Schilddrüsenknoten – Feinnadelpunktion – Malignitätsrate – umfangreiche Daten aus Deutschland – retrospektive Erhebung

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50974

Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17.592 patients.

GRUSSENDORF, M.; RUSCHENBURG, I.; BRABANT, G.
(Dept. of Internal Medicine, University Hospital, Düsseldorf, Germany; MVZ Wagnerstibbe Center for Cytology and Pathology, Einbeck, Germany; Dept. of Diabetes, Endocrinology and Gastroenterology, School of Medical Sciences, University of Manchester, Manchester, UK)
Eur Thyroid J, https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0027 (2022)

Eine der häufigsten Fragen, mit denen Schilddrüsenzentren konfrontiert werden, ist die nach der Dignität eines Schilddrüsenknotens. Gerade die weite Verbreitung einer Ultraschalluntersuchung hat zu einer deutlichen Zunahme der Diagnosestellung von Schilddrüsenknoten geführt.

Hier berichten die Autoren über die Resultate einer retrospektiven Auswertung von 17.592 Patienten mit Schilddrüsenknoten (Durchmesser von > 1 cm), von denen 7.776 bei sonographischem Malignitätsverdacht (echoarmes Schallmuster, unscharfe Berandung und/oder Mikrokalzifikationen) punktiert wurden.

Bei 1.293 Patienten wurde eine Operation der Schilddrüse vorgenommen, 9.568 Patienten wurden nicht operiert, da der Knoten sonographisch nicht verdächtig aussah und/oder die Punktion ein benignes Resultat erbracht hatte. 6.731 Patienten, die sonomorphologisch keinen Malignitätsverdacht aufwiesen oder eine Punktion mit benignem Resultat aufwiesen (Bethesda 2), wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren (Median, Bereich bis zu 23 Jahren) nachbeobachtet.

Insgesamt wurde bei 189/17.592 Patienten histologisch ein maligner Befund erbracht (1,1 %, 38 Patienten mit papillären Mikrokarzinomen wurden nicht mit einberechnet). Bei jüngeren Patienten im Alter von weniger als 30 Jahren lag die Malignitätsrate erwartungsgemäß höher (2,8 %).

- 109 Tumore wurden als papilläres Karzinom klassifiziert,
- 35 als follikuläres Karzinom, sechs als follikuläre Variante des papillären Karzinoms (FVPTC), vier als anaplastisches Karzinom und
- 21 als medulläres Karzinom,
- vier als maligne Lymphome und
- zehn Metastasen eines extrathyreoidalen Tumors wurden diagnostiziert.

46 Patienten hatten Lymphknotenmetastasen (24 %), zwölf Fernmetastasen (6 %).

Weitaus die meisten Malignome (155 von 189) wurden während des ersten Jahres nach der initialen Vorstellung histologisch nachgewiesen, in den Jahren 2–5 noch 25, in den Jahren 6–10 noch 9, danach in den Jahren 10–23 keine mehr.

Die umfangreichen Daten, über die die Autoren hier berichten, ergeben somit eine deutlich niedrigere Malignitätsrate von Schilddrüsenknoten als bisher publiziert. Diese sei gut kompatibel mit den Daten zur Prävalenz von Schilddrüsenmalignomen des Robert Koch-Institutes.

Die Autoren erklären die Differenz zu den anderen Studien mit deren BIAS durch

- Spezialisierung der publizierenden tertiären Zentren, die zum großen Teil präselektionierte Patienten sehen,
- unklare Benennung des untersuchten Patientenkollektivs (alle Patienten mit Knoten?, nur die punktierten?, nur die operierten?),
- Einbeziehung der papillären Mikrokarzinome in die Statistik,
- Verzicht auf Verlaufsuntersuchungen von nicht operierten Patienten.

Die Autoren hoffen, dass ihre Ergebnisse die bei Patienten häufig bestehende Angst bei Entdeckung eines Schilddrüsenknotens vermindern und unnötige Operationen reduzieren werden.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50975

The effect of ophthalmic surgery for Graves' orbitopathy on quality of life: a systematic review and meta-analysis.

WOO, T.; LI, C.H.; GANESANANTHAN, S.; RAJENDRAM, R.; UDDIN, J.; LEE, R.W.J.; DAYAN, C.; TAYLOR, P.
(Dept. of Medicine, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK; Dept. of Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, London; Institute of Ophthalmology, Faculty of Brain Sciences, University College London, London; Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, all UK)
Thyroid, 32: 177-187 (2022)

Eine endokrine Orbitopathie (e. O.) kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich einschränken. In vielen Fällen sind operative Maßnahmen erforderlich, um den Visus zu erhalten, Doppelbilder zu korrigieren oder eine kosmetische Besserung zu erzielen. In der hier vorgestellten Metaanalyse gingen die Verfasser der Frage nach, inwieweit sich verschiedene Operationsverfahren auf die Lebensqualität auswirken.

Eingeschlossen wurden Studien, die eine operative Behandlung einer e. O. berichteten und bei denen die Lebensqualität mit einem etablierten Fragebogen vor und nach der Operation untersucht wurde (GO-QOL). Die initiale Suche hatte 158 Artikel ergeben, von denen aber nur zehn mit 632 Patienten schlussendlich ausgewertet werden konnten. Das mittlere Alter der Patienten lag in diesen Publikationen bei 48,4 Jahren (Bereich 16 bis 85 Jahre). Zumeist handelte es sich um Frauen (74,9 %).

- In 410 Fällen erfolgte eine Orbitadekompression,
- in 148 Fällen die Korrektur von Strabismus und
- in 47 Fällen eine Lidkorrektur.

Postoperativ wurden die Patienten über vier Monate nachbeobachtet (Bereich zwei bis 37,9 Monate).

Eine Operation der e. O. führte in der Gesamtgruppe zu einer signifikanten Verbesserung, wie die Patienten berichteten ($p < 0,05$). So zeigten die standardisierten mittleren Unterschiede (SMD) bessere Werte im GO-QOL-Fragebogen an: + 0,72 (95 %-Vertrauensbereich CI 0,50–0,94) und einen I2-Wert als Parameter der Gesamtstreuung von 69 % (CI 52–80 %). Für die Verbesserung des Erscheinungsbilds ergab sich ein SMD-Wert von + 0,41 (CI 0,25–0,58) und ein I2-Wert von 60 % (CI 36–74 %). Hier hatte die Orbitadekompression den größten positiven Effekt: SMD = + 0,84 (CI 0,54–1,13), gefolgt von einer Lidkorrektur (SMD = + 0,38; CI 0,05–0,70). Hingegen hatte eine Strabismusoperation den größten Effekt auf die visuelle Funktion (SMD = + 1,25, CI 0,29–2,21), signifikant besser als eine Lidkorrektur oder eine Orbitadekompression.

Der Zeitpunkt, wann die postoperative Untersuchung mit dem Fragebogen vorgenommen wurde (weniger oder länger als sechs Monate post operationem), hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Angaben im GO-QOL-Fragebogen. Es bestand aber ein signifikant negativer Effekt zwischen den präoperativen GO-QOL-Punkten und dem Ausmaß der Veränderung: Je niedriger die präoperativen GO-QOL-Punkte waren, desto größer war der Effekt der Operation auf das Erscheinungsbild und den Visus postoperativ.

Die Autoren führen somit aus, dass eine operative Behandlung der e. O. zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führt, vor allem wenn das Erscheinungsbild bewertet wird. Dies gilt insbesondere für eine Dekompressionsoperation.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50976

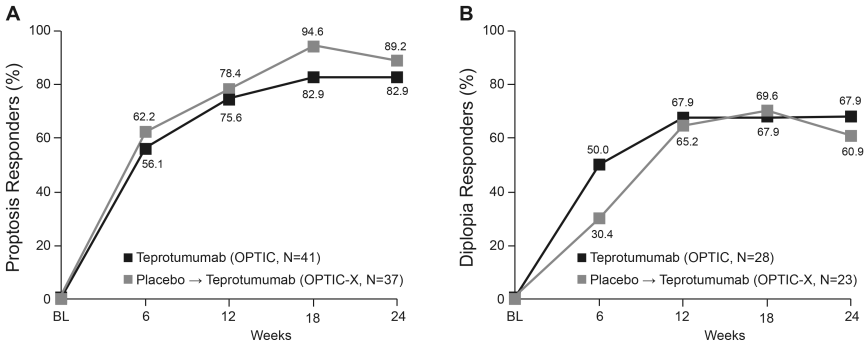
Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment – OPTIC-X study.

DOUGLAS, R.S.; KAHALY, G.J.; UGRADAR, S.; ELFLEIN, H.; PONTO, K.A.; FOWLER, B.T.; DAILEY, R.; HARRIS, G.J.; SCHIFFMAN, J.; TANG, R.; WESTER, S.; JAIN, A.P.; MARCOCCI, C.; MARINÒ, M.; ANTONELLI, A.; ECKSTEIN, A.; FÜHRER-SAKEL, D.; SALVI, M.; SILE, S.; FRANCIS-SEDLAK, M.; HOLT, R.J.; SMITH, T.J.
(17 verschiedene Institutionen in den USA, Italien und Deutschland)
Ophthalmology, 129: 438-449 (2022)

Der IGF-1-Rezeptorantikörper Teprotumumab wurde bereits in Phase-2- und Phase-3-Studien bei Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie (e. O.) untersucht und als wirksam beschrieben.
In dieser Open-label-Extensionsstudie wurden nun Patienten eingeschlossen, die in der vorangegangenen Phase-3-Studie (OPTIC) nach 24 Wochen als Non-Responder identifiziert worden waren, während der vorangegangenen Studie das Placebo erhalten hatten oder die während der 48 Wochen dauernden Nachbeobachtungsphase eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verzeichneten.

Verabreicht wurde Teprotumumab in acht Infusionen über insgesamt 21 Wochen, gefolgt von einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Patienten, bei denen sich die e. O. während der Nachbeobachtungsphase der OPTIC-Studie verschlechterte, konnten zu jeder Zeit in die Extensionsstudie eingeschlossen werden. Als Verschlechterung wurde definiert, wenn die Proptosis um mindestens 2 mm zunahm und der klinische Aktivitätsscore (CAS) um mindestens 2 Punkte anstieg.

37 Patienten wurden in die OPTIC-X-Studie eingeschlossen. Zumeist handelte es sich um Patienten, die in der OPTIC-Studie ein Placebo erhalten hatten. Der CAS betrug 3,6 ± 1,7 Punkte, und die e. O. bestand 12,3 ± 2,5 Monate (Median 12,9 Monate). Von den 37 Patienten in dieser Studie schlossen 36 die Untersuchung ab; eine Person schied wegen unerwünschter Effekte aus. Die wichtigsten Resultate, bezogen auf die Protrusio und Doppelbilder, sind den Abbildungen zu entnehmen. Als Vergleich sind die Resultate in der ursprünglichen OPTIC-Studie mit dargestellt.



Die mittlere Abnahme der Protrusio betrug 3,5 ± 1,7 mm. Bei 14 von 23 Patienten mit Doppelbildern war eine Verbesserung um mindestens ein Grad festzustellen, wovon bei 13 dieser Patienten sich die Doppelbilder komplett zurückbildeten. Auch der CAS besserte sich deutlich: 21 von 32 Patienten (65,6 %) wiesen nach 24 Wochen einen CAS von 0 oder 1 auf. Die Lebensqualität, gemessen mit dem GO-QOL-Score, besserte sich ebenfalls deutlich bei den Patienten, die in der OPTIC-Studie das Placebo erhalten hatten. Auch nach Beendigung der Antikörpertherapie hielten die genannten klinischen Effekte an: So hatten bei der letzten Visite nach 48 Wochen 25/31 Patienten (80 %) einen CAS von 0 oder 1, und 14/22 Patienten zeigten eine Verbesserung der Doppelbilder (64 %). Von den Patienten, die in der OPTIC-Studie auf die Antikörpertherapie angesprochen hatten, bekamen acht Patienten in der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv und wurden erneut in der OPTIC-X-Studie mit Teprotumumab behandelt. Fünf dieser acht Patienten (62,5 %) sprachen auf die erneute Therapie an.

Die Autoren folgern aus ihren Daten, dass auch in dieser Extensionsstudie die Therapie mit Teprotumumab effektiv die Symptome der e. O. lindert. Auch Patienten, die eine Verschlechterung der e. O. im Verlauf aufweisen, profitieren von einer neuerlichen Behandlung. Die Therapie ist zudem gut verträglich.

Morbus Basedow – endokrine Orbitopathie – monoklonaler Antikörper gegen den TSH-Rezeptor – Phase-I-Studie

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50977

TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy – results from a phase I clinical trial.

FURMANIAK, J.; SANDERS, J.; SANDERS, P.; LI, Y.; SMITH, B.R.
(AV7 Ltd., FIRS Laboratories, Parc Ty Glas; RSR Ltd., FIRS Laboratories, Parc Ty Glas, all Cardiff, UK)
Clin Endocr, 96: 878-887 (2022)

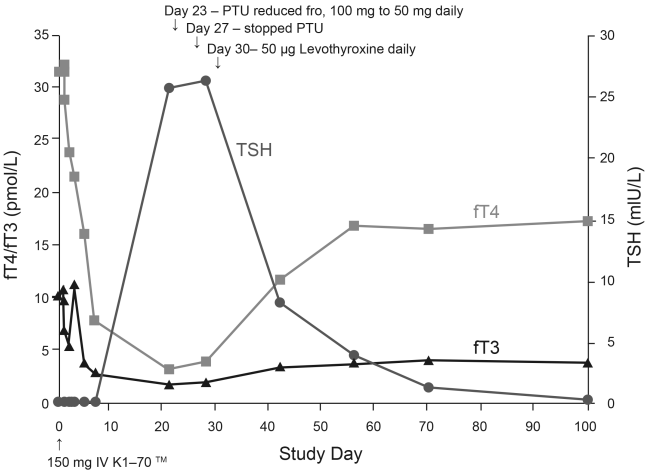
Die Autoimmunhyperthyreose M. Basedow ist durch die Bildung von gegen den TSH-Rezeptor gerichteten Antikörpern gekennzeichnet.

In dieser Phase-I-Studie wird uns ein humaner monoklonaler Antikörper vorgestellt, der die Ligandenbindung an und die Stimulation des Rezeptors spezifisch und mit hoher Affinität inhibiert.

Das Primärziel dieser First-in-man-Studie war es, die Sicherheit und Verträglichkeit dieses Antikörpers zu untersuchen. Sekundärziele waren die Pharmakokinetik (PK) und die Pharmakodynamik (PD), ferner eine mögliche Immunogenität des Antikörpers. Untersucht wurden auch die klinischen Effekte, z. B. auf eine endokrine Orbitopathie (e. O.). Eingeschlossen wurden 18 Patienten (13 Frauen, 5 Männer) mit einem M. Basedow im Alter von 18 bis 75 Jahren (im Mittel 45,9 ± 13,5 Jahre), die eine stabile Thyreostatikadosis für wenigstens sechs Wochen einnahmen. Der Antikörper wurde einmalig i. m. oder s. c. in ansteigender Dosierung injiziert. Die Patienten wurden anschließend über 100 Tage nachbeobachtet.

Der Antikörper wurde als sicher und gut verträglich beobachtet. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden fast immer als leicht angesehen. Meist handelte es sich um Fatigue oder Diarrhöen. Antikörper gegen die Substanz waren bei 3/18 Patienten nachweisbar (16,7 %), jedoch in zwei der drei Fälle schon vor der Injektion.

Die Injektion des Antikörpers führte zu eindrucksvollen Effekten auf TSH, fT3 und fT4. Dies zeigt beispielhaft die Abbildung für die Dosis von 150 mg. Wurde eine Dosis von 50 oder 150 mg i. v. oder 25 mg i. m. injiziert, so kam es zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage bei allen Patienten an Tag 28.



Auch wurde von den Patienten eine anhaltende Besserung der klinischen Symptome wie Tremor oder Schlaflosigkeit angegeben. Dies betrifft zudem die Symptome der e. O. nach den CAS-Kriterien.

Der Referent dieser Publikation hält die Substanz für hochinteressant und vielversprechend. Diese Phase-I-Studie diente auch zur Dosisfindung. Sie zeigte, dass gerade bei höheren Dosierungen ein lang anhaltender positiver Effekt auf die klinischen Symptome und die Laborkonstellation zu erwarten ist.

Veränderung der Schilddrüsenfunktion während der neonatalen Zeit – Effekt einer Jodsupplementierung – Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht – neurologische Entwicklung – randomisierte, prospektive Pilotuntersuchung

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50978

Effects of oral iodine supplementation in very low birth weight preterm infants for the prevention of thyroid function alterations during the neonatal period: results of a randomised assessor-blinded pilot trial and neurodevelopmental outcomes at 24 months.

ARES, S.; SAENZ-RICO, B.; ARNAEZ, J.; DIEZ-SEBASTIAN, J.; OMENACA, F.; BERNAL, J.
(Neonatology Unit, University Hospital LA PAZ, Madrid; Facultad de Educacion, Universidad Complutense, Madrid; Neonatology Unit, Hospital Universitario de Burgos, Burgos; Biostatistics Dept., University Hospital LA PAZ, Madrid; Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; Center for Research On Rare Diseases (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, all Spain)
Eur J Pediatr Thyroid, 181: 959-972 (2022)

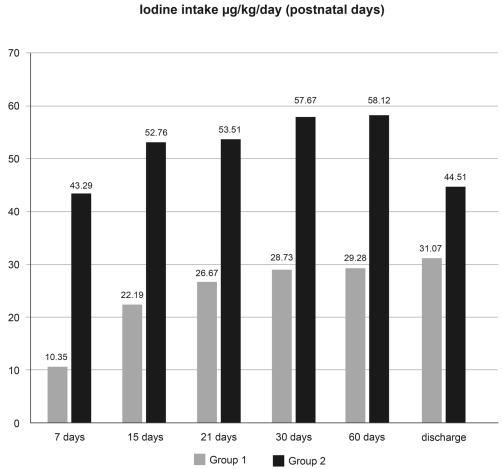
Ein Jodmangel sollte während einer Schwangerschaft und frühen Kindheit wegen negativer Effekte u. a. auf die Entwicklung des Nervensystems möglichst vermieden werden. Gerade frühgeborene Kinder weisen oft einen deutlich ausgeprägten Jodmangel auf, wie u. a. die Weltgesundheitsorganisation feststellte. Eine frühere Studie bei Frühgeborenen (27.–36. SSW) hatte bereits ergeben, dass bei diesen Kindern, verglichen mit zum Termin geborenen Kindern, niedrigere Werte für fT3 und fT4 gemessen wurden. Dies hatte Auswirkungen auf die geistige Entwicklung im Alter von vier Jahren.

Daraus leiteten die Verfasser die hier untersuchte Fragestellung ab: Welchen Einfluss hat eine Jodsupplementierung bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen mit niedrigem Gewicht, auf die weitere Entwicklung.

Eingeschlossen wurden 94 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von < 1.500 g. Die Interventionsgruppe erhielt 30 µg/kg Körpergewicht Jod als Kaliumjodid täglich in Tropfenform, die Kontrollgruppe erhielt keine Supplementierung. Die Jodgabe

wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt begonnen und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus vorgenommen. Die Kontrolluntersuchung erfolgte im Alter von zwei Jahren mit standardisierten Tests der neurologischen Entwicklung (n jeweils 42 Kinder). Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich einer Vielzahl untersuchter Parameter. Kinder in der Kontrollgruppe wiesen auch im Verlauf eine niedrige Jodversorgung auf, während in der Gruppe der Kinder mit Jodsupplementierung kein Jodmangel mehr vorlag (Jodausscheidung im Urin nach 30 Tagen 204 vs. 348 µg/Tag).

Verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigte sich bei Kindern in der supplementierten Gruppe eine positive Korrelation zwischen der Jodaufnahme und den Hormonen Gesamt-T3 und Gesamt-T4 ($p < 0,0076$, Korrelationskoeffizient 0,42 bzw. $p < 0,05$, Korrelationskoeffizient 0,32). Umgekehrt zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Jodaufnahme und der TSH-Konzentration. Dies zeigt die Abbildung für Tag 30.



Die Untersuchungen der neurologischen Entwicklung nach 24 Monaten (Mental Development Index und Psychomotor Development Index) ergaben keine Korrelation zu den Schilddrüsenhormonkonzentrationen. Dies traf auch auf Größen wie das Gestationsalter, Gewicht, Körpergröße oder sonstige Parameter bei der Geburt zu. Es zeigten sich allerdings niedrigere Werte für die sprachliche Entwicklung bei einem Jodmangel (< 100 µg/L Jodurie) während der ersten vier Lebenswochen, auch nach Korrektur auf das Gestationsalter ($p < 0,001$).

Die Autoren folgern aus der Studie, dass Frühgeborene mit niedrigem Körpergewicht vulnerabler auf einen Jodmangel reagieren als zum Zeitpunkt geborene Kinder. Inwieweit hieraus Folgerungen für die neurologische Entwicklung abzuleiten sind, bleibt zunächst unklar. Die Verfasser plädieren für eine ausreichende Jodversorgung bei allen Neugeborenen, mit besonderer Betonung auf Frühgeborene.

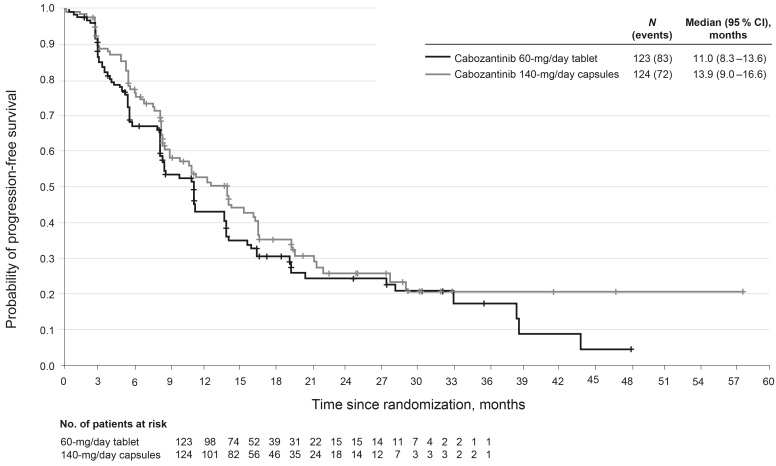
Henning informiert
Thyroid-Lit. 50979

A randomized, double-blind noninferiority study to evaluate the efficacy of the cabozantinib tablet at 60 mg per day compared with the cabozantinib capsules at 140 mg per day in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer.

CAPDEVILA, J.; KLOCHIKHIN, A.; LEBOULLEUX, S.; ISAEV, P.; BADIU, C.; ROBINSON, B.; HUGHES, B.G.M.; KEAM, B.; PARNIS, F.; ELISEI, R.; GAJATE, P.; GAN, H.K.; KAPITEIJN, E.; LOCATI, L.; MANGESHKAR, M.; FAORO, L.; KRAJEWSKA, J.; JARZAB, B.
(insgesamt 18 Institutionen aus zehn Ländern)
Thyroid, 32: 515-524 (2022)

Cabozantinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), zugelassen zur Behandlung des progredienten metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in einer Dosis von 140 mg täglich. In niedrigerer Dosierung wird er zur Therapie bei anderen Tumorentitäten eingesetzt. Basierend auf Voruntersuchungen, gingen die Autoren hier der Frage nach, ob eine niedrigere tägliche Dosis (60 mg/Tag) ebenso effektiv ist wie die Standarddosis von 140 mg täglich.

Die Studie war als randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie angelegt: In einer ：1-Randomisierung wurden 60 mg Cabozantinib mit 140 mg täglich verglichen. 247 Patienten wurden randomisiert, 123 in der Gruppe, die 60 mg täglich erhielt, 124 in der zweiten Gruppe. Primäres Studienziel war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundärer Endpunkt die gesamte Ansprechrate (overall response rate, ORR, d. h. entweder eine komplettes oder ein partielles Ansprechen (CR, PR)). Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Faktoren wie Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Nachweis einer RET-Mutation und weiterer Parameter. Während der Beobachtungsphase von 30 Monaten (Median, Bereich 1,4–64,7 Monate) beendeten 87 Patienten (71 %) in der 60-mg-Gruppe und 83 Patienten (67 %) in der 120-mg-Gruppe vorzeitig die Teilnahme an der Studie, vor allem wegen unerwünschter Wirkungen oder Fortschreiten der Erkrankung. Die Therapieerfolge unterschieden sich nicht zwischen beiden Dosierungen. Dies zeigt die Abbildung für das PFS (HR 1,24; 95 %-Vertrauensbereich 0,9–1,7, p = 0,19). Es betrug 11,0 Monate (Median) in der Gruppe, die 60 mg/Tag erhielt, und 13,9 Monate in der Gruppe, die 140 mg/Tag einnahm.



Auch die ORR unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (jeweils 33 %), wobei ein CR nur in Einzelfällen erzielt wurde. Die Gesamtüberlebensrate (overall survival) betrug 29,4 Monate in der Gruppe, die 60 mg täglich erhielt, und 33,0 Monate in der Gruppe, die 140 mg täglich einnahm (Mediane, HR 1,12, 95 %-Vertrauensbereich 0,77–1,63). Unerwünschte Wirkungen wurden unter der niedrigeren Dosis seltener verzeichnet als unter der höheren Dosis. Hierbei handelte es sich vornehmlich um Diarrhöen (67 vs. 73 %), Gewichtsabnahme (31 vs. 52 %), Blutdruckanstieg (20 vs. 34 %) oder Nausea (20 vs. 32 %). Daher wurde in der Gruppe, die 60 mg einnahm, auch seltener die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen als in der Gruppe, die die höhere Dosis erhielt (23 vs. 36 %).

Die Studie belegt somit die Nichtunterlegenheit der Dosis von 60 mg Cabozantinib täglich, verglichen mit der Dosis von 140 mg täglich. Zudem ist sie besser verträglich als die höhere Dosierung.

Frauen mit erhöhten Peroxidase-Antikörpern – wiederholte Aborte – Effekt einer Levothyroxinmedikation – randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multizenterstudie

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50980

Levothyroxine in euthyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial.

VAN DIJK, M.M.; VISSENBERG, R.; FLIERS, E.; VAN DER POST, J.A.M.;
VAN DER HOORN, M.L.P.; DE WEERD, S.; KUCHENBECKER, W.K.; HOEK, A.;
SIKKEMA, J.M.; VERHOEVE, H.R.; BROEZE, K.A.; DE KONING, C.H.; VERPOEST, W.;
CHRISTIANSEN, O.B.; KOKS, C.; DE BRUIN, J.P.; PAPATSONIS, D.N.M.;
TORRANCE, H.; VAN WELY, M.; BISSCHOP, P.H.; GODDIJN, M.
(18 verschiedene Einrichtungen in den Niederlanden, Dänemark und Belgien)
The Lancet/Diabetes – Endocrinology, 10: 322-329 (2022)

Frauen mit erhöhten Antikörpern gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO-Antikörper) haben ein erhöhtes Abortrisiko. Unklar ist, ob eine Medikation mit Levothyroxin (L-T4) einen günstigen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf ausübt und aus einer solchen Medikation ein geringeres Abortrisiko resultiert. Dieser Frage ging die hier vorgestellte multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Untersuchung nach.

Eingeschlossen wurden 187 Frauen, bei denen in der Anamnese mindestens zwei Aborte aufgetreten waren und bei denen TPO-Antikörper erhöht gemessen wurden. TSH lag bei allen Frauen innerhalb des Normbereichs. Ausgeschlossen wurden Frauen mit weiteren Autoimmunphänomenen. Bereits präkonzeptionell wurde eine Randomisierung vorgenommen: Die Patientinnen erhielten entweder 0,5–1,0 µg/kg Körpergewicht L-T4 (n = 94) oder ein Placebo (n = 93). Diese Medikation wurde bis zum Ende der Schwangerschaft beibehalten. Primärziel war die Geburt eines gesunden Kindes frühestens in der 24. Schwangerschaftswoche (SSW). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Faktoren wie Alter, Body-Mass-Index, Rauchgewohnheiten oder Hautfarbe. TSH betrug im Median 2,1 mU/L (Interquartilbereich IQR 1,40–3,11 mU/L) in der Verumgruppe, 2,0 mU/L (IQR 1,36–2,70 mU/L) in der Placebogruppe. Beendet wurde die Studie von 172 Frauen (92 %). Bei acht Patientinnen in der Placebogruppe wurde während der Schwangerschaft eine latente Hypothyreose beobachtet, weswegen sie ausgeschlossen wurden. In der Verumgruppe kam es bei einer Frau zu einer latenten Hypothyreose und bei drei Frauen zu einer latenten Hyperthyreose (was bei zwei dieser drei Frauen auf die Frühschwangerschaft zurückgeführt wurde).

Eine Lebendgeburt wurde bei 47/94 Frauen in der L-T4-Gruppe (50 %) und bei 45/93 Frauen (48 %) in der Placebogruppe dokumentiert (Risiko-Ratio 1,03, 95 %-Vertrauensbereich 0,77–1,38). Auch bezüglich der Sekundärziele der Studie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Dies betraf z. B. ein Abort vor SSW 20, ektope Schwangerschaft, Geburt vor der 37. SSW, Überleben des Kindes bis zum 28. Lebenstag und andere. Die Zeit (Median) bis zur Konzeption der Geburt des Kindes war ebenfalls nicht zwischen beiden Gruppen unterschiedlich: 9,1 Monate (95 %-Vertrauensbereich 4,8–13,4) in der L-T4-Gruppe und 9,8 Monate (95 %-Vertrauensbereich 5,4–14,2) in der Placebogruppe.

Während der gesamten Studienphase trat bei 69/94 Frauen (73 %) in der Verumgruppe und 73/93 Frauen (78 %) in der Placebogruppe eine Schwangerschaft ein. Dabei unterschieden sich beide Gruppen auch nicht in der Art, wie die Schwangerschaft eintrat: spontan, nach Induktion einer Ovulation, per Insemination oder per In-vitro-Fertilisation.

Erwartungsgemäß war TSH in der mit L-T4 behandelten Gruppe im ersten und zweiten Trimenon niedriger als bei Frauen, die ein Placebo erhielten. In Post-hoc-Analysen wurde untersucht, ob die präkonzeptionelle TSH-Konzentration (Grenzwert 2,5 mU/L) oder eine Abortanamnese von drei oder mehr früheren Ereignissen einen Einfluss ausüben. Auch hier ergab sich kein Effekt einer L-T4-Einnahme.

Die Autoren folgern aus ihren Daten, dass eine L-T4-Einnahme bei euthyreoten Frauen mit erhöhten TPO-Antikörpern und mit der Anamnese mehrfacher Aborte keinen positiven Effekt auf die Geburtenrate eines Kindes ausübt. Daher leiten sie keine Indikation zur routinemäßigen L-T4-Verabreichung bei dieser Frauengruppe ab.

Herzinsuffizienz- und Schlaganfallrisiko bei Personen und Trijodthyronineinnahme – Vergleich mit der Einnahme von Levothyroxin – Hypothyreose – retrospektive Multizenteruntersuchung

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50981

Heart failure and stroke risks in users of liothyronine with and without levothyroxine compared with levothyroxine alone: a propensity score-matched analysis.

YI, W.; KIM, B.H.; KIM, M.; KIM, J.; IM, M.; RYANG, S.; KIM, E.H.; JEON, Y.K.; KIM, S.S.; KIM, I.J.
(Div. of Endocrinology and Metabolism, Dept. of Internal Medicine, Biomedical Research Institute; Dept. of Biostatistics, Biomedical Research Institute, both Pusan National University Hospital, Busan, Korea)
Thyroid, 32: 764-771 (2022)

Die Standardtherapie einer Hypothyreose besteht in der Substitution von Levothyroxin (L-T4). In manchen Fällen entscheiden sich Ärzte allerdings zu einer Kombinationstherapie aus L-T4 und Trijodthyronin (L-T3), z. B. bei Patienten, die unter der Monotherapie mit L-T4 trotz adäquater Einstellung weiter über Symptome klagen.
Hier untersuchten die Autoren, ob aus der zusätzlichen Gabe von L-T3 ein erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz oder eines Schlaganfalls resultiert. Erfasst wurden in der retrospektiven Auswertung die Daten von vier Krankenhäusern aus unterschiedlichen Regionen Koreas. Die Einnahme von L-T3 mit und ohne Kombination mit L-T4 musste wenigstens 90 Tage erfolgen. Auch weitere Entitäten wurden erfasst: Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Vorhofflimmern oder KHK, Karzinome, Angststörung oder Stimmungsschwankungen.

Verzeichnet wurden 1.887 Patienten, die L-T3 alleine oder in Kombination mit L-T4 einnahmen, sowie 30.303 Personen, die L-T4 als Monotherapie erhielten. Es erfolgte ein 1 : 4-Matching, d. h., 1.434 Patienten, die L-T3 einnahmen, und 3.908 Personen, die L-T4 einnahmen, wurden verglichen. Zumeist waren die Patienten in beiden Gruppen zwischen 40 und 59 Jahre alt. Das weibliche Geschlecht überwog: 84,0 % in der Gruppe, die L-T3 einnahm, und 82,4 % in der Gruppe, die eine Monotherapie von L-T4 erhielt. In der Regel erfolgte die Medikation für länger als ein Jahr.

Es zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für die Inzidenz (IRR) einer Herzinsuffizienz bei Einnahme von L-T3: IRR 1.664 (95 %-Vertrauensbereich CI 1.002–2.764; p = 0,049). Dies gilt auch für den Schlaganfall (IRR 1.757, 95 % CI 1.073–2.877;

p = 0,025). Dabei stieg das jeweilige Risiko tendenziell, wenn auch nicht signifikant, mit der Länge der Einnahme von L-T3 an. Signifikant niedriger war das Risiko einer Angststörung oder einer Stimmungsschwankung in der L-T3-Gruppe, wenn die Einnahme nicht länger als 52 Wochen erfolgte: IRR 0,247 (95 % CI 0,075–0,812; p = 0,021) bzw. IRR 0,256 (95 % CI 0,091–0,720; p = 0,010). Vergleicht man die beiden Patientengruppen in einer Subgruppenanalyse nach einem anamnestisch bekannten Schilddrüsenkarzinom, so war das Risiko einer Herzinsuffizienz unter der L-T3-Einnahme signifikant erhöht: 2,39 vs. 0,54/1.000 Personenjahre (IRR 4,401, 95 % CI 1.101 vs. 17.599; p = 0,036). Dies zeigte sich auch bei Einnahme von L-T3 über 52 Wochen oder länger: 3,48 vs. 0,63/1.000 Personenjahre (IRR 5,551, 95 % CI 1.435–21.465; p = 0,013). Auf sonstige Erkrankungen war kein Einfluss nachweisbar.

Das Risiko eines Schlaganfalls war signifikant höher in der L-T3-Gruppe, die keine Anamnese eines Schilddrüsenkarzinoms aufwies: 5,37/1.000 Personenjahre (IRR 2.480, 95 % CI 1.266–4.858). Dies gilt auch, wenn man die Subgruppe von Patienten betrachtet, die L-T3 für länger als 52 Wochen einnahmen (p = 0,008). Hier zeigte sich kein erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz.

Die Einnahme von L-T3, mit oder ohne Kombination mit L-T4, führt, so die Verfasser, zu einer erhöhten Inzidenz von Herzinsuffizienz und Schlaganfall. Dies gilt insbesondere für Patienten mit der Anamnese eines Schilddrüsenkarzinoms und bei lang dauernder Einnahme von L-T3 über mehr als 52 Wochen. Keine Unterschiede fanden sich im Auftreten von Vorhofflimmern, einer Osteoporose oder eines sonstigen Tumorleidens.

Schilddrüsenknoten – Malignitätsrisiko – Kugelform eines Knotens neues Malignitätskriterium? – prospektive Studie

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50982

Thyroid nodule shape independently predicts risk of malignancy

PAPPA, T.; AHMADI, S.; BIKAS, A.; HWANG, S.; COLEMAN, A.; LOBON, I.; XIANG, P.; KIM, M.; MARQUSEE, E.; RICHMAN, D.M.; DURFEE, S.M.; ASCH, E.H.; BENSON, C.B.; FRATES, M.C.; LANDA, I.; ALEXANDER, E.K.
(Div. of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital; Dept. of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Dept. of Radiology, Brigham and Women's Hospital, all Boston, MA, USA)
J Clin Endocrinol Metab, 107: 1885-1870 (2022)

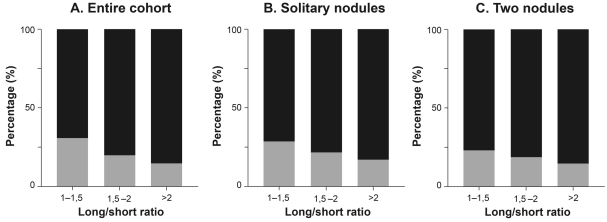
Bei Schilddrüsenknoten spielt die Einschätzung des Malignitätsrisikos anhand sonographischer Kriterien eine immer größere Rolle. Aufgrund der Vielzahl zufällig entdeckter Schilddrüsenknoten ist der Ultraschall eine der entscheidenden Untersuchungen zur Selektion solcher Knoten, bei denen eine Feinnadelpunktion zur zytologischen Abklärung indiziert ist.

Als einigermaßen etablierte sonographische Malignitätskriterien gelten Echoarmut, Mikrokalzifikationen, unregelmäßige Randbegrenzung und eine „Taller than wide"-Ausdehnung, besonders wenn diese in Kombination auftreten.

In der hier präsentierten, prospektiven Studie einer Arbeitsgruppe aus Boston wurde der Frage nachgegangen, inwiefern auch die Kugelform eines Knotens für eine Vorhersage des Malignitätsrisikos verwandt werden kann.

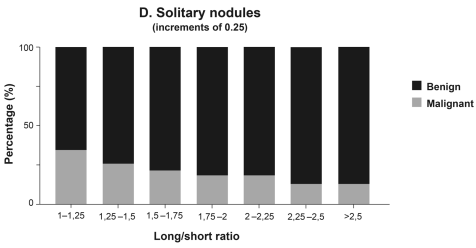
Hierzu wurden zwischen 1.995 und 2.017 prospektiv 4.176 konsekutive Patienten mit einer Gesamtzahl von 5.730 Knoten (Durchmesser > 1 cm) untersucht. In 2.622 Fällen lag ein solitärer Knoten vor, in 1.554 Fällen waren zwei Knoten vorhanden. Patienten mit einer Struma multinodosa wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt 1.448 Knoten wurden ausgeschlossen, da diese zu mehr als 25 % zystische Anteile enthielten. Die wenigen Knoten, für die keine definitive Zytologie und/oder Histologie vorlag, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Für jeden Knoten wurde der jeweils längste und der kürzeste Durchmesser bestimmt und ins Verhältnis zueinander gesetzt (long to short nodule ratio = LSR). Bei Knoten mit einer mehr kugeligen Form wurde ein signifikant höheres Malignitätsrisiko als bei den Knoten mit einer mehr ellipsoiden Form gefunden (LSR: 1,63 ± 0,38 vs. 1,74 ± 0,47, $p < 0{,}0001$). Das Malignitätsrisiko nahm kontinuierlich zu, je mehr sich die Knotenform einer idealen Kugel

annäherte (LSR: 1). Bei einer LSR > 2,00 wurden in 14,6 % Karzinome nachgewiesen, bei einer LSR 1,51–2,00 in 19,7 % der Knoten, und bei einer LSR 1,00–1,50 waren 25,5 % der Knoten maligne (p < 0,0001). In der Multiregressionsanalyse erwies sich die kugelige Knotenform genau wie das jüngere Patientenalter und das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen eines Malignoms.



Die Autoren interpretieren ihre Daten dahin gehend, dass auch die Knotenform mit dem Malignitätsrisiko assoziiert ist: je kugeliger der Knoten, d. h., je näher die LSR bei 1,00 liegt, desto höher.

Es sollte daher überlegt werden, die kugelige Knotenform mit in die sonographischen Stratifizierungssysteme aufzunehmen.



Risk of malignancy among the different long/short ratio nodule groups. A, Entire cohort. B, Solitary nodules. C, Two nodules. D, Solitary nodules with long/short ratio groups in increments of 0.25. P value < 0.0001 in all cases.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50983

Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical

LENG, T.; LI, X.; ZHANG, H.
(Dept. of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Dept. of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Soochow University, both Suzhou, China)
Gyn Endocrinol, 38: 488-494 (2022)

Die hier präsentierte randomisierte klinische Studie aus China sollte den Einfluss einer Thyroxin-Therapie auf den Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose oder positiven TPO-Antikörpern untersuchen (bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose und TPO-AK besteht heute eine klare Therapieindikation).

Insgesamt 1.736 Frauen wurden in die Studie aufgenommen, dabei wurde die Gruppe von Schwangeren ohne vorangegangene Fehlgeburten (n = 875) verglichen mit einer Schwangerengruppe, die bis dato mehr als zwei Aborte erlitten hatte (n = 861).
Jede Gruppe wurde noch unterteilt in zwei Untergruppen (subklinische Hypothyreose oder positive TPO-AK), und jede Untergruppe wurde erneut unterteilt in Therapiegruppe bzw. Kontrollgruppe.

Die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose und der positiven TPO-AK unterschied sich nicht signifikant zwischen den Schwangeren mit multiplen Aborten in der Vorgeschichte und den Schwangeren ohne Aborte. Bei der Rate der Lebendgeburten gab es einen signifikanten Unterschied, diese war bei den normalen Schwangeren mit 79,5 % höher als bei den Schwangeren mit vorangegangenen multiplen Aborten (70,8 %; $p < 0,05$). In der Gruppe der normalen Schwangeren wurde weder in der Gruppe mit subklinischer Hypothyreose noch in der Gruppe mit positiven TPO-AK ein signifikanter Unterschied zwischen Therapiegruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich Lebendgeburtenrate bzw. Abortrate gefunden. In der Gruppe mit vorangegangenen multiplen Aborten fand sich bei den Schwangeren in der Therapiegruppe sowohl bei den Frauen mit subklinischer Hypothyreose als auch bei den Frauen mit positiven TPO-AK eine höhere Lebendgeburtenrate und eine geringere Abortrate, verglichen mit den Schwangeren aus den nicht behandelten Kontrollgruppen.

Die Autoren schließen aus ihren Daten, dass eine Thyroxin-Therapie bei Schwangeren ohne Fehlgeburt in der Vorgeschichte trotz subklinischer Hypothyreose oder positiven TPO-AK keinen Vorteil für das Schwangerschafts-Outcome bietet. Schwangere mit multiplen Aborten in der Vorgeschichte scheinen aber von einer Thyroxin-Therapie zu profitieren. Für diese Patientengruppe wird deshalb eine Schilddrüsenhormontherapie empfohlen.

Bedeutung der TSH-Bestimmung bei unspezifischen Symptomen – gibt es Unterscheider zwischen Euthyreose und Schilddrüsendysfunktion? – klinische Studie

Henning informiert

Thyroid-Lit. 50984

Frequency, determinants and costs of thyroid function testing in a laboratory serving a large population

JAVAID, U.; KENNEDY, D.; ADDISON, C.; TSATLIDIS, V.; RAZVI, S.
(Dept. of Endocrinology; South of Tyne Pathology Centre, Gateshead Health NHS Foundation Trust, Gateshead; Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle, all UK)
Eur J Endocrinol, 186: 553-560 (2022)

Funktionsstörungen der Schilddrüse sind relativ häufig und gehen oft nur mit unspezifischen Symptomen einher, die nicht selten auch bei euthyreoten Personen gefunden werden.

Schilddrüsenfunktionstests gehören deshalb zu den am häufigsten durchgeführten Laboruntersuchungen überhaupt. Dabei gilt die TSH-Konzentration im Serum wegen ihrer inversen logarithmisch-linearen Abhängigkeit von den Schilddrüsenhormonkonzentrationen als der sensitivste bzw. zuverlässigste Parameter, um eine Schilddrüsendysfunktion zu erkennen.

In der hier präsentierten klinischen Studie wurden die TSH-Bestimmungen in einem einzelnen Großlabor im Jahr 2018 analysiert. Das Labor ist für die Versorgung einer umschriebenen Population (604.000 Einwohner) im Nordosten Englands zuständig. Zu den Einsendern gehören 94 allgemeinmedizinische Praxen und auch 3 Krankenhäuser.

In dem genannten Zeitraum wurden insgesamt 258.362 TSH-Bestimmungen durchgeführt. Dabei wurden Patienten mit einer Medikation und/oder Vor- bzw. Begleiterkrankungen, die bekanntermaßen einen Einfluss auf den TSH-Spiegel haben, sowie Patienten mit Mehrfachuntersuchungen von der Auswertung ausgeschlossen. Es verblieben 161.401 TSH-Bestimmungen, d. h., bei immerhin 28 % der Bevölkerung wurde im Beobachtungszeitraum eine TSH-Untersuchung veranlasst, ohne dass eine bekannte Schilddrüsenerkrankung vorlag! Frauen wurden häufiger getestet als Männer (28,2 % vs. 23,4%), mit zunehmendem Alter nahm die Zahl der TSH-Bestimmungen zu (< 2 % bei unter 16-Jährigen bis zu > 50% bei über 80-Jährigen). Die meisten der untersuchten Personen waren euthyreot (92,9 %), eine Schilddrüsendysfunktion war vergleichsweise selten (subklinische Hypothyreose: 5,5 %; latente Hyperthyreose: 0,93 %; manifeste Hypothyreose: 0,23 % und manifeste Hyperthyreose: 0,4 %)!

Symptome, die gemeinhin mit einer Schilddrüsenerkrankung in Verbindung gebracht werden, wie z. B. Müdigkeit, Gewichtszunahme oder Dysphorie, waren in den Gruppen mit nachgewiesener Schilddrüsendysfunktion nicht häufiger als in der Euthyreose-Gruppe. Die TSH-Werte stiegen mit dem Lebensalter an, besonders deutlich nach dem 60. Lebensjahr und bei Frauen (ca. 0,1 mIU/l), waren aber auch höher in den frühen Morgenstunden sowie im Winter und im Frühjahr.

Die Studie bestätigt die zahlenmäßige Bedeutung der TSH-Bestimmungen, zeigt aber auch, dass der TSH-Wert bei Patienten mit unspezifischen Symptomen kein guter Unterscheider zwischen Euthyreose und Schilddrüsendysfunktion ist.

Würde man die unterschiedlichen Faktoren berücksichtigen, die einen Einfluss auf den Referenzbereich haben, könnten Fehlinterpretationen des Hormonstatus vermieden und damit wahrscheinlich auch Kosten für eine weiterführende (unnötige) Diagnostik eingespart werden.

Henning informiert
Thyroid-Lit. 50985

Adverse histological features of differentiated thyroid cancer are commonly found in autopsy studies: Implications for treatment guidelines

ROBENSHTOK, E.; NEEMAN, B.; RECHES, L.; RITTER, A.; BACHAR, G.; KAMINER, K.; SHIMON, I.; MIZRACHI, A.
(Endocrinology & Metabolism Institute; Dept. of Otolaryngology, Head and Neck Surgery; Rabin Medical Center, Petach Tikva; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv; Dept. of Radiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv; Medical Corps, IDF, all Israel)
Thyroid, 32: 37-45 (2022)

Die chirurgische Radikalität beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom hat entsprechend den Empfehlungen mehrerer Leitlinien in den letzten Jahren abgenommen.

In vielen Fällen wird heute eine Hemithyreoidektomie (ohne nachfolgende Radiojodtherapie) für ausreichend erachtet. Neuere Studien zeigen jedoch, dass histologische Begleitmerkmale wie eine minimale extrathyreoidale Tumorausbreitung (mETE), Multifokalität, Gefäßinvasion und regionäre Lymphknotenmetastasen in immerhin 30–60 % der Fälle gefunden werden, was zu einer potenziellen Belastung der grundsätzlich guten Prognose führen könnte.

Die Autoren präsentieren eine Metaanalyse von Autopsiestudien, bei den die Schilddrüse von Verstorbenen ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung histologisch untersucht wurde, unter besonderer Berücksichtigung der genannten Begleitmerkmale beim Vorhandensein eines okkulten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Insgesamt 29 Studien mit 8.750 Verstorbenen erfüllten die geforderten Einschlusskriterien, dabei wurde in 740 Fällen ein bis dato unbekanntes differenziertes Schilddrüsenkarzinom gefunden (8,5 %). Der Altersmedian der Betroffenen lag bei 61 Jahren. Nicht in allen Studien waren sämtliche Begleitveränderungen untersucht bzw. dokumentiert worden. Multifokalität wurde bei 28,2 % der Tumoren nachgewiesen (27 Studien), in 18 % waren beide Schilddrüsenlappen betroffen. Für mETE lag die Häufigkeit bei 24,5 % (5 Studien), bei 11 % der Tumoren wurden Lymphknotenmetastasen gefunden (13 Studien), bei 16 %

eine Gefäßinvasion (7 Studien). In 25 Studien wurden Ganzkörperautopsien durchgeführt (n = 722), in 3 Fällen fanden sich Fernmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, wovon diese auch in 2 Fällen zum Tode geführt hatten.

Die Studie zeigt, dass potenziell nachteilige histologische Merkmale auch bei Personen mit okkulten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen häufig gefunden werden. Gleichwohl scheinen diese bei geringer Ausdehnung kein Marker für einen aggressiven Krankheitsverlauf zu sein und rechtfertigen wohl keinen radikaleren Therapieansatz.