Henning informiert

Thyroid-Lit. 50950

Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma

DIERKS, C.; SEUFERT, J.; AUMANN, K.; RUF, J.; KLEIN, C.; KIEFER, S.; RASSNER, M.; BOERRIES, M.; ZIELKE, A.; LA ROSEE, P.; MEYER, P.T.; KROISS, M.; WEIßENBERGER, C.; SCHUMACHER, T.; METZGER, P.; WEISS, H.; SMAXWIL, C.; LAUBNER, K.; DUYSTER, J.; VON BUBNOFF, N.; MIETHING, C.; THOMUSCH, O.
(Dept. of Hematology and Oncology, KIM IV, Faculty of Medicine, University Halle-Wittenberg, Halle, Germany; Dept. of Hematology and Oncology; Div. of Endocrinology and Diabetology, Dept of Medicine II; Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF), University Medical Center; Institute of Medical Bioinformatics and Systems Medicine and Institute of Molecular Medicine and Cell Research; Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg; Institute of Pathology, University of Freiburg; Dept. of Nuclear Medicine, University of Freiburg; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg; Outcomes Research Unit, Dept. of Endocrine Surgery, Endocrine Center Stuttgart, Diakonie Klinikum Stuttgart, Stuttgart; Klinikum Villingen-Schwenningen, Hämatologie/Onkologie, Villingen-Schwenningen; German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Freiburg, Freiburg; Div. of Endocrinology/Diabetology, Dept. of Internal Medicine, University Hospital Würzburg, Würzburg; Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, Würzburg; Zentrum für Strahlentherapie, Freiburg; Praxis für Nuklearmedizin, Freiburg; Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg; Eisai GmbH, Frankfurt/Main; Dept. of Hematology/Oncology, University of Luebeck, Luebeck; Dept. of General and Visceral Surgery, University Hospital Freiburg, Freiburg, all Germany.)
Thyroid, 31: 1076-1085 (2021)

Das anaplastische (ATC) und das metastasierte wenig differenzierte Schilddrüsenkarzinom (PDTC) weisen ein hohes Malignitätspotenzial auf und sind trotz multimodaler Therapie (OP, Radiotherapie, Chemotherapie) immer noch mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert.

Im Vergleich mit den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sind diese Tumorentitäten durch eine hohe Mutationslast charakterisiert. Weitere Merkmale sind erhöhte PD-L1-(programmed death ligand 1-)Expression und verstärkte Neoangiogenese (VEGFR/FGFR-Expression), was ein potenzielles Ansprechen auf antiangiogenetisch bzw. antiproliferativ wirksame Multikinaseinhibitoren und/oder Checkpoint-Inhibitoren impliziert.

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wird über 6 Patienten mit ATC und 2 Patienten mit PDTC berichtet, die eine Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab erhalten haben. Alle Patienten waren operiert, in 7 Fällen war auch eine perkutane Radiatio bzw. in 6 Fällen eine Chemotherapie durchgeführt worden. Die beiden Patienten mit PDTC waren auch mit Radiojod vorbehandelt. Lenvatinib wurde gewichtsadaptiert dosiert, die maximale Dosis lag bei 24 mg tgl. per os und wurde bei Auftreten von Nebenwirkungen schrittweise reduziert. Pembrolizumab wurde parenteral verabreicht in einer fixen Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen. Die maximale Dauer der Kombinationstherapie lag bei 40 Monaten, wobei sich bei Einreichen der Publikation noch 3 der 6 ATC-Patienten unter Therapie befanden. Bei den Patienten mit ATC lag die Ansprechrate (BOR = best overall response) bei 66 % (4/6), bezogen auf komplette Remissionen, in 16 % (1/6) wurde ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht, ebenfalls bei 16 % (1/6) wurde eine weitere Krankheitsprogression gesehen. Bei den beiden Patienten mit PDTC wurde eine partielle Remission erreicht. Der Median des progressionsfreien Überlebens lag für die Gesamtgruppe bei 17,75 Monaten (ATC-Pat. 16,5 Monate). Stärkere Nebenwirkungen durch Lenvatinib, die eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung erforderlich machten, traten bei 4 der 8 Patienten auf. Der Median des Überlebens lag bei 18,5 Monaten, wobei 3 der ATC-Patienten zum Zeitpunkt der Publikation noch rezidivfrei lebten (nach 40, 27 und 19 Monaten), obwohl alle bei Therapiebeginn bereits Metastasen aufwiesen. Trotz Langzeitüberleben (> 24 Monate) oder Komplettremission waren Mutationslast und PD-L1 weiter erhöht.

Die Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab scheint eine vielversprechende neue Therapieoption bei Patienten mit ATC und PDTC zu sein und wird jetzt systematisch im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie untersucht.

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50951

Changes in Thyrotropin receptor antibody levels following total thyroidectomy or radioiodine therapy in patients with refractory Graves' disease

KIM, J.; CHOI, M.S.; PARK, J.; PARK, H.; JANG, H.W.; CHOE, J.-H.; KIM, J.-H.; KIM, J.-S.; CHO, Y.S.; CHOI, J.-Y.; KIM, T.H.; CHUNG, J.H.; KIM, S.W.
(Div. of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Medicine, Thyroid Center, Div. of Endocrine Surgery, Dept. of Surgery, Dept. of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine; Dept. of Medical Education, Sungkyunkwan University School of Medicine, all Seoul, Korea)
Thyroid, 31: 1264-1271 (2021)

In der hier präsentierten Studie einer Arbeitsgruppe aus Südkorea wurde das Verhalten der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nach Thyreoidektomie bzw. nach Radiojodtherapie bei Patienten mit rezidivierendem Morbus Basedow (nach thyreostatischer Vorbehandlung) untersucht.

In die retrospektive Analyse konnten insgesamt 130 Patienten eingeschlossen werden. Patienten mit Struma, endokriner Orbitopathie, hohen TRAK-Titern und hohem Thyreostatikabedarf wurden vorzugsweise einer Operation zugeführt (n = 45), während ältere Patienten und solche mit kardialen Arrhythmien vorzugsweise mit Radiojod behandelt wurden (n = 85). Die Beobachtungsdauer nach ablativer Therapie lag bei 24 Monaten.

Nach Thyreoidektomie kam es zu einem raschen Abfall der TRAK innerhalb der ersten 6 Monate, der Titer blieb dann für den Rest der Beobachtungsdauer stabil auf niedrigem Niveau. Nach Radiojodtherapie wurde während der ersten 138 Tage (Median) ein deutlicher TRAK-Anstieg gesehen, danach kam es auch in dieser Behandlungsgruppe zu einem kontinuierlichen Titerabfall, bis nach 2 Jahren ein ähnliches Niveau wie bei den operierten Patienten erreicht war. Der Unterschied in der Geschwindigkeit des TRAK-Abfalls war zwischen den Therapiegruppen statistisch hochsignifikant ($p < 0{,}001$). Der mediane Zeitraum bis zum Abfall des TRAK-Titers auf < 4,5 IU (entsprechend dem Dreifachen der oberen Referenzgrenze des verwendeten Assays) lag bei 318 Tagen in der OP-Gruppe und bei 659 Tagen in der Radiojodgruppe. TRAK-Titer > 4,5 IU wurden bei den Patienten

nach Radiojodtherapie nach 6 Monaten noch in 82 % der Fälle gesehen, nach einem Jahr noch bei 67 % und nach 2 Jahren dann nur noch bei 3 %. In der OP-Gruppe wurde ein besonders schneller Titerabfall besonders bei jüngeren Patienten und bei solchen mit niedrigen Ausgangsspiegeln gefunden, während in der Radiojodgruppe ein geringeres Schilddrüsenvolumen mit einem schnelleren Titerabfall korreliert war.

Die Daten zeigen eindrücklich den unterschiedlichen TRAK-Verlauf nach Thyreoidektomie und Radiojodtherapie bei Patienten mit thyreostatisch vorbehandeltem Morbus Basedow. Diese Erkenntnis sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Dies gilt besonders für Patienten, die auch eine endokrine Orbitopathie aufweisen, oder für Frauen, die zeitnah eine Schwangerschaft planen (bei diesen würde ein TRAK-Titer > 4,5 IU ein gewisses Risiko für eine fetale Hyperthyreose darstellen).

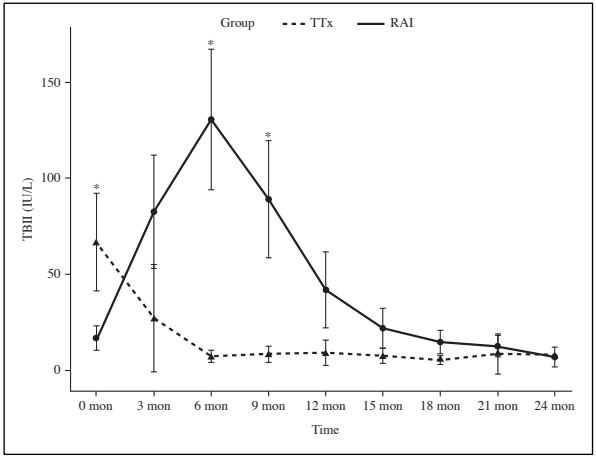


Fig: TBII levels over 24 months after radioiodine treatment or TTx. Adjusted means and confidence intervals by generalized estimating equation for repeated measures analysis are shown. Tukey's multiple comparison tests are presented as * for significance levels of $p < 0,05$. TBII, thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin; TTx, total thyroidectomy.

Struma nodosa – Feinnadelpunktion – benigner bzw. nicht aussagefähiger Zytologie-Befund – Langzeitverlauf der Patienten ohne Intervention

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50952

A large thyroid fine needle aspiration biopsy cohort with long-term population-based follow-up

NG, D.L.; VAN ZANTE, A.; GRIFFIN, A.; HILLS, N.K.; LJUNG, B.-M.
(Dept. of Pathology, University of California, San Francisco, California; Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, California; Dept. of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; Depts of Epidemiology and Biostatistics, and Neurology, University of California, San Francisco, California, all USA)
Thyroid, 31: 1086-1095 (2021)

Über den Langzeitverlauf von Patienten, bei denen eine Feinnadelpunktion knotiger Schilddrüsenläsionen durchgeführt wurde und im Anschluss nicht sofort eine operative Intervention mit histologischem Abgleich erfolgte, liegen nur wenige Daten vor.

In der hier präsentierten retrospektiven Kohortenstudie der Universität von Kalifornien (San Francisco) konnten mithilfe der pathologischen Datenbank insgesamt 2.758 Feinnadelbiopsien von Schilddrüsenknoten identifiziert werden, die zwischen Januar 1997 und Dezember 2004 entnommen wurden.

Diesbezüglich erfolgte dann auch ein Abgleich mit den Krebsregistern der Universität San Francisco und des Staates Kalifornien. In die Auswertung einbezogen werden konnten dann letztlich Feinnadelbiopsien von 2.207 Patienten. Der Median der Beobachtungsperiode nach der ersten Feinnadelpunktion lag bei 13,9 Jahren (Range: 10,5–18,4 Jahre). Während des Follow-ups waren in 279 Fällen bestätigte Schilddrüsenkarzinome dokumentiert. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ergab sich ein geringes Risiko für nicht diagnostische bzw. benigne Befunde nach der Bethesda-Klassifikation (Risk of Malignacy, ROM: 6,78 bzw. 3,23 %). Ein mittleres Risiko wurde bei den Kategorien unbestimmte Signifikanz, follikuläre Läsion unbestimmter Signifikanz und follikuläre Neoplasie (ROM: 33,0, 17,9 bzw. 29,0 %) gefunden. Ein hohes Risiko wiesen die Läsionen mit der Klassifikation suspekt oder maligne (ROM: 70,0 bzw. 99,2 %) auf. Die Rate falsch negativer Befunde lag bei 3,2 % (52/1.575), nach Ausschluss der papillären Mikrokarzinome sogar nur bei 1,5 % (23/1.575). Von den Patienten mit einer falsch negativen Diagnose verstarb während der Beobachtungsperiode niemand an seinem Schilddrüsenkarzinom.

Die Autoren schließen aus ihren Daten, dass asymptomatische Patienten ohne klinische oder radiologische Hochrisikokonstellation und mit initial benignem bzw. nicht aussagekräftigem Zytologie-Befund nur ein sehr geringes Risiko aufweisen, im weiteren Verlauf ein Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln bzw. an einem Schilddrüsenkarzinom zu versterben. Ein vorliegendes Schilddrüsenmalignom wird durch die Feinnadelpunktion mit großer Zuverlässigkeit erkannt.

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50953

Clinical outcomes after Discontinuation of thyroid hormone replacement: a systematic review and meta-analysis

BURGOS, N.; TOLOZA, F.J.K.; OSPINA, N.M.S.; BRITO, J.P.; SALLOUM, R.G.; HASSETT, L.C.; MARAKA, S.
(Div. of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; Dept. of Medicine, MetroWest Medical Center, Tufts Medical School, Framingham, Massachusetts; Knowledge and Evaluation Research Unit, Div. of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Dept. of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Div. of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, University of Florida, Gainesville, Florida; Dept. of Health Outcomes and Biomedical Informatics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida; Mayo Clinic Libraries, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Central Arkansas Veterans Healthcare System, Little Rock, Arkansas, all USA; Div. of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Dept. of Medicine, University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, San Juan, Puerto Rico)
Thyroid, 31: 740-751 (2021)

L-Thyroxin gehört zu den am meisten verordneten Medikamenten. Häufigste Indikation ist dabei die Substitutionsbehandlung bei manifester oder subklinischer Hypothyreose.
Wenn die Therapie einmal eingeleitet wurde, erfolgt die Behandlung bei 90 % der Patienten dauerhaft bzw. lebenslang.

In der hier vorgestellten Übersicht bzw. Metaanalyse sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Gibt es wissenschaftliche Evidenz für das klinische Outcome von Patienten, bei denen eine einmal eingeleitete Schilddrüsenhormonsubstitution wieder abgesetzt wurde?
- Gibt es Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen der Therapie?
- Lässt sich ein systematischer Handlungsrahmen für ein Absetzen der Thyroxin-Therapie definieren?

Letztlich wurden 17 Beobachtungsstudien mit einer Gesamtzahl von 1.103 Patienten in einem Alter zwischen 2 und 81 Jahren (86 % Frauen) berücksichtigt, wobei die Mehrzahl der Studien Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen adressierte.

Nach Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution blieben 37,2 % der Patienten während der jeweiligen Follow-up-Perioden euthyreot, wobei die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit bei ursprünglich subklinischer Hyperthyreose höher lag als bei der manifesten Hypothyreose (35,6 gegenüber 11,8 %). Prädiktoren für das Wiederauftreten einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose waren bei den Erwachsenen eine inhomogene oder echoarme Schilddrüse im Ultraschall sowie positive TPO-Antikörper bzw. ein TSH ≥ 8 mIU/l bei Diagnosestellung. Prädiktoren bei Kindern waren: jüngeres Alter bei Diagnosestellung und Absetzen, initiales TSH ≥ 9 mIU/l, positive TG-Antikörper bei Diagnosestellung, positive TPO-Antikörper und Struma bei Absetzen.

Die Autoren interpretieren die Daten dahin gehend, dass sich aus den verfügbaren Studien eine qualitativ gewisse (= qualitativ geringe) Evidenz ergibt, dass etwa ein Drittel der dokumentierten Patienten nach Absetzen der Thyroxinsubstitution euthyreot bleibt. Die Wahrscheinlichkeit wird höher, wenn ursprünglich nur eine subklinische Hypothyreose vorlag. Dabei existiert bisher kein systematischer Handlungsrahmen, wie geeignete Patienten ausgewählt werden können und wie ein Absetzregime bzw. notwendige Kontrollen aussehen sollten.

Schilddrüsenknoten – Ethanolinjektion – Vergleich mit unbehandelten Knoten – prospektive, nicht randomisierte Interventionsstudie

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50954

Percutaneous injection of ethanol for thyroid nodule treatment: a comparative study.

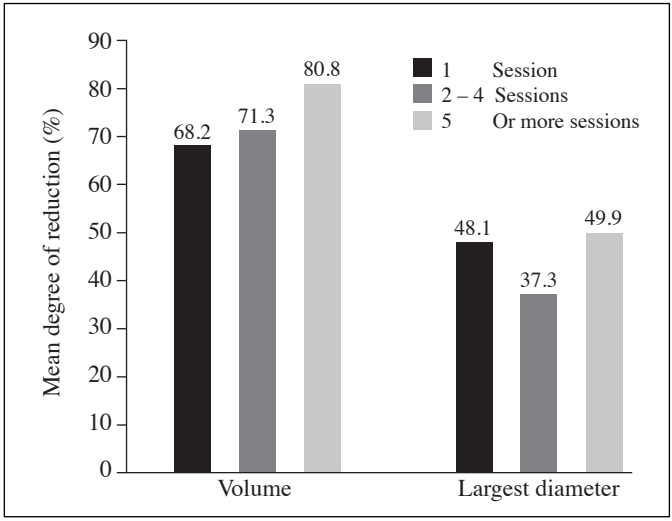
DE ALÂNTARA-JONES, D.M.; BORGES, L.M.B.; NUNES, T.F.A.; PITA, G.B.; ROCHA, V.B.; LAVINAS, J.M.; ARAÚJO, L.M.B.; ADAN, L.F.F.
(Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA), Hospital São Rafael (HSR), Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA); Pós-Graduação em Medicina, Hospital Santo Antonio, all Salvador, Brasil)
Arch Endocrinol Metab, DOI: 10 20945/2359-399000000363

Um die Ethanolinjektion in Schilddrüsenknoten, ein vor vielen Jahren propagiertes Verfahren, ist es zwischenzeitlich – auch wegen unerwünschter Effekte – still geworden. In dieser Publikation wird nun dieses Verfahren wieder aufgegriffen.

Berichtet wird über 75 Patienten (69 Frauen, 6 Männer) mit einer Struma multinodosa. Jeweils ein Knoten/Schilddrüsenlappen wurde ausgewählt, insgesamt also 150 Schilddrüsenknoten. Das mittlere Lebensalter betrug 50,1 ± 17,4 Jahre. In einem Knoten erfolgte die Ethanolinjektion, der zweite Knoten blieb unbehandelt. Alle Knoten waren zytologisch benigne. Es bestand zumeist eine euthyreote Stoffwechsellage vor und nach der Therapie. In zwölf Fällen lag ein autonomes Adenom vor. Davon lag bei vier Patienten (6,5 %) eine manifest hyperthyreote Stoffwechsellage vor, bei acht (13,1 %) eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage.

Das mittlere Volumen mit Ethanol therapierter Schilddrüsenknoten betrug initial 14,8 ± 16,2 ml. Es nahm durch die Therapie auf 3,5 ± 5,5 ml ab (um 72,6 ± 27,3 %). Es waren 4,0 ± 3,1 (im Median drei) ambulant vorgenommene Sitzungen erforderlich, um dieses Resultat zu erzielen. Die Interventionen erfolgten über 22,6 ± 27,6 Monate (im Median 10). Die besten Resultate wurden bei soliden oder vornehmlich soliden Knoten erzielt. Für den Referenten überraschend ist die berichtete Größenzunahme der nicht behandelten Knoten um 365,7 ± 1.403,8 % ($p < 0,00001$).

Setzt man die erzielte Größenabnahme (Knotenvolumen und maximaler Knotendurchmesser) in Relation zur Anzahl der Injektionen, so ergab sich das in der Abbildung wiedergegebene Bild.



Die Patienten berichteten initial in seltenen Fällen über kurz anhaltende Schmerzen im Kiefer oder den Zähnen. Auch sonst seien nur wenige Unannehmlichkeiten berichtet worden. In einem Fall kam es aber zu einer Dysphonie, die über eine Woche anhielt.

Nach Auffassung der Autoren stellt die Ethanolinjektion ein effektives Verfahren dar, um Knotenvolumina zu reduzieren. Ob es aber, wie die Verfasser zusammenfassen, ein „first-line treatment" benigner Knoten darstellt, sieht der Referent angesichts der Erfahrungen in unserem Land kritisch.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50955

Management of thyroid cancer: results from a German and French patient survey.

BÜTTNER, M.; RIMMELE, H.; BARTÈS, B.; SINGER, S.; LUSTER, M.
(Div. of Epidemiology and Health Services Research, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics (IMBEI), University Medical Center Mainz, Mainz; University Cancer Centre, Mainz; Bundesverband Schilddrüsenkrebs – Ohne Schilddrüse leben e.V., Berlin; Dept. of Nuclear Medicine, University Hospital Marburg, Marburg, all Germany; Vivre sans Thyroïde, Léguevin, France)
Hormones, 20: 323-332 (2021)

Für die Diagnose und Therapie von Malignomen der Schilddrüse existieren Leitlinien diverser Fachgesellschaften.
Diese decken sich jedoch nicht immer mit den Erfahrungen der Patienten, weswegen die Verfasser hier die Resultate einer Patientenbefragung vorstellen. Dabei wurde auch darauf geachtet, ob es Unterschiede zwischen den beiden größten Ländern der EU, Frankreich und Deutschland, gibt.

Unter Beteiligung der Selbsthilfeorganisationen für Patienten mit Schilddrüsenkrebs waren bereits 2010 Befragungen vorgenommen worden. Diese wurden 2016 online erneuert. Ziel war es, die Diagnose, Therapie, Nachsorge und eventuelle Defizite in beiden Ländern zu evaluieren. Bis zu 70 Fragen wurden gestellt.

Insgesamt 1.005 Patienten beteiligten sich, davon 618 (61,5 %) in Deutschland und 387 (38,5 %) in Frankreich. 38 Teilnehmer hatten auch an der ersten Befragung 2010 teilgenommen (3,8 %). Das Ausfüllen der Fragebögen dauerte 17 ± 5,5 Minuten. In Frankeich nahmen signifikant häufiger Frauen teil als in Deutschland (90,7 vs. 80,4 %; $p < 0,001$). Auch lag in Frankreich signifikant häufiger als in Deutschland ein papilläres Karzinom vor (81,1 vs. 70,4 %; $p < 0,001$). Das Lebensalter, die Zeit seit der Diagnosestellung sowie der familiäre Hintergrund unterschieden sich nicht zwischen beiden Ländern. In Deutschland bestand seltener ein Anhalt für Krankheitsaktivität als in Frankreich (25,4 vs. 30,0 %; $p = 0,003$).

Zwischen Deutschland und Frankreich bestanden keine Unterschiede, warum ein Kontakt zum Arzt hergestellt wurde. Am häufigsten wurden ein Knoten, ein Zufallsbefund, eine Bildgebung aus anderer Indikation oder eine Schluckstörung angegeben. In Deutschland wurde deutlich häufiger als in Frankreich ein Nuklearmediziner zurate gezogen, in Frankreich ein Endokrinologe. Die Wartezeit war in Frankreich signifikant länger als in Deutschland ($p < 0,001$). In beiden Ländern wurden zunächst in der Regel eine Palpation und Sonographie durchgeführt. Deutlich häufiger als in Deutschland wurde in Frankreich eine Feinnadelaspirationszytologie gewonnen (65,5 vs. 36,7 %), während in Deutschland häufiger eine Szintigraphie erfolgte (40,6 vs. 19,9 %). Bis zur Kommunikation der Diagnose verging eine Zeit von zwei Wochen oder mehr bei 12,2 % der Patienten in Deutschland vs. 45,5 % in Frankreich. Nur selten wurde auf die Existenz von Selbsthilfegruppen hingewiesen (17,3 % in Deutschland, 7,0 % in Frankreich).

In Deutschland wurde mit 54,0 % der Patienten signifikant mehr als in Frankreich (33,8 %) häufiger als einmal operiert ($p < 0,001$). Vornehmlich operierten in Deutschland Allgemeinchirurgen und endokrine Chirurgen, in Frankreich Hals- und Kopfchirurgen und endokrine Chirurgen.

Erstaunlich häufig wurde über eine postoperative Hypokalzämie (Deutschland 43,5 %, Frankreich 36,7 %), über ein Problem mit der Stimme (42,7 bzw. 28,7 %) oder über eingeschränkte lokale Beweglichkeit (42,7 bzw. 28,7 %) berichtet. Auch ein Jahr nach der Operation waren Komplikationen in Deutschland signifikant häufiger als in Frankreich: Hypokalzämie (19,4 vs. 11,3 %; $p = 0,003$), Bewegungseinschränkung (18,4 vs. 9,0 %; $p < 0,001$), ein Taubheitsgefühl (12,2 vs. 4,5 %; $p < 0,001$) sowie eine Stimmbandlähmung (8,4 vs. 3,5 %; $p = 0,010$). In Deutschland wurde häufiger als in Frankreich eine Radiojodtherapie vorgenommen: Aus therapeutischer Indikation erhielten 7,6 % der Patienten mit einem differenzierten Karzinom in Deutschland keine Radiojodtherapie, verglichen mit 19,8 % in Frankreich. Auch in der Nachsorge unterschieden sich beide Länder: In Deutschland lag dies vornehmlich in den Händen eines Nuklearmediziners (53,6 %), in Frankreich eines Endokrinologen (63,3 %). Dies geschah in Frankreich signifikant häufiger in einer ambulanten Praxis als in einer Klinik: 52,.4 vs. 40,9 % ($p = 0,001$).

Am häufigsten wurden in beiden Ländern folgende Belastungen genannt: Erhalt der Krebsdiagnose, Angst/Unsicherheit vor der Zukunft, ein negativer Effekt auf die Lebensführung sowie ein Fehlen psychologischer oder emotionaler Unterstützung. Gerade der letztgenannte Punkt wurde als zentraler Punkt einer Verbesserung genannt, aber auch Information über Selbsthilfegruppen sowie weitere Wünsche nach Informationen.

Die Informationen geben wichtige Hinweise aus Sicht der Betroffenen, die gerade für Behandler essenzielle Punkte ansprechen. Zudem zeigt die Befragung – trotz einschlägiger Leitlinien – unterschiedliche Erfahrungen in beiden Ländern.

Autoimmunthyreoiditis – Gravidität – Effekt einer Jodsupplementierung – retrospektive Untersuchung

Henning informiert

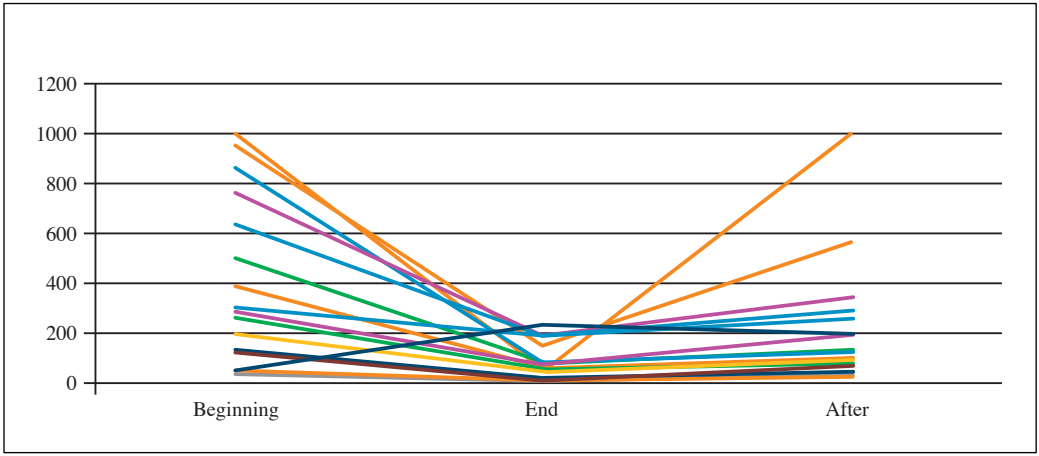
Thyroid-Lit. 50956

Avoidance of iodine deficiency/excess during pregnancy in Hashimoto's thyroiditis.

VAN HECK, L.; STAUDACHER, C.; FAUST, M.; CHIAPPONI, C.; METTLER, J.; SCHMIDT, M.; DRZEZGA, A.; DIETLEIN, M.; KOBE, C.
(Dept. of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne; Center for Endocrinology, Diabetes and Preventive Medicine, raculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne; Dept. of General, Visceral. Tumor and Transplantation Surgery. Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, all Cologne, Germany)
Nuklearmedizin, 60: 266-271 (2021)

Hat die Jodprophylaxe bei einer Schwangeren einen Einfluss auf den Entzündungsprozess bei einer Autoimmunthyroiditis (AIT)?
Diese Frage wird immer wieder – auch kontrovers – diskutiert und steht im Mittelpunkt der hier vorgestellten retrospektiven Untersuchung bei 20 schwangeren Patientinnen.
Alle nahmen eine Jodprophylaxe ein, in fast allen Fällen 150 µg/Tag. In allen Fällen wurden mehrfach die Peroxidase-(TPO-)Antikörper bestimmt. Das Alter betrug 35,7 ± 3,5 Jahre. Alle bis auf zwei Frauen nahmen Levothyroxin (L-T4) ein. Der erste TSH- Wert wurde mit 2,2 ± 2,7 mU/L gemessen. Am Ende der Schwangerschaft betrug er 0,9 ± 0,8 mU/L.

Zu Beginn der Schwangerschaft betrug der TPO-Wert 411 ± 335 U/ml (normal < 35 U/ml; Bereich 45–1.000 U/ml). Am Ende der Schwangerschaft lag er bei 137 ± 214 U/ml (Bereich 16–1.000 U/ml). Bei 18/20 Patientinnen nahm er während der Schwangerschaft ab, blieb in einem Fall konstant und stieg nur in einem Fall an. Die Einzelverläufe zeigt die Abbildung.



Nach der Entbindung lag der mittlere TPO-Wert bei 240 ± 293 U/ml (Bereich 23–1.000 U/ml). Bei 14 Patientinnen stieg er post partum an, zumeist nur relativ gering. In drei Fällen blieb der Wert konstant. Bei 17 Personen lag der TPO-Wert post partum unter dem Wert bei der Erstmessung, in zwei Fällen sogar im Normbereich (< 35 U/ml).

Die Arbeit zeigt – wenn auch nur an einer relativ kleinen Zahl der Teilnehmerinnen –, dass die Jodprophylaxe in der Schwangerschaft mit zumeist 150 µg Jod täglich keinen negativen Effekt auf die Höhe der TPO-Antikörper ausübt.

Dies „kann somit auch für werdende Mütter mit dieser Diagnose empfohlen werden“, so die eindeutige Aussage der Verfasser.

Schilddrüsenknoten – Karzinomrisiko – modifiziertes TIRADS-System – retrospektive Untersuchung aus China

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50957

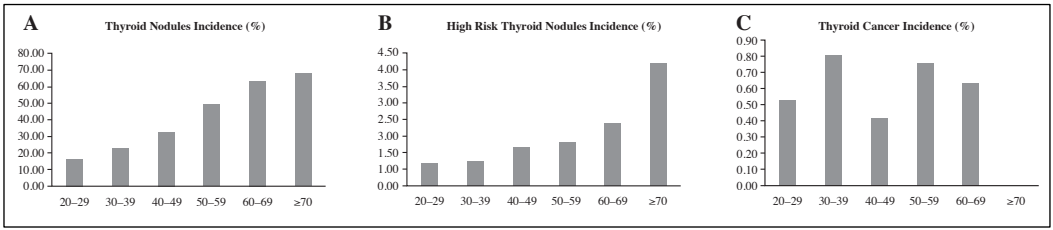
High risk thyroid nodule discrimination and management by modified TIRADS.

LI, M.; WIE, L.; LI, F.; KANN, Y.; LIANG, X.; ZHANG, H.; LIU, J.
(Cancer Prevention Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, all Tianjin, People's Republic of China)
Cancer Management and Research, 13: 225-234 (2021)

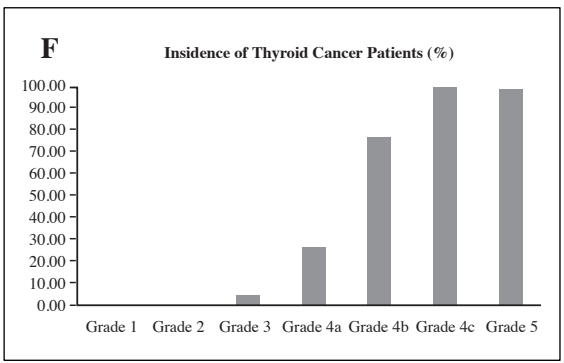
Immer wieder gehen Untersucher der Frage nach, inwieweit sonographische Befunde Hinweise auf die Dignität eines Knotens geben können. Diese Frage steht auch im Mittelpunkt der hier referierten retrospektiven Untersuchung einer chinesischen Arbeitsgruppe.

Eingeschlossen wurden die Daten von 5.162 Personen (2.638 Männer, 2.524 Frauen), die eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse erhielten und über fünf Jahre beobachtet werden konnten. Das Alter (Median) betrug 48 Jahre (Bereich 20–80 Jahre). Die Knoten wurden nach einer modifizierten TIRADS-Skala eingeordnet (TIRADS = Thyroid Imaging Reporting and Data System). Patienten, deren Knoten in TIRADS als1–3 klassifiziert wurden, wurden bezogen auf Malignität als low-risk bezeichnet, Knoten, die in TIRADS als 4–6 eingruppiert wurden, wurden als high-risk benannt.

Schilddrüsenknoten fanden sich bei 2.034 der 5.162 untersuchten Personen (39,40 %). Der Anteil von Knoten, die als high-risk klassifiziert wurden, betrug 1,43 % (74/5.162). Am Ende der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 34 Schilddrüsenkarzinome diagnostiziert worden (0,66 %; 34/5.162). Hierunter waren 33 papilläre Karzinome und ein medulläres Karzinom. Es bestand eine Altersabhängigkeit: Sowohl die Anzahl der Knoten als auch der High-risk-Knoten stieg mit dem Lebensalter an. Die höchste Rate maligner Knoten fand sich aber in der Altersgruppe zwischen 30 und 39 sowie zwischen 50 und 59 Jahren. Dies zeigt die Abbildung. Das Alter von Patienten mit einem High-risk-Knoten lag über demjenigen der Patienten mit einem Low-risk-Knoten: 54,29 ± 14,54 vs. 46,24 ± 13,74 Jahre; $p < 0,001$).



In den TIRADS-Gruppen 0 bis 2 fand sich kein Fall eines Karzinoms. Dies war bei 5/102 Knoten der Gruppe 3 der Fall, bei 14/52 der Gruppe 4a, bei 7/9 der Gruppe 4b, bei 6/6 der Gruppe 4c und bei allen beiden Knoten der Gruppe 5 (siehe zweite Abbildung).



Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die Inzidenz von Schilddrüsenknoten und -karzinomen in dem chinesischen Einzugsgebiet der Klinik hoch ist. Bei der Identifizierung maligner Knoten spielt das TIRADS-System eine entscheidende Rolle.

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50958

Diagnostic performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as well as ATA guidelines for the ultrasound risk stratification of non-autonomous functioning thyroid nodules in a region with long history of iodine deficiency: a German multicenter trial.

SEIFERT, P.; SCHENKE, S.; ZIMNY, M.; STAHL, A.; GRUNDERT, M.; KLEMENZ, B.; FREESMEYER, M.; KREISSL, M.C.; HERRMANN, K.; GÖRGES, R.
(Clinic of Nuclear Medicine, Jena University Hospital, Jena, Germany; Div. of Nuclear Medicine, Dept. of Radiology and Nuclear Medicine, Magdeburg University Hospital, Magdeburg; Institute for Nuclear Medicine Hanau, Giessen; Institute for Radiology and Nuclear Medicine RIZ, Augsburg; Dept. of Nuclear Medicine, German Armed Forces Hospital of Ulm, Ulm; Dept. of Nuclear Medicine, Essen University Hospital, Essen; Joint Practice for Nuclear Medicine, Duisburg (Moers), Duisburg, all Germany)
Cancers, 13: (2021), https://doi.org/10.3390/cancers13174467

Aufgrund des in Deutschland lange bestehenden alimentären Jodmangels wird eine hohe Knotenprävalenz berichtet: Bei über 30 % der Erwachsenen liegen Schilddrüsenknoten vor, zum allergrößten Teil benigne. Um Kriterien für einen möglicherweise benignen oder malignen Knoten zu erarbeiten, wurden von verschiedenen Fachgesellschaften Vorschläge zur Risikostratifizierung aufgrund sonographischer Befunde erarbeitet, die sogenannten TIRADS-Systeme (TIRADS = Thyroid Imaging Reporting and Data System).

Ziel der hier vorgestellten Publikation war es, bei deutschen Patienten mit einem szintigraphisch kalten oder indifferenten Schilddrüsenknoten verschiedene TIRADS-Systeme zu vergleichen.

Berichtet wird über 1.211 Schilddrüsenknoten bei 849 Patienten (604 Frauen, 71,1 %; 249 Männer, 28,9 %) im Alter von 51 ± 14 Jahren. Alle Knoten wurden punktiert. Zumeist lag ein benigner Knoten vor (Bethesda II; n = 1.022, 84,4 %).

In 189 Fällen (15,6 %) fand sich eine maligne Veränderung, davon 102 Karzinome (54,0 %):

- 19 papilläre Mikrokarzinome (PTMC),
- 43 follikuläre Varianten eines papillären Karzinoms (FVPTC),
- 10 follikuläre Karzinome (FTC),
- sieben medulläre Karzinome (MTC),
- fünf schlecht differenzierte Karzinome (PDTC),
- ein anaplastisches Karzinom (ATC),
- eine Metastase eines kolorektalen Karzinoms und
- ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Von 296 Knoten lagen sowohl zytologische als auch histopathologische Befunde vor. Davon waren 227 histologisch benigne, 69 histologisch maligne. Dies zeigt die Tabelle.

Bethesda Classifications [34]	All (*N* = 296) *N* (%)	Benign (*N* = 227) *N* (% of All)	Malignant (*N* = 69) *N* (% of All)
I—Nondiagnostic or Unsatisfactory	60 (20.3)	47 (78.3)	13 (21.7)
II—Benign	59 (19.9)	52 (88.1)	7 (11.9)
III/IV—AUS, FLUS, FN, suspicion for a FN	142 (48.0)	120 (84.5)	22 (15.5)
V—Suspicious for Malignancy	17 (5.7)	8 (47.1)	9 (52.9)
VI—Malignant	18 (6.1)	0 (0.0)	18 (100.0)

Abbreviations: AUS—Atypia of Undetermined Significance; FLUS—Follicular Lesion of Undetermined Significance; FN—Follicular Neoplasm.

Sonographisch zeigten > 75 % der Karzinome wenigstens einen der folgenden sonographischen Befunde: solide Knoten, Echoarmut oder Mikro- und Makrokalzifikationen. Vergleicht man die verschiedenen TIRADS-Klassifikationen (Kwak-TIRADS, ACR-TIRADS, EU-TIRADS, Korean-TIRADS) und die ATA-Leitlinien, so betrug die diagnostische Genauigkeit 0,79, 0,78, 0,70, 0,82 bzw. 0,79. Die Receiver operating curves (ROCs) ergaben für Kwak-TIRADS 0,803 (95 %-Vertrauensbereich CI 0,765. 0,840), für ACR-TIRADS 0,795 (0,759–0,831), für EU-TIRADS 0,800 (0,765–0,834), für Korean-TIRADS 0,805 (0,768–0,842) und für die ATA-Leitlinien 0,801 (0,765–0,837). Diese waren zwar nicht signifikant verschieden, zeigten aber, dass insgesamt die besten Resultate für Kwak-TIRADS, ACR-TIRADS und Korean-TIRADS vorlagen, so die Verfasser.

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50959

Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA syndrome.

IREMLI, B.G.; SENDUR, S.N.; ÜNLÜTÜRK, U.
(Div. of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Internal Medicine, Hacettepe University School of Medicine, Hacettepe, Ankara, Turkey)
J Clin Endocrinol Metab, 106: 2600-2605 (2021)

Nach Impfungen kann es bei genetisch hierzu veranlagten Personen zu einem autoimmunen/inflammatorischen Syndrom kommen, abgekürzt ASIA-Syndrom.

Dies führt zur Auslösung verschiedener autoimmuner Phänomene. Möglich ist auch eine subakute Thyreoiditis. Hier berichten die Verfasser drei Kasuistiken, bei denen es nach der Impfung gegen SARS-CoV2 mit einem chinesischen Impfstoff zu diesem Syndrom kam.

Fall 1: Vorgestellt wird eine 35 Jahre alte Frau, die sich mit Schmerzen in der Halsregion und Palpitationen in der Ambulanz meldete. Die Symptomatik begann vier Tage nach der zweiten Impfung. Die Pulsfrequenz betrug 88 Schläge/Minute, die Temperatur 37,7 Grad. Palpatorisch zeigte sich eine empfindliche, schmerzhafte Struma. Die Stoffwechsellage war euthyreot, sämtliche Schilddrüsenantikörper negativ. Die BSG war beschleunigt, CRP mit 100,5 mg/l deutlich erhöht. Sonographisch imponierten beidseits echoarme Areale, die Vaskularisation war reduziert. Unter einer Glukokortikoidtherapie verschwand die Symptomatik innerhalb eines Tages. CRP wurde im Verlauf mit 13,1 mg/l gemessen, die BSG sank von 53 auf 28 mm/h.

Fall 2: Hierbei handelte es sich um eine 34 Jahre alte Frau. Auch sie berichtete Schmerzen in der Halsregion, Müdigkeit, Palpitationen, Fieber und Gewichtsverlust. Auch hier begann die Symptomatik vier Tage nach der (in diesem Falle ersten) Impfung. Die Pulsfrequenz wurde mit 84/Minute bestimmt, die Temperatur mir 36,7 Grad. FT3 war hier erhöht, TSH supprimiert. Die Antikörper fielen auch hier negativ aus. Die BSG war nicht beschleunigt, CRP im oberen Grenzbereich der Norm. Auch hier zeigte sich der typische sonographische Befund einer subakuten Thyreoiditis. Unter der Glukokortikoidverabreichung kam es

auch in diesem Fall zu einer raschen klinischen Besserung, nach schneller Reduktion der Glukokortikoiddosis aber zu einem Rezidiv. Daraufhin musste Methylprednisolon wieder erhöht werden.

Fall 3: Eine 37 Jahre alte Frau stellte sich sieben Tage nach der Injektion der zweiten Impfdosis mit Schmerzen im Schilddrüsenbereich vor. Auch bestand palpatorisch ein (mildes) Druckgefühl im Schilddrüsenbett. Sonographisch wurde eine bilaterale Echoarmut mit unregelmäßiger Begrenzung beschrieben. Die Stoffwechsellage war euthyreot, Antikörper waren nicht nachweisbar, BSG und CRP wurden normal gemessen. Zunächst wurde ohne Therapie zugewartet (abgesehen von Paracetamol bedarfsweise). Im Verlauf kam es aber zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. Die BSG war auf 44 mm/h beschleunigt. Es wurde weiter ohne Therapie zugewartet. Im Verlauf normalisierte sich die gesamte Situation.

Die Autoren berichten somit über einige Kasuistiken, bei denen es im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-Impfung zu einer subakuten Thyreoiditis kam, was als Manifestation eines ASIA-Syndroms gedeutet wurde.

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50960

Exceptionality of distant metastasis in node-negative hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma: lessons learned.

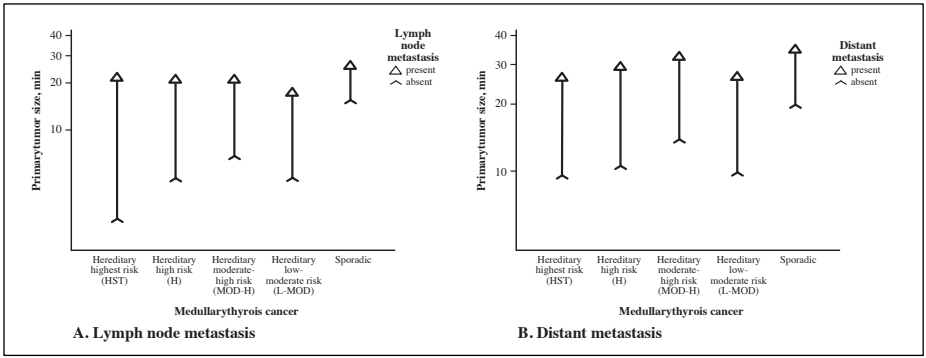
MACHENS, A.; LORENZ, K.; WEBER, F.; DRALLE, H.
(Dept. of Visceral, Vascular and Endocrine Surgery, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle; Dept. of General, Visceral and Transplantation Surgery, Section of Endocrine Surgery, University of Duisburg-Essen, all Germany)
J Clin Endocrinol Metab, 106: e2968-e2979 (2021)

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) tritt in einer hereditären (ca. 25 %) und einer sporadischen (ca. 75 %) Form auf. Die hereditäre Ausprägung stellt häufig die erste Manifestation einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 dar. Für beide Formen gibt es nur wenig Literatur, die die Risikofaktoren für eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung untersucht. Dieser Frage gingen die Verfasser in der hier referierten Arbeit nach.

Berichtet wird über 1.115 Patienten mit einem MTC. Davon war in 307 Fällen ein sporadisches Auftreten zu verzeichnen, in 808 Fällen eine hereditäre Form. Patienten mit einer hereditären Ausprägung wurden je nach vorliegender Mutation in vier Gruppen unterteilt: der höchsten Risikokategorie (n = 41), einer hohen Risikokategorie (n = 107), einer moderaten bis hohen Risikokategorie (n = 65) und einer Gruppe mit niedrigem Risiko (n = 94). Das mittlere Alter bei Durchführung der Thyreoidektomie stieg von 12,2, über 22,7, 34,3 auf 49,8 Jahre in diesen vier genannten Gruppen an. Bei Patienten mit einem MTC der sporadischen Form betrug das Alter im Mittel 52,1 Jahre. Das Geschlecht und der Tumordurchmesser unterschieden sich in den vier Gruppen mit hereditärem MTC nicht signifikant. Bei diesen Patienten lag signifikant häufiger ein multifokales MTC vor als bei Patienten mit der sporadischen Form (55–74 % vs. 8 %; $p < 0{,}001$). Andererseits lagen bei Patienten mit sporadischem MTC häufiger Lymphknotenmetastasen vor (63 % vs. 45–59 % bei Patienten mit hereditärem MTC; $p = 0.001$). Dies betraf auch die Existenz von Fernmetastasen (17 % vs. 8–10 %; $p < 0{,}001$), mit Ausnahme der Gruppe mit hereditärem Tumor und dem höchsten Risiko (hier 41 %).

Der Durchmesser des Primärtumors war bei den vier Gruppen eines hereditären Tumors unterschiedlichen Risikos nicht verschieden und lag zwischen 2,7 und 6,7 mm Durchmesser bei Lymphknoten-negativen Patienten und 17,6–22,1 mm bei Lymphknoten-positiven Patienten. Hier zeigte sich also kein Einfluss der vorliegenden Mutation. Die entsprechenden Werte für

sporadische MTCs betrugen 15,5 bzw. 26,2 mm. Die Größenunterschiede des Tumors in Bezug auf das Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen sind der Abbildung zu entnehmen.



Fernmetastasen waren bei 13 %–50 % der Lymphknoten-positiven und 0 % der Lymphknoten-negativen Tumoren bei hereditärem MTC nachweisbar. Für die sporadische Form betrugen die Zahlen 23,5 % bzw. 1,7 %.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war beim sporadischen MTC das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen deutlich mit dem Auftreten von Fernmetastasen assoziiert (Odds-Ratio (OR) = 12,4). Diese Kenngröße hatte einen stärkeren Effekt als der Durchmesser des Primärtumors: bei > 60 mm OR = 7,8, bei 42–60 mm OR = 5,5, bei 21–40 mm OR = 2,4. Das Alter bei der Thyreoidektomie war kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

Die Autoren folgern: Wird eine Thyreoidektomie durchgeführt, bevor es zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen kommt, so ist die Entwicklung von Fernmetastasen eine Ausnahme. Dies gilt für die hereditäre wie für die sporadische Form des MTC. Dieses Resultat hat hohe klinische Bedeutung.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50961

Does age or sex relate to severity or treatment prognosis in Graves' disease?

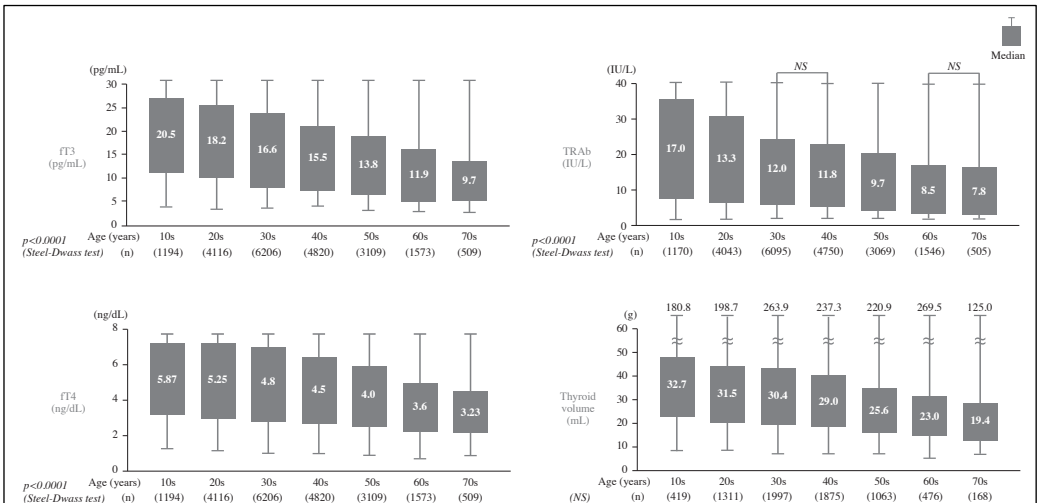
SUZUKI, N.; NOH, J.Y.; YOSHIMURA, R.; MIKURA, K.; KINOSHITA, A.; SUZUKI, A.; MITSUMATSU, T.; HOSHIYAMA, A.; FUKUSHITA, M.; MATSUMOTO, M.; YOSHIHARA, A.; WATANABE, N.; SUGINO, K.; ITO, K.
(Dept. of Internal Medicine, Ito Hospital, Shibuya, Japan)
Thyroid, 31: 1409-1415 (2021)

Häufig tritt eine Basedow-Hyperthyreose bei Frauen in jüngerem Alter auf. Eine Reihe von Arbeiten beschäftigte sich während der letzten Jahre mit der Frage einer Alters- und Geschlechtsbezogenheit dieses Krankheitsbildes, so auch die hier referierte Publikation.

Eingeschlossen wurden 21.633 Patienten, davon 17.679 Frauen (81,7 %) und 3.954 Männer (18,3 %). Bei fast allen waren TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAb) nachweisbar, nur bei 817 Patienten (3,8 %) nicht. Am häufigsten erkrankten die Personen im Alter von 30 bis 39 Jahren (n = 6.206), gefolgt von der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren (n = 4.820) und 20 bis 29 Jahren (n = 4.116). 46,1 % der Männer und 21,2 % der Frauen rauchten. Der menopausale Status hatte bei den Frauen keinen Einfluss auf die Prävalenz einer Autoimmunhyperthyreose. Mit dem Lebensalter nahmen die verschiedenen untersuchten Parameter kontinuierlich ab. Dies zeigt die Abbildung. Lediglich für das sonographische Volumen wurde kein Signifikanzniveau erreicht.

Betrachtet man nur das weibliche Geschlecht, so zeigte sich auch hier ein vergleichbarer Trend für fT3, fT4 und TRAb. Männer im mittleren Lebensalter wiesen signifikant höhere Werte für fT3 und fT4 auf als gleichaltrige Frauen.

Betrachtet man eine Subgruppe von Patienten, die 2009 und 2010 eingeschlossen wurden und nur mit Thyreostatika behandelt wurden (n = 2.191), und vergleicht diese mit 558 Patienten, die eine definitive Therapie erhielten, so zeigten sich folgende Differenzen: Signifikant höhere Werte ergaben sich für fT3, fT4 und TRAb (p jeweils < 0,0001) in der Gruppe, die eine definitive Therapie erhielten. Auch waren Patienten, die eine definitive Therapie erhielten, signifikant jünger. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss (n. s.). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine signifikant längere Zeit, bis eine Remission erzielt wurde, bei Männern verglichen mit Frauen (p < 0,0001). Das Alter hatte hier keinen Einfluss. In der Cox-Analyse ergab sich, dass Frauen eine um 41 % höhere Chance hatten, in der Remission zu bleiben (HR = 1,41; 95 %-Vertrauensbereich 1,21–1,64). Auch nahm in dieser Berechnung mit dem Lebensalter das Rezidivrisiko ab.



Die Arbeit zeigt einige interessante Daten:

- Mit dem Lebensalter nimmt die Höhe der Laborwerte ab.
- Frauen haben ein geringeres Rezidivrisiko als Männer.
- Jüngere Patienten wiesen ein höheres Risiko eines Rezidivs auf als ältere.