ein papilläres Karzinom vor, bei zwei ein schlecht differenziertes Karzinom und bei einem Patienten ein follikuläres Karzinom. Neun Patienten wiesen eine

BRAF-Mutation auf, zwei eine NRAS-Mutation, einer eine KRAS-Mutation. Bei einem Patienten lag ein Wildtyp für 400 untersuchte Gene vor, einschließlich BRAF und RAS. Alle neun Patienten mit der BRAF-Mutation wurden mit einem BRAF-Inhibitor therapiert (Dabrafenib, Verumafenib). Die drei Patienten mit der RAS-Mutation wurden mit einem MEK-Inhibitor therapiert (Trametinib oder ein noch in der Entwicklung befindlicher Inhibitor). Der Patient mit nicht identifizierter Mutation erhielt Trametinib.

Von den 13 Patienten kam es in acht Fällen zu einer erkennbaren Radiojodaufnahme, so dass eine Therapie möglich wurde. Bei einem weiteren Patienten wurde entschieden, ihn zu therapieren. Die Aktivität betrug 204.4 mCi (Median; Bereich 150 – 253). Bei allen Patienten mit einer RAS-Mutation kam es zu einer die Radiojodtherapie (RJTh) ermöglichenden Uptake. Die Patienten, bei denen eine RJTh möglich wurde, konnten anschließend über 14.3 Monate nachverfolgt werden (Median, Bereich 4.5 – 20.6). Meist lag eine stabile Situation vor (stable disease), bei drei Patienten war ein partielles Ansprechen.

Die Autoren konnten somit belegen, dass bei einem Teil der Patienten eine RJTh durch die genannte Vortherapie wieder durchführbar wurde. Diese dann durchgeführte <sup>131</sup>Jodtherapie führte zu erkennbarem Ansprechen des Tumors.

## Physician Choice of Hypothyroidism Therapy: Influence of Patient Characteristics

JONKLAAS, J.; TEFERA, E.; SHARA, N.  
(Div. of Endocrinology, Georgetown University; Dept. of Biostatistics and Biomedical Informatics, MedStar Health Research Institute, all Washington DC, USA)  
Thyroid, 28: 1416-1424 (2018)

---

Die Behandlung der Hypothyreose erfolgt in aller Regel mit einer Monotherapie aus Levothyroxin (L-T4). Gleichwohl entscheiden sich viele Ärzte auch für eine Kombinationstherapie aus L-T4 und Trijodthyronin (L-T3). Hier untersuchten die Autoren in einer Umfrage unter Mitgliedern der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA), unter welchen Szenarien welche Therapieform gewählt wird. Die Umfrage erfolgte während des Jahres 2017. Indexfall war eine 29 Jahre Frau mit Hypothyreose infolge Autoimmunthyreoiditis und einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>. Eine Schwangerschaft war nicht geplant. TSH betrug 2.2 mU/L unter Substitution. In zwölf Positionen wurden nun Variationen vorgenommen: Vorliegen von Symptomen, niedriger T3-Wert, höherer BMI von 32 kg/m<sup>2</sup>, höheres Lebensalter u.a.m. Die Ärzte wurden gefragt, ob sie die Medikation davon abhängig ändern würden: z.B. Steigerung der L-T4-Dosis, zusätzliche Gabe von L-T3 oder zusätzliche Gabe von Schilddrüsenextrakt.

363 Ärzten nahmen an der Umfrage teil. Nahezu alle (98 %) setzten die Therapie bei der Indexpatientin mit L-T4 fort. Wurden Symptome einer Hypothyreose beklagt, erhöhten 19 % die L-T4-Dosis, 12 % plädierten für eine zusätzliche L-T3-Medikation und Reduktion der L-T4-Dosis, während 6 % die L-T4-Dosis beibehielten und L-T3 hinzugaben. Lag TSH bei 3.9 mU/L, so erhöhten 70 % der Ärzte die L-T4-Dosis. War TSH mit 2.2 mU/L gemessen worden, jedoch T3 gering vermindert, so gaben 18 % der Ärzte L-T3 dazu und reduzierten L-T4, während 15 % L-T3 unter Beibehaltung der L-T4-Dosis verabreichten.

Wünschte der Patient eine zusätzliche Medikation von L-T3 unter Angabe von Symptomen einer Hypothyreose, so gaben 34 % der Ärzte zusätzlich L-T3 und reduzierten L-T4, 18 % verabreichten L-T3 und hielten die L-T4-Dosis bei. Wurde ein Lebensalter von 59 Jahren angenommen, wurde seltener L-T3 bei Beibehaltung der L-T4-Dosis verordnet (11 %). Ein höherer

BMI von 32 kg/m<sup>2</sup> hatte keinen Einfluss auf das Verordnungsverhalten. Nur selten wurde ein Schilddrüsenextrakt empfohlen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Vorliegen von Symptomen einer Hypothyreose eindeutigen Einfluss auf das Verordnungsverhalten hat: Odds ratio 25.6 (Vertrauensbereich 9.0 – 73.0;  $p < 0.0001$ ). Aber auch das Lebensalter oder das Vorliegen einer Komorbidität hatte – neben anderen Faktoren – einen Einfluss. Dies zeigt die Tabelle.

<i>Patientenmerkmal</i>	<i>angepasste Odds Ratio (KI)</i>	<i>p-Wert</i>
Symptom (Y vs. N)	25.6 [9.0–73.0]	<0.0001
T3 (75 vs. 120 ng/dL)	2.6 [2.1–3.3]	<0.0001
TSH (2.2 vs. 3.9 mIU/L)	2.4 [1.9–2.9]	<0.0001
Polymorphism (Y vs. N)	2.4 [1.9–2.9]	<0.0001
Requests LT3 (Y vs. N)	2.3 [1.9–2.8]	<0.0001
LT3 preference (Y vs. N)	1.6 [1.4–1.9]	<0.0001
Athyreotic (Y vs. N)	1.03 [0.9–1.2]	0.5634
BMI (32 vs. 25 kg/m <sup>2</sup> )	1.0 [0.9–1.1]	0.8745
Male (M vs. F)	0.9 [0.8–1.1]	0.2827
Comorbidity (Y vs. N)	0.8 [0.7–0.9]	0.0002
Age (59 vs. 29 years)	0.7 [0.6–0.8]	<0.0001

Die Arbeit zeigt, dass viele Ärzte bereit sind, eine Kombinationstherapie aus L-T3 und L-T4 zu rezeptieren, abhängig von den individuellen Patientencharakteristika.

## Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study

Thyroid-Lit. 50857

PALACIOS, S.S.; VALERO, M.L.; BRUGOS-LARUMBE, A.; DÍEZ, J.J.;  
GUILLÉN-GRIMA, F.; GALOFRÉ, J.C.

(Dept. of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona; Dept. of Health Science, Public University of Navarra, Pamplona; Dept. of Endocrinology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid; Dept. of Preventive Medicine, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona; IdiSNA (Instituto de Investigación en la Salud de Navarra), Pamplona, all Spain)  
Clin Endocrinol, 89: 367-375 (2018)

---

Es liegen eine Reihe epidemiologischer Untersuchungen zur Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen vor. Hier wird eine Arbeit aus Spanien, aus der Region Navarra, vorgestellt, auf der Basis von 303 883 Personen im Alter von mindestens 20 Jahren. Zunächst erfolgte eine TSH-Messung. In der Bevölkerungsgruppe ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung ( $n = 265\ 967$ , davon  $149\ 177$  Frauen ( $56.1\ %$ )) lag die TSH-Konzentration im Median bei  $1.90$  mU/L (Perzentile 2.5 und 97.5:  $0.70 - 4.28$  mU/L). Das mittlere Alter betrug  $54.6 \pm 18.1$  Jahre. Die TSH-Konzentration war bei Frauen mit im Median  $2.0$  mU/L signifikant höher als bei Männern mit im Median  $1.79$  mU/L, im Mittel  $2.15$  vs.  $1.96$  mU/L ( $p < 0.001$ ). Auch lag eine Abhängigkeit vom BMI vor: TSH wurde bei Personen mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> signifikant niedriger gemessen als bei Personen mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $2.06 \pm 0.94$  vs.  $2.12 \pm 0.95$  mU/L;  $p < 0.001$ ). Personen mit nicht-spanischer Herkunft wiesen eine höhere TSH-Konzentration auf als die spanische Bevölkerung ( $2.15$  vs.  $1.87$  mU/L;  $p < 0.001$ )

Ein normaler TSH-Wert wurde bei  $264\ 524$  Personen gemessen, unter Einschluss von Patienten unter Schilddrüsenmedikation. Bei  $39\ 359$  Personen ( $13\ %$ ) lag TSH außerhalb des Normbereichs, davon in  $23\ 236$  Fällen ein erhöhter TSH-Wert ( $7.6\ %$ ), in  $16\ 123$  Fällen ein verminderter TSH-Wert ( $5.3\ %$ ).

Bei 1225 Personen lag TSH  $\geq 10$  mU/L, davon erhielten bereits 824 Patienten Schilddrüsenhormone. Besonders häufig fanden sich in dieser Gruppe Frauen im Alter von über 90 Jahren und Männer im Alter von 80 – 89 Jahren. 51 % der Personen mit TSH-Werten  $\geq 10$  mU/L wiesen erhöhte TPO-Antikörper auf.

Eine TSH-Konzentration  $\leq 0.05$  mU/L fand sich bei 0.5 % der Frauen und 0.2 % der Männer. 5.0 % der Frauen und 4.8 % der Männer wiesen TSH-Konzentration zwischen 0.05 und 0.70 mU/L auf. 207 Patienten mit einem völlig supprimierten TSH-Wert waren unter thyreostatischer Therapie. Auch hier waren besonders betagte Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von  $> 90$  Jahren betroffen.

Von den insgesamt 303 833 untersuchten Personen erhielten 19 473 eine Schilddrüsenmedikation. 18 463 nahmen Levothyroxin ein, wovon 10 971 (59.4 %) eine normale TSH-Konzentration aufwiesen, 4964 einen erhöhten TSH-Wert (26.9 %) und 2528 einen verminderten TSH-Wert (13.7 %). Von den 1010 Patienten, die Thyreostatika einnahmen, lag in 540 Fällen (53.5 %) ein normaler TSH-Wert vor, in 80 Fällen ein erhöhter (7.9 %), in 390 Fällen ein verminderter Wert (38.6 %). Die Prävalenz einer Hypothyreose errechnete sich mit 8.8 % (13.3 % bei Frauen, 4.2 % bei Männern), die einer Hyperthyreose mit 4.3 % (5.6 % vs. 3.0 %). Es zeigten sich Zusammenhänge mit dem sozioökonomischen Status: im Alter von über 60 Jahren war eine Hypothyreose bei Personen mit niedrigem Status deutlich häufiger anzutreffen als bei Personen mit hohem Status. Diese Tendenz blieb auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht signifikant ( $p < 0.01$ ).

Es kann zusammengefasst werden, dass bei ca. 15 % der Bewohner der Provinz Navarra eine Schilddrüsendysfunktion auf der Basis der TSH-Messung gefunden wurde. Dabei zeigten sich eine Reihe von Einflussgrößen, wie Alter, Geschlecht, BMI oder der sozioökonomische Status.



## Early Stage Graves' Disease is Uniformly Accompanied by Orbital Immune Activity even in Patients who Fail to Develop Orbitopathy during Follow-up

BERTA, E.; BODOR, M.; GALUSKA, L.; PARAGH, G.; ERDEI, A.; GAZDAG, A.; UJHELYI, B.; BERÉNYI, E.; KATKÓ, M.; GAZSÓ, A.; NAGY, E.V.  
(Div. of Endocrinology, Dept. of Medicine, Faculty of Medicine; Dept. of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacy; Dept. of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine; Dept. of Medical Imaging, Faculty of Medicine, all University of Debrecen, Debrecen, Hungary)  
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 126: 628-631 (2018)

---

Zwischen 25 und 50 % der Patienten mit einer Autoimmunhyperthyreose (M. Basedow) entwickeln eine endokrine Orbitopathie (e.O.). Diese kann der Hyperthyreose vorangehen, gleichzeitig auftreten oder später erst beobachtet werden. Die Autoren konnten in einer früheren Studie zeigen, dass eine  $^{99m}\text{Tc}$ -Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA)-SPECT-Untersuchung als Indikator der Aktivität einer e.O. angesehen werden kann. DTPA ist vergleichbar mit einem Oktreotid-SPECT, was die Inflammation betrifft. In dieser auf zwei Jahre angelegten Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob ein DTPA-SPECT die Entwicklung einer e.O. vorhersagen kann.

Berichtet wird über 27 Patienten mit neu diagnostiziertem M. Basedow, 23 Frauen, vier Männer (mittleres Alter  $38.6 \pm 10.4$  Jahre). Alle hatten erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAb). Beim Einschluss in die Studie war in keinem Fall nach den gängigen Kriterien (z.B. NOSPECS-Klassifikation) eine e.O. festzustellen. Als Kontrollen wurden 20 schilddrüsengesunde Personen untersucht. Die DTPA-SPECT-Untersuchung erfolgte innerhalb einer Woche nach Diagnosestellung der Hyperthyreose sowie am Ende der zweijährigen Nachbeobachtungsperiode, bzw. beim Auftreten von klinischen Zeichen einer e.O.

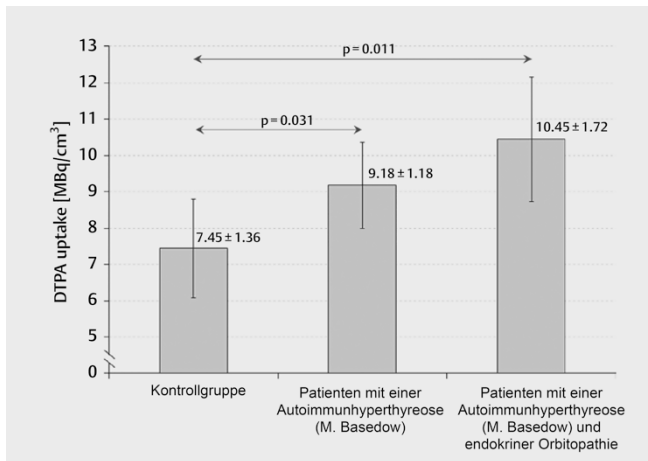
Während der zwei Beobachtungsjahre trat bei sechs der 27 Patienten (22 %) erstmals eine e.O. auf. Der mittlere DTPA-Uptake bei diesen sechs Patienten betrug initial  $10.45 \pm 1.72$  MBq/cm<sup>3</sup>. Dies war statistisch nicht unterschiedlich von dem

Uptake bei den 21 Patienten, die keine e.O. entwickelten ( $9.18 \pm 1.18$  MBq/cm<sup>3</sup>). Allerdings war der Wert in diesen beiden Gruppen signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Dies zeigt die Abbildung.

Eine Korrelation zwischen der Höhe von fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> oder TRAb und dem DTPA-Uptake bestand nicht. Keiner der genannten Laborwerte korrelierte zudem mit dem möglichen Auftreten einer e.O.

Wurde der DTPA-Uptake bei den sechs Patienten mit einer e.O. zum Zeitpunkt der Manifestation der Augensymptome bestimmt, so lag er bei  $12.1 \pm 4.41$  MBq/cm<sup>3</sup>. Am Ende der zweijährigen Beobachtungszeit lag er bei den Patienten, die keine e.O. entwickelten, bei  $9.63 \pm 3.30$  MBq/cm<sup>3</sup> ( $p = 0.001$  zu dem Wert bei Patienten mit e.O. zum Zeitpunkt der Manifestation der Augensymptome).

Zunächst zeigt die Arbeit, dass bei allen Patienten mit M. Basedow, unabhängig vom Vorliegen einer e.O., eine autoimmune Aktivität im Orbitabereich nachgewiesen werden kann, verglichen mit gesunden Personen. Warum nun ein Teil der Patienten eine e.O. entwickelt, ein anderer aber nicht, kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.



## Symptomatic Relief is Related to Serum Free Triiodothyronine Concentrations during Follow-up in Levothyroxine-Treated Patients with Differentiated Thyroid Cancer

LARISCH, R.; MIDGLEY, J.E.M.; DIETRICH, J.W.; HOERMANN, R.  
(Dept. of Nuclear Medicine, Klinikum Lüdenscheid, Germany; North Lakes Clinical, Ilkley, UK; Medical Dept. I, Endocrinology and Diabetology, Bergmannsheil University Hospital, Bochum, Germany; Ruhr Center for Rare Diseases, Ruhr University of Bochum and Witten/Herdecke University, Bochum, Germany)  
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 126: 546-552 (2018)

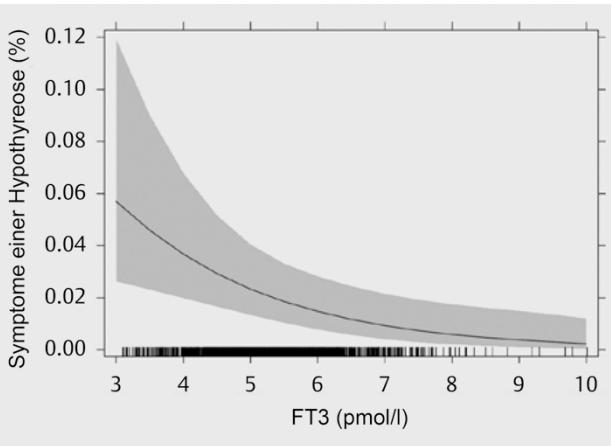
---

Im Rahmen der Nachsorge bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird in der Regel ein Zielwert für die TSH-Konzentration vorgegeben, nach dem sich die Dosierung von Levothyroxin (L-T4) richtet. Gleichwohl berichten viele Patienten trotz eines TSH-Wertes im Zielbereich über Symptome, die häufig vereinbar mit einer Hypothyreose sein können. Auch findet man in vielen Fällen einen relativ niedrigen FT3-Wert. Hier wird untersucht, welche Bedeutung eine solche Laborkonstellation aufweist.

Berichtet wird in dieser retrospektiven Studie über 319 (230 Frauen, 89 Männer) Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, bei denen eine stabile L-T4-Medikation eingenommen wurde. Die Patienten wurden über 63 Monate (Median; 2309 Patientenkontakte) nachbeobachtet. Bei jeder Visite wurden die Patienten nach ihren Beschwerden befragt, unter Vermeidung suggestiver Fragen. Die Antworten wurden von einem weiteren Arzt eingeordnet nach Symptomen einer Hypothyreose, einer Hyperthyreose oder als nicht durch die Schilddrüse zu erklären. Bei Patienten mit einem niedrigen Tumorrisiko (pT1a) wurde eine TSH-Suppression vermieden. Ansonsten wurde während der ersten fünf Jahre nach Diagnosesstellung TSH-suppressiv behandelt.

Das Lebensalter (Median) betrug 50.1 Jahre. Bei keinem der Patienten lag eine TSH-Erhöhung auf über 4 mU/L vor. Die L-T4-Dosis betrug im Median 150 µg, entsprechend 1.84 µg/kg Körpergewicht. Während der Beobachtungsperiode betrug die

Änderung für die L-T4-Dosis 0.49 µg/kg KG (Median; Interquartilbereich IQR 0.29 – 0.79), für fT3 1.77 pmol/l (1.25 – 2.32), für fT4 9.80 pmol/l (6.70 – 12.8) und für TSH 1.25 mU/L (0.42 – 2.36). 35 % der Patienten berichteten auf die Schilddrüse zu beziehende Symptome während einer der Visiten. Davon wurden 26 % einer Hypothyreose zugeordnet, 9,6 % einer Hyperthyreose. Patienten, die Symptome berichteten, unterschieden sich nicht von symptomfreien Patienten bezüglich Alter, Geschlecht oder BMI. Die Rate von Symptomen einer Hypo- wie Hyperthyreose korrelierte mit allen drei Laborparametern (TSH, fT3, fT4). Dabei zeigte sich, dass die meisten Patienten zur Behebung der Symptome einer Hypothyreose eine höhere L-T4-Dosis benötigten, die zu einer TSH-Suppression und gleichzeitig zu einem Anstieg der fT3-Werte in den oberen Normbereich führte. So zeigte die multivariate Analyse nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI einen signifikanten Zusammenhang zwischen fT3 und Symptomen einer Hypothyreose. Dies zeigt die Abbildung. Diese Aussage wird weiter unterstützt durch Befunde, dass die fT3-Werte bei vergleichbaren TSH-Konzentrationen bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom niedriger als bei einer Kontrollgruppe schilddrüsengesunder Personen gemessen wurden. Für Symptome einer Hyperthyreose fand sich kein Zusammenhang



Die Verfasser folgern aus ihren Beobachtungen, daß bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die mit L-T4 behandelt werden, das Vorliegen von Symptomen einer Hypothyreose mit einer niedrigen fT3-Konzentration korreliert. fT3 kommt somit mutmaßlich eine größere Bedeutung in dieser Patientengruppe zu als bislang angenommen. Hieraus leiten sich klinische Implikationen ab.

## Cardiovascular Morbidity and Mortality After Treatment of Hyperthyroidism with Either Radioactive Iodine or Thyroidectomy

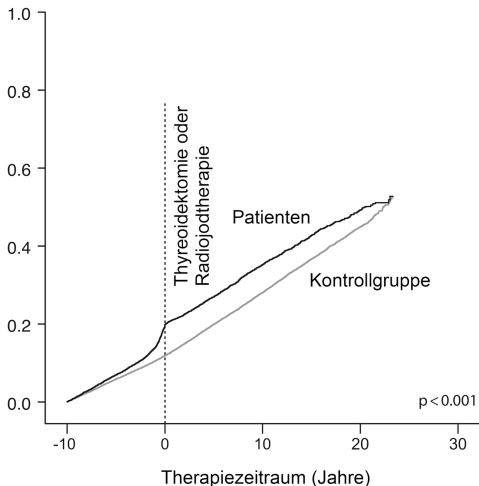
RYÖDI, E.; METSO, S.; HUHTALA, H.; VÄLIMÄKI, M.; AUVINEN, A.; JAATINEN, P.  
(Heart Center Co.; Dept. of Internal Medicine; Faculty of Medicine and Life Sciences; Faculty of Social Sciences; Tampere University Hospital, Tampere; Div. of Endocrinology, Dept. of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki; Div. of Internal Medicine, Seinäjoki Central Hospital, Seinäjoki, all Finland)  
Thyroid, 28: 1111-1120 (2018)

---

Eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Vorliegen einer manifesten Hyperthyreose sind hinreichend belegt. Dies wird auch nicht durch eine Therapie und Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage komplett beseitigt. Die Verfasser gingen hier der Frage nach, ob die Form der definitiven Therapie, d.h. Radiojodtherapie (RJTh) oder Operation, Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ausübt. Basierend auf der nationenweiten Erfassung in Finnland, wurden schließlich 6148 Patienten eingeschlossen. Davon wurden im gesamten Land 4334 Patienten operiert, 1814 Patienten erhielten im Universitätsklinikum Tampere eine RJTh (für diese Therapieform gab es keine nationenweite Erfassung). Das mittlere Alter der Patienten betrug 49 Jahre (Interquartilbereich 35 – 62 Jahre). Sie wurden 10.6 Jahre nachverfolgt (Median). Als Vergleichsgruppe wurden 18 432 alters- und geschlechtsgematchte Personen eingeschlossen.

Patienten, die operiert wurden, waren jünger als Patienten, die eine RJTh erhielten: 46 bzw. 59 Jahre (Median;  $p < 0.001$ ). Bei operierten Patienten war der Anteil einer Struma nodosa höher: 39 vs. 18 %. Bereits vor der definitiven Therapie war bei Patienten mit Hyperthyreose ein Anstieg der Hospitalisationsrate wegen kardiovaskulärer Erkrankungen festzustellen (siehe Abbildung), insbesondere wegen einer arteriellen Hypertonie, gefolgt von absoluter Arrhythmie infolge Vorhofflimmerns. Sie stieg nach beiden Therapieformen weiter an. Zum Zeitpunkt der Therapie der Hyperthyreose errechnete sich so für die Erfordernis eines stationären Aufenthaltes wegen einer absoluten Arrhythmie eine Odds ratio (OR) von 5.13 (Konfidenzintervall CI 4.39 – 6.00), verglichen mit Kontrollen.

## Gesamte kardiovaskuläre Erkrankungen



Im Folgenden wurden die Verläufe nach der definitiven Therapie untersucht. Hier kam es zu 1719 Krankenhausaufenthalten in der Gruppe der hyperthyreoten Patienten und 4408 Aufnahmen in der Kontrollgruppe (Hazard ratio bei den hyperthyreoten Patienten vs. Kontrollen 1.15 (CI 1.09 – 1.21). Die meisten Aufnahmen waren in der Gruppe der hyperthyreoten Patienten wegen einer absoluten Arrhythmie erforderlich (n= 680), gefolgt von hypertensiven Entgleisungen (n = 668). Vergleicht man nun die beiden Therapiegruppen, so zeigte sich zunächst ein etwas höheres Risiko der stationären Aufnahme bei mit Radiojod therapierten Patienten verglichen mit thyreoidektomierten Patienten (HR = 1.14, CI 1.03 – 1.26), adjustiert für Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen. Auch das Risiko der stationären Aufnahme wegen bekannter oder neu aufgetretener absoluter Arrhythmie war erhöht (HR = 1.21, CI 1.03 – 1.42, bzw. HR = 1.29, CI 1.08 – 1.54). Für die anderen Subgruppen kardiovaskulärer Erkrankungen ergab sich kein Unterschied.

Die kardiovaskuläre Mortalität unterschied sich nicht zwischen der Gruppe hyperthyreoter Patienten und der gematchten Kontrollgruppe. Allerdings war in der Regressionsanalyse die Mortalität in der RJTh-Gruppe höher als in der operierten Gruppe (HR = 2.05, CI 1.69 – 2.48). Betrachtet man aber die Subgruppe von mit Radiojod behandelten Patienten, die wegen einer Hypothyreose Levothyroxin einnahmen, und die Gruppe thyreoidektomierter Patienten, so bestand kein Unterschied mehr.

Die Autoren folgern zunächst aus den Langzeitdaten, dass eine Hyperthyreose über Jahrzehnte ein erhöhtes Risiko der stationären Aufnahme wegen kardiovaskulärer Erkrankungen bedingt. Dabei ist das Risiko für mit Radiojod behandelten Patienten höher als bei operierten Patienten. Wird die RJTh aber so dosiert, dass eine Hypothyreose entsteht, ergibt sich kein Unterschied mehr zu thyreoidektomierten Patienten. Gefordert wird eine rasche und effektive Beseitigung der Hyperthyreose.

## Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

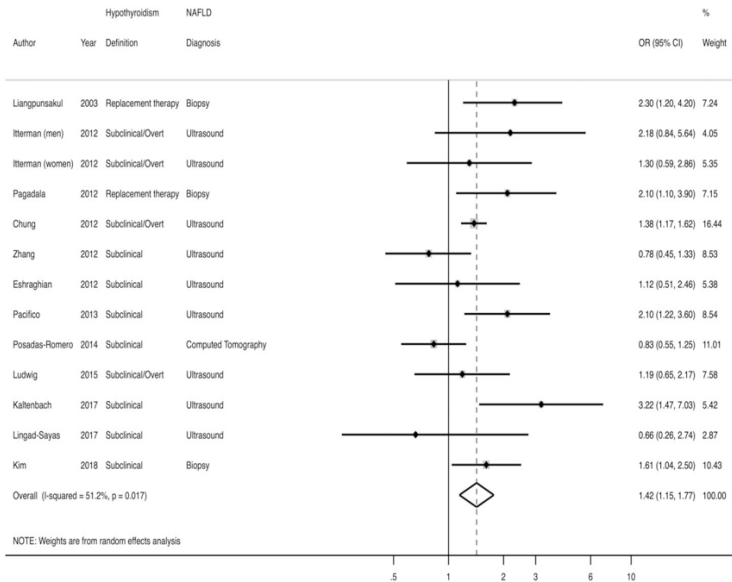
MANTOVANI, A.; NASCIMBENI, F.; LONARDO, A.; ZOPPONI, G.; BONORA, E.; MANTZOROS, C.S.; TARGHER, G.

(Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Dept. of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Verona, Italy; Dept. of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Nuovo Ospedale Sant'Agostino Estense di Baggiovara, Modena, Italy; Div. of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Dept. of Internal Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA)  
Thyroid, 28: 1270-1284 (2018)

---

Die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) stellt ein ernst zunehmendes gesundheitliches Problem dar; sie kann zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen. Hier gingen die Verfasser der Frage nach, ob zwischen einer primäre Hypothyreose, die ja zu Abweichungen im Lipidstoffwechsel führen kann, und einer NAFLD ein Zusammenhang besteht. Eingeschlossen in diese Metaanalyse wurden zunächst 26 Studien, von denen elf ausgeschlossen werden mussten, so dass 15 Studien bei Personen ohne Alkoholgenuss und andere Lebererkrankungen verblieben (n = 44 140). Die Diagnose der NAFLD basierte auf der Sonographie (n = 11), einer Probenentnahme (n = 3) und der Computertomographie (n = 1). Die Patienten mit Hypothyreose wiesen eine subklinische oder manifeste Hypothyreose auf.

Das Risiko einer NAFLD war bei Patienten mit Hypothyreose signifikant erhöht (Odds ratio OR = 1.42, Konfidenzbereich 1.15 – 1.77; I<sup>2</sup> = 51.2 %) in den zwölf cross-sectionalen Studien. Dies war in den meisten Studien unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI oder anderen metabolischen Faktoren. Die Abbildung fasst dies zusammen.



Untersucht man den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und der Schwere der NAFLD, so konnten hier drei Studien Berücksichtigung finden. In allen diesen Studien waren Leberpunktionen vorgenommen worden. Auch hier zeigte sich ein Zusammenhang: eine Hypothyreose war mit einem um das 2.7fache erhöhten Risiko einer NAFLD assoziiert (OR = 2.73, CI 1.90 – 3.93; I<sup>2</sup> = 0 %). Auch hier war dieser Effekt nicht abhängig von Alter, Geschlecht, BMI, einem evtl. Diabetes mellitus oder anderen metabolischen Risikofaktoren.

Eine subklinische Hypothyreose war nicht mit einem erhöhten Risiko einer NAFLD assoziiert. Auch hier wurden Faktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder anderer metabolischer Einflussgrößen berücksichtigt.

Somit zeigt die Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hypothyreose und dem Auftreten einer NAFLD. Inwieweit eine subklinische Hypothyreose einen Effekt ausübt, muss offen bleiben. Auch bleibt offen, ob es sich hier um einen kausalen Zusammenhang oder nicht handelt.



## Comparison of high intensity focused ultrasound and radioiodine for treating toxic thyroid nodules

GIOVANELLA, L.; PICCARDO, A.; PEZZOLI, C.; BINI, F.; RICCI, R.; RUBERTO, T.; TRIMBOLI, P.

(Dept. of Nuclear Medicine and Thyroid Centre, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; Medical School, University of Zurich, Zurich, Switzerland; Dept. of Mechanical and Aerospace Engineering, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy)  
Clin Endocrinol, 89: 219-225 (2018)

---

Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist eine relativ neue Methode zur Behandlung von benignen Schilddrüsenknoten. In der hier vorgestellten prospektiven Studie wurde die Effektivität des HIFU in der Behandlung hyperfunktioneller Schilddrüsenknoten (sog. autonome Adenome) untersucht und mit der Effektivität der konventionellen Radiojodtherapie verglichen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Normalisierung des TSH-Wertes nach einem Jahr gewählt, sekundäre Endpunkte waren die Änderung des Knotenvolumens und Änderungen im szintigraphischen Speicherverhalten. Zwischen Januar und Dezember 2016 wurden 17 Patienten der Radiojod-Gruppe und 15 Patienten der HIFU-Gruppe zugeteilt. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein, zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte ein Matching bzgl. Alter und Geschlecht. Ein sonographisch nachweisbarer Schilddrüsenknoten wurde als hyperfunktionell definiert, wenn szintigraphisch eine umschriebene Mehranreicherung bestand und gleichzeitig eine TSH-Suppression ( $TSH < 0,1$  IU/l) vorlag. Eine Schilddrüsenszintigraphie wurde vor sowie 1 Jahr nach der Behandlung durchgeführt, Hormonbestimmungen sowie sonographische Vermessungen des Knotenvolumens fanden vor bzw. 3, 6 und 12 Monate nach der Behandlung statt. Ein Jahr nach der Therapie hatten 14 von 17 Patienten (82 %) in der Radiojod-Gruppe aber nur 4 der 15 Patienten (27 %) aus der HIFU-Gruppe den primären Endpunkt erreicht ( $p = 0,0008$ ). Verglichen mit den Ausgangswerten waren in der Radiojodgruppe TSH zu allen Kontrollterminen signifikant höher sowie die Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone signifikant niedriger als in der HIFU-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Der Median des TSH-Wertes lag bei den mit Radiojod behandelten Patienten bei 1,5 IU/l und bei den HIFU-Patienten bei 0,2 IU/l ( $p < 0,0001$ ). In beiden Gruppen entwickelte keiner der Patienten eine Hypothyreose. Das Knotenvolumen nahm in beiden Behandlungsgruppen ab, wobei

zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Die Konversion von einem hyperfunktionellen in ein iso- bzw. hypofunktionelles Speichermuster in der Szintigraphie wurde in der Radiojodgruppe bei 16 von 17 Patienten (94 %) und in der HIFU-Gruppe bei 8 von 15 Patienten (53 %) nachgewiesen ( $p = 0,024$ ). Die Daten zeigen eine klare Überlegenheit der Radiojodtherapie im Vergleich mit der HIFU bei der Behandlung hyperfunktioneller Schilddrüsenknoten, jedenfalls in dem hier untersuchten (kleinen) Patientenkollektiv. Die Autoren sehen daher die Radiojodtherapie nach wie vor als Methode der ersten Wahl bei autonomen Schilddrüsenadenomen an.

## Higher Preconception Maternal Iodine Intakes Are Associated with Higher Child IQ

Pearce, E.N.  
Clin Thyroidol, 30: 302-304 (2018)

---

Ein milder bis moderater Jodmangel während der Schwangerschaft ist mit einem geringeren IQ und schlechteren Schulleistungen der betroffenen Kinder assoziiert, darüber hinaus scheint das Risiko für eine ADHS-Problematik erhöht zu sein. Bisher ungeklärt ist, ob auch schon ein präkonzeptioneller Jodmangel die kindliche Entwicklung negativ beeinflusst. Die hier präsentierte Studienkohorte aus Großbritannien umfasste insgesamt 12.583 Frauen des Southampton Woman's Survey, die zwischen 1998 und 2002 einem umfangreichen Screening-Programm unterzogen wurden. Bei 3.158 Frauen trat eine Schwangerschaft auf mit Geburt eines Kindes zwischen 1998 und 2007. Diese Frauen wurden während der Schwangerschaft gesondert überwacht und die Kinder wurden regelmäßig nachuntersucht bis zu einem Alter von 6 bis 7 Jahren. Die alimentäre Jodversorgung der Mütter wurde mit Hilfe eines Fragebogens zu den Ernährungsgewohnheiten präkonzeptionell sowie in der Früh- bzw. Spätschwangerschaft geschätzt, darüber hinaus wurde in einer präkonzeptionell asservierten Spontanurin-Probe die Jodkonzentration gemessen. Die Urinprobe war im Mittel 3,3 Jahre vor der Konzeption abgegeben worden (!). Im Alter von 6 bis 7 Jahren konnten bei insgesamt 942 Kindern die kognitiven Fähigkeiten untersucht werden. Hierzu wurden im Rahmen von Hausbesuchen verschiedene Testbatterien angewandt (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Aufgrund von Frühgeburtlichkeit mussten 58 Kinder aus der Studie ausgeschlossen werden, weitere 230 Kinder konnten nicht berücksichtigt werden, da die präkonzeptionellen Urinproben der Mütter fehlten. Vollständig ausgewertet werden konnten schließlich 654 Mutter-Kind-Paare. Der Altersmedian der Mütter lag initial bei 27,5 Jahren, der mittlere BMI betrug präkonzeptionell 24,3 kg/qm. 12 der Frauen nahmen bereits vor der Konzeption Jodsupplemente ein, 10 % der Frauen rauchten während der Schwangerschaft. Der Median der präkonzeptionellen Jodausscheidung lag bei 114 ug/g Kreatinin (108,4 ug/l). Bei 116 Frauen (18 %) lag die Urinjodausscheidung bei < 50 ug/l! Der mütterliche präkonzeptionelle Jodstatus war nicht assoziiert mit der Schwangerschaftsdauer oder dem Geburtsgewicht, auch bezogen auf die spätere kognitive Kontrolle der Kinder fand sich keine Abhängigkeit. Es wurde allerdings eine positive Korrelation zwischen präkonzeptionellem Jodstatus und den kindlichen IQ-Scores nachgewiesen (adjustierter  $\beta$ -Koeffizient 0,13; 95 % – KI 0,02 – 0,21). Die Autoren folgern aus ihren Daten, dass eine bessere präkonzeptionelle Jodversorgung mit einem höheren IQ der

Kinder im Alter von 6–7 Jahren einhergeht, ohne allerdings die exekutiven Funktionen bzw. kognitive Kontrolle zu beeinflussen.

## Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study

SKELIN, M.; LUCIJANIĆ, T.; LIBERATI-ČIZMEK, A.M.; MAJANOVIĆ KLOBUČAR, S.; LUCIJANIĆ, M.; JAKUPOVIĆ, L.; BAKULA, M.; VUČAK LONČAR, J.; MARUŠIĆ, S.; MATIĆ, T.; ROMČI, Ž.; DUMIĆ, J.; RAHELIĆ, D.

(Pharmacy Dept., General Hospital Šibenik, Šibenik, Croatia; Dept. of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Dubrava University Hospital, Zagreb; Dept. of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, General Hospital "Sv. Duh", Zagreb; Rijeka Clinical Hospital Centre, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University of Rijeka, Rijeka; Hematology Dept., Dubrava University Hospital, Zagreb; Healthcare institution of community pharmacies, Slavonski Brod; Internal Medicine Dept., General Hospital Zadar, Zadar; Dept. of Laboratory Diagnostic, Dubrava University Hospital, Zagreb; Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, University of Zagreb, Zagreb, all Croatia) Endocrine, 62: 432-439 (2018)

---

Die Hypothyreose wird in der Regel effektiv durch eine orale Substitution von Levothyroxin (LT<sub>4</sub>) behandelt. Die therapeutische Breite von LT<sub>4</sub> ist relativ gering, die Einnahme sollte im Nüchternzustand, das heißt mindestens 30 min vor dem Frühstück erfolgen. Durch Änderung der Lebensgewohnheiten ist dieses Regime für einige Patienten nicht praktikabel, andere geben subjektive Probleme bei morgendlicher Einnahme an. Eine größere Flexibilität bei der Einnahme wäre also wünschenswert und hätte wahrscheinlich einen positiven Effekt auf die Compliance. In der hier vorgestellten Studie einer kroatischen Arbeitsgruppe wurde die LT<sub>4</sub>-Einnahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer primären Hypothyreose, die stabil mit einer festen Dosis LT<sub>4</sub> eingestellt waren. Die Patienten wurden randomisiert einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Gruppe A: LT<sub>4</sub> 30 min vor dem Frühstück; Gruppe B: LT<sub>4</sub> 1Std vor der Hauptmahlzeit des Tages und Gruppe C: LT<sub>4</sub> vor dem Zubettgehen (mindestens 2 Std nach dem Abendessen). Die Dauer der Behandlungsperiode betrug mindestens 8 Wochen, danach wurde in einem Crossover-Design nacheinander auf die

jeweils anderen Behandlungsregime umgestellt. Zu Studienbeginn, sowie nach jeder Behandlungsperiode wurden der Schilddrüsenhormon-Status (TSH, FT3 und FT4) und der Lipidstatus (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride) bestimmt. Insgesamt 84 Patienten haben die Studie beendet und konnten in die Auswertung einbezogen werden. Zwischen den Therapieschemata konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, weder im Hinblick auf die Qualität der Hormoneinstellung, noch bei den Lipidparametern. Die Autoren folgern somit, dass die untersuchten Behandlungsregime als äquivalent einzustufen sind. Hierdurch ergeben sich alternative Therapieoptionen bei Patienten mit primärer Hypothyreose.

## Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care

KOREVAAR, T.I.M.; MÍNGUEZ-ALARCÓN, L.; MESSERLIAN, C.; DE POORTERE, R.A.; WILLIAMS, P.L.; BROEREN, M.A.; HAUSER, R.; SOUTER, I.C.

(Depts of Environmental Health, Biostatistics, and Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, Máxima Medical Centre, Veldhoven, The Netherlands; Vincent Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital Fertility Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA)  
Thyroid, 28: 1349-1358 (2018)

---

Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass Schilddrüsenhormone einen wichtigen Einfluss auf die Follikelreifung im Ovar haben. Bei einer manifesten Schilddrüsendysfunktion werden dann auch häufig Fertilitätsstörungen beobachtet. Weniger klar ist der Zusammenhang bei subklinischen Funktionsstörungen bzw. Hinweisen auf eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (positive Antikörper). In der hier präsentierten Studie wurde der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion bzw. Schilddrüsenantikörpern und Markern der ovariellen Reserve bei insgesamt 436 Frauen, die sich zur Beratung in einer großen Fertilitätsklinik (General Hospital Fertility Center, Harvard Medical School Boston) vorgestellt hatten, untersucht. Hierzu wurde mittels transvaginaler Ovarialsonographie die Zahl der Antralfollikel am 3. Zyklustag bestimmt (AFC: antral follicle count), im Serum erfolgten Bestimmungen von FSH (ebenfalls 3. Zyklustag) sowie TSH, FT3, FT4, TT4, TPO-Ak und Tg-Ak. Zwischen AFC und sämtlichen Parametern der Schilddrüsenfunktion wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden, auch nicht zwischen TPO-Antikörper-Positivität und AFC. Dagegen wiesen Frauen mit positiven Tg-Antikörpern einen signifikant höheren AFC auf als antikörpernegative Kontrollen (mittlere Differenz: 3,4;  $p < 0,001$ ). Bei Frauen mit einer eingeschränkten ovariellen Reserve oder Frauen mit unklarer Fertilitätsstörung wurde eine Assoziation zwischen niedrigeren FT3-Werten und dem AFC (kontinuierliche nichtlineare Korrelation;  $p = 0,009$ ) sowie zwischen TPO-Antikörper-Positivität und dem AFC ( $-2,3$  Follikel;  $p < 0,01$ ) gefunden. In diesem Unterkollektiv bestand kein Zusammenhang zwischen Tg-Antikörpern und dem AFC. Der FSH-Spiegel war mit keinem der untersuchten Parameter assoziiert. Die Daten sprechen für einen Zusammenhang zwischen niedrigerem FT3 / positiven TPO-Antikörpern und dem AFC bei Frauen mit

einer eingeschränkten ovariellen Reserve bzw. Infertilität unklarer Ätiologie, wobei die Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt werden müssen.