

Henning
informiert



Schilddrüsen-Literaturdienst



INHALTSVERZEICHNIS

Thyroid-Lit. 51022	SHERMAN, E.J. et al.	Radiotherapy and paclitaxel plus pazopanib or Placebo in anaplastic thyroid cancer (NRG/RTOG 0912): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 2 trial
Thyroid-Lit. 51023	VAN DER SPOEL, E. et al.	Incidence and determinations of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults
Thyroid-Lit. 51024	ADAMS, R. et al.	Endogenous and exogenous thyrotoxicosis and risk of incident cognitive disorders in older adults
Thyroid-Lit. 51025	TORO-TOBON, D. et al.	Medical therapy in patients with moderate to severe, steroid-resistant, thyroid eye disease
Thyroid-Lit. 51026	WATERHOUSE, M. et al.	The effect of Vitamin D supplementation on hypothyroidism in the randomized controlled D-health trial.
Thyroid-Lit. 51027	BIONDI, B. et al.	Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients.
Thyroid-Lit. 51028	YAN, L. et al.	Five-year outcome between radiofrequency ablation vs surgery for unilateral multifocal papillary thyroid microcarcinoma.
Thyroid-Lit. 51029	BRIGANTE, G. et al.	Randomized double-blind placebo- controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study.
Thyroid-Lit. 51030	STOKLAND, A.-E.M. et al.	Outcomes of patients with Graves' disease 25 years after initiating antithyroid drug therapy.

Thyroid-Lit. 51031	GRANI, G. et al.	A data-driven approach to refine predictions of differentiated thyroid cancer outcomes: a prospective multicentre study.
Thyroid-Lit. 51032	DOUGLAS, R.S. et al.	Efficacy and safety of Teprotumumab in patients with thyroid eye disease of long duration and low disease activity.
Thyroid-Lit. 51033	MINASSIAN, C. et al.	Preconception management of hyperthyroidism and thyroid status in subsequent pregnancy: a population-based cohort study.

Radiotherapy and paclitaxel plus pazopanib or Placebo in anaplastic thyroid cancer (NRG/RTOG 0912): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 2 trial

SHERMAN, E.J.; HARRIS, J.; BIBLE, K.C.; XIA, P.; GHOSSEIN, R.A.; CHUNG, C.H.; RIAZ, N.; GUNN, G.B.; FOOTE, R.L.; YOM, S.S.; WONG, S.J.; KOYFMAN, S.A.; DZEDA, M.F.; CLUMP, D.A.; KHAN, S.A.; SHAH, M.H.; REDMOND, K.; TORRES-SAAVEDRA, P.A.; LE, Q.-T.; LEE, N.Y.

(Dept. of Medicine, Div. of Head and Neck Oncology, Solid Tumor Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; Weill Cornell Medicine and New York Presbyterian Hospital, New York, NY; NRG Oncology Statistics and Data Management Center, American College of Radiology, Philadelphia, PA; Mayo Clinic, Rochester, MN; Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Radiation Oncology, University of California, San Francisco, CA; Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; Christiana Care Health System – Helen F Graham Cancer Center & Research Institute, Newark, DE; UPMC-Shadyside Hospital, Pittsburgh, PA; UT Southwestern Harold C Simmons Comprehensive Cancer Center, Dallas, TX; Ohio State University Comprehensive Cancer Center, OSU Wexner Medical Center, Columbus, OH; Radiation Oncology, University of Cincinnati – Barrett Cancer Center, Cincinnati, OH; Stanford Cancer Institute Palo Alto, Stanford, CA, all USA)
Lancet Oncol, 24: 175-186 (2023)

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom weist ein aggressives Verhalten auf und ist in der Regel immer noch mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Aufgrund des seltenen Vorkommens existieren nur wenige Therapiestudien mit einer meist geringen Teilnehmerzahl.

In der hier präsentierten Phase 2-Studie unter Federführung des NRG Oncology wurde in einem doppelblinden, placebokontrollierten Setting der Effekt einer Kombination aus intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) und Paclitaxel unter Hinzugabe des Multikinaseinhibitors Pazopanib oder Placebo untersucht.

Die Zuteilung zu den beiden Therapiegruppen erfolgte randomisiert, primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die in die Studie aufgenommenen Patient*innen mit histologisch gesichertem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (beliebiges TNM-Stadium) mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben, einen Zubrod Performance-Status von 0-2 aufweisen, und durften keine aktuellen Blutungskomplikationen oder Hirnmetastasen aufweisen. Insgesamt 89 Patient*innen aus 34 Behandlungszentren in den USA wurden in die Studie aufgenommen, von denen dann 71 ausgewertet werden konnten (36 in der Pazopanib- und 35 in der Placebogruppe). Das Therapieprotokoll sah die wöchentliche iv-Gabe von Paclitaxel 80 mg/m² für 2–3 Wochen, gefolgt von Paclitaxel 50 mg/m² pro Woche zusammen mit der IMRT (insgesamt 66 Gy, verabreicht in 33 täglichen Einzeldosen a 2 Gy). Zusätzlich wurde entweder Pazopanib 400 mg tgl. per os oder Placebo verabreicht. Die medikamentöse Therapie wurde bis zum Abschluss der Radiatio durchgeführt. Die Rekrutierungsphase für die Studie ging von Juni 2014 bis Dezember 2019, bei der abschließenden Analyse wurden Daten bis März 2020 berücksichtigt (Median Follow Up: 2,9 Jahre). Bis zu diesem Zeitpunkt waren 61 Patient*innen verstorben. Der Median des Gesamtüberlebens lag bei 5,7 Monaten in der Pazopanib-Gruppe und bei 7,3 Monaten in der Placebo-Gruppe, was keinem statistisch signifikantem Unterschied entsprach. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 37,1 % in der Pazopanib-Gruppe und bei 29,0 % in der Placebogruppe (ebenfalls kein Unterschied). Relevante Nebenwirkungen traten in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (88,9 vs. 85,3 %). Am häufigsten waren Dysphagie; Strahlendermatitis, Mukositis und erhöhte Leberwerte. Ernste Nebenwirkungen in der Pazopanib-Gruppe waren Dehydrierung und thromboembolische Ereignisse (jeweils 3x). In jeder Therapiegruppe ist jeweils eine Person in Zusammenhang mit der Behandlung verstorben (Sepsis, Pneumonie).

Die Autoren betonen, dass es sich um die größte randomisierte Therapiestudie zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom handelt. Auch wenn kein Überlebensvorteil der Pazopanib-Gruppe gezeigt werden konnte, hat sich die Therapie als praktikabel und sicher erwiesen.

Incidence and determinations of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults

VAN DER SPOEL, E.; VAN VLIET, N.A.; POORTVLIET, R.K.E.; DU PUY, R.S.; DEN ELZEN, W.P.J.; QUINN, T.J.; STOTT, D.J.; SATTAR, N.; KEARNEY, P.M.; BLUM, M.R.; ALWAN, H.; RODONDI, N.; COLLET, T.-H.; WESTENDORP, R.G.J.; BALLIEUX, B.E.; JUKEMA, J.W.; DEKKERS, O.M.; GUSSEKLOO, J.; MOOIJAART, S.P.; VAN HEEMST, D. (Dept. of Internal Medicine, Section of Gerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center, Leiden; Dept. of Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center, Leiden; Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Dept. of Clinical Chemistry, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam; Dept. of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden; Dept. of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden; Netherlands Heart Institute, Utrecht; Dept. of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Leiden University Medical Center, Leiden; Dept. Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, all The Netherlands; Dept. of Geriatric Medicine, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow; Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, both Glasgow, UK; School of Public Health, University College Cork, Cork, Ireland; Dept. of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern; Institute of Primary Health Care (BIHAM), University of Bern, Bern; Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern; Service of Endocrinology, Diabetes, Nutrition and Therapeutic Education, Dept. of Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva; Diabetes Centre, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, all Switzerland; Dept. of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen; Center for Healthy Aging, University of Copenhagen, Copenhagen, both Denmark)
J Clin Endocrinol Metab, [109](#): e1167-e1174 (2024)

Mit zunehmendem Lebensalter steigt der TSH-Wert an und somit auch die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose. Bei erhöhten TSH-Werten wird im Verlauf nicht selten eine spontane Normalisierung beobachtet. Wie häufig diese ist und ob es Faktoren gibt, die eine solche begünstigen, ist aber weitgehend unbekannt.

Mehrere kontrollierte randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine Schilddrüsenhormonsubstitution bei älteren Personen mit milder subklinischer Hypothyreose nicht zu einem verbesserten klinischen Outcome führt.

In der hier vorgestellten Studie wurden gepoolte Daten aus zwei großen randomisierten und placebokontrollierten Studien zur Thyroxinbehandlung bei älteren Menschen mit subklinischer Hypothyreose (TRUST: Thyroid Hormone Replacement for Untreated Older Adults with Subclinical Hypothyroidism Trial; IEMO = Institute for Evidence-Based Medicine in Old Age 80-plus thyroid trial) ausgewertet. Bei TRUST waren im eigenen Haushalt lebende Personen über 65 Jahre aus den Niederlanden, der Schweiz, Irland und dem Vereinigten Königreich eingeschlossen, bei IEMO Personen ab 80 Jahre aus den Niederlanden und der Schweiz. Die Pretrial-Population bestand aus 2.335 Personen mit der biochemischen Konstellation einer subklinischen Hypothyreose (mindestens ein erhöhter TSH-Wert bei normalem FT4). Von einer persistierenden subklinischen Hypothyreose wurde ausgegangen, wenn der TSH-Wert bei Kontrolle mindestens 3 Monate später immer noch erhöht war, was zu einer Randomisierung bzgl. Therapie- und Placebogruppe führte (Intrial-Population). Die Intrial-Placebogruppe (n = 361) wurde dann ebenfalls in die Auswertung einbezogen. In der Pretrial-Phase wurde eine spontane Normalisierung des TSH-Wertes bei 60,8 % der Studienteilnehmer nach einem medianen Follow Up von einem Jahr gefunden. In der Intrial-Phase lag die Normalisierungsrate nach einem weiteren Jahr bei 39,9 %. Unabhängige Variablen für eine Normalisierung waren jüngeres Lebensalter, weibliches Geschlecht, geringere initiale TSH-Erhöhung, höhere initiale FT4-Spiegel, negative TPO-Antikörper und eine Beobachtungsperiode, die in die Sommermonate fiel.

Die Arbeit zeigt, dass die spontane Normalisierung erhöhter TSH-Werte besonders bei älteren Menschen ein häufiges Phänomen ist. Die Autoren empfehlen mindestens 3 Messungen im Verlauf, bevor eine Thyroxin-Therapie erwogen wird.

Endogenous and exogenous thyrotoxicosis and risk of incident cognitive disorders in older adults

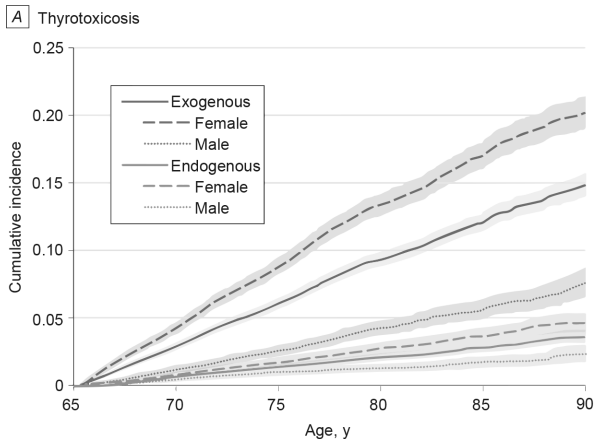
ADAMS, R.; OH, E.S.; YASAR, S.; LYKETSOS, C.G.; MAMMEN, J.S.
(Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine; Div. of Geriatric Medicine and Gerontology, Dept. of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; Div. of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Dept. of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, all Baltimore, Maryland, USA)
JAMA Intern Med, 183: 1324-1331 (2023)

Schilddrüsenhormone gehören auch in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Studien deuten darauf hin, dass bis zu 20 % der betroffenen Patient*innen übertherapiert sind und eine (unerwünschte) TSH-Suppression ausweisen. Die endogene Hyperthyreose gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz, die Datenlage für einen solchen Zusammenhang auch bei der iatrogen induzierten Hyperthyreose ist aber begrenzt.

In der hier präsentierten Kohortenstudie wurden Daten aus einer in Maryland und Washington DC unter Hausärzten etablierten elektronischen Gesundheitsakte (Johns Hopkins Community Physicians Network) ausgewertet.

Berücksichtigt wurden Personen ab einem Lebensalter von 65 Jahren mit mindestens 2 Hausarztconsultationen im Abstand von > 30 Tagen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von Januar 2014 bis Mai 2023. Insgesamt 65.931 Patient*innen (medianes Alter: 68,0 Jahre; 56 % Frauen; 69,9 % Weiße) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen wies keiner eine Vorgeschichte mit supprimierten TSH-Werten oder kognitiven Störungen innerhalb von 6 Monaten vor der Erstkonsultation auf. Expositionsvariable war ein erniedrigter TSH-Wert, wobei aufgrund des klinischen Kontextes eine Einteilung in endogene, iatrogene und unklare Hyperthyreose erfolgte. Andere Ursachen für eine TSH-Suppression wie akute Erkrankungen oder Medikamente wurden ausgeschlossen. Outcome measures waren dokumentierte kognitive Störungen bzw. dementativer Abbau. Die Inzidenz kognitiver Störungen betrug 11,0 % in der Gruppe der 75jährigen mit TSH-Suppression vs. 6,4 % bei Patient*innen ohne TSH-Suppression. Nach Adjustierung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen TSH-

Suppression (alle Ursachen) und der Diagnose einer kognitiven Störung (Hazard Ratio 1,39; $p < 0,001$). Nach Stratifizierung der TSH-Suppression bzgl. Ursache und Stärke ergab sich auch ein signifikanter Zusammenhang für die exogene Hyperthyreose (Hazard Ratio: 1,34; $p = 0,003$).



Die Studie zeigt, dass ein erniedrigter TSH-Spiegel bei älteren Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kognitiver Störungen assoziiert ist. Da die TSH-Suppression häufig Folge einer überdosierten Schilddrüsenhormontherapie ist, sollten die Daten Anlass sein, die gängige Verschreibungspraxis zu überdenken.

Abbildung: Kaplan-Meier estimates der kumulativen Inzidenz für Thyreotoxikose, stratifiziert nach Geschlecht. Die kumulativen Inzidenzen werden im Verhältnis zum Patientenalter berechnet, nicht zur Studie. Die Patienten wurden bis zum Alter ihres ersten Besuchs als links-zensiert und nach ihrem letzten Besuch rechts zensiert.

Medical therapy in patients with moderate to severe, steroid-resistant, thyroid eye disease

TORO-TOBON, D.; RACHMASARI, K.N.; BRADLEY, E.A.; WAGNER, L.H.; TOOLEY, A.A.; STOKKEN, J.K.; STAN, M.N.

(Div. of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition; Depts of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, both Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA)

Thyroid, 33: 1237-1244 (2023)

Bei der Endokrinen Orbitopathie (EO) werden häufig Corticosteroide eingesetzt, wobei deren Wirksamkeit individuell sehr unterschiedlich sein kann. Als Alternativen kommen der IGF-1-Rezeptorantagonist Teprotumumab und der Interleukin-6 Inhibitor Tocilizumab in Frage. Allerdings ist bisher nur Teprotumumab für die Therapie der EO zugelassen.

In der hier präsentierten retrospektiv angelegten Fall-Kontroll-Studie wurden zwischen 2018 und 2022 insgesamt 37 Patient*innen mit einer moderat bis schwer ausgeprägten EO mit Teprotumumab oder Tocilizumab behandelt. In 13 Fällen war eine erfolglose Vorbehandlung mit Steroiden durchgeführt worden (steroidresistent), 18 Patient*innen waren steroidnaiv und dienten als Kontrollgruppe. Eine steroidnaive Kontrollgruppe mit Tocilizumab fehlte allerdings (was wahrscheinlich daran liegt, dass auch in den USA der Einsatz von Tocilizumab bei der EO einen off label-use darstellt). Basal sowie 12, 24 und 52 Wochen nach Therapiebeginn wurden Protrusio, Doppelbilder, der klinische Aktivitäts-Score (CAS) und die Krankheitslast entsprechend der European Group on Graves' orbitopathy classification untersucht. Das mittlere Patient*innenalter lag bei 57 Jahren. Bei den steroidresistenten Patient*innen, die Teprotumumab erhalten hatten, der Median der EO-Dauer betrug 11,5 Monate, der Median der Protrusio bulbi 4 mm. Nach 24 Wochen fand sich bei diesen Patient*innen, in 83,3 % der Fälle ein Rückgang der Protrusio > 2 mm, 54,5 % zeigten eine Rückbildung der Doppelbilder, 91,7 % wurden als klinisch inaktiv eingestuft (CAS < 3) und 58,3 % wiesen eine Abnahme der Krankheitslast von schwer zu mild auf. Die mit Teprotumumab behandelte Kontrollgruppe wies ähnliche Ergebnisse auf. Die mit Tocilizumab behandelten steroidresistenten Patient*innen zeigten nach 24 Wochen ein Ansprechen der o.g. Parameter / Scores in 50 %, 16,7 %, 100 % bzw. 75 %. In der steroidresistenten Subgruppe wurde zwischen den Wochen 24 und 52 eine erneute Verschlechterungstendenz im Hinblick auf die Protrusio bulbi und die

Doppelbilder unter Teprotumumab-Behandlung gesehen, bei Tocilizumab-Behandlung eine tendenzielle Verschlechterung bei den Doppelbildern und bei Krankheitsaktivität bzw. -schwere. Von den steroidresisten Teprotumumab-Patient*innen traten in 46,2 % Nebenwirkungen auf, die mit den Ohren im Zusammenhang standen (immerhin 7,7 % Hörverlust und 38,4 % Tinnitus!), bei 23,1 % trat eine Hyperglykämie auf. Die Gabe von Tocilizumab führte zu keinen relevanten Nebenwirkungen.

Die Studie zeigt, dass Teprotumumab und Tocilizumab in der Lage sind, die Situation bei EO nach vorangegangener erfolgloser Steroidtherapie zu verbessern. Teprotumumab hat auch ohne vorherige Steroidgabe einen günstigen Einfluss auf Protrusio und Doppelbilder. Weiterer Klärungsbedarf besteht besonders im Hinblick auf das Langzeitansprechen und auf das Sicherheitsprofil.

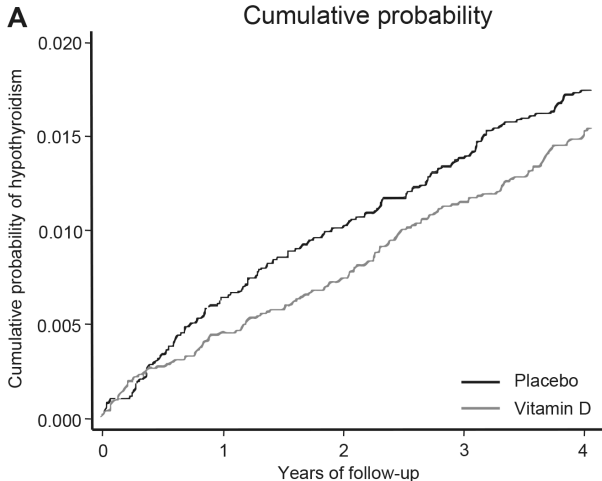
The effect of Vitamin D supplementation on hypothyroidism in the randomized controlled D-health trial.

WATERHOUSE, M.; PHAM, H.; RAHMAN, S.T.; BAXTER, C.; ROMERO, B.D.; ARMSTRONG, B.K.; EBELING, P.R.; ENGLISH, D.R.; HARTEL, G.; VAN DER POLS, J.C.; VENN, A.J.; WEBB, P.M.; WHITEMAN, D.C.; MCLEOD, D.S.A.; NEALE, R.E. (Population Health Program and Statistics Dept., QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane; School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane; School of Public Health, University of Sydney, Sydney; Dept. of Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne; Melbourne School of Population Health, University of Melbourne, Melbourne; Cancer Epidemiology Div., Cancer Council Victoria, Melbourne; Queensland University of Technology (QUT), Faculty of Health, School of Exercise and Nutrition Sciences, Brisbane; Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart; Dept. of Endocrinology and Diabetes, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, all Australia)
Thyroid, 33: 1302-1310 (2023)

Hat eine Supplementierung mit Vitamin D einen Effekt auf die Inzidenz einer Hypothyreose?

Dieser Frage wurde in der hier vorgestellten Studie aus Australien nachgegangen. Ausgangspunkt war, dass Beobachtungsstudien eine inverse Korrelation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentration im Serum und Autoimmunerkrankungen erbracht hatten.

Berichtet wird über eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Untersuchung bei zunächst 21.315 Personen im Alter von 60 bis 84 Jahren. Die Probanden erhielten entweder 60.000 Einheiten Cholecalciferol monatlich oder ein Placebo. Als Hypothyreose wurde definiert, wenn auf der Basis der staatlichen Register erstmalig eine Medikation mit Levothyroxin (L-T4)



eingeleitet wurde. Ausgewertet wurden die Daten von 17.851 Probanden. Davon erhielten 8.939 Vitamin D, 8.912 das Placebo. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) sowie weiterer Parameter.

Während der Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren (Median) entwickelten 293 Probanden eine Hypothyreose (1,6 %). Frauen, besonders in höheren Altersgruppen, mit Adipositas und schlechterer Selbstbewertung bezüglich der allgemeinen Gesundheit und/oder Lebensqualität, wiesen eine höhere Inzidenzrate auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant: 138 Probanden, die Vitamin D einnahmen, wurden hypothyreat (1,5 %), verglichen mit 155 Probanden in der Placebogruppe. Vitamin D verminderte somit nicht das Hypothyreose-Risiko (Hazard ratio HR = 0,89 95 % Vertrauensbereich CI 0,71–1,12). Die kumulative Wahrscheinlichkeit für die beiden Gruppen zeigt die Abbildung.

Tendenziell war ein Effekt von Vitamin D auf die Hypothyreoseentwicklung bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, nachweisbar: HR = 0,78, CI 0,58–1,06 vs. HR = 1,06, CI 0,74–1,50 (p-Wert für Interaktion 0,20).

Insgesamt konnte somit in der untersuchten Altersgruppe kein Einfluss der Vitamin D-Substitution auf die Inzidenz einer Hypothyreose nachgewiesen werden.

Möglicherweise besteht jedoch bei Frauen ein protektiver Effekt. Dies würde zu den in früheren Studien berichteten günstigen Wirkungen auf Autoimmunprozesse passen, so die Verfasser.

Patienten mit Z.n. Operation wegen eines low-risk- Karzinoms – Substitution mit Levothyroxin plus Trijodthyronin vs. Levothyroxin in Kombination mit Placebo – Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System – randomisierte, doppelblinde Studie

Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients.

BIONDI, B.; PUCCI, M.; PONTIERI, G.; FORMISANO, P.; ESPOSITO, R.
(Div. of Internal Medicine and Cardiovascular Endocrinology, Dept. of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples; Dept. of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, both Naples, Italy)
Thyroid, 33: 1402-1413 (2023)

Vor einigen Jahren fand eine wissenschaftliche Diskussion statt, ob eine Kombinationstherapie aus Levothyroxin (L-T4) und Trijodthyronin (L-T3) einer Monotherapie mit L-T4 bezüglich des Wohlbefindens der Patienten und weiterer Parameter überlegen sein kann.

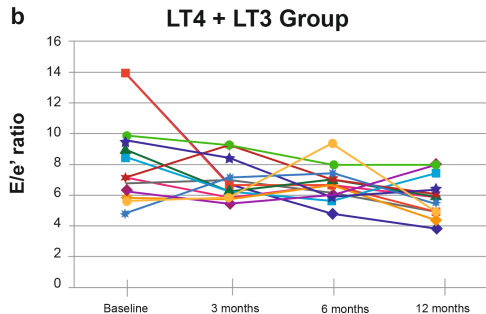
In der Zwischenzeit war es etwas ruhiger geworden. Jetzt erschien aber eine weitere Arbeit unter der Autorenschaft von Frau Biondi, die dieses Thema erneut aufgreift.

Vorgestellt wird eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung bei Patienten, bei denen wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit niedrigem Risiko eine Thyreoidektomie und Radiojodtherapie erfolgt war (n = 38). Hiervon erhielten 18 Personen die Kombinationstherapie, 20 die Monotherapie mit L-T4 (und Placebo). Als Vergleichsgruppe wurden 50 nach Geschlecht, Alter, körperlicher Aktivität und Lebensstil gematchte Gesunde untersucht. Untersucht wurden verschiedene kardiovaskuläre Faktoren, wie die Pulsfrequenz, der Herzrhythmus und weitere Parameter, erfasst mit einem EKG und der Doppler-Echokardiographie. 24 Patienten konnten nach einem Jahr nachuntersucht werden.

Während der Beobachtungsphase wurden keine schweren Ereignisse, wie Rhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzversagen oder Schlaganfall beobachtet. Thyreoglobulin blieb in allen Fällen supprimiert. Therapieziel war ein TSH-Wert zwischen 0,3 und 2,0 mIU/L.

Nach 12 Monaten unterschieden sich Gewicht, BMI und Hüftumfang nicht zwischen den beiden Gruppen (Kombinationstherapie vs. L-T4-Monotherapie). FT3 war erwartungsgemäß in der Kombinationsgruppe signifikant höher ($3,11 \pm 0,59$ vs $2,68 \pm 0,16$ pg/ml, p = 0,049). Symptome einer Hyperthyreose waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich vorhanden. Allerdings

war in der Kombinationsgruppe während des Jahres eine signifikante Gewichtsabnahme festzustellen (von $78,81 \pm 14,78$ auf $72,40 \pm 13,45$ kg; $p < 0,001$). Auch der Gesamtcholesterinwert fiel unter der in der Kombinationstherapie-Gruppe, wenn auch nicht signifikant, ab (von $198,55 \pm 38,55$ mg/dl auf $184,64 \pm 35,25$ mg/dl; $p = 0,054$).



Die Echokardiographie ergab einen signifikanten Rückgang des E/é-Verhältnisses in der Gruppe, die L-T4 und L-T3 einnahm, verglichen mit der L-T4-Monotherapie ($p = 0,016$, vgl. Abbildung mit den Einzelverläufen). Dieser Wert gilt als Indikator des linksventrikulären enddiastolischen Drucks. Die einzelnen Parameter der Echokardiographie sind der Tabelle zu entnehmen (LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV mass index = linksventrikuläre Masse bezogen auf Körperoberfläche; PAPs = systolischer Pulmonalarteriendruck; = Parameter der rechtsventrikulären Funktion).

Somit kann gefolgert werden, dass nach diesen präliminären Ergebnissen der Kombinationstherapie positive Effekte zugeschrieben werden können. Dies betrifft vornehmlich die diastolische Funktion. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Kombinationstherapie wurden nicht verzeichnet.

Vgl. auch die Arbeit von Brigante et al. in derselben Ausgabe dieses Schilddrüsenliteraturdienstes.

Echocardiographic measurement	LT4+LT3, T12 (n= 14)	LT4+placebo, T12 (n= 10)	Euthyroid controls (N= 50)	p ^a	p ^b	p ^c
LVEF (%)	64.00±2.82	63.11±3.05	68.35±7.68	0.509	0.072	<0.001
LV mass index (g/m ^{2.7})	32.90±6.72	32.27±5.18	28.77±7.19	0.820	0.087	0.017
PAPs (mmHg)	22.22±1.92	23.84±2.37	24.42±5.03	0.131	0.201	0.603
TAPSE (mm)	23.18±2.44	25.55±3.08	24.18±3.45	0.071	0.365	0.785
E' lateral (cm/s)	14.18±4.30	12.37±3.79	14.38±3.46	0.339	0.873	0.163
E/e' ratio	5.84±1.44	7.86±1.93	6.16±0.88	0.016	0.431	<0.001
Left atrial volume index (mL/m ²)	26.29±3.21	28.76±6.28	26.08±5.25	0.271	0.892	0.527

Early diastolic velocities (e') of lateral mitral annulus; E/e' ratio, ratio between the preload-dependent transmitral E velocity and the average of septal and lateral velocities of the earliest diastolic motion (e') of the mitral annulus.

^ap: The LT4+LT3 group at 12 months compared with the LT4+placebo group at 12 months.

^bp: The LT4+LT3 group at 12 months compared with the euthyroid controls.

^cp: The LT4+placebo group at 12 months compared with the euthyroid controls.

Multifokales papilläres Mikro-Schilddrüsenkarzinom – Operation – Radiofrequenzablation – Verlauf über 5 Jahre – retrospektive Untersuchung

Five-year outcome between radiofrequency ablation vs surgery for unilateral multifocal papillary thyroid microcarcinoma.

YAN, L.; YANG, Z.; LI, Y.; LI, X.; XIAO, J.; JING, H.Y.; LUO, Y.
(Dept. of Ultrasound, The First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China)
J Clin Endocrinol Metab: [108](#): 3230-3238 (2023)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom stellt die häufigste Tumorart der Schilddrüse dar. In vielen Fällen liegt nur ein sog. Mikrokarzinom vor mit einem Durchmesser von ≤ 1 cm.

Zur Therapie eines solchen Tumors wurde als Alternative zur Operation oder zur aktiven Überwachung auch die Radiofrequenzablation (RFA) vorgeschlagen. Die Langzeiteffekte dieser Therapie sind bislang kaum untersucht.

Dies war das Ziel der hier vorgestellten retrospektiven Untersuchung bei 43 Patienten im Vergleich zu 55 Patienten, die eine Operation (Lobektomie mit prophylaktischer Neck Dissektion) erhielten. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem unilateralen, aber multifokalen Karzinom, die über 60 Monate retrospektiv nachuntersucht wurden. Als primärer Endpunkt galt eine Tumorprogression.

Table 2. Comparison of disease progression between the two groups

	RFA group (n= 44)	TL group (n= 53)	<i>P</i>
Disease progression	2 (4.5)	2 (3.8)	≥.999
LNМ	1 (2.3)	2 (3.8)	≥.999
Recurrent tumors	0	0	—
Persistent lesion	1 (2.3)	0 (0)	.272
Distant metastasis	0	0	—

Tendenziell war die Operation mit einer höheren Komplikationsrate als die RFA verknüpft, wenn auch nicht signifikant. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um passagere Ereignisse.

Somit zeigt die Untersuchung interessante neue Aspekte in der Langzeitbeobachtung von Patienten mit einem multifokalen, unilateralen papillären Mikrokarzinom, die entweder eine RFA oder Operation erhielten.

Die Autoren halten die RFA für sicher und für eine Alternative bei ausgewählten Patienten.

Alter, Geschlecht, Tumorausdehnung und die Nachbeobachtungszeit unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Dies galt auch für den primären Endpunkt, wie die Tabelle zeigt.

Patienten in der RFA- Gruppe wiesen eine kürzere Hospitalisationszeit als die operierten Patienten auf (0 vs. 8,0 ± 3,0 Tage; $p < 0,001$), ebenso eine kürzere Zeit für die jeweilige Prozedur (3,5 ± 2,4 vs. 80,0 ± 35 Minuten ($p < 0,001$), zudem einen geringeren geschätzten Blutverlust (0 vs. 20 ± 15 ml; $p < 0,001$). Schließlich waren auch die Kosten einer RFA geringer als die einer Operation.

Thyreoidektomierte Patienten – Kombinationstherapie aus Levothyroxin plus Trijodthyronin vs. Levothyroxin und Placebo – Effekte auf klinische Werte, Laborparameter und Lebensqualität - doppelblinde, randomisierte Studie

Randomized double-blind placebo- controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study.

BRIGANTE, G.; SANTI, D.; BOSELLI, G.; MARGIOTTA, G.; CORLETO, R.; MONZANI, M.L.; CRAPARO, A.; LOCASO, M.; SPERDUTI, S.; ROY, N.; CASARINI, L.; TRENTI, T.; TAGLIAVINI, S.; DE SANTIS, M.C.; ROLI, L.; ROCHIRA, V.; SIMONI, M.
(Unit of Endocrinology, Dept. of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; Unit of Endocrinology, Dept. of Medical Specialties, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena; Center for Genomic Research, University of Modena and Reggio Emilia; Dept. of Laboratory Medicine and Anatomy Pathology, Azienda USL Modena, all Modena, Italy)
Europ J Endocrinol, [190](#): 12-22 (2024)

Die Einnahme von Levothyroxin (L-T4) stellt die allgemein akzeptierte Therapie einer Hypothyreose dar. Unter physiologischen Konditionen werden rund 20 % Trijodthyronin (L-T3) aus der Schilddrüse sezerniert, der Rest wird in der Peripherie durch Dejodinasen gebildet. Aber: Immer wieder werden von Patientenseite trotz adäquater Therapie Symptome einer Hypothyreose beklagt. Daher wurde auch eine Kombinationstherapie aus L-T4 und L-T3 untersucht, mit unterschiedlichen Resultaten.

Ziel der hier referierten Arbeit war das Ergebnis einer doppelblinden Studie, in der zweimal täglich L-T3 in Kombination mit L-T4 (n = 63) mit einer Monotherapie mit L-T4 und Placebo (n = 58) verglichen wurde. Die jeweilige Dosis wurde an den TSH-Wert adaptiert. Untersucht wurden das sex hormone binding globulin (SHBG), die Lipidparameter sowie Indikatoren des Knochenstoffwechsels. Ferner erfolgte eine Genotypisierung auf zwei Polymorphismen (DIO2 und MCT10). Schließlich wurden Fragebögen nach der Lebensqualität ausgewertet.

Das Lebensalter, Geschlecht, der Body Mass Index (BMI) und andere Werte unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Bei nur neun Patienten wurden erhöhte TPO-Antikörper gefunden. Diese Patienten zeigten bei den Fragebögen erhöhte Werte für emotionale Empfänglichkeit ($p = 0.04$), verringerte Lebensqualität ($p = 0.02$) oder kosmetische Beschwerden ($p = 0.05$), verglichen mit TPO-negativen Personen. Patienten in der Kombinationsgruppe erhielten $100,13 \pm 26,25 \mu\text{g}$ L-T4 und $5,0 \pm 1,31 \mu\text{g}$ L-T3, woraus ein L-T4/L-T3-Verhältnis von 20 resultierte.

Zwischen den verschiedenen Markern der Gewebewirkung ergaben sich keine Unterschiede. So war SHBG in der Kombinationsgruppe gering, aber nicht signifikant höher, ohne Unterschied zwischen Männern und Frauen. Gleiches galt für den BMI, Symptome einer Struma, die Lipidwerte, das C-terminale Telopeptid von Typ1-Kollagen, Osteokalzin oder die knochenspezifische Alkalische Phosphatase. Auch die Resultate der Fragebögenauswertung unterschieden sich nicht. Der Anteil der Patienten mit einem TSH unterhalb des Normbereichs war in der Kombinationsgruppe tendenziell höher als in der Placebogruppe, so nach 24 Wochen 33.3 % vs. 19.0 %; $p = 0.06$). Zu diesem Zeitpunkt hatten mehr Patienten in der Placebogruppe einen erhöhten TSH-Wert (15.5 % vs. 1.6 %; $p < 0.05$).

Wurden die Patienten am Ende der 24-wöchigen Studienphase nach ihrer Präferenz befragt, so bevorzugten nur 11 % die Kombinationstherapie.

Zwischen beiden Gruppen ergaben sich zudem keine Unterschiede bezüglich der genotypischen Untersuchung, die einen Effekt auf die untersuchten Werte haben könnten.

Die Autoren stellten fest, dass die Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, im Vergleich zu Placebo eine signifikante Senkung des TSH-Wertes sowie einen Anstieg von fT3 und fT3/fT4 aufwiesen. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den peripheren Gewebemarkern der Schilddrüsenfunktion, Lebensqualität und BMI.

Vgl. auch die Arbeit von Biondi et al. in derselben Ausgabe des Schilddrüsenliteraturdienstes.

Outcomes of patients with Graves' disease 25 years after initiating antithyroid drug therapy.

STOKLAND, A.-E.M.; AUSTDAL, M.; NEDREBÖ, B.G.; CARLSEN, S.; HETLAND, H.B.;
BREIVIK, L.; UELAND, H.O.; WATT, T.; CRAMON, P.K.; LÖVAS, K.; HUSEBYE, E.S.;
UELAND, G.A.

(Dept. of Endocrinology, Stavanger University Hospital, Stavanger; Dept. of
Clinical Science, University of Bergen, Bergen; Dept. of Research, Stavanger
University Hospital, Stavanger; Dept. of Medicine, Haugesund Hospital,
Haugesund; Dept. of Ophthalmology, Haukeland University Hospital, Bergen;
Dept. of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, all Norway; Dept. of
Endocrinology and Metabolism, Copenhagen University Hospital, Copenhagen,
Dept. of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Copenhagen University
Hospital Rigshospitalet, both Copenhagen, Denmark)
J Clin Endocrinol Metab, [109](#): 827- 836 (2024)

Die Autoimmunhyperthyreose (M. Basedow) wird in fast allen Fällen zunächst thyreostatisch behandelt. Gleichwohl: es gibt wenig Daten über den Langzeitverlauf dieses Krankheitsbildes.

In der vorgestellten retrospektiven Untersuchung aus Norwegen wird über Daten, erhoben 25 Jahre nach Beginn der thyreostatischen Therapie, berichtet. Verglichen wurden – wenn möglich – die bestimmten Blutwerte mit gesunden alters- und geschlechtsgematchten Personen (n = jeweils 182).

Zwischen 1997 und 1999 wurden 218 Patienten mit M. Basedow in eine damals prospektive Studie eingeschlossen. Hiervon konnten die Daten von 182 Patienten nachverfolgt werden. 34 % der Patienten erlitten nur eine Episode des M. Basedow und blieben euthyreot. Am Ende der Nachbeobachtung lag bei den restlichen Patienten in 13 % eine spontane Hypothyreose vor oder eine Hypothyreose nach ablativer Therapie durch Radiojod (40 %) oder Thyreoidektomie (13 %). Nur bei einem Prozent bestand eine noch aktive Hyperthyreose.

Raucher hatten ein erhöhtes Rezidivrisiko als Nichtraucher (73 vs. 55 %, Odds ratio OR = 2,21, Vertrauensbereich CI 1,18 – 4,16; $p = 0,01$). Dies galt ebenso für jüngere Patienten unter 40 Jahren (78% vs 53%; OR = 3,22, CI = 1,64 – 6,34; $p = 0,001$). Von den 90 Patienten, bei denen keine ablative Therapie erfolgte, nahmen 23 (26 %) Levothyroxin. Bei fast allen lagen erhöhte TPO-Antikörper vor, sehr selten blockierende TSH-Rezeptor-Antikörper. Betrachtet man die bestimmten Marker der Inflammation, so waren initial Interleukin-6 ($p = 0,049$) und der tumor necrosis factor receptor superfamily member 9 (TNFRSF9; $p = 0,02$) signifikant höher bei den 34 Patienten, die während der ersten zwei Jahre ein Rezidiv erlitten, verglichen mit 31 Patienten, bei denen eine Remission eintrat. CD40 war bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage signifikant niedriger am Ende Beobachtungsphase als bei Patienten, die in eine Hypothyreose gerieten ($p = 0,04$). Am Ende der Nachbeobachtung konnten bei 85 der 179 Patienten weitere Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden, vornehmlich ein Vitamin B12-Mangel (26 %), Autoimmunhypothyreose (6%) oder eine rheumatoide Arthritis (5 %). Zudem wurde bei 22 % eine Osteoporose und bei 17 % eine bösartige Erkrankung festgestellt. Schließlich wurde nach der Lebensqualität gefragt, die bei Patienten insbesondere bei Vorliegen einer Hypothyreose häufig beeinträchtigt war (z. B. durch Müdigkeit, Ängstlichkeit oder kognitive Beeinträchtigungen).

Zusammengefasst wiesen erstaunlich wenige Patienten eine euthyreote Stoffwechsellage auf. Viele hatten eine Hypothyreose, die die Lebensqualität reduziert, meist als Folge der ablativen Therapie.

Die Autoren halten eine Langzeittherapie mit Thyreostatika für eine Alternative, gerade für jüngere Patienten oder Raucher. Dies – so die Verfasser – sollte auch in den Leitlinien Beachtung finden. Ferner ist auf assoziierte andere Autoimmunphänomene zu achten.

A data-driven approach to refine predictions of differentiated thyroid cancer outcomes: a prospective multicentre study.

GRANI, G.; SOWIE 44 WEITERE AUTOREN AUS 36 ITALIENISCHEN INSTITUTIONEN
J Clin Endocrinol Metab, 108: 1921-1928 (2023)

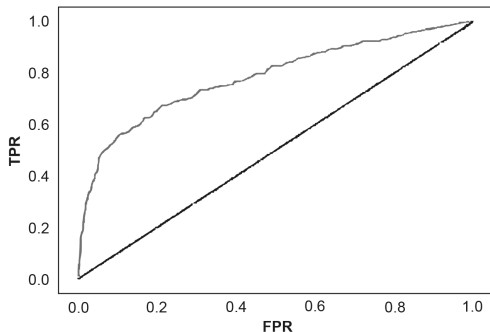
Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) hat die adäquate Risikostratifizierung einen essentiellen Wert und während der letzten Jahre an Bedeutung erheblich gewonnen. Eine der wesentlichen Leitlinien, aus denen die prognostische Stratifizierung von Patienten mit einem DTC abgeleitet werden kann, sind diejenigen der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA) von 2015.

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von 4.773 Patienten mit einem DTC (zumeist einem papillären Karzinom) untersucht, die in 40 verschiedenen italienischen Einrichtungen behandelt wurden. Ziel war die Entwicklung eines Vorhersagemodells auf der Basis von Daten, die bei der Ersttherapie verfügbar waren.

Von den 4773 Patienten wurden nach ATA- Kriterien 2.492 (52,2 %) der Gruppe niedrigen Risikos zugeordnet, 1.873 (39,2 %) derjenigen mit mittlerem Risiko und 408 der Gruppe mit hohem Risiko. Die initiale Therapie bestand bei 2.484 Patienten (52,1 %) aus einer totalen Thyreoidektomie mit Radiojotherapie (RJTh), aus einer alleinigen Thyreoidektomie in 2.140 Fällen (44,8 %) und einer Lobektomie in 149 Fällen (3,1 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit belief sich auf 26 Monate (Bereich 6–84 Monate). Die Therapie führte zu einem exzellenten Ergebnis in 2.188 Fällen (45,8 %), zu einem nicht bestimmbareren („indeterminate“) in 1.957 Fällen (41 %), zu einem biochemisch inkompletten Ergebnis bei 250 Patienten (5,2 %) und zu einem strukturell inkompletten Resultat in 378 Fällen (7,9 %).

Es wurde ein Entscheidungsbaum gebildet, der für jeden Patienten einen Risikoindex ergibt. Ziel war es, Gruppen zu bilden, die die Wahrscheinlichkeit eines inkompletten Therapieergebnis widerspiegeln. Dabei wurden zwei Modelle untersucht, wobei das zweite die Variablen als Folge einer RJTh ausschloss. Dieses wurde weiterverfolgt (Abbildung 1; TPR = true positive rate,

FPR = false positive rate). Dieses Modell steigerte die Sensitivität einer Klassifikation als strukturell inkomplettem Therapieergebnis mit einem hohen Risiko von 37 % (nach ATA-Kriterien) auf 49 %. Der negativ-prädiktive Wert für das Fehlen einer Persistenz oder eines Rezidivs stieg um ca. 3 % an.



Der erarbeitete Entscheidungsbaum gestattete zudem, Cluster von Patienten mit Einfluss auf eine strukturelle Persistenz oder ein strukturelles Rezidiv zu erstellen. Hierbei zeigte sich, dass einige Faktoren, die in der ATA-Klassifikation nicht enthalten sind, Effekte ausüben, wie Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), die Familienanamnese und andere Einflussgrößen. Diese sind in der Tabelle grau hinterlegt. Angaben in Prozent.

Die Verfasser plädieren dafür, derzeitige Stratifizierungssysteme beim DTC durch weitere demographische, klinische oder anthropometrische Daten zu ergänzen. Hieraus lassen sich prognostische Informationen ableiten.

Table 1. Clinical and demographic features of the study cohort

Feature	N	%
<i>Age, median (IQR)</i>	49.5 (39.3-60.3)	
<i>Sex</i>		
Female	3515	73.6%
Male	1258	26.4%
<i>Histology subtype</i>		
PTC, unknown variant	25.5	5.3%
PTC, classic variant	2275	47.7%
PTC, follicular variant	1301	27.3%
PTC, tall-cell variant	140	2.9%
PTC, other aggressive variants	116	2.4%
PTC, other variants	253	5.3%
FTC, not specified	15	0.3%
FTC, minimally invasive	160	3.4%
FTC, widely invasive	56	1.2%
Oxyphilic cell carcinoma	90	1.9%
Unknown malignant potential	22	0.5%
NIFTP	54	1.1%
Others	36	0.8%
<i>Lymph node status*</i>		
Nx	1313	27.5%
N0	2367	49.6%
N1a	618	12.9%
N1b	475	10.0%
<i>Tumoral foci</i>		
Unknown	64	1.3%
Unifocal	2937	61.5%
Multifocal	1772	37.1%
<i>Extrathyroidal extension*</i>		
No	3391	71.0%
Yes, minimal	1201	25.2%
Yes, extensive	146	3.1%
Yes, gross	16	0.3%
Unknown	19	0.4%
<i>Surgical margins</i>		
Rx	1319	27.6%
R0	2920	61.2%
R1	496	10.4%
R2	38	0.8%

Efficacy and safety of Teprotumumab in patients with thyroid eye disease of long duration and low disease activity.

DOUGLAS, R.S.; COUCH, S.; WESTER, S.T.; FOWLER, B.T.; LIU, C.Y.; SUBRAMANIAN, P.S.; TANG, R.; NGUYEN, Q.T.; MAAMARI, R.N.; UGRADAR, S.; HSU, K.; KARON, M.; STAN, M.N.

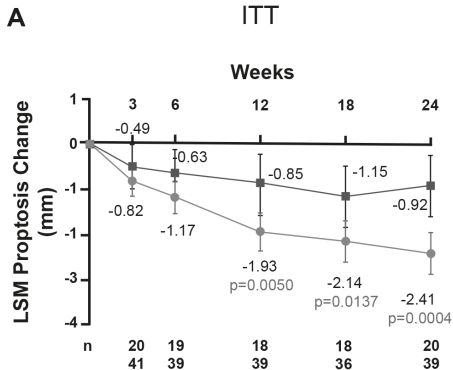
(Dept. of Ophthalmology, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; John F. Hardesty MD Dept. of Ophthalmology and Visual Sciences, Washington University School of Medicine, St Louis; Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, Miami, FL; Dept of Ophthalmology, The University of Tennessee Health Science Center, Hamilton Eye Institute, Memphis, TN; Dept. of Ophthalmology, Shiley Eye Institute, University of California San Diego, La Jolla, CA; Depts of Ophthalmology, Neurology, and Neurosurgery, UC Health Sue Anschutz-Rodgers Eye Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO; Dept. of Surgery, Division of Ophthalmology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD; Eye Wellness Center, Neuro-Eye Clinical Trials, Inc., Houston, TX; Dept. of Endocrinology, Touro University, Henderson, NV; Clinical Development, Horizon Therapeutics plc, Deerfield, IL; Div. of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Mayo Clinic, Rochester, MN, all USA)
J Clin Endocrinol Metab, 109: 25-35 (2024)

Teprotumumab, ein Antikörper gegen den insulin-like growth factor-1 Rezeptor (IGF-1 R), wurde in mehreren Studien als ein neuer, effektiver therapeutischer Ansatz bei akuter Endokriner Orbitopathie (e.O.) beschrieben.

In dieser placebokontrollierten, prospektiven Studie wird der Einsatz von Teprotumumab bei langdauernder e.O. (zwei bis zehn Jahre) mit geringer Krankheitsaktivität vorgestellt. Einflussgrößen wie Alter, Raucherstatus, Dauer der e.O., Ausmaß der Proptosis, der Clinical Activity Score (CAS) oder die Ergebnisse eines Fragebogens nach der Lebensqualität unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Die Therapiedauer betrug 24 Wochen, wobei alle drei Wochen eine Infusion mit den

Testsubstanzen stattfand. Primärer Endpunkt war die Änderung der Proptosis nach 24 Wochen. 42 Patienten erhielten den Antikörper, 20 das Placebo.

Am Ende der Studienperiode war ein Rückgang der Proptosis um $-2,41 \pm 0,23$ mm in der Verumgruppe festzustellen, verglichen mit $-0,92 \pm 0,32$ mm in der Placebogruppe (Differenz zwischen den Gruppen $-1,48$ mm, 95 %-Vertrauensbereich $-2,28$ – $-0,69$, $p = 0,0004$). Dies zeigt die Abbildung (die Kreise repräsentieren die Placebogruppe, die Quadrate die Teprotumumab-Gruppe).



Ein Ansprechen auf die Therapie war bei 26/42 Patienten (61,9 %) in der Gruppe, die den Antikörper erhielt, festzustellen, verglichen mit 5/20 Patienten (25 %) in der Placebogruppe. Auch die Ergebnisse der Auswertung von Fragebögen nach der Lebensqualität zeigten einen signifikanten günstigen Effekt der Therapie mit dem Verum. Eine präexistente Diplopie besserte sich im Verlauf der Studie hingegen nicht. Bei einem kleinen Teil der Patienten erfolgten MRT-Untersuchungen der Orbita. Hier zeigte sich ein Rückgang des Muskelvolumens retrobulbär um im Mittel 24,95 % unter Teprotumumab.

Der Antikörper wurde in der Regel gut vertragen: unerwünschte Effekte wurden bei 33/41 Patienten in der Verumgruppe (80,5 %) berichtet, ebenso von 16/20 Patienten der Placebogruppe (80 %). In der Gruppe, die Teprotumumab erhielt, wurden am häufigsten zumeist milde Muskelspasmen, besonders der unteren Extremität, angegeben (41,5 % vs. 10 % in der Placebogruppe). Häufiger als in der Placebogruppe traten zudem Fatigue (22 vs. 10 %),

Kopfschmerzen (17,1 vs. 10 %), trockene Haut (12,2 vs. 0 %), Augenschmerzen (12,2 vs. 5 %), Augenjucken (7,3 vs. 0 %), ein HbA1c-Anstieg (7,3 vs. 0 %) sowie eine arterielle Hypertonie (7,3 vs. 0 %) auf. Berichtet wurde auch eine Hörminderung (22 vs. 2 %). Alle unerwünschten Wirkungen waren von milder bis mäßiger Intensität. Nur in einem Fall wurde die Therapie mit dem Antikörper deswegen beendet (in einem Fall auch in der Placebogruppe).

Die Verfasser folgern, dass auch bei Patienten mit lange bestehender e.O. die Therapie mit Teprotumumab effektiv ist, insbesondere die Proptosis betreffend.

Preconception management of hyperthyroidism and thyroid status in subsequent pregnancy: a population-based cohort study.

MINASSIAN, C.; ALLEN, L.A.; OKOSIEME, O.; VAIDY, B.; TAYLOR, P.
(Faculty of Epidemiology and Population Health, Dept. of Non-communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London; Diabetes Research Group, Cardiff University School of Medicine, Cardiff; Thyroid Research Group, Systems Immunity Research Institute Medicine, Cardiff University School of Medicine, Cardiff; Dept. of Endocrinology, Royal Devon & Exeter Hospital, University of Exeter Medical School, Exeter, all UK)
J Clin Endocrinol Metab, 108: 2886-2897 (2023)

Unbestritten ist der hohe Stellenwert einer optimalen Einstellung der Schilddrüsenstoffwechsellage vor und während einer Schwangerschaft.

In dieser populationsbasierten Untersuchung auf der Grundlage eines großen Datensatzes wurde die Therapie einer Hyperthyreose vor und während der Gravidität untersucht, insbesondere vor der Empfängnis. Eingeschlossen wurden alle Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren, die in dem Datensatz (basierend auf hausärztlichen Daten) eingeschlossen waren (n = 4.712 Schwangerschaften bei 3.280 Frauen). Nach Ausschluss einiger Gruppen von Patientinnen (z. B. weil keine adäquaten Laborwerte vorlagen), wurden schließlich 2.018 Frauen mit 2.502 Schwangerschaften in die Auswertung eingeschlossen, bei denen TSH- Kontrollen im Verlauf vorlagen.

Auffallend war zunächst über die Jahre der Datenerfassung ein präkonzeptioneller Rückgang der Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiojodtherapie (RJTh, von 4,7 auf 1,8 %) und zur Operation (von 19,0 auf 11,5 %). Das am häufigsten verordnete Thyreostatikum in der Schwangerschaft war Propylthiouracil (PTU), wobei der Anteil der Frauen, die erst PTU und dann Carbimazol erhielt, über die Jahre anstieg. Jedoch wurde nur bei 2.502 der 4.712 Schwangerschaften überhaupt TSH gemessen (53,1 %), fT4 bei 1.832 Schwangerschaften (38,9 %).

Unter den 2.018 Frauen in der schließlich ausgewerteten Gruppe traten 454 Schwangerschaften (18,1 %) unter thyreostatischer Therapie ein. In 543 Fällen (21,7 %) war eine frühere Therapie mit Radiojod oder eine Operation erfolgt. Bei 1.505 Frauen war bei Eintritt der Schwangerschaft keinerlei Schilddrüsen­therapie vorgenommen worden. 10,1 % der letztgenannten Gruppe erhielten im Verlauf der Schwangerschaft eine thyreostatische Behandlung.

Das mittlere Alter bei der Empfängnis in dieser Gruppe betrug 33 Jahre (Interquartilbereich IQR 29–36 Jahre). Etwa die Hälfte der Frauen waren vor der Schwangerschaft normalgewichtig (50,5 %), 41,6 % übergewichtig oder adipös. 19,5 % der Frauen rauchten. 23,1 % wohnten in sozial am wenigsten benachteiligten Gegenden, 17,8 % in am stärksten benachteiligten Gegenden. Bei 15,7 % der Frauen lagen vor der Schwangerschaft ein Diabetes (n = 383) und bei 3,3 % eine arterielle Hypertonie (n = 82) vor.

Insgesamt lag bei 702 Schwangerschaften (28,1 %) eine nicht optimale Schilddrüsen Stoffwechsel vor: bei 570 Frauen (81,2 %) war TSH erhöht, bei 132 Frauen waren TSH supprimiert und ft4 erhöht. Das höchste Risiko, dass während einer Gravidität zu irgendeinem Zeitpunkt die Werte nicht optimal waren, lag bei Frauen vor, bei denen früher eine RJTh oder Operation erfolgt war (51,9 %), das niedrigste bei Frauen, bei denen eine thyreostatische Therapie präkonzeptionell erfolgte (19,4 %; Odds ratio OR = 4,48, 95 % Vertrauensbereich CI 3,31–6,06). Verglichen mit Frauen, bei denen keinerlei Schilddrüsen­behandlung erfolgt war, lagen die Werte für auffallende Schilddrüsenwerte während des ersten Trimenons in der Gruppe mit einer früheren Therapie deutlich schlechter (OR = 3,66, CI 2,64–5,07). Diese Feststellung festigte sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft (OR = 9,16, CI 5,46 – 15,36). Die zweite Abbildung fasst dies zusammen.

Gefolgert wird, dass die Betreuung von Schwangeren mit bekannter Hyperthyreose, bei denen eine Schwangerschaft eintritt, nicht optimal ist. Die Autoren plädieren nachhaltig dafür, die Betreuungsdichte zu intensivieren. Dies betrifft im Besonderen Frauen, bei denen anamnestisch eine definitive Therapie vorgenommen worden war.

sanofi






MAT-DE-2404390-1.0-10/2024

Henning informiert



Henning – Qualität und Service für die Schilddrüse

Erfahrung und Kompetenz in der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

-  Produkte für alle Schilddrüsenindikationen
-  Große Auswahl an Darreichungsformen und Dosierungen
-  Umfangreicher Praxisservice, Broschüren und Literaturdienst
-  Internetportal für Ärzte unter www.infoline-schilddruese.de
und für Patienten unter www.forum-schilddruese.de
-  Fortbildung & Symposien



Henning ist eine Marke der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.