24. Konferenz über
die menschliche Schilddrüse

J. Feldkamp (Hrsg.)

Schilddrüse 2019

Schilddrüse und Autoimmunität

Henning-Symposium
Heidelberg

lehmanns media

Schilddrüse 2019

Henning informiert

SANOFI

Schilddrüse 2019

Henning-Symposium

Schilddrüse und Autoimmunität

24. Konferenz über die menschliche Schilddrüse

Heidelberg

Herausgegeben von J. Feldkamp

Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Unter Beteiligung der

Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der
Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

der

Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
– CAEK – der Deutschen Gesellschaft für
Allgemein- und Viszeralchirurgie

und der

Sektion Angewandte Endokrinologie der
Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

in Zusammenarbeit mit

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

lehmanns media

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet unter http://dnb.de abrufbar.

Herausgeber

Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp
Chefarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie
und Diabetologie, Infektiologie
klinikumbielefeld
Teutoburger Str. 50, 33604 Bielefeld
Email: joachim.feldkamp@klinikumbielefeld.de
www.klinikumbielefeld.de

Alle Rechte vorbehalten
Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Verfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung auf DVD, CD-ROM, CD, Videos, in weiteren elektronischen Systemen sowie für Internet-Plattformen
Die Medizin als Wissenschaft unterliegt einem ständigen Wandel und Wissenszuwachs. Herausgeber, Autoren und Verlag haben größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben – vor allem zu Medikamenten und Dosierungen – dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Da jedoch menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, übernimmt der Verlag für derartige Angaben keine Gewähr. Jeder Anwender ist aufgefordert, alle Angaben in eigener Verantwortung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen oder Handelsnamen in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

© Lehmanns Media, Berlin 2020
Helmholtzstraße 2-9, 10587 Berlin
Lektorat: Bernhard Thieme
Umschlag und Layout: Jasmin Plawicki
Druck und Bindung: Ruksaldruck, Berlin

ISBN: 978-3-96543-161-4 www.lehmanns.de

Verzeichnis der erstgenannten Autoren

Dr. med. S. Allelein
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Stephanie.Allelein@med.uni-duesseldorf.de

Dr. med. M. Beyer
Karolinenstraße 1
90402 Nürnberg
m.beyer@hormone-nbg.de

Prof. Dr. med. A. Bockisch
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Andreas.Bockisch@uk-essen.de

Prof. Dr. med. C. Bollheimer
Lehrstuhl für Altersmedizin der Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Innere Medizin und Geriatrie am Franziskushospital Aachen
Morillenhang 27
52074 Aachen
cbollheimer@ukaachen.de

Prof. Dr. med. J. Bojunga
Medizinische Klinik I
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
joerg.bojunga@kgu.de

Prof. Dr. med. M. Dietlein
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
markus.dietlein@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. A. Eckstein
Klinik für Augenheilkunde
Hufelandstr. 55
45147 Essen
anja.eckstein@uk-essen.de

Prof. Dr. med. K. Frank-Raue
Endokrinologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis
Brückenstrasse 21
69120 Heidelberg
karin-frankraue@raue-endokrinologie.de

Prof. Dr. med. R. Gärtner
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität
Ziemssenstr. 1
80336 München
roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. R. Görges
Gemeinschaftspraxis Nuklearmedizin Duisburg
Sonnenwall 64
47051 Duisburg
rainer.görges@uni-due.de

Dr. med. D. Graf
Praxisgemeinschaft Auf dem Meere
Auf dem Meere 9
21335 Lüneburg
info@auf-dem-meere.de

Dr. rer. nat. L. Harder
Division Molecular Neurobiology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet
Biomedicum C6, 17177 Stockholm, Schweden
lisbeth.harder@ki.se

Priv. Doz. Dr. med. O. E. Janßen
MVZ Endokrinologikum Hamburg
Lornsenstraße 4-6
22767 Hamburg
onno.janssen@endokrinologikum.com

PD Dr. med. habil. S. Karger
Praxis für Endokrinologie
Käthe-Kollwitz-Straße 9
04109 Leipzig
Universitätsklinik Leipzig
Klinik für Endokrinologie und Nephrologie
Liebigstr. 18
04103 Leipzig
stefan.karger@medizin.uni-leipzig.de

Dr. med. V. Köhler
AG Molekulare Endokrinologie
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
viktoria.koehler@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. M. C. Kreißl
Leiter Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
michael.kreissl@ovgu.de

Dr. med. K. Lorenz
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle/Saale
Kerstin.lorenz@medizin.uni-halle.de

Univ.-Prof. Dr. med. T. J. Musholt
Leiter der Sektion Endokrine Chirurgie
Stellvertretender Klinikdirektor
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz
Musholt@uni-mainz.de

Prof. Dr. med. J. Nagarajah
Nuclear Medicine Physician
Department of Radiology and Nuclear Medicine
Radboud university medical center
P.O.Box 9101
6500 HB Nijmegen,
The Netherlands Route 756
james.nagarajah@radboudumc.nl

Priv. Doz. Dr. med. B. Quadbeck
Praxis für Endokrinologie Düsseldorf
Schadowstraße 28
40212 Düsseldorf
kontakt@endokrinologie-duesseldorf.com

PD Dr. med. habil. S. Scharla
Innere Medizin, Endokrinologie/
Diabetologie
Salinenstraße 8
83435 Bad Reichenhall
Dr.Scharla@t-online.de

Prof. Dr. med. M. Schmidt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
Matthias.Schmidt@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. M. Schott
Klinik für Endokrinologie und
Diabetologie
Funktionsbereich Spezielle Endo-
krinologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
matthias.schott@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. C. Spitzweg
Leiterin des Schilddrüsenzentrums
(ISKUM) Co-Leiterin des Neuroendo-
krinen Tumorzentrums (GEPNET-KUM)
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
LMU Klinikum der Universität München
- Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15
81377 München
Christine.Spitzweg@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. A. Stahl
Radiologie im Zentrum
Halderstr. 19
86150 Augsburg

Henning-Symposium 2019 – Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Schilddrüsen-Interessierte,

im vorliegenden Tagungsband finden Sie ausgewählte Beiträge des 24. Henning-Symposiums zur menschlichen Schilddrüse in einer von den Autoren nochmals aufbereiteten Form.

Thema der „Schilddrüse 2019“ war *Schilddrüse und Autoimmunität*

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gehören neben der Struma nodosa zu den häufigsten Erkrankungen, die von Schilddrüsenexperten behandelt werden.

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist die Hauptursache für eine Schilddrüsenunterfunktion im Erwachsenenalter, kommt aber auch bereits im Kindesalter vor. Wie beim Morbus Basedow kann die Autoimmunthyreoiditis mit anderen Autoimmunerkrankungen, rheumatologischen Erkrankungen, aber auch chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vergesellschaftet sein. Hieraus resultiert eine große Komplexität in der Versorgung dieser Patientengruppe.

Das wissenschaftliche Interesse richtet sich aber auch auf die Ursachenforschung und genetischen Hintergründe, um die Krankheitsbilder besser verstehen zu können. Die Betreuung von Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen muss vielfach interdisziplinär erfolgen.

Das Heidelberger Schilddrüsensymposium ermöglicht die Kommunikation neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse in einem sehr interaktiven Austausch mit praktisch tätigen Thyreologen und trägt so zu den Fortschritten im Fachgebiet bei. Neue Daten zur Therapie der Endokrinen Orbitopathie, aber auch zu den chirurgischen Möglichkeiten der Behandlung des Morbus Basedow oder von Schilddrüsenkarzinomen bei Menschen mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind ein Beispiel für die interdisziplinäre Versorgung. Die ärztliche Betreuung und Versorgung erstreckt sich vom Paar mit Kinderwunsch über die Schwangerschaftsbetreuung und die pädiatrische Expertise bis hin zur geriatrischen Medizin.

Ich hoffe, die Themenvielfalt erweckt Ihr Interesse und Sie haben großes Vergnügen am Lesen der Tagungsbeiträge, die von ausgewiesenen Experten ihrer Fachgebiete erstellt wurden.

Prof. Dr. Joachim Feldkamp
Tagungspräsident Schilddrüse 2019

Inhaltsverzeichnis

Schilddrüse und Autoimmunität

Session 1: Grundlagen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

1.1 Iod und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse 19
S. Allelein
1.2 Umwelteinflüsse bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse – Vitamin D, Rauchen, Alkohol 27
S. H. Scharla

Session 2: Diagnostik und Therapie der Autoimmunthyreoiditis

2.1 Sonographie bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse 37
J. Bojunga
2.2 Szintigraphie bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse 43
R. Görges
2.3 Medikamentöse Therapie bei Hashimoto-Thyreoiditis – nur T_4 oder auch T_3/T_4? 61
V. F. Koehler
2.4 Selen und Autoimmunthyreoiditis 73
R. Gärtner

Session 3: Autoimmunthyreoiditis – individualisiertes Vorgehen

3.1 Benötigen wir altersspezifische TSH (Thyreoidea Stimulating Hormone)-Referenzbereiche? 83
C. Bollheimer

3.2 Autoimmunthyreopathie bei Schwangeren 89
K. Frank-Raue
3.3 Schilddrüsenunterfunktion – trägt die Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnose bei? 99
A. Stahl

Session 4: Autoimmunthyreoiditis – Nicht nur die Schilddrüse?

4.1 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und polyzystisches Ovarsyndrom 105
O. E. Janßen
4.2 Endokrine Orpitopathie – nicht nur bei Morbus Basedow? 117
A. Eckstein
4.3 Autoimmunthyreoiditis und assoziierte Autoimmunerkrankungen 127
D. Graf

Session 5: Morbus Basedow

5.1 TSH (Thyreoidea Stimulierendes Hormon)-Rezeptor-Antikörper: Welchen Assay brauchen wir? 133
M. Schott
5.2 Hashitoxikose – eine relevante Krankheitsentität? 139
M. Schmidt
5.3 Therapie mit Thyreostatika – Nutzen und Risiko 145
M. Beyer
5.4 Morbus Basedow und Radioiodtherapie 155
M. C. Kreißl
5.5 Operative Therapie bei Morbus Basedow 163
T. J. Musholt

Session 6: Knoten und Autoimmunerkrankungen

6.1 Karzinomrisiko bei Struma nodosa mit Autoimmunthyreoiditis 173
M. Dietlein
6.2 Autoimmunthyreopathie Typ Basedow – eine besondere Herausforderung 181
K. Lorenz
6.3 Maternal Thyroid Hormone is Required for Parvalbumin Neurone Development in the Anterior Hypothalamic Area 187
L. Harder

Session 7: Neues aus Studien und Forschung

7.1 Radioiodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom
Aktueller Stand der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren 193
C. Spitzweg
7.2 Neues zur Re-Differenzierung 205
J. Nagarajah
7.3 Stand der S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms 209
A. Bockisch

Session 8: Probleme bei der Therapieeinstellung

8.1 Schilddrüsenhormonsubstitution – Einfluss von Zeitpunkt, Ernährung, Medikamenten und gastrointestinalen Resorptionsstörungen 215
S. Karger
8.2 Hyperthyreose und Kinderwunsch 229
B. Quadbeck

Sachregister **237**

Schilddrüse und Autoimmunität

Session 1

Grundlagen bei Autoimmun-erkrankungen der Schilddrüse

1.1

Iod und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

S. Allelein

Einleitung

Charakteristisch für die Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto ist die Destruktion und Atrophie des Schilddrüsenparenchyms und schließlich das Auftreten einer Hypothyreose. Letzteres ist zur Diagnosestellung einer AIT essentiell. Typischerweise sind bei der AIT die TPO-Antikörper erhöht. Bei dem Morbus Basedow (MB) führt in der Regel eine Antikörper-vermittelte Stimulation zu einer Hyperthyreose.

TPO (Thyreoidale Peroxidase)-AK in Regionen mit unterschiedlicher Iodversorgung

Die chinesische Studie von Teng mit 3761 Teilnehmern vergleicht 3 Regionen mit unterschiedlicher Iodversorgung: Panshan mit adäquater Iodversorgung an der Grenze zum milden Iodmangel/Zhangwu mit mehr als adäquater Iodversorgung/ Huanghua mit exzessiver Iodzufuhr. In den drei Regionen zeigt sich im Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2004 kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der TPO- Antikörper und in der kumulativen Inzidenz [1].

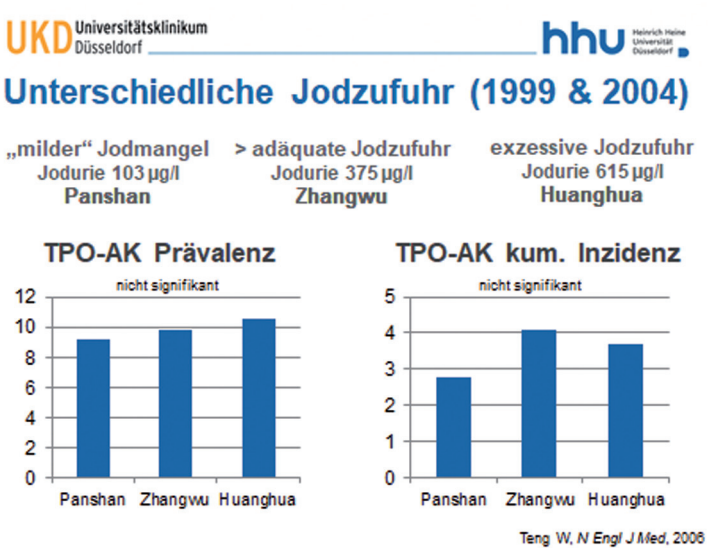


Abb. 1: Prävalenz und kumulative Inzidenz der TPO-Antikörper in unterschiedlich mit Iod versorgten Regionen Chinas

TPO-AK nach Veränderungen der Iodzufuhr

Nach Einführung der freiwilligen Iodprophylaxe in einer Region Süditaliens (Pescopagano) steigt die Iodurie erwartungsgemäß um etwa das Doppelte an. Die TPO-Antikörper werden – zusammengenommen mit den Thyreoglobulin-Antikörpern – untersucht. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen zeigt sich nach Steigerung der Iodzufuhr zwar ein signifikanter Anstieg der Antikörper (Cave: Verwendung unterschiedlicher Assays), die Prävalenz der Hypothyreose bleibt in den untersuchten 15 Jahren jedoch stabil [2].

In einer dänischen Studie zeigen die Region Aalborg und Kopenhagen (moderat bis milder Iodmangel) sowohl vor (1997/98) als auch nach der Salz-Iodierung (2004/05) eine ähnliche Prävalenz der TPO-Antikörper mit einem Prävalenz-Anstieg von 14 auf 24 % [3].

Eine aktuelle populationsbasierte Studie untersucht die Inzidenz der Hypothyreose in Dänemark über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren [4]. Vor Iodierung des Speisesalzes treten im Gebiet mit der etwas besseren Iodversorgung (milder Iodmangel) überraschenderweise mehr Hypothyreosen auf als in dem Gebiet mit

moderatem Iodmangel. In beiden Regionen kommt es nach Steigerung der Iodzufuhr zu einem häufigeren Auftreten von Hypothyreosen. Ein deutlicher Anstieg ist dabei innerhalb der ersten vier Jahre zu verzeichnen [4]. Einschränkend sollte beachtet werden, dass – wie auch in anderen populationsbasierten Studien – weitere Einflüsse, die zu einer Hypothyreose führen können, nicht abgebildet sind.

Eine Schweizer Studie untersucht 323 Schulkinder in Nord-Marokko nach Iodierung des Speisesalzes mit Anhebung der Iodurie von 17 auf 150 bis 200 µg/l. Es zeigt sich initial und nach einem Jahr eine stabile Prävalenz der TPO-Antikörper mit 1 %; alle Teilnehmer der Studie blieben euthyreot [5].

Die Studien deuten auf einen Anstieg der TPO-Antikörper nach gesteigerter Iodzufuhr hin; ein kausaler Zusammenhang wurde bisher jedoch nicht belegt. Es muss betont werden, dass nach Anhebung der Iodzufuhr kein Anstieg der Hypothyreose-Inzidenz und keine vermehrten Autoimmunthyreoiditiden dokumentiert sind.

Deutschland zurzeit und nach Iodierung des Speisesalzes

Die Daten aus der SHIP 0 (1997-2001) und SHIP (Study of Health In Pomerania)-TREND (2008-2012)-Studie in Deutschland zeigen in den ca. 10 Jahren nach Iodierung des Speisesalzes eine stabile Prävalenz der TPO-Antikörper mit sogar einem leichten Abfall von 3,9 % auf 2,9 % [6].

Das Iodmonitoring im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KIGGS-Studie) [Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland] 2003-2006 zeigt einen guten Überblick über die Iodversorgung in Deutschland. Der Median der Iodurie liegt bei 117 µg/l d. h. an der unteren Grenze des adäquaten Bereichs. Bemerkenswert ist, dass über 40 % unter der adäquaten Iodversorgung liegen [7].

Einfluss des Iods auf Patienten mit erhöhten TPO-AK und Euthyreose

In dieser schon etwas älteren deutschen Studie von Reinhardt et al. erhalten 40 Patienten mit Euthyreose und erhöhten TPO-Antikörpern über vier Monate 250 µg Iodid. Innerhalb dieses Zeitraumes wird bei sechs Patienten eine latente und bei einem Patienten eine manifeste Hypothyreose beobachtet [8].

In der bereits genannten Studie von Teng werden in den drei unterschiedlich mit Iod versorgten Regionen 184 Patienten mit erhöhten TPO-Antikörpern von 1999 bis 2004 hinsichtlich ihrer Hypothyreose-Inzidenz beobachtet. Es zeigt sich in der grenzwertig adäquat mit Iod versorgten Region eine sehr niedrige Hypothyreose-Inzidenz. Mit höherer Iodversorgung der jeweiligen Region steigt die Hypothyreose-Inzidenz signifikant an [1].

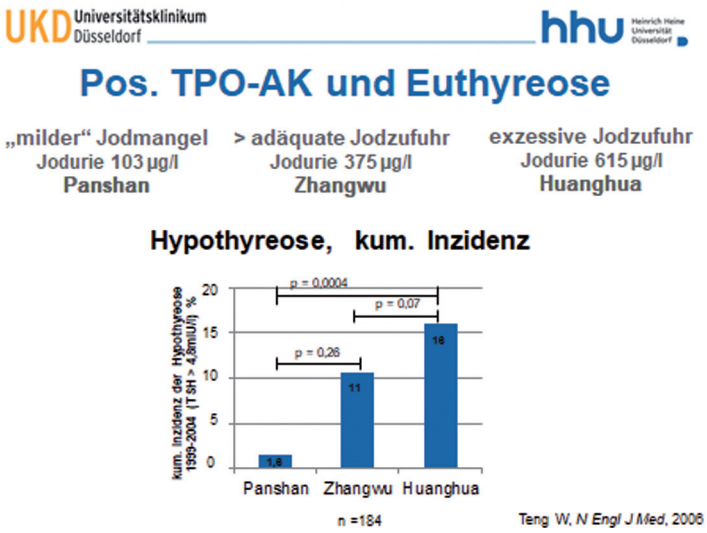


Abb. 2: Kumulative Hypothyreose-Inzidenz bei Patienten mit erhöhten TPO-Antikörpern in unterschiedlich mit Iod versorgten Regionen Chinas

Die beiden Studien deuten darauf hin, dass es bei Menschen mit erhöhten TPO-Antikörpern und Euthyreose bei einer hochdosierten Iodid-Einnahme ggf. zu einem schnelleren Auftreten einer Hypothyreose kommen kann.

Morbus Basedow (MB)

Hinsichtlich des möglichen Einflusses der Iodversorgung auf den Morbus Basedow ist die Studienlage eingeschränkt und kontrovers. Einige Studien, wie der Vergleich einer dänischen Region mit mildem Iodmangel mit dem mehr als adäquat Iod-versorgtem Island, deuten auf ein häufigeres Auftreten des Morbus Basedow in gut mit Iod versorgten Regionen hin. Anteilig an den Hyperthyreosen macht der Morbus Basedow in der Region mit moderatem Iodmangel nur 39 % aus, wohingegen deutlich mehr Autonomien dokumentiert werden. In der gut mit Iod versorgten Region wird der MB bei 84 % als Ursache der Hyperthyreose gesehen [9].

Demgegenüber stehen die Beobachtungen der oben bereits genannten chinesischen Studie von Teng. In den grenzwertig adäquat, mehr als adäquat und exzessiv mit Iod versorgten chinesischen Regionen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz des Morbus Basedow. Die Frage, inwieweit Morbus Basedow gehäuft in gut mit Iod versorgten Regionen auftritt, bleibt also noch offen [1].

Iodbedarf in der Schwangerschaft

Der Schilddrüsenhormonbedarf steigt im Rahmen einer Schwangerschaft deutlich an. Dies ist u. a. auf den gesteigerten fetalen und gesteigerten maternalen Iodbedarf sowie die physiologische glomerulare Hyperfiltration (GHF) mit Steigerung der renalen Iodausscheidung zurückzuführen. Bei einem milden oder moderaten Iodmangel besteht ein erhöhtes Hypothyreoserisiko mit seinen assoziierten Komplikationen. Hierzu gehören u. a. die fetale und maternale Struma, die gesteigerte kindliche Mortalitat und ggf. eine Assoziation zu Defiziten der kognitiven Entwicklung und Aufmerksamkeit sowie Hyperaktivität (u. a. ALSPAC) [10]. In Schwangerschaft und Stillzeit ist daher eine tägliche Iodzufuhr von insgesamt 250 µg, entsprechend einer täglichen Supplementation von 150–200 µg Iodid, empfohlen. Als Ausnahme gelten Patientinnen mit einer Hyperthyreose aufgrund eines Morbus Basedow oder einer Autonomie. Keine Ausnahme für eine Iodsupplementation stellen Patientinnen mit Autoimmunthyreoiditis oder Morbus Basedow in Remission dar [10,11].

Literatur

1. Teng W, Shan Z, Teng X et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med 2006; 354:2783-2793. doi:10.1056/NEJMoa054022

2. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1031-1039. doi:10.1210/jc.2012-2960

3. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:120-126. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04008.x

4. Petersen M, Knudsen N, Carle A et al. Increased Incidence Rate of Hypothyroidism After Iodine Fortification in Denmark: A 20-Year Prospective Population-Based Study. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:1833-1840. doi:10.1210/jc.2018-01993

5. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N et al. Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. Thyroid 2003; 13:199-203. doi:10.1089/105072503321319512

6. Khattak RM, Ittermann T, Nauck M et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. Popul Health Metr 2016; 14:39. doi:10.1186/s12963-016-0111-3

7. Holling H, Kamtsiuris P, Lange M et al. [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): study management and conduct of fieldwork]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50:557-566. doi:10.1007/s00103-007-0216-8

8. Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH et al. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol 1998; 139:23-28. doi:10.1530/eje.0.1390023

9. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med 1991; 229:415-420. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x

10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27:315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457

11. Feldkamp J, Schott M, Gogol M et al. [The Choosing Wisely Initiative of the German Society of Internal Medicine: Recommendations of the German Society for Endocrinology and the German Society for Geriatrics]. Internist (Berl) 2016; 57:532-539. doi:10.1007/s00108-016-0072-4

1.2

Umwelteinflüsse bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse – Vitamin D, Rauchen, Alkohol

S. H. Scharla

Autoimmunerkrankungen sind das Resultat einer Fehlsteuerung des Immunsystems. Da das Immunsystem mit der externen Umwelt interagiert, hat diese Umwelt auch einen bedeutsamen Einfluss auf die Immunreaktion. Im Folgenden soll auf die Einflüsse von Vitamin D, Rauchen/Nikotin und Alkohol eingegangen werden.

Vitamin D

Vitamin D_3 wird in der Haut unter Einfluss von Sonnenlicht bzw. UV-Licht gebildet, oder über den Dünndarm aus der Nahrung oder Supplementen aufgenommen. In der Leber entsteht das 25-hydroxyvitamin D_3 ($25(OH)D_3$), das über die Blutbahn zur Niere gelangt, wo es zur Hormonform $1,25(OH)_2D_3$ (Calcitriol) aktiviert wird. Das in der Niere gebildete $1,25(OH)_2D_3$ gelangt wie ein klassisches Hormon über die Zirkulation zu den endokrinen Zielorganen (Darm, Nebenschilddrüse, Knochen) und reguliert den Mineralhaushalt (Calcium, Phosphat) und den Knochenstoffwechsel (zelluläre Umbauaktivität, Mineralisierung). Der größere Anteil der Vitamin-D-Vorstufe $25(OH)D_3$ gelangt zu den nicht-klassischen Zielorganen und wird dort lokal durch α-Hydroxylase zum $1,25(OH)_2D_3$ (Calcitriol) aktiviert, das in autokriner/parakriner Weise nicht-klassische Effekte hervorruft. Dies betrifft u. a. Immunsystem, Gefäße, Tumore (siehe Abbildung 1).

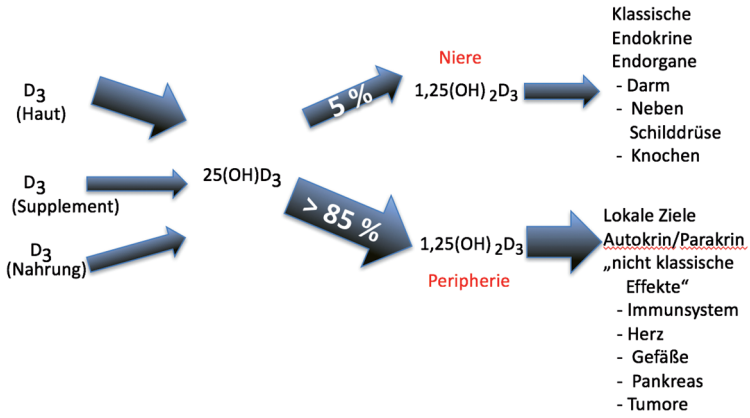


Abb. 1

Calcitriol $1,25(OH)_2D_3$ stimuliert die angeborene Immunantwort, u. a. die Bildung von Cathelicidin zur bakteriellen Abwehr. Im adaptiven Immunsystem, das bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielt, hemmt $1,25(OH)_2D_3$ die Bildung von IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-1 und stimuliert IL-4 und IL-10. Auf diese Weise kann Calcitriol $1,25(OH)_2D_3$ die Autoimmunreaktion abmildern, was z. B. bei der rheumatoiden Arthritis gezeigt wurde.

Andererseits ist Vitamin D-Mangel in epidemiologischen Studien u. a. mit einer Reihe von Autoimmunerkrankungen assoziiert:

Systemischer Lupus erythematosus (SLE)
Rheumatoide Arthritis
Systemische Sklerose
Sjögren Syndrom (mixed connective tissue disease)
Multiple Sklerose
Diabetes mellitus Typ 1
Schilddrüsenautoimmunerkrankungen
Zöliakie

Eine Kausalität ist allerdings durch diese Assoziations-Studien nicht bewiesen.

Die Entzündung selbst beeinflusst den Vitamin D-Stoffwechsel. So hemmt TNF-α die 1-α-Hydroxylase, was bei Patienten mit hoher Entzündungsaktivität bei rheumatoider Arthritis zu einem Absinken der Serumkonzentration von $1,25(OH)_2D_3$ führt [13].

Auch bei Patienten mit Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) wurden verminderte Spiegel von $1,25(OH)_2D_3$ gefunden [5].

Durch die verminderte Aktivierung von Vitamin D zur Hormonform (Calcitriol) bei Autoimmunerkrankungen könnte sich ein Mangel an Substrat (Vitamin D) besonders deutlich auswirken.

Es gibt zahlreiche Arbeiten, die eine Assoziation von niedrigen 25(OH)D-Spiegel mit Autoimmunthyreoiditis und nachweisbaren Auto-Antikörpern belegen, in einigen Arbeiten wurde auch eine negative Korrelation zwischen 25(OH)D und Antikörper-Titern (TPO bzw. TRAK) gezeigt [9,8]. Einige Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Autoimmunthyreoiditis.

In einer Studie war der Zusammenhang zwischen 25(OH)D und den Antikörpertitern (TPO) sogar positiv, was auf eine fehlende Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und Hashimoto-Thyreoiditis hinwies [16].

Überhaupt sind die Unterschiede der 25(OH)D-Konzentration zwischen Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und gesunden Vergleichspersonen nur gering [3] (siehe Abbildung 2).

	Thyroxin-behandelte Hashimoto-Thyreoiditis	Neu diagnostizierte Hashimoto-T.	Kontrollen
25-OH-Vit.D ng/ml	11,4 ± 5,2	13,1 ± 5,9	15,4 ± 6,8

Korrelation 25-OH-Vitamin D und anti-TPO: r= -0,36; p < 0,001

Abb. 2

Bei Patienten mit neu aufgetretenem Morbus Basedow betrug die 25(OH)D-Konzentration 19,22± ng/ml versus 23,81±12,46 ng/ml; bei Kontroll-Personen (p= 0,019) [10]. Ebenso fanden Planck und Mitarbeiter nur mäßiggradige Unterschiede der 25(OH)D-Konzentrationen zwischen Patienten mit Morbus Basedow (55±23 nM) und Kontroll-Personen (87±27 nM) [12].

In einer weiteren Studie waren niedrige 25(OH)D-Spiegel mit erhöhten TRAK-Werten assoziiert [19].

Niedrige 25(OH)D-Konzentrationen waren mit einer kürzeren Dauer der Remission bei Morbus Basedow assoziiert [1]. Niedrige 25(OH)D-Spiegel waren auch ein Risiko-Indikator für eine Orbitopathie [7].

Es gibt nur wenige kontrollierte Studien, die den Effekt einer Vitamin D-Therapie auf die Autoimmunthyreoiditis untersucht haben. Eine Bolusbehandlung mit 50 000 IE Vitamin D einmal in der Woche bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und Vitamin D-Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml) hatte über einen kurzen Zeitraum von 12 Wochen keinerlei Effekt auf TPO-Antikörper und TSH gezeigt [2]. Mehrere Autoren fanden jedoch einen Effekt der Vitamin D-Therapie auf die TPO-Antikörper, entweder mit 1000 IE Vitamin D täglich [14] oder mit 1200 bis 4000 IE Vitamin D täglich [11], die bis zu 46 % reduziert werden konnten [4].

Studien zu anderen klinischen Endpunkten, insbesondere zur längerfristigen Schilddrüsenfunktion, fehlen.

Nikotin

Nikotin ist mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse assoziiert: Odds ratio 2,5 für Morbus Basedow und Odds ratio 1,5 für Hashimoto-Thyreoiditis [17].

Es wird auf der anderen Seite aber auch ein möglicher protektiver Effekt von Nikotin hinsichtlich Hashimoto-Thyreoiditis kontrovers diskutiert [6]. Nach längerem Nikotin-Stopp ist jedoch kein erhöhtes Risiko für Hashimoto-Thyreoiditis mehr nachweisbar. Eine diesbezügliche Übersicht wurde von W. Wiersinga verfasst [18].

Rauchen/Nikotin ist jedoch ein Haupt-Risikofaktor für ein Rezidiv des Morbus Basedow nach Remission [15].

Alkohol

Moderater Alkoholkonsum hat einen protektiven Effekt auf Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse [6].

Literatur

[1] Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves Disease recurrence. Medicine 2017;96:31

[2] Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, Momeni F, Feizi A, Iraj B, Tabatabaei A. Effect of vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto´s thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled trial. J Res Med Sci 2017;22:103

[3] Bozkurt N, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, Delibasi T. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto´s thyroiditis. Endocrine Practice 2013;19:479

[4] Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, Mukhopadhyay S. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. Indian J Endocrinol Metab 2016;20:391-398

[5] Czernobilsky H, Scharla S, Schmidt-Gayk H, Ziegler R. Enhanced suppression of 1,25(OH)2D3 and intact parathyreoid Hormone in Graves´ Disease as compared to toxic nodulara goiter Calcif Tissue Int 1988;42:5-12

[6] Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2014;18:3611-3618

[7] Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease. Ophtalmic Plast Reconstr Surg 2020;36:17-20

[8] Kim D. The role of Vitamin D in Thyroid Diseases. Int J of Mol Sci 2017;18:1949

[9] Kmiec P, Sworczak K. Vitamin D in Thyroid Disorders. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015;123:386-393

[10] Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves´ Disease – a cross-sectional observational study. Indian J Endocrinol Metab 2019;23:35-39

[11] Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimotos´ thyroiditis? Hell J Nucl Med 2015;18:222-227

[12] Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. Vitamin D in Graves‘ Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics. Eur Thyroid J 2018;7:27-33

[13] Scharla SH, Schacht E, Bawey S, Kamilli I, Holle D, Lempert UG. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. Arthritis + rheuma 2003;23:268-274

[14] Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar OS, Baspinar O, Gokay F. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. J Res Med Sci 2016;21.85

[15] Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves´ Disease? Results from a systematic review and meta-analysis. European Journal of Endocrinology 2017;176:87-97

[16] Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. Hashimoto Thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. Endocrine Practice 2016; 22:809-813

[17] Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L. Smoking as a risk factor for Graves´ Disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. Thyroid 2002;12:69-75

[18] Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinol Metab 2016;31:213-222

[19] Zhang H, Liang L, Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves‘ Disease. Endocrine Practice 2015;21:258-263

Session 2

Diagnostik und Therapie der Autoimmunthyreoiditis

2.1

Sonographie bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

J. Bojunga

Lymphozytäre Thyreoiditis

Die relativ häufige lymphozytäre Thyreoiditis kommt in zwei Formen vor, einer seltenen hypertrophen (eigentliche Hashimoto-Thyreoiditis) und häufigeren chronisch-atrophen Form, die möglicherweise auch Ausdruck eines unterschiedlichen Krankheitsstadiums sein können. Beide Entitäten – hypertroph und atroph – werden im klinischen Alltag häufig unter dem Begriff „Hashimoto-Thyreoiditis" subsumiert. Auffällig ist bei beiden Verlaufsformen der lymphozytären Thyreoiditis das im Vergleich zur normalen Schilddrüse gleichmäßig schwächer echogene Echomuster, teils mit fingerförmigen Ausläufern der unregelmäßig begrenzten Schilddrüse, das sich regelhaft (> 90 %) in späteren Krankheitsstadien nachweisen lässt und bestehen bleibt.

Typischerweise findet sich bei der chronischen lymphozytären Thyreoiditis eine verminderte, bei der akuten Form der Hashimoto-Thyreoiditis häufiger auch eine vermehrte Parenchymvaskularisation. Häufig wirkt die schwächer echogene Schilddrüse auch wie wabig umgebaut (Abbildung 1). Umschrieben schwächer echogene Areale können auf eine verstärkte lymphomatöse Infiltration hinweisen und die Abgrenzung von suspekten unscharf begrenzten Knoten erschweren. In seltenen unklaren Fällen kann hier gelegentlich eine Aspirationszytologie hilfreich sein.

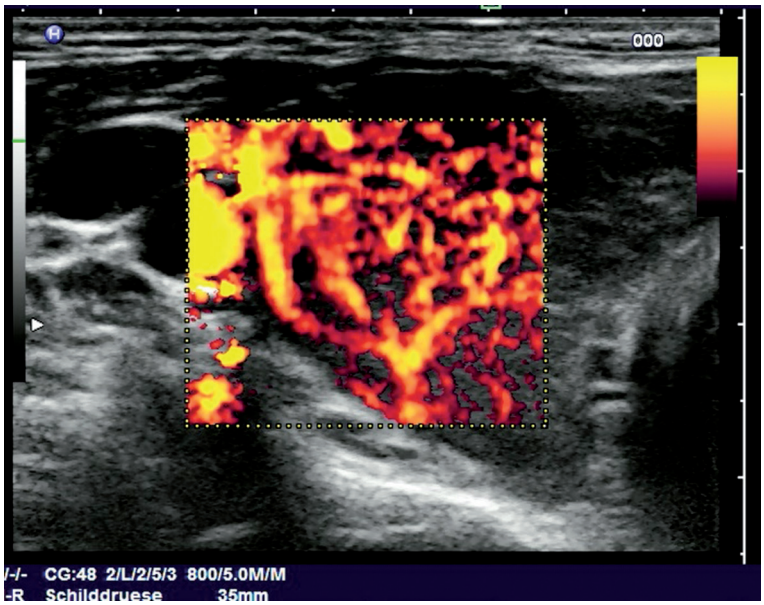


Abb. 1: Chronische Autoimmunthyreoiditis mit wabenartiger Parenchymstruktur.

Morbus Basedow

Beim Morbus Basedow ist die Schilddrüse häufig vergrößert (Struma diffusa parenchymatosa). Durch die Wachstumstendenz verändert sich insbesondere der Tiefendurchmesser, sodass eine verplumpte Schilddrüsenform imponieren kann. Charakteristisch für die Basedow-Struma ist die Veränderlichkeit der Schilddrüsengröße und des Echomusters im Verlauf, typisch ist die unter Therapie reversible Ungleichmäßigkeit des Echomusters mit kleinen Arealen schwächerer Echogenität. Bei der Differenzierung der Hashimoto-Thyreoiditis vom Morbus Basedow kann die Farbduplexsonographie hilfreich sein. Bei adäquater Geräteeinstellung findet sich beim Morbus Basedow häufig eine sehr ausgeprägte Hypervaskularisation („vaskuläres Inferno"), die bei der Hashimoto-Autoimmunthyreopathie in der Regel fehlt (Abbildung 2).

(Subakute) granulomatöse Thyreoiditis de Quervain

Die Thyreoiditis de Quervain kann sowohl die ganze Schilddrüse als auch – häufiger – nur Teile davon betreffen. Je nach Ausprägung der Entzündung ist sonographisch eine Vergrößerung des Organs (insbesondere des Tiefendurchmessers)

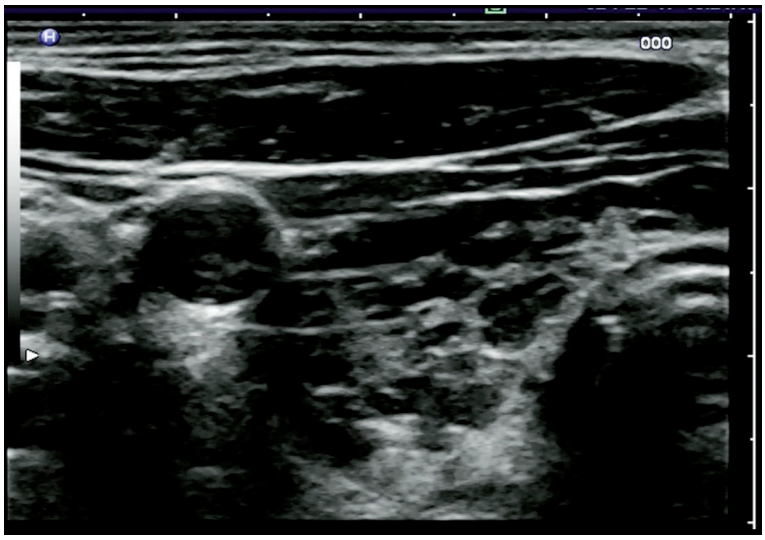


Abb. 2: Power-Doppler-Sonographie bei floridem Morbus Basedow mit typischem, schwächer echogenem Parenchym und diffus erheblich gesteigerter Vaskularisation (sogenanntes „vaskuläres Inferno“).

nachweisbar mit ausgeprägt ungleichmäßigem Echomuster und Arealen normaler und schwächerer Echogenität („fleckförmig, landkartenartig“), die auch knotig und unscharf begrenzt imponieren können. Hier ist die Abgrenzung zu malignen Knoten wichtig; nicht selten wurde dem Patienten gegenüber bereits ein Karzinomverdacht geäußert und eine operative Therapie angedacht. Typisch ist die Berührungsempfindlichkeit und Schmerzangabe durch die Transducerapplikation während der Sonographie, die der Patient oft genau lokalisieren kann.

Dopplersonographisch sieht man in den entzündlich veränderten Arealen meist eine verminderte Vaskularisierung. Fast regelhaft finden sich sonographisch nachweisbare vergrößerte und aktivierte zervikale Lymphknoten (Verlust des stärker echogenen Hilus sowie der ovalären Form). Bestehen Zweifel an der Diagnose in Abgrenzung zum Schilddrüsenmalignom, ist zur Diagnosesicherung eine Feinnadelaspirationszytologie erforderlich. Der Nachweis mehrkerniger Riesenzellen bestätigt die Diagnose der Thyreoiditis. Im Krankheitsverlauf ändert sich das sonographische Bild mit unterschiedlicher Ausprägung der schwächer echogenen Bereiche in einem oder beiden Schilddrüsenlappen. Unter durchgeführter Therapie sind diese Veränderungen ebenso wie das klinische Ansprechen von diagnostischer Bedeutung.

Post-Partum- und Silent-Thyreoiditis

Relativ häufig ist die Post-Partum-Thyreoiditis, die bei bis zu 10 % der Frauen 6–12 Monate nach Entbindung auftritt. Das klinische als auch sonographische Bild ist ähnlich der Silent-Thyreoiditis. Sonographisch sieht man meist eine normal große bis gering vergrößerte, in der Regel gering bis deutlich schwächer echogene, Schilddrüse. Die Vaskularisation kann normal, häufig auch deutlich gesteigert sein. Dann ist die Abgrenzung zur disseminierten Autonomie oder zum TRAK (Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper)-negativen M. Basedow schwierig. Lässt sich dies klinisch nicht entscheiden, kann eine Szintigraphie hilfreich sein, die einen fehlenden Uptake in der Schilddrüse als Zeichen einer sog. Freisetzungshyperthyreose nachweist. Der Verlauf ist selbstlimitierend, nach manifester Hyperthyreose kann eine – auch permanente – Hypothyreose auftreten.

Akute Thyreoiditis

Die akute Thyreoiditis (viral oder bakteriell bedingt) wird selten (sonographisch) beobachtet. Die schwächer echogene druckschmerzhafte Vergrößerung der Schilddrüse sind hierfür unspezifische sonographische Zeichen. Die seltene Form der Staphylokokken-bedingten abszedierenden Thyreoiditis ist ein lebensbedrohliches und in der Regel septisches Krankheitsbild.

Checkpoint-Inhibitor induzierte Thyreoiditis

Checkpoint-Inhibitoren haben die Therapie maligner Erkrankungen revolutioniert. Ihre Verwendung steigt daher stetig an. Endokrine Nebenwirkungen, insbesondere eine Thyreoiditis, kommen unter dieser Therapie gehäuft vor. Systematische Untersuchungen zu sonographischen Schilddrüsenveränderungen unter Checkpoint-Inhibitoren liegen bisher nicht vor. Bei der Hyperthyreose handelt es sich jedoch ganz überwiegend um eine Freisetzungshyperthyreose, die selbstlimitiert verläuft und nur symptomatisch behandelt wird. Aus eigenen Erfahrungen kann der sonographische Befund bei der Checkpoint-Inhibitor-induzierten Thyreoiditis von einem weitgehenden Normalbefund über den typischen Befund einer subakuten Thyreoiditis bis hin zu Veränderungen wie bei chronischer Autoimmunthyreoiditis reichen. Im Falle einer subakuten Thyreoiditis sind die sonographischen Veränderungen im Verlauf vollständig reversibel. Schwierigkeiten können gelegentlich bei nodös umgebauter Schilddrüse bestehen, wenn ein – möglicherweise nicht vor-

bekanntes – autonomes Adenom zur Dekompensation führt und die Szintigraphie aufgrund einer Iodkontamination nicht eingesetzt werden kann.

Amiodaron- und Interferon-induzierte Schilddrüsenveränderungen

Sowohl Amiodaron als auch Interferon-α können zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion mit typischen sonographischen Befunden führen.

Die Amiodaron-induzierte Hypothyreose (AIH) Typ 1 entsteht auf dem Boden einer Knotenstruma oder – seltener – einer diffusen Struma. Sonographisch sieht man – entsprechend dem Befund einer Struma multinodosa oder diffusa –, dass die Vaskularisierung typischerweise gesteigert ist. Die AIH Typ 2 ist eine destruierende Thyreoiditis meist ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung. Sonographisch sieht man eine in Teilen oder auch Gänze schwächer echogene, eher kleine Schilddrüse, die Vaskularisierung ist typischerweise vermindert. Der sonographische Befund kann jedoch auch normal sein. Häufig kommen in der Praxis allerdings Mischformen von AIH Typ 1 und 2 vor, die auch sonographisch nicht sicher differenziert werden können.

Die häufigste Manifestation einer Schilddrüsenstörung unter Interferontherapie ist die Entwicklung von Autoantikörpern, die in zirka 20 % der Fälle auftreten. Präexistente oder während einer Therapie auftretende Anti-TPO (Thyreoperoxidase) oder TG (Thyreoglobulin)-Antikörper haben einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung, meist einer Hypothyreose. Der sonographische Befund entspricht meist dem einer lymphozytären Thyreoiditis. Mit 1,3 % seltener, aber klinisch relevant, ist das Auftreten eines Morbus Basedow. Hier ist die sonographische Diagnostik mit typischem Befund von besonderer Bedeutung; insbesondere die sonographisch meist mögliche Abgrenzung zu destruktiven Formen der Thyreoiditis ist wichtig.

Literatur

[1] Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Cosgrove D, et al. Thyroid ultrasound: State of the art part 1 – Thyroid ultrasound reporting and diffuse thyroid diseases. Med Ultrason 2017;19. https://doi.org/10.11152/mu-980

[2] Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Cosgrove D, et al. Thyroid Ultrasound: State of the Art. part 2 – Focal Thyroid Lesions. Med Ultrason 2017;19:195–210

[3] Dietrich CF, Bojunga J. Ultrasound of the thyroid. Z Gastroenterol 2015;53. https://doi.org/10.1055/s-0034-1398939

2.2

Szintigraphie bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

R. Görges , M. Weber, S. Schenke

Einleitung

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Radiopharmazeutika, die bei der nuklearmedizinischen Diagnostik thyreoidaler Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen können. Dabei fokussiert dieser Beitrag auf die „typischen" Formen der Schilddrüsenszintigraphie, mit der die Expression des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) visualisiert werden können. Somit ist diese Szintigraphie ein klassisches Beispiel für molekulare Bildgebung und trotz ihrer langjährigen Etablierung ein weiterhin hochaktueller diagnostischer Ansatz.

Tab. 1: Radiopharmazeutika, die bei der nuklearmedizinischen Diagnostik thyreoidaler Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen können. Linke Seite: szintigraphische Diagnostik der Schilddrüse. Rechte Seite: szintigraphische Diagnostik der Periorbitalregion (bei endokriner Orbitopathie).

Schilddrüsenszintigraphie:	Szintigraphie der Orbitalregion (bei E.O.):
• **Radioiodisotope** (in erster Linie **^{123}I**)	• **radioaktiv markierte Somatostatinanaloga**
• **^{99m}Tc-Pertechnetat**	• **^{99m}Tc-DTPA**
• **^{99m}Tc-markierte Isonitrile** (z.B. **Sestamibi**)	• **^{18}F-FDG** für PET(/MR)
• **^{18}F-FDG** (Positronenemissionstomographie)	

Die Schilddrüsenszintigraphie mit Iod-123 erlaubt über die Darstellung der Iodination hinaus (in der frühen Aufnahme, 1–4 h p.i.) auch die Visualisierung nachgeschalteter Iodid-Organisierungsprozesse (Iodisation, in der späteren Aufnahme ca. 24 h p.i.). Diese späten Aufnahmen können in Einzelfällen hilfreich sein, beispielsweise um die seltenen „trapping-only nodules" – bei denen eine Malignität nicht mit gleicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann wie bei den übrigen „heißen" Knoten – von einem tatsächlichen autonomen Knoten zu differenzieren; hieran sollte insbesondere bei hochnormalen TSH-Werten oder einem suspekten sonographischen Muster des Knotens gedacht werden. Die Iod-123-Szintigraphie ist darüber hinaus besser als die Pertechnetat-Szintigraphie dazu geeignet, ektope oder substernale Schilddrüsenanteile zu visualisieren, darüber hinaus kann sie für dosimetrische Fragestellungen vor geplanter Radioiodtherapie herangezogen werden.

In der täglichen Routine gelangt statt der Radioiodszintigraphie jedoch im Regelfall die Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Pertechnetat ($^{99m}TcO_4^-$) zur Anwendung, da ^{99m}Tc als Generatornuklid in einer nuklearmedizinischen Einrichtung praktisch arbeitstäglich verfügbar ist. Außerdem zeichnet es sich durch eine kurze physikalische Halbwertszeit (ca. 6 h) bei günstigen strahlenphysikalischen Eigenschaften für die Bildgebung aus und geht nur mit einer vergleichsweise niedrigen Strahlenexposition einher (ca. 0,7 mSv (Milli Sievert) bei Verabreichung von 70 MBq (Mega Becquerel); zum Vergleich: die durchschnittliche natürliche jährliche Strahlenexposition beträgt lt. Bundesamt für Strahlenschutz 2,1 mSv (1–10 mSv) in Deutschland; das Rauchen von 20 Zigaretten täglich führt zu einer zusätzlichen jährlichen Strahlenexposition von 0,29–13 mSv). $^{99m}TcO_4^-$ wird aufgrund seines dem Iod vergleichbaren Anionen-Durchmessers vom NIS in die Thyreozyten transportiert, dort allerdings nicht weiter organifiziert; ab ca. 30 min nach i.v. Applikation erfolgt ein Netto-Efflux. Dabei korreliert die prozentuale thyreoidale Nuklidaufnahme (globaler $^{99m}TcO_4^-$-Uptake, TcU) 20 min p.i. gut mit der thyreoidalen Iodidclearance.

Kürzlich haben die europäischen und US-amerikanischen nuklearmedizinischen Fachgesellschaften (EANM (**E**uropean **A**ssociation of **N**uclear **M**edicine) und SNMMI (**S**ociety of **N**uclear **M**edicine and **M**olecular **I**maging)) die aktualisierte Leitlinien-Version zur Schilddrüsenszintigraphie publiziert [7]. Die dort zusammengestellten Indikationsgebiete lassen sich gut als Vorlage zur thematischen Strukturierung für die hier zu behandelnden thyreoidalen Autoimmunerkrankungen verwenden.

1. Schilddrüsenszintigraphie zur Artdiagnostik einer Hyperthyreose

Sofern keine Iodkontamination vorliegt (beispielsweise nach innerhalb der letzten Wochen erfolgter Applikation iodhaltiger Röntgenkontrastmittel – oder unter laufender sowie noch geraume Zeit nach abgesetzter Amiodaron-Medikation), ermöglicht die Schilddrüsenszintigraphie eine exzellente Differenzierung zwischen einer produktiven immunogenen Hyperthyreose (PIH), wie sie beim Typ Morbus Basedow vorliegt, und einer destruktiven Freisetzungshyperthyreose (DFH), wie sie im initialen Stadium einer Hashimoto-Thyreoiditis oder anderweitiger entzündlicher Schilddrüsenprozesse auftreten kann. Bei einer PIH ist die szintigraphische Speicherung hoch (globaler TcU (Technetium Uptake) im Regelfall deutlich > 2 %), bei einer DFH niedrig (TcU zumeist < 1%).

Diese Differenzierung ist durchaus nicht immer auf der Basis der Schilddrüsen-Hormonparameter und -Autoantikörper sowie des Sonographiebefundes eindeutig möglich, aber wichtig: Bei einer PIH ist der längerzeitige Einsatz von Thyreostatika indiziert, während dies bei einer DFH aufgrund der zumeist nur zeitlich begrenzten hyperthyreoten Phase im Regelfall nicht erforderlich ist, sondern hier eine symptomatische Therapie – z. B. mit Betablockern, welche zusätzlich die T4-/T3-Konversion hemmen – ausreicht. Sofern das typische Bild eines Morbus Basedow vorliegt (etwa deutlich echoarme, in der Farbduplexsonographie hypervaskularisierte Struma ohne Knoten, eindeutig erhöhter TRAk (**T**hyreoidaler **R**ezeptor **A**utoanti**k**örper)-Wert, gegebenenfalls zusätzlich endokrine Orbitopathie), ist eine Schilddrüsenszintigraphie sicherlich nicht zwingend für die Therapieentscheidung erforderlich. Sinnvoll kann sie allerdings auch bei derartigen Konstellationen sein, um vor geplanter Radioiodtherapie die Iodspeicherfähigkeit der Schilddrüse einzuschätzen, sowie bei großen Strumen substernale Anteile darzustellen (siehe z. B. Abbildung 5).

Im Zeitalter der Zweit- und Drittgenerations-Assays sind „TRAk-negative“ immunogene Hyperthyreosen immer seltener; bei Verwendung des Bridge-Assays sollen solche Fälle – zumindest bei neu aufgetretener, noch unbehandelter Basedow-Hyperthyreose – praktisch nicht vorkommen [1], wobei die bislang überblickten Fallzahlen allerdings noch limitiert sind. Konsequenterweise wurde in den Evaluierungs-Studien des Bridge-Assays als einer der Goldstandards zur Diagnose der Basedow Hyperthyreose auch der szintigraphische Befund herangezogen. Etwas häufiger wurden dagegen „unspezifische“ leichte Erhöhungen der TRAk bzw. des Thyroidea-stimulierenden Immunglobulins (TSI) beobachtet, bei Hashimoto-Thyreoiditis mit einer Frequenz von ca. 6 %.

Eine identische Quote von Fällen mit erhöhtem TRAk-Wert wurde bei der Thyreoiditis de Quervain gefunden [30]. In dieser Studie, in der retrospektiv 64 Fälle sub-

akuter Thyreoiditiden ausgewertet wurden, fanden sich zudem erhöhte TAk-Werte bei einem Drittel und erhöhte TPO-Ak-Werte bei 15,5 % der Patienten. Darüber hinaus zeigte sich, dass auch das klinische Bild und das Ultraschallmuster häufiger als allgemein vermutet, atypisch sind: nur bei knapp einem Drittel der Patienten ließ sich ein vorausgehender viraler Infekt eruieren, bei 6,25 % trat keine lokale Schmerzsymptomatik auf, und bei über der Hälfte zeigte sich sonographisch ein diffuser Befall eines oder beider Schilddrüsenlappen. So kann also auch bei einer atypisch verlaufenden Thyreoiditis de Quervain die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen eine Basedow-Hyperthyreose, die szintigraphisch gut möglich ist, erforderlich sein. (Abbildung 1 zeigt einen entsprechenden Fall).

Als Alternative zur szintigraphischen Differentialdiagnostik wird in der ATA (**A**merican **T**hyroid **A**ssociation)-Leitlinie 2016 [24] bei Patienten, bei denen eine Szintigraphie kontraindiziert ist, die Berechnung des Gesamt-T3-/T4-Quotienten vorgeschlagen, wobei der Cut-off mit 20 ng/dl/µg/dl angegeben wurde: Bei einer PIH ist der Quotient zumeist höher, bei einer DFH (**D**estruktive **F**reisetzungs-**H**perthyreose) niedriger. Unter Zugrundelegung dieses Cut-off-Wertes errechnet sich aus den

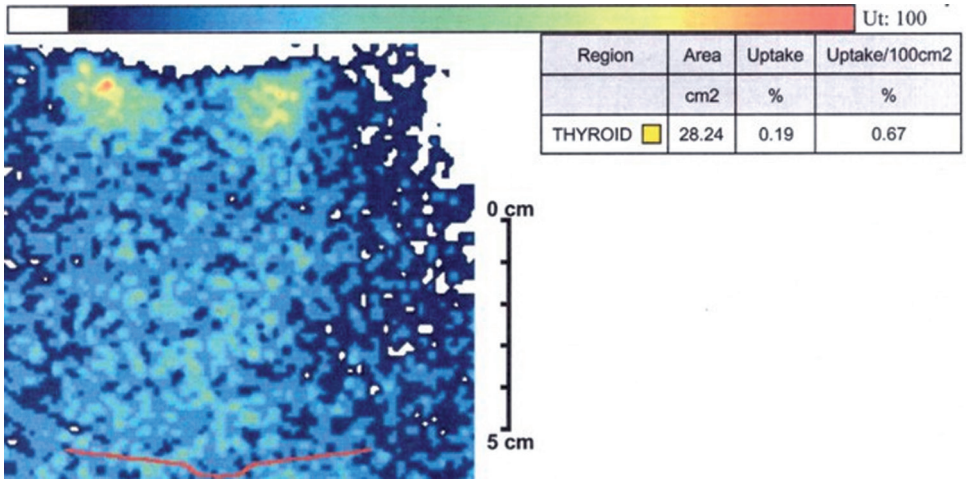


Abb. 1: 50-jähr. Patient mit manifester Hyperthyreose; leichte Struma (28 ml) mit diffuser Echoarmut, keine Lokalbeschwerden, keine erhöhte Iodexposition. TRAk mit 1,8 (Norm bis 1,5) IU/l leicht erhöht. Szintigraphisch kaum erkennbare Speicherung. Deutlich erhöhte Werte für Tg (**T**hyreo**g**lobulin) von 391 ng/ml (im Sinne einer endogenen Quelle) und die BSG (BlutSenkungsGeschwindigkeit) mit >100 mm/h. Wegen der uneindeutigen Konstellation erfolgte eine Feinnadelpunktion mit dem Befund mehrkerniger Riesenzellen. Unter der Diagnose einer atypischen subakuten Thyreoiditis Einleitung einer Prednisolon-Therapie, darunter Ausheilung.

Daten einer japanischen Studie für die Abgrenzung einer PIH gegen eine DFH eine Sensitivität von 75,5 % und Spezifität von 65,6 %, wobei die Trennschärfe etwas verbessert werden konnte durch Hinzuziehung weiterer Laborparameter [38].

Da heutzutage in den meisten Laboren keine Gesamt-Schilddrüsenhormone, sondern lediglich die freien Hormone bestimmt werden, wurde auch untersucht, ob ein fT3-/fT4-Quotient gleichermaßen zur Trennung der unterschiedlichen Entitäten geeignet ist. Zwar bestätigten sich auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, aber die Überlappung ist doch beträchtlich [31]. Auch der Einsatz der Scherwellen-Elastographie wurde für die Differentialdiagnostik zwischen Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis untersucht [16]; zwar unterschied sich die mittlere Scherwellen-Geschwindigkeit zwischen den beiden Arten von Autoimmunthyreopathien wiederum signifikant, jedoch waren die Überschneidungen sogar noch größer als bei den Schilddrüsenhormon-Quotienten. Die Kerndaten der in diesem Abschnitt zitierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Im Vergleich dazu zeigt die Szintigraphie eine deutlich schärfere Trennung. In einer deutschen Studie wurde mittels ROC (**R**eceiver **O**perator **C**haracteristics)-Analyse ein optimaler Cut-off des TcU von 2 % errechnet, bei dem sich eine Sensitivität von 96 % und Spezifität von 94 % für die Diagnose einer immunogenen

Tab. 2: Studien zu verschiedenen Methoden zur Differenzierung zwischen produktiver, immunogener Hyperthyreose (PIH) und destruktiver Freisetzungs-Hyperthyreose (DFH). [a]n=15 subakute Thyreoiditis und n=17 schmerzlose Thyreoiditis; [b]subakute Thyreoiditis; [c]Morbus Basedow und [d]Hashimoto-Thyroiditis, nur zum Teil hyperthyreot; [e]Hashimoto-Thyreoiditis; [f]n=7 subakute Thyreoiditis und n=11 schmerzlose Thyreoiditis. [*]Hier wurde der Range den Abbildungen entnommen.

Quelle	Methode	Cut-off	Range		Fallzahlen (n)	
			PIH	DFH	PIH	DFH
Yanagisawa et al. 2005*	Gesamt-T3-/ T4-Quotient	20 (ng/µg)	13- 59	10 - 39	94	32[a]
Sriphrap-radang & Bhasipol 2016*	fT3-/fT4-Quotient	4,4 (10^{-2} pg/ng)	1,0 - 10,0	1,7 - 4,2	468	40[b]
Kural Rahatli et al. 2018	Scherwellen-Elastographie	nicht möglich	2,23 - 3,22 m/s	2,22 - 3,04 m/s	22[c]	30[d]
Sahlmann et al. 2004	TcU	2 %	1,9 - 28,3 %	0,1 - 3,2 %	59	51[e]
Kidokoro-Kunii et al. 2006	TcU	0,9 %	0,97 - 40,1 %	0,15 - 0,8 %	57	18[f]

Hyperthyreose vs. Hashimoto-Thyreoiditis ergab [27]. In einer japanischen Studie [15] wurde bei einem TcU-Cut-off von 0,9 % sogar eine überlappungsfreie Trennung zwischen Patienten mit PIH und DFH gefunden. Ein Grund für die verschiedenen TcU-Cut-off-Werte dürfte in der unterschiedlichen Iodversorgung zwischen den Ländern liegen. Zusammenfassend kann die $^{99m}TcO_4^-$-Szintigraphie derzeit als Methode der ersten Wahl für die Differentialdiagnostik einer ätiologisch unklaren Hyperthyreose angesehen werden, da sie direkt die der Hyperthyreose zugrundeliegende zelluläre Aktivität visualisiert und keine Rückschlüsse aus unspezifischeren Begleitphänomenen wie T3-/T4-Quotienten oder Geweberigidität ziehen muss; darüber hinaus ist sie flächendeckend sowie in guter Standardisierung verfügbar.

2. Funktionelle Charakterisierung von Schilddrüsenknoten

Die $^{99m}TcO_4^-$-Szintigraphie und die Radioiodszintigraphie ermöglichen die funktionstopographische Beurteilung eines nodulären Schilddrüsenbefundes. Auch wenn dies kein spezifisches Einsatzgebiet bei Autoimmunthyreopathien ist, kommen hier durchaus in relevanter Häufigkeit Knoten mit weiterem Abklärungsbedarf vor, für die zudem ein erhöhtes Malignitätsrisiko diskutiert wird. Metaanalysen belegen dies eindeutig für die Hashimoto-Thyreoiditis [19,20], während für den Morbus Basedow die Datenlage etwas kontroverser ist [18,23,28].

Die apparative Basisuntersuchung bei der Diagnostik von Schilddrüsenknoten ist sicherlich der hochauflösende Ultraschall. In den letzten Jahrzehnten verdichten sich internationale Bemühungen, standardisierte Ultraschallkriterien für die Dignitätsabklärung thyreoidaler Herdbefunde zu etablieren. Insbesondere die Einführung des an der Mamma-Diagnostik orientierten Thyroid Imaging and Data Reporting Systems (TIRADS) ist hierbei ein wichtiger Schritt. Seit 2009 wächst die Zahl vorgeschlagener TIRADS (**T**hyroid **I**maging and Data Reporting System)-Klassifikationen, z. B. [11,12,17,26,34].

Allerdings existiert bislang nur eine Publikation über ein modifiziertes TIRADS bei koexistierender Autoimmunthyreopathie – in diesem Fall Hashimoto-Thyreoiditis [39]. Hierbei fließen die Einzelkriterien deutliche Echoarmut, „Taller-than-Wide"-Konfiguration, Mikro- und Makrokalk sowie Abwesenheit eines Halo-Zeichens mit einer jeweils speziellen Wichtung in den Risiko-Score ein.

Allgemein weisen autonome Knoten zu einem hohen Prozentsatz Ultraschallcharakteristika auf, die zu einem höheren Risiko-Score führen: in einer aktuellen deutschen Studie an 615 szintigraphisch mehr-anreichernden Knoten [28] stellte sich

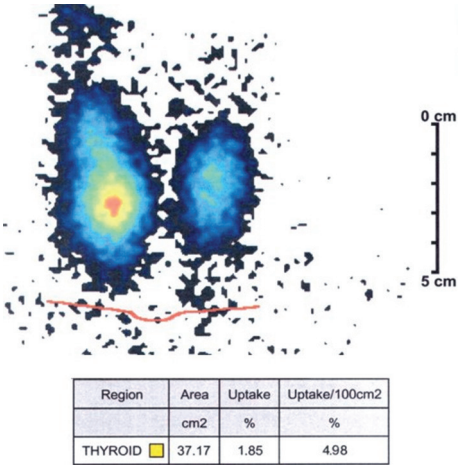
die Hälfte echoarm dar; insgesamt 57,6 % der untersuchten autonomen Knoten waren in der TIRADS-Kategorie 4B oder höher nach Kwak et al. 2011 angesiedelt, wären also (ohne Kenntnis des Szintigraphiebefundes) mit der – in diesen Fällen fast immer unnötigen – Empfehlung zur zytologischen Dignitätsabklärung versehen worden. Da bei Autoimmunthyreopathien häufig die Parenchymgrundstruktur echoarm-inhomogen ist, dürften sich hier auch zu einem noch höheren Prozentsatz die Knoten echoarm darstellen. Zudem wäre deren Abgrenzung zum Umgebungsgewebe höchstwahrscheinlich schwierig.

Die allgemeine Tatsache, dass sich der szintigraphische Befund eines autonomen Knotens – insbesondere in einem Land mit relativ geringer Iodversorgung wie Deutschland – nicht durch den Ausfall des TSH-Wertes vorhersagen lässt, ist bereits seit vielen Jahren bekannt [10,11] und wurde zwischenzeitlich auch mit einer Meta-Analyse abgesichert [35]. Dies gilt natürlich umso mehr für Autoimmunthyreopathien, die bereits aufgrund der gestörten Stoffwechselaktivität des perinodulären Schilddrüsengewebes zu pathologischen Veränderungen des TSH-Wertes führen können. Auch die Ultraschall-Elastographie ist nicht in der Lage, autonome Knoten zuverlässig als benigne zu klassifizieren [25,35]. Daher empfehlen wir gerade auch im Falle thyreoidaler Autoimmunerkrankungen bei Schilddrüsenknoten, die mindestens 1 cm groß und nicht überwiegend zystisch aufgebaut sind, unabhängig vom TSH-Wert und vom elastographischen Befund, die Durchführung einer Szintigraphie mit NIS (**N**atrium-**I**odid-**S**ymporter)-affinen Tracern.

Beim szintigraphischen Befund eines autonomen Knotens ist im Regelfall keine weitere Dignitätsabklärung erforderlich, da hier ein äußerst hoher negativer Vorhersagewert im Sinne eines Malignitätsausschlusses besteht. Ein autonomer Knoten kann bei einer Hashimoto-Thyreoiditis in einigen Fälle sogar in der Lage sein, eine euthyreote Stoffwechsellage aufrecht zu erhalten, auch wenn das perifokale Schilddrüsengewebe im Rahmen der Grunderkrankung bereits deutlich hypofunktionell ist. Differenzialdiagnostisch wäre bei Hashimoto-Thyreoiditis mit einem Focus, welcher szintigraphisch stärker als das Umgebungsgewebe anreichert, an eine weniger vom thyreoiditischen Prozess in Mitleidenschaft gezogene Parenchyminsel zu denken.

Bei einer Basedow-Hyperthyreose wird die Konstellation eines koexistierenden autonomen Knotens häufig als Marine-Lenhart-Syndrom bezeichnet (s. Abb. 2). In der Literatur werden hierfür Prävalenzen von 0,8 bis 4,1 % angegeben [3,4,8]. Die Kenntnis eines entsprechenden Befundes kann wichtige Bedeutung für die individuelle Therapiegestaltung haben, beispielsweise zur Einschätzung, ob unter Thyreostatikatherapie überhaupt die Einstellung einer Remission zu erwarten ist, oder ob der autonome Knoten funktionell dominiert und primär eine definitive Therapie

angestrebt werden sollte. Sofern eine Radioiodtherapie geplant ist, hat der Befund eines zusätzlichen autonomen Knotens Einfluss auf die Berechnung der Zieldosis. Es sei bei dieser Gelegenheit angemerkt, dass in der Originalpublikation lediglich das gemeinsame Auftreten einer mit Exophthalmus einhergehenden Struma und Knoten beschrieben wurde, da die szintigraphische Diagnostik autonomer Knoten seinerzeit noch nicht verfügbar war [21].



Region	Area	Uptake	Uptake/100cm2
	cm2	%	%
THYROID	37.17	1.85	4.98

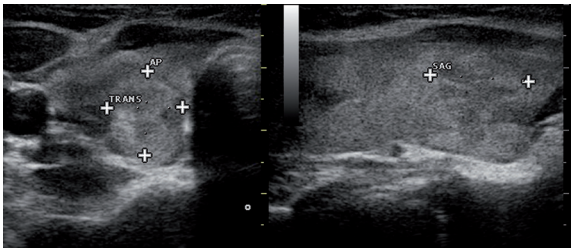
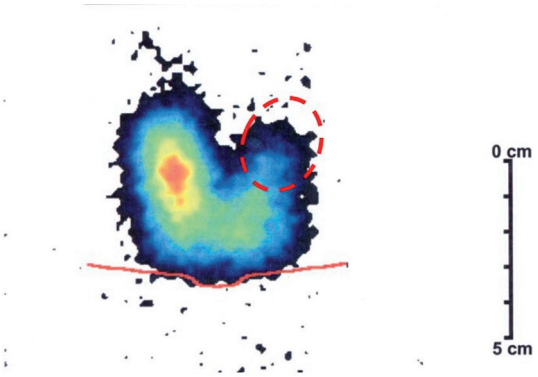


Abb. 2a und b: 54-jähr. Patientin mit latenter Hyperthyreose bei Morbus Basedow, TPO (ThyreoPeroxidase-)-Ak 269 (Norm <129) U/ml, TRAk 14,4 (Norm < 1,8) IU/l. Rechts caudal ein echonormaler Knoten, der zwar eine „Taller-than-Wide"-Konfiguration aufweist (TIRADS 4B nach Kwak et al. 2011), sich aber szintigraphisch im Sinne eines autonomen Focus' darstellt und somit keiner Dignitätsabklärung bedarf. Aufgrund der leichten immunogenen Hyperthyreose des perinodulären Gewebes ist dieses nicht supprimiert (sog. Marine-Lenhart-Syndrom).

Hinsichtlich des Malignitätsrisikos szintigraphisch nicht-autonomer, insbesondere „kalter“ Knoten speziell bei Autoimmunthyreopathien sind uns keine aktuellen belastbaren Daten bekannt. Allgemein ist die Malignitätsrate bei hypofunktionellen Knoten in der Größenordnung um 5 % anzusetzen. Bei solchen Knoten sollte – sofern sie nicht sehr niedrigen TIRADS-Kategorien zuzuordnen sind – eine weitere Dignitätsabklärung erfolgen. Ein entsprechendes Beispiel illustriert Abb. 3.



Region	Area	Uptake	Uptake/100cm2
	cm2	%	%
THYROID	22.74	1.80	7.93

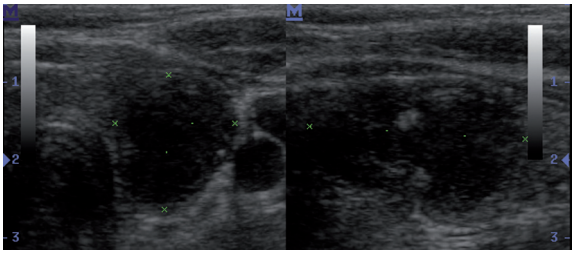


Abb. 3a und b: 29-jähr. Patientin mit Hashimoto-Thyreoiditis, TPO-Ak 166 (Norm <9,0) IU/ml, TAk 555 (Norm <115) U/ml, Euthyreose. Links cranial ein deutlich echoarmer, unscharf begrenzter Knoten mit Taller-than-Wide-Konfiguration (TIRADS 4C nach Kwak et al. 2011), der sich szintigraphisch „kalt“ darstellte. Feinnadelpunktionszytologischer Befund einer follikulären Neoplasie. Histologisch fand sich ein grob invasives papilläres Schilddrüsenkarzinom pT1b (m), pN0 (0/2), V0, L0, R0.

Abschließend sei erwähnt, dass noch weitere nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden existieren, die zur Abklärung von suspekten, nicht-autonomen Knoten zur Verfügung stehen (z. B. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie oder [^{18}F]-FDG (Fluor-Deoxy-Glucose)-PET (Positronen-Emissions-Tomographie). Da ihre Indikation im Kontext mit den anderen diagnostischen Verfahren zur Dignitätsabklärung (spezifizierter Ultraschall unter Anwendung definierter Risiko-Scores wie das TI-RADS, Feinnadelpunktion, ggf. Ultraschall-Elastographie und Calcitonin-Screening) komplexer darzustellen wäre und dies den Rahmen des Schwerpunktthemas sprengen würde, soll in diesem Kapitel hierauf nicht weiter eingegangen werden.

3. Seltene weitere Indikationen für die Schilddrüsenszintigraphie bei Autoimmunthyreopathien

Die aktuellste Leitlinie der EANM und SNMMI zur Schilddrüsenszintigraphie [7] nennt als weitere Indikationsgebiete die Lokalisation bzw. Beurteilung der Ausdehnung von atypisch gelegenem bzw. sonographisch nicht eindeutig darstellbarem Schilddrüsengewebe.

Ektop angelegtes Schilddrüsengewebe ist mit einer Prävalenz von 1 pro 100.000–300.000 bereits allgemein sehr selten, aber erst recht in Verbindung mit einer Autoimmunthyreopathie. Tan et al. (2016) publizierten die Kasuistik einer Patientin mit immunogener Hyperthyreose. In diesem Fall konnte das ektope hyperfunktionelle Schilddrüsengewebe mittels $^{99m}TcO_4^-$ -Szintigraphie lokalisiert werden, das aus zwei Herden mit korrespondieren morphologischen CT-Befunden (im Zungengrund und dem Krikoid vorgelagert) bestand, während orthotop in der Schilddrüsenloge keine Radionuklidaufnahme erkennbar war. Der szintigraphische Befund lieferte hier einen wichtigen Beitrag zur Therapiefindung.

Etwas häufiger ist atypisch gelegenes und sonographisch schwer zu beurteilendes Restschilddrüsengewebe nach vorausgegangener Schilddrüsenoperation. Hier kann eine exakte Visualisierung erforderlich werden, wenn es zu einer neuerlichen Hyperthyreose oder zu persistierend erhöhten bzw. ansteigenden TRAk-Werten in Verbindung mit einer symptomatischen endokrinen Orbitopathie kommt und eine Restablation erwogen wird, um den Autoimmunprozess günstig zu beeinflussen. In einer prospektiven Studie [22] verbesserte eine adjuvante Radioiod-Restablation den Verlauf bei thyreoidektomierten Patienten mit moderater bis schwerer EO (**E**ndokrine **O**rbitopathie), welche eine i.v. Glucocorticoid-Behandlung erhielten, im Vergleich zur alleinigen OP. Auch in einer noch laufenden Studie unserer Klinik in Kooperation mit der Augenklinik des Universitätsklinikums Essen zeigen die bisher ausge-

werteten 28 Verläufe erste vielversprechende Ergebnisse der Radioiod-Restablation hinsichtlich des klinischen Aktivitäts-Scores der endokrinen Orbitopathie.

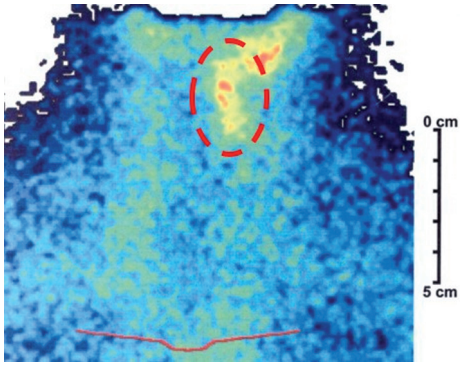


Abb. 4: Bei der seinerzeit 40-jährigen Patientin wurde wegen einer Basedow-Hyperthyreose eine subtotale Thyreoidektomie durchgeführt. Postoperativ persistierte ein mit dem Bridge-Assay stark erhöht gemessener TRAk (**T**hyreo-**R**ezeptor-**A**nti**k**örper)-Wert (TSI) von 18,9 (Norm bis 0,55) IU/l bei gleichzeitig ausgeprägter endokriner Orbitopathie. Im 99mTcO4 --Szintigramm zeigt sich ein (sonographisch nicht abgrenzbarer) Speicherherd links hochzervikal, entsprechend einem aktivierten, bei der OP belassenen Lobus pyramidalis. Nach Iod-131-Restablation sank das TSI bereits auf 3,9 IU/l ab mit konsekutiver Besserung der EO-Symptomatik.

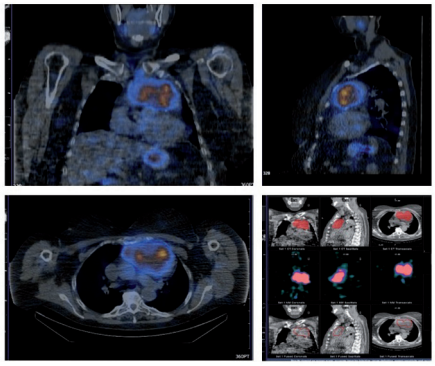


Abb. 5: Die SPECT (Single Positron Emission Tomography)/CT mit Iod-123 ist sehr gut geeignet, um einen ektop – in diesem Fall intrathorakal – gelegenen Schilddrüsenrest exakt zu lokalisieren. Es handelte sich um eine 70-jährige Patientin, die in der Vergangenheit wegen eines Morbus Basedow operiert worden war. Postoperativ persistierte die Hyperthyreose, eine präoperative szintigraphische Diagnostik war seinerzeit nicht durchgeführt worden (Bildquelle: Bereich Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg).

4. Szintigraphie der Periorbitalregion

Zu den Szintigraphien bei thyreoidalen Autoimmunerkrankungen gehören im weiteren Sinne auch solche der Periorbitalregion, die bei einer endokrinen Orbitopathie in Schichtbildtechnik (SPECT) zum Einsatz kommen können. Ende der Neunzigerjahre wurde die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie zur Visualisierung des Aktivitätsgrades einer EO sowie zur Verkaufskontrolle einer Steroid- und Radiotherapie vorgeschlagen [13]. Später konnte gezeigt werden, dass die ^{99m}Tc-DTPA-Szintigraphie ähnliche Befunde wie die (spezifischere, aber kostenintensivere) Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie liefert [5].

Im Zeitalter der multimodalen Bildgebung kann die ^{99m}Tc-DTPA (DTPA = **D**iethylene-**T**riamine-**P**enta-**A**cetic Acid; Tc=Technetium)-Szintigraphie in SPECT/CT- oder SPECT/MR-Technik erfolgen, bei der die Aufnahmen der funktionellen nuklearmedizinischen Bildgebung mit denen der morphologischen Bildgebung fusioniert werden, wodurch die genauere Zuordnung der pathologischen Prozesse beispielsweise zu definierten Augenmuskelstrukturen erleichtert wird. In einer aktuellen Publikation [32] fand sich bei der ^{99m}Tc-DTPA-SPECT/CT eine der MR vergleichbare Sensitivität von 93 % bei jedoch höherer Spezifität von 89 % (versus 78 % bei der MR und 56 % beim klinischen Aktivitäts-Score).

Analog zu anderen inflammatorischen Krankheitsbildern konnte auch bei Patienten mit endokriner Orbitopathie im [18F] FDG-PET/CT eine erhöhte Glucoseutilisation in den äußeren Augenmuskeln festgestellt werden [37,6]. Die erhöhte Radionuklidaufnahme korrelierte jedoch nicht mit dem Schweregrad der Augenaffektion, die Erforschung der klinischen Relevanz dieser Befunde sowie der Einflussparameter dauert somit noch an. Eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft könnte hier möglicherweise durch den Einsatz der [18F]-FDG-PET/MR erzielt werden. Durch diese kann in einem Untersuchungsgang die Visualisierung sowohl der Glucoseutilisation als auch der MR-Eigenschaften des Orbitalraumes erfolgen und darüber hinaus die Strahlenexposition einer CT vermieden werden [2].

Ein ganz neuer Ansatz im Sinne der „Theranostik“ (Therapie & Diagnostik) könnte die (bislang nur experimentelle) Zirconium-89-Rituximab-PET sein, die bei positiver Bildgebung eine prädiktive Aussage zur Wirksamkeit von Rituximab verspricht in Fällen einer schweren EO, die auf die konventionelle Behandlung nicht anspricht [14].

Literatur

[1] Allelein S, Diana T, Ehlers M, Kanitz M, Hermsen D, Schott M, Kahaly GJ. Comparison of a Bridge Immunoassay with Two Bioassays for Thyrotropin Receptor Antibody Detection and Differentiation. Horm Metab Res. 2019 Jun;51(6):341-346. doi: 10.1055/a-0914-0535

[2] Binse I, Stebner V, Oeverhaus M, Mönninghoff C, Deutsch C, Herrmann K, Eckstein A. Befallsmuster und Aktivität der endokrinen Orbitopathie (EO) in der [F-18]FDG-PET/MRT. Nuklearmedizin. 2018 Apr;57(2):A66, Abstract P24

[3] Brahma A, Beadsmoore C, Dhatariya K. The oldest case of Marine-Lenhart syndrome? JRSM Short Rep. 2012 Apr;3(4):21. doi: 10.1258/shorts.2011.011164

[4] Cakir M. Marine-Lenhart syndrome. J Natl Med Assoc. 2005 Jul;97(7):1036-8

[5] Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Szabados L, Garai I, Berta A, Balazs E, Varga J, Nagy EV. Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: comparison of (99m)Tc-DTPA and (99m)Tc-depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores. Nucl Med Commun. 2005 May;26(5):407-14

[6] García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Mendoza-Vázquez G, Alexánderson E, Tovilla-Canales JL. Orbital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging findings in Graves ophthalmopathy. BMC Res Notes. 2013 Sep 4;6:353. doi: 10.1186/1756-0500-6-353

[7] Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, Luster M, Piccardo A, Schmidt M, Tulchinsky M, Verburg FA, Wolin E. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2514-2525. doi: 10.1007/s00259-019-04472-8

[8] Giuffrida G, Giovinazzo S, Certo R, Vicchio TM, Baldari S, Campennì A, Ruggeri RM. An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Jun;58(4):398-401

[9] Görges R, Kandror T, Kuschnerus S, Zimny M, Pink R, Palmedo H, Hach A, Rau H, Tanner C, Zaplatnikov K, Bockisch A, Freudenberg L. Szintigraphisch mehranreichernde Schilddrüsenknoten gehen überwiegend mit normwertigem TSH einher. Nuklearmedizin. 2011;50(5):179-88. doi: 10.3413/nukmed-0386-11-02

[10] Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, Veit F, Lehmann N, Mann K. Funktionelle Aktivität fokaler Schilddrüsenautonomien in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr. 2012 Oct;137(41):2089-92. doi: 10.1055/s-0032-1305324

[11] Ha EJ, Moon WJ, Na DG, Lee YH, Choi N, Kim SJ, Kim JK. A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. Korean J Radiol. 2016 Sep-Oct;17(5):811-21. doi: 10.3348/kjr.2016.17.5.811

[12] Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1748-51. doi: 10.1210/jc.2008-1724

[13] Kahaly G, Görges R, Diaz M, Hommel G, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide in Graves' Disease. J Nucl Med. 1998 Mar;39(3):533-6

[14] de Keizer B, Laban KG, Kalmann R. Zirconium-89 labelled rituximab PET-CT imaging of Graves' orbitopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Mar;47(3):738-739. doi: 10.1007/s00259-019-04599-8

[15] Kidokoro-Kunii Y, Emoto N, Cho K, Oikawa S. Analysis of the factors associated with Tc-99m pertechnetate uptake in thyrotoxicosis and Graves' Disease. J Nippon Med Sch. 2006 Feb;73(1):10-7

[16] Kural Rahatli F, Turnaoğlu H, Kirnap NG, Turhan İyidir Ö, Haberal KM, Soudman A, Uslu N. Value of shear wave elastography by virtual touch tissue imaging quantification in patients with diffuse thyroid gland pathology. Turk J Med Sci. 2018 Oct 31;48(5):993-998. doi: 10.3906/sag-1803-235

[17] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology. 2011 Sep;260(3):892-9. doi: 10.1148/radiol.11110206

[18] Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JS, Ren K, Jiang Y, Sun X, Tian H, Li S. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' Disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Manag Res. 2018 May 21;10:1201-1207. doi: 10.2147/CMAR.S164210. eCollection 2018

[19] Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and

papillary thyroid carcinoma risk. Oncotarget. 2017 Jun 27;8(37):62414-62424. doi: 10.18632/oncotarget.18620. eCollection 2017 Sep 22

[20] Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013 Feb 15;168(3):343-9. doi: 10.1530/EJE-12-0903

[21] Marine D, Lenhart CH. Pathological anatomy of exophthalmic goiter: The anatomical and physiological relations of the thyroid gland; The treatment. Arch Intern Med (Chic). 1911;VIII(3):265-316. doi:10.1001/archinte.1911.00060090002001

[22] Moleti M, Violi MA, Montanini D, Trombetta C, Di Bella B, Sturniolo G, Presti S, Alibrandi A, Campennì A, Baldari S, Trimarchi F, Vermiglio F. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after treatment with recombinant human TSH (rhTSH) in patients with moderate-to-severe Graves' orbitopathy (GO): a prospective, randomized, single-blind clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 May;99(5):1783-9. doi: 10.1210/jc.2013-3093. Epub 2014 Jan 16

[23] Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, Kesisoglou I. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' Disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Oct;91(4):571-577. doi: 10.1111/cen.14069. Epub 2019 Aug 13

[24] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343-1421

[25] Ruhlmann M, Stebner V, Görges R, Farahati J, Simon D, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S, Nagarajah J. Diagnosis of hyperfunctional thyroid nodules: impact of US-elastography. Nuklearmedizin. 2014;53(5):173-7. doi: 10.3413/Nukmed-0660-14-04

[26] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 Sep;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927

[27] Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Harms E, Conrad M, Meller J. Quantitative thyroid scintigraphy for the differentiation of Graves' Disease and hyperthyroid autoimmune thyroiditis. Nuklearmedizin. 2004 Aug;43(4):124-8

[28] Schenke S, Seifert P, Zimny M, Winkens T, Binse I, Görges R. Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):342-347. doi: 10.2967/jnumed.118.211912.

[29] Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' Disease: A meta-analysis. Int J Surg. 2016 Mar;27:118-25. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.11.027. Epub 2015 Nov 26

[30] Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewinski A. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – current state based on 15 years own material. Neuro Endocrinol Lett. 2019 Feb;39(7):489-495

[31] Sriphrapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' Disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. Ann Med Surg (Lond). 2016 Aug 8;10:69-72. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.024. eCollection 2016 Sep

[32] Szumowski P, Abdelrazek S, Żukowski Ł, Mojsak M, Sykała M, Siewko K, Maliszewska K, Popławska-Kita A, Myśliwiec J. Efficacy of 99mTc-DTPA SPECT/CT in diagnosing Orbitopathy in graves' Disease. BMC Endocr Disord. 2019 Jan 18;19(1):10. doi: 10.1186/s12902-019-0340-0

[33] Tan TH, Lee BN, Hassan SZ, Ch'ng ES, Hussein Z. Dual thyroid ectopia with graves' Disease: a case report and a review of the literature. Nucl Med Mol Imaging. 2012 Dec;46(4):300-3. doi: 10.1007/s13139-012-0160-x

[34] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046

[35] Treglia G, Trimboli P, Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. Eur J Clin Invest. 2015 Jul;45(7):739-44. doi: 10.1111/eci.12456

[36] Trimboli P, Paone G, Zatelli MC, Ceriani L, Giovanella L. Real-time elastography in autonomously functioning thyroid nodules: relationship with TSH levels, scintigraphy, and ultrasound patterns. Endocrine. 2017 Dec;58(3):488-494. doi: 10.1007/s12020-017-1277-6

[37] Uslu-Beşli L, Kabasakal L, Sağer S, Cicik E, Asa S, Sönmezoğlu K. Orbital flourine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Graves' Disease for evaluation of active inflammation. Nucl Med Commun. 2017 Nov;38(11):964-970. doi: 10.1097/MNM.0000000000000737

[38] Yanagisawa T, Sato K, Kato Y, Shimizu S, Takano K. Rapid differential diagnosis of Graves' Disease and painless thyroiditis using total T3/T4 ratio, TSH, and total alkaline phosphatase activity. Endocr J. 2005 Feb;52(1):29-36

[39] Zhou H, Yue WW, Du LY, Xu JM, Liu BJ, Li XL, Wang D, Zhou XL, Xu HX. A Modified Thyroid Imaging Reporting and Data System (mTI-RADS) For Thyroid Nodules in Coexisting Hashimoto's Thyroiditis. Sci Rep. 2016 May 19;6:26410. doi: 10.1038/srep26410.

2.3

Medikamentöse Therapie bei Hashimoto-Thyreoiditis – nur T_4 oder auch T_3/T_4?

V. F. Koehler

Einleitung

Die Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon begann im Jahr 1891 mit der Anwendung von frischer Schilddrüsenpräparation bzw. Schilddrüsenhormonextrakten, gewissermaßen bereits als Kombinationstherapie. Durch die subkutane Gabe eines Extraktes von Schafschilddrüse bei einer schwer hypothyreoten Patientin konnte erfolgreich eine klinisch euthyreote Stoffwechsellage erzielt werden [1]. Im Jahr 1914 gelang Edward C. Kendall an der Mayo Clinic in Rochester (Minnesota), USA, die Kristallisierung und Isolierung von Thyroxin. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde dann das synthetisch hergestellte Natriumsalz von Thyroxin (Levothyroxin [T4]-Natrium) verfügbar. Theoretische Grundlage für die T4-Monotherapie war der Nachweis der peripheren, extrathyreoidalen Konversion von T4 in Triiodthyronin (T3) im Jahr 1970 durch Braverman et al. [2]. Fast zeitgleich wurde der Radioimmunoassay zur Messung des Thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) entwickelt [3]. Seitdem ist T4 die Substanz der Wahl zum Ausgleich des Schilddrüsenhormonmangels [4].

Sowohl die tägliche Praxis als auch große bevölkerungsbasierte Studien zeigen jedoch, dass es PatientInnen gibt, die sich trotz euthyreoter Stoffwechsellage unter der T4-Monotherapie schlechter fühlen als ein gesundes Kontrollkollektiv. Die Ergebnisse einer britischen Studie zeigen selbst bei normwertigem TSH unter T4-Monotherapie eine vermehrte psychische Belastung (OR 1.35, 95 % CI 1.03–1.78) und eine niederländische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass unter Monotherapie eine Beeinträchtigung der neurokognitiven Funktionen sowie des psychischen

Wohlbefindens nachzuweisen ist [5,6]. Auch eine deutsche Fall-Kontroll-Studie berichtet über ein schlechteres Patienten-Outcome, welches über verschiedene schilddrüsenspezifische Fragebögen ermittelt wurde [7].

Dies bestätigt eine im klinischen Alltag durchaus bekannte Problematik; es scheint, dass 5–10 % der PatientInnen unter T4-Monotherapie ein beeinträchtigtes psychisches Wohlbefinden, Depressionen oder Angstzustände aufweisen, die auf die Thyreopathie zurückzuführen sind [8]. Hierbei müssen aber auch weitere Faktoren in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise das Bewusstsein über das Vorliegen einer chronischen Erkrankung, das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse bzw. weiterer autoimmuner Komorbiditäten oder auch eine inadäquate T4-Dosierung [9].

Eine Alternative wäre ein der Schilddrüsenhormonphysiologie näherer Therapieansatz, wie sie die Kombinationstherapie aus T4 und T3 darstellt. Bereits in den Neunzigerjahren erregten Daten der spanischen Gruppe rund um Escobar-Morreale Aufsehen. Diese konnte erstmalig zeigen, dass thyreoidektomierte Ratten selbst unter einer unphysiologisch hohen T4-Dosis keine normalen T3-Gewebsspiegel erreichten [10]. Nur die Zugabe von T3 konnte bei den Tieren für einen normalen Gewebshormonspiegel sowie eine Normalisierung von T3-abhängigen metabolischen Markern und Genexpressionsprofilen sorgen [11,12].

Die aktuell erneut aufkommende Diskussion um die T4/T3-Kombinationstherapie vergleichen McAninch und Bianco mit einem schwingenden Pendel, welches sich derzeit weg von der T4-Monotherapie hin zu einer individualisierten, personalisierten Therapie bewegt, bei der T3-abhängige Marker und genetische Polymorphismen eine Rolle spielen könnten [9]. Neben dem verstärkten medialen Interesse an der Kombinationstherapie zeigt sich auch unter Medizinern eine zunehmende Bereitschaft zur Durchführung einer Kombinationstherapie, wie eine Befragung im Jahr 2017 von Mitgliedern der American Thyroid Association (ATA) zeigt [13]. Hierbei ergab sich, dass 58 % der vornehmlich in Europa und Nordamerika tätigen Endokrinologen mit > 20 Jahre Berufserfahrung bei T4-behandelten, laborchemisch euthyreoten PatientInnen mit persistierenden Hypothyreosesymptomen eine Kombinationstherapie einleiten würden [13]. Dies steht im Gegensatz zu den aus dem Jahr 2013 erhobenen Daten: hier sprachen sich 0,8 % der befragten europäischen und nordamerikanischen Endokrinologen für eine routinemäßige Kombinationstherapie und 3,6 % für eine Kombinationstherapie bei persistierenden Hypothyreosesymptomen aus [14].

Pharmakokinetik der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse sezerniert T4 und T3 im Verhältnis 14:1. Ungefähr 80 % des aktiven Metaboliten T3 entstehen in den peripheren Organen durch bedarfsgerechte Deiodierung des Prohormons T4 durch die Typ-1(D1)- und Typ-2(D2)-Deiodinase. T4 wird zu 80 % resorbiert und erreicht 2–4 Stunden nach oraler Einnahme die Spitzenspiegel. Die Halbwertszeit von T4 liegt bei 190 Stunden. T3 wird zu 90 % resorbiert und erreicht 1–2 Stunden nach oraler Einnahme die Spitzenspiegel. Die Halbwertszeit von T3 liegt bei nur 19 Stunden. Um eine Resorption von etwa 80% zu erreichen, wird eine vorherige Nüchternperiode von 60 Minuten empfohlen. Im klinischen Alltag hat sich die Einnahme 30 Minuten vor dem Frühstück ohne gleichzeitige Einnahme von Begleitmedikation durchgesetzt. Alternativ kann das T4-Präparat auch 3 Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden.

Polymorphismen der Deiodinasegene und Auswirkungen der T4-Monotherapie auf die Deiodinase-Aktivität

Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass durch die bedarfsgerechte Deiodierung des Prohormons T4, körpereigen ausreichend T3 synthetisiert wird und eine zusätzliche T3-Gabe nicht notwendig ist [2]. Deiodinase-Genpolymorphismen könnten dies jedoch beeinträchtigen, was wiederum eine Erklärung für das unterschiedliche Therapieansprechen gegenüber der T4-Monotherapie sein könnte. Diese Hypothese unterstützend sind Daten, die bei PatientInnen mit Vorliegen eines solchen Polymorphismus (Thr92Ala-Polymorphismus in der D2-Deiodinase) ein besseres Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie gezeigt haben [15,16].

Außerdem bevorzugten 100 % der PatientInnen mit kombiniertem Vorliegen eines D2- und MCT10-Genpolymorphismus die Kombinationstherapie [16]. Dies könnte auf eine mit dem Thr92Ala-Polymorphismus assoziierte lokale und/oder systemische Hypothyreose unter T4-Monotherapie zurückzuführen sein. Allerdings sind sowohl klinische Daten als auch in vitro-Auswertungen zur Thr92AlaD2-Enzymaktivität divergent [17,18,19]. Bis eindeutige klinische Daten vorliegen und die Testung auf das Vorliegen von Deiodinase-Genpolymorphismen eine klinische Routine darstellen, spielt dies bei der Therapieentscheidung noch keine Rolle.

Darüber hinaus könnte die Veränderung der physiologisch bestehenden Schilddrüsenhormonverhältnisse unter T4-Monotherapie ein weiterer Grund für ein eingeschränktes Befinden sein. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass hohe T4-Spiegel unter der Monotherapie die Aktivität der D2-Deiodinase gewebeab-

hängig über Ubiquitinierung hemmen [12]. Die T4-Verabreichung verringert somit die D2-abhängige Gesamtkonversion von T4 in T3, wobei die D2-Aktivität im Hypothalamus nur geringfügig beeinflusst wird, woraus ein unbeeinflusster TSH-Spiegel resultiert.

Eine große Studie mit 1.811 athyreoten PatientInnen unter T4-Monotherapie und 3.875 euthyreoten Kontrollen zeigte, dass diejenigen unter T4-Monotherapie unabhängig vom TSH-Spiegel höhere freie T4-Spiegel (fT4) und niedrigere freie T3-Spiegel (fT3) hatten als die Kontrollgruppe. Knapp 30 % zeigten ein fT3/fT4-Verhältnis unterhalb des unteren Normbereichs [20]. Da ca. 15 % der PatientInnen unter T4-Monotherapie keinen normwertigen fT3-Spiegel erzielen können, scheint es eine interindividuelle Heterogenität der peripheren T3-Produktionskapazität zu geben, die nicht immer ausreichend ist, um die fehlende T3-Sekretion der Schilddrüse zu kompensieren [20].

Studienlage

Studienergebnisse zur Kombinationstherapie sind nicht eindeutig und haben Limitationen, da sie aus unkontrollierten, kleinen oder schlecht dokumentierten Studien-Untersuchungen stammen. Beispielsweise werden hier PatientInnen mit einer unterschiedlichen Genese der Hypothyreose (Autoimmunität vs. Schilddrüsenkarzinom) verglichen oder aber es kommen divergente T4:T3-Verhältnisse zwischen 4:1 und 20:1 zum Einsatz. Außerdem zeigen viele klinische Studien eine subjektive Präferenz der Kombinationstherapie – jedoch ohne valide objektive Resultate („Quality of life“ und/oder schilddrüsenspezifische Fragebögen) [9].

Die erste im New England Journal of Medicine publizierte Cross-over-Studie verglich an 33 hypothyreoten PatientInnen unter T4-Monotherapie diese mit einer T4/T3-Kombinationstherapie [21]. Beide Gruppen erhielten jeweils fünf Wochen die unveränderte T4-Dosis und anschließend die Kombinationstherapie, bei der 50 µg/Tag der T4-Dosis durch 12,5 µg/Tag T3 ersetzt wurden und vice versa [21]. Bunevicius et al. kamen zu dem Schluss, dass sich die T4/T3-Kombinationstherapie möglicherweise positiv auf die neuropsychologischen Funktionen der PatientInnen auswirkt [21]. Dies konnte auch in einer weiteren randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie dargestellt werden: hier zeigte sich über zwei Intervalle von jeweils 12 Wochen (T4 vs. T4/T3) an 59 Probanden, dass die T4/T3-Kombinationstherapie der T4-Monotherapie hinsichtlich psychischer Kennwerte für Angst, Depressivität und Lebensqualität überlegen war [22]. Ferner ergab die Befragung der ProbandInnen, dass diese eindeutig die Kombinationstherapie bevorzugten

(49 % Präferenz der Kombinationstherapie, 35 % keine Präferenz, 15 % Präferenz der Monotherapie) [22].

Der signifikante Effekt zwischen den beiden Therapieschemata bestätigte sich in den meisten anderen Studien jedoch nicht: Ein Großteil der vorliegenden Daten zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Hypothyreosesymptome, Lebensqualität, Kognition und Stimmung unter Kombinationstherapie [23,24]. Dies bestätigte sich auch in einer Metaanalyse mit Berücksichtigung von 11 randomisierten Studien und 1.216 PatientInnen [25]. Deiodinase-Genpolymorphismen wurden hier allerdings nicht berücksichtigt.

Durchführung der Kombinationstherapie

Die manifeste Hypothyreose stellt eine klare Indikation zur Einleitung einer Schilddrüsenhormonsubstitution dar. Die Substitutionstherapie bei der subklinischen Hypothyreose wird dagegen kontrovers diskutiert. Es liegen hierzu internationale Leitlinienempfehlungen der European Thyroid Association (ETA) aus dem Jahr 2013 sowie der ATA und American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) aus dem Jahr 2012 vor [26,27].

Goldstandard bei der Substitutionstherapie ist weiterhin die T4-Monotherapie. Sowohl die Hypothyreoseleitlinie der ATA als auch die speziell auf die Kombinationstherapie ausgelegte Leitlinie der ETA spricht sich gegen die routinemäßige Anwendung aus [4,28]. In beiden internationalen Leitlinien wird jedoch darauf hingewiesen, dass es eine kleine Patientengruppe gibt, die trotz Erreichen einer laborchemischen Euthyreose unter T4-Monotherapie weiterhin über klassische Hypothyreosesymptome klagt und im Einzelfall von einer Kombinationstherapie profitieren kann [4,28]. In diesem Fall empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Beginn der Kombinationstherapie mit einem T4:T3-Dosisverhältnis zwischen 13:1 und 20:1 [28].
- Sofern die Umstellung von einer T4-Monotherapie auf eine Kombinationstherapie erfolgt, kann folgende Formel zur Berechnung der T3-Dosis eingesetzt werden: y=x/20 (y= T3-Dosis, x= T4-Dosis, die für einen TSH-Spiegel im Referenzbereich sorgt) [28].

- Die neue, reduzierte T4-Dosis kann anschließend über eine weitere Formel berechnet werden: z=x-3y (z= neue T4-Dosis, x= T4-Dosis, die für einen TSH-Spiegel im Referenzbereich sorgt, y = zuvor berechnete T3-Dosis) [28].

- Während T4 einmal täglich verabreicht wird, empfiehlt es sich, die T3-Dosis auf 2 Gaben aufzuteilen, wobei die niedrigere Dosis vor dem Frühstück und die höhere Dosis vor dem Zubettgehen eingenommen wird [28].

In der Schwangerschaft sollte wegen der Abhängigkeit der fetalen Hirnentwicklung von T4 keine Kombinationstherapie erfolgen.

Langzeitauswirkungen der Kombinationstherapie

Wenige Studien haben bisher die Folgen einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von einem Jahr hinaus untersucht. Die sogenannte „Tears"-Studie, eine schottische Beobachtungsstudie, verglich PatientInnen unter T4-Monotherapie mit solchen unter Kombinationstherapie oder T3-Monotherapie und konnte keine erhöhte Morbidität und Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen, Vorhofflimmern oder Frakturen bei einer medianen T3-Therapiedauer von 10,9 Jahren feststellen [29]. Ferner zeigte sich keine höhere Verschreibungszahl für Bisphosphonate oder Statine zwischen PatientInnen, die nur T4 erhielten und denen, die auch T3 einnahmen. Allerdings ergab sich ein erhöhtes Risiko für die Verschreibung einer antipsychotischen Medikation, welche proportional zur Anzahl der T3-Verschreibungen war.

In einer retrospektiven Analyse mit einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 27 Monaten führte eine T3-enthaltende Therapie bei keinem zu einer Hospitalisierung aufgrund von Thyreotoxikose, Vorhofflimmern, Arrhythmien oder kardiovaskulärem Tod [30].

Blick in die Zukunft

Die Pharmakokinetik von T3 erschwert dessen Einsatz im klinischen Alltag. T3 weist eine schnelle Resorption sowie Clearance-Rate auf und führt 3–4 Stunden nach Einnahme zu unphysiologischen T3-Spitzenspiegeln, die ca. 40 % oberhalb des Ausgangsspiegels liegen [31]. Da der T3-Peak kurzzeitig ist, empfiehlt es sich, die T3-Dosis auf 2 Dosen aufzuteilen. Eine weitere Reduktion des T3-Peaks kann

jedoch auch über eine Modifikation des Arzneistoffs, welche zu einer verlangsamten Freisetzung führt, erreicht werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass das sogenannte „slow release“ T3 (SR-T3) in Kombination mit T4 für verbesserte Schilddrüsenfunktionsparameter sowie für eine verbesserte T4:T3-Ratio im Vergleich zur T4-Monotherapie sorgte [32]. Darüber hinaus gibt es verschiedene Versuche, die Pharmakokinetik von T3 zu modifizieren: T3 in einer Zinkverbindung (Poly-Zinc-Liothyronine [PZL]) oder T3-Sulfat (T3S), welches biologisch inaktiv ist. Die Gabe von PZL-Kapseln sorgte in hypothyreoten Ratten für eine etwa 30 %ige Reduktion des T3-Peaks, der zudem ca. 6 Stunden später auftrat als bei der Verabreichung einer äquimolaren T3-Menge [33]. Auch konnte bereits gezeigt werden, dass die Anwendung von T3S bei 28 hypothyreoten PatientInnen nach Thyreoidektomie für eine stabile-T3-Serum-Konzentration über einen Zeitraum von 48 Stunden sorgte [34].

Neben der Entwicklung neuer Kombinationspräparate und der Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften der T3-Präparate bedarf es jedoch auch weiterhin dringend klinischer Forschung, um abschließend herauszufinden,

a) welche PatientInnen wirklich von einer Kombinationstherapie profitieren können,

b) welche T4/T3-Dosierung für eine fT4:fT3-Ratio sorgt, die der fT4:fT3-Ratio bei Gesunden am nächsten kommt,

c) welche Rolle Polymorphismen der Deiodinase- und Schilddrüsenhormontransporter-Gene spielen,

d) und vor allem, ob und welche Langzeitrisiken der Kombinationstherapie es gibt.

Bis dahin bleibt die T4-Monotherapie Goldstandard bei der Schilddrüsenhormonsubstitution.

Literatur

[1] Murray GR. Note on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep. Br Med J 1891;2:796-7

[2] Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. J Clin Invest 1970;49:855-64

[3] Utiger RD. Thyrotrophin radioimmunoassay: another test of thyroid function. Ann Intern Med 1971;74:627-9

[4] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014;24:1670-751

[5] Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:577-85

[6] Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2005;153:747-53

[7] Quinque EM, Villringer A, Kratzsch J, Karger S. Patient-reported outcomes in adequately treated hypothyroidism – insights from the German versions of ThyDQoL, ThySRQ and ThyTSQ. Health Qual Life Outcomes 2013;11:68

[8] Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2014;10:164-74

[9] McAninch EA, Bianco AC. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:446

[10] Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. J Clin Invest 1995;96:2828-38

[11] Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, de Escobar GM. Only the combined

treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. Endocrinology 1996;137:2490-502

[12] Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. J Clin Invest 2015;125:769-81

[13] Jonklaas J, Tefera E, Shara N. Short-Term Time Trends in Prescribing Therapy for Hypothyroidism: Results of a Survey of American Thyroid Association Members. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:31

[14] Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:2077-85

[15] Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1623-9

[16] Carle A, Faber J, Steffensen R, Laurberg P, Nygaard B. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment – Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. Eur Thyroid J 2017;6:143-51

[17] Young Cho Y, Jeong Kim H, Won Jang H, et al. The relationship of 19 functional polymorphisms in iodothyronine deiodinase and psychological well-being in hypothyroid patients. Endocrine 2017;57:115-24

[18] Wouters HJ, van Loon HC, van der Klauw MM, et al. No Effect of the Thr92Ala Polymorphism of Deiodinase-2 on Thyroid Hormone Parameters, Health-Related Quality of Life, and Cognitive Functioning in a Large Population-Based Cohort Study. Thyroid 2017;27:147-55

[19] Castagna MG, Dentice M, Cantara S, et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:1623-30

[20] Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. PLoS One 2011;6:e22552

[21] Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ, Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999;340:424-9

[22] Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. Eur J Endocrinol 2009;161:895-902

[23] Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4543-50

[24] Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:805-12

[25] Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2592-9

[26] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215-28

[27.] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012;22:1200-35

[28] Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012;1:55-7

[29] Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study – the tears study. Clin Endocrinol (Oxf) 2016;85:918-25

[30] Tariq A, Wert Y, Cheriyath P, Joshi R. Effects of Long-Term Combination LT4 and LT3 Therapy for Improving Hypothyroidism and Overall Quality of Life. South Med J 2018;111:363-9

[31] Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:261-7

[32] Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. Thyroid 2004;14:271-5

[33] Da Conceicao RR, Fernandes GW, Fonseca TL, Bocco B, Bianco AC. Metal Coordinated Poly-Zinc-Liothyronine Provides Stable Circulating Triiodothyronine Levels in Hypothyroid Rats. Thyroid 2018;28:1425-33

[34] Santini F, Giannetti M, Ricco I, et al. Steady-State Serum T3 Concentrations for 48 Hours Following the Oral Administration of a Single Dose of 3,5,3'-Triiodothyronine Sulfate (T3S). Endocr Pract 2014;20:680-9

2.4

Selen und Autoimmunthyreoiditis

R. Gärtner

Einleitung

Selen wird als einziges essentielles Spurenelement proteogenomisch in Selenocystein eingebaut, das jetzt als die 21. Aminosäure bezeichnet wird. Diese wird in das aktive Zentrum von 25 bekannten Selenoenzymen eingebaut [1]. Die Aktivität dieser Selenoenzyme ist somit abhängig von der Selenaufnahme über die Ernährung.

Sowohl organische als auch anorganische Selenverbindungen werden im oberen Gastrointestinaltrakt zu etwa 50 % resorbiert. In pflanzlicher Nahrung findet sich Selenomethionin, in tierischer Nahrung Selenocystein. Während Selenomethionin zunächst unspezifisch anstelle von Methionin in Proteine eingebaut wird und erst nach Abbau der Proteine für die proteogenomische Selenocystein-Bildung zur Verfügung steht, wird Selenocystein unmittelbar in Selenoenzyme eingebaut [2]. Natrium-Selenit wird nach Reduktion zu H2Se rasch in Selenocystein eingebaut [2].

Bei höherer Selenzufuhr wird Selenwasserstoff in Form von Methyselenol und Dimethylselenid über die Atemluft und als Trimethylselenium-chlorid renal ausgeschieden und ein Teil des Selens wird biliär eliminiert.

Es besteht eine Hierarchie in der Bedeutung der Selenoenzyme. Bevorzugt werden diejenigen synthetisiert, die für vitale Funktionen der Zellen und des Organismus verantwortlich sind. Dies sind die Isoenzyme der Thioredoxin-Reduktase (TxnR) 1 und 2 sowie die PHGPx (Phospholipidhydroperoxide). Es konnte in Knock-out Mausmodellen gezeigt werden, dass ein Mangel an diesen Enzymen letal ist. Auch

die Deiodasen, die den Schilddrüsenhormon-Metabolismus regulieren, bleiben bei marginalem Selenmangel erhalten. Die ubiquitäre intrazelluläre GPx1 (GlutathionPeroxidase) sowie die in der Niere gebildete extrazelluläre GPx3 hingegen sind bei moderatem Selenmangel vermindert [2].

Die täglich empfohlene Menge an Selenzufuhr wurde mit 70 µg/d für Männer und 60 µg/d für Frauen von der D-A-CH empfohlen, also etwa 1 µg/kg KG (3), obgleich wirklich valide Daten dazu fehlen. Dies entspricht einer Selenkonzentration von 100–120 µg/L im Plasma. Entgegen der Daten zur Iodversorgung bei Kindern und Erwachsenen gibt es aber für die Selenversorgung der deutschen Bevölkerung keine aktuellen Daten. Aus anderen europäischen Ländern aber wissen wir, dass die Selenaufnahme bei etwa 40–60 µg/d liegt, wie auch in der Vera-Studie (**V**erbundstudie **E**rnährungserhebung und **R**isiko**A**nalyse) vor vielen Jahren in Deutschland ermittelt [4], in den USA aber beträgt die Aufnahme im Mittel 93 µg/d bei Frauen und 134 µg/d bei Männern [5].

Nach einer belgischen Studie sind die Hauptquellen von Selen Fleisch (31 %), gefolgt von Fisch (19 %), Pasta und Reis (12 %) sowie Brot und Getreide (11 %) [6]. Paranüsse, insbesondere wenn sie aus bestimmten Gegenden mit hohem Selengehalt im Boden stammen, können bis zu 100 µg Selen pro Nuss enthalten. Auch Kokosnüsse sowie Getreide – insbesondere aus Kanada – können selenreich sein. Genaue Angaben über den Selengehalt in Lebensmitteln sind schwierig, da es immer darauf ankommt, woher diese stammen, also wie hoch der Selengehalt im Boden ist.

Erstrebenswert wäre, wenn man europaweit verpflichtend Selendüngung für die Landwirtschaft einführen würde, wie dies seit 1984 in Finnland der Fall ist. Dort hat man einen ausgeprägten Selenmangel der Bevölkerung festgestellt, der seitdem beseitigt ist. Zudem profitieren davon auch die Nutztiere durch weniger Infektionen und verbesserte Fertilität [2].

Selen und Schilddrüse

In den letzten Jahrzehnten wurde die Bedeutung von Selen für die Schilddrüsenhormonsynthese, deren Metabolismus sowie auch für die normale Schilddrüsenfunktion weitgehend aufgeklärt. Die drei Deiodasen, die den Schilddrüsenhormon-Metabolismus regulieren sowie die antioxidativ wirkenden plasmatischen und zytosolischen Glutathionperoxidasen (GPx1 und pGPx3) sowie die Phopholipid-Hydroperoxid-Glutathionperoxidasen (GPx4) sind Selenoenzyme und bewirken

den hohen Selengehalt der Schilddrüsenzellen [7,8]. An der apikalen Membran der Thyreozyten wird ständig H_2O_2 gebildet, von daher besteht ein hoher Bedarf an antioxidativer Kapazität, um Zellschädigungen bzw. DNS-Mutationen zu verhindern [8].

Der erste klinische Beweis für die Bedeutung von Selenmangel kombiniert mit einem Iodmangel für die Schilddrüse war die Aufklärung der Ursache des endemischen myxoedematösen Kretinismus. Bei Iodmangel kann weniger Thyroxin gebildet werden, es kommt zu einer TSH-Erhöhung. Dieses stimuliert die Schilddrüsenaktivität, wodurch die Aktivität der Oxidasen (DUOX1,2 (DUalOXidase 1,2)) an der apikalen Zellmembran ansteigt und vermehrt Sauerstoffradikale (H_2O_2) gebildet werden. Besteht nun gleichzeitig ein Selenmangel, ist weniger GPx3-Aktivität vorhanden, und die Sauerstoffradikale können nicht neutralisiert werden und schädigen die Thyreozyten. Die Folge ist eine Makrophagen-Invasion, Entzündungsreaktion, Atrophie und Fibrosierung der Schilddrüse [9]. Die Schilddrüse wird also schon im frühen Kindesalter durch die Sauerstoffradikale zerstört, und es kommt zur schweren Hypothyreose.

Dies ist ein extremes Beispiel, das Aufschluss darüber geben kann, warum die Schilddrüse nicht nur das Organ mit der höchsten Prävalenz von Neoplasien, sondern auch von Autoimmunerkrankungen ist. Sowohl in Ruhephasen – aber besonders bei Stimulation des Organs – wird vermehrt H_2O_2 gebildet und muss durch die Selenoenzyme neutralisiert werden. Geschieht dies nicht wegen Selenmangel, so können Thyreozyten geschädigt werden, was bei einer Personengruppe mit der entsprechenden genetischen Disposition die Autoimmunreaktion in Gang setzen kann [5].

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) ist eine sehr häufige Erkrankung und betrifft etwa 10 % aller Frauen und 2 % aller Männer. Der Nachweis der schilddrüsenspezifischen Autoantikörper (TPO (ThyreoPerOxidase)-Ak und Tg (Thyreoglobulin)-Ak) im Serum ist bei normaler Funktion der Schilddrüse noch keine Erkrankung, es kann sich jedoch im langjährigen Verlauf eine Funktionsstörung, meist Hypothyreose, seltener eine immunogene Hyperthyreose entwickeln [10].

In einer neueren großen epidemiologischen Querschnittsuntersuchung (n = 6152) konnte nun belegt werden, dass ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis und auch subklinischen Hypothyreosen mit dem Selenmangel besteht. Diese Studie wurde in China durchgeführt, da es dort Gegenden mit niedrigem und hohem Selengehalt im Boden gibt, bei jedoch vergleichbarer Iodzufuhr, Genetik, Lebensstil und Ernährung. Lag der Selengehalt im Plasma < 47 µg/L, so betrug die Prävalenz einer subklinischen Hypothyreose

21,4 %, bei einem Selengehalt von 47–69 g/L bei 16,8 %, darüber dann bei 14 % [11].

Die erste Placebo-kontrollierte interventionelle Pilotstudie wurde mit dem Ziel durchgeführt, um zu klären, ob bei Patienten mit AIT und hoher entzündlicher Aktivität diese durch eine Selensubstitution beeinflusst werden kann [12]. Das Ergebnis war eine signifikante Reduktion der TPO-Ak-Konzentrationen durch eine Selensubstitution mit 200 µg Natrium-Selenit pro Tag über 3 Monate. Auch das Echomuster der Schilddrüse verbesserte sich signifikant, ebenso die Lebensqualität. In den folgenden Jahren wurden mehrere ähnliche, allerdings immer kurzfristige Interventionsstudien durchgeführt, meist mit Selenmethionin 200 µg/Tag, mit dem Ziel, den Effekt einer Selensubstitution auf die entzündliche Aktivität, gemessen an den Autoantikörper-Konzentrationen und dem sonographischen Befund, zu untersuchen.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse der bisher 16 auswertbaren, prospektiv kontrollierten Studien [13] konnte die signifikante ($p < 0{,}001$) Reduktion der TPOAk-Konzentrationen nach 3, 6 und 12 Monaten Therapie bestätigt werden, sowohl bei den Patienten, die gleichzeitig L-Thyroxin bekommen haben, wie auch in den nur 4 Studien ohne L-Thyroxin-Substitution nach 3, nicht aber 6 und 12 Monaten.

Der Abfall der TPO-Ak ist ein Surrogat-Parameter und nicht gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Funktionslage der Schilddrüse. Das ist im Wesentlichen die Kritik an den vorgenommenen Studien [14]. Dieser Einwand ist berechtigt, allerdings ist die Entwicklung der AIT ein sehr langsamer Prozess.

In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass es ca. 11 Jahre dauert, bis etwa 30 % der Patienten mit positiven TPO-Ak und einem TSH im oberen Normbereich eine manifeste Hypothyreose entwickeln [10]. Es müssten also kontrollierte Studien über mehr als 10 Jahre durchgeführt werden, um zu belegen, dass die Entwicklung der manifesten Hypothyreose signifikant reduziert werden kann, was kaum finanzierbar ist.

Die Besonderheit der AIT ist aber, dass sie in bestimmten Phasen des Lebens, wenn das Immunsystem stark aktiviert ist, klinisch kurzfristig manifest wird, wie z. B. postpartal. In einer großen prospektiv randomisierten Studie aus Italien konnte gezeigt werden, dass diese Exazerbation durch eine Substitution von Schwangeren mit 200 µg Selenmethionin während und 12 Monate nach Entbindung verhindert werden konnte. In der Verumgruppe stiegen die TPO-Ak nur gering an und die Inzidenz der postpartalen Hypothyreose war signifikant reduziert [15]. Dies ist der

sicherste Beleg dafür, dass eine Selensubstitution die Entwicklung einer Funktionsstörung verhindern kann.

Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine Placebo- kontrollierte Pilotstudie bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose. Die Substitution von 200 µg Selenmethionin zusammen mit Methimazol ergab nicht nur eine schnellere Normalisierung von TSH, sondern auch einen rascheren Abfall von TRAb (**T**hyreoidea **R**eceptor **A**nti**b**ody) und eine geringere Remissionsrate [16].

In einer multizentrischen Studie bei Patienten mit milder endokriner Orbitopathie konnte gezeigt werden, dass der Clinical Activity Score (CAS) und die spezifische Lebensqualität (GO-QOL) signifikant durch eine 6-monatige Substitution mit 2 x 100 µg Natrium-Selenit pro Tag verbessert werden konnte, im Vergleich zu Placebo und auch einer dritten Vergleichsgruppe, die mit Pentoxifyllin 1200 mg pro Tag therapiert wurde. Der Effekt hielt über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten an – also über 6 Monate nach Beendigung der Substitution [17]. Der GO (Graves‘ Orbitopathy)-QOL Score (=Disease specific Quality of Life) verbesserte sich bei nahezu 80 % der mit Selen behandelten Patienten nach 6 und 12 Monaten, blieb aber in den beiden anderen Gruppen unverändert.

Folgerung

Eine ausreichende Selenversorgung ist nicht nur für die Schilddrüse, sondern für den gesamten Organismus wichtig, um viele Erkrankungen, die durch Sauerstoffradikale hervorgerufen werden, zu vermeiden. Einer der wesentlichen Trigger für die Entstehung einer Autoimmunthyreoiditis ist der Selenmangel in der Schilddrüse. Generell wird von den Fachgesellschaften eine Selensubstitution nur bei der endokrinen Orbitopathie empfohlen.

Dennoch erscheint es sinnvoll, eine Selensubstitution bei akuten Verläufen einer Autoimmunthyreoiditis und auch bei immunogener Hyperthyreose einzusetzen. Dies wird nach einer aktuellen Umfrage bei italienischen Endokrinologen bereits getan [18].

Literatur:

[1] Kryukov GV, Gladyshev VN. Mammalian selenoprotein gene signature: identification and functional analysis of selenoprotein genes using bioinformatics methods. Methods Enzymol 2002; 347:84-100

[2] Kieliszek M, Blazejak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. Molecules 2016: 21:1-16

[3] Kipp AP, Strohm D, Brigelius-Flohe R et al. Revised reference values for selenium intake. J Trace Element in Med Biol. 2015; 32:195-199

[4] Kübler W, Balzter H, Grimm R et al. National food consumption survey (NVS) and co-operative study: nutrition survey and risk factors analysis (VERA): Synopsis and perspectives. Niederkleen: Fleck; 1997; A36-A37

[5] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid diseases: From pathophysiology to treatment. International J Endocrinol. Vol 2017; 1-9

[6] Hu S, Rayman MP. Multple nutritional factors and the risk of Hashimoto´s thyroiditis. Thyroid 2017; 27:597-610

[7] Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23:815-827

[8] Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. Biol Chem 2007; 388:1053-1059

[9] Köhrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocr Rev 2005; 26:944-984

[10] Asvold BO, Vatten LJ, Midthjell K, Bjoro T. Serum TSH within the normal range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT study in Norway. J Clin Endocrinol 2012; 97:93-99

[11] Wu Q, Rayman MP, Lv H et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid diseases. J Endocrinol Metab 2015; 100:4037-4047

[12] Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW et al. Selenium supplementation in patients

with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1687-91

[13] Wichmann J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systemic review and meta-analysis. Thyroid 2016; 26:1681-1692

[14] Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017; 55:376-385

[15] Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1263-8

[16] Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. Turk J Med Sci. 2019; 49:715-722

[17] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. 2011; N Engl J Med. 364:1920-31

[18] Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, Papini E, Winther KH. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2019; 8 7-15

Session 3

Autoimmunthyreoiditis – individualisiertes Vorgehen

3.1

Benötigen wir altersspezifische TSH (Thyreoidea Stimulating Hormone)-Referenzbereiche?

C. Bollheimer

Jeder Thyreologe*) behandelt alte Menschen – umgekehrt behandelt jeder Altersmediziner Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen. Dabei kommt die eine Fachdisziplin in den allermeisten Fällen ohne die jeweils andere aus. Nur vereinzelt erfordern Schnittpunkte im Sinne einer „Gerontothyreologie" eine bilaterale Herangehensweise.

Die im Vortragstitel aufgeworfene Frage nach *alters*-spezifischen Referenzbereichen bezieht sich *sensu strictu* auf die Großlebensphase *des* Alters, dessen Beginn gemeinhin bei 65 Jahren angesetzt wird (65–74 Jahre: *young-old*; 75–84 Jahre: *middle-old*; 85–99 Jahre: *oldest-old*; ≥100 Jahre: Langlebige). Auf solche Stratifizierungen nach dem *kalendarischen* Alter gründen auch die zur Verfügung stehenden Studien zum TSH-Wert und den subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen im Alter. Deren Einschlusskriterien erreichen aber meistens nur die *young-old* oder allenfalls die *middle-old* und lassen die höheren („typisch-geriatrischen") Altersklassen aus. Die kalendarische Sichtweise auf Alter ist auch insofern nur von bedingter geriatrischer Relevanz, als dass sie nur unzuverlässig das sogenannte *biologische* Alter, mit Funktionalität und Autonomie auf der positiven Seite und Gebrechlichkeit (sogenannte *frailty*) auf der negativen Seite, abbildet. Leider gibt es hierzu im Kontext der Thyreologie bislang noch keine nennenswerte Forschung.

Erhöhtes TSH – subklinische Hypothyreose

Querschnittsstudien an Schilddrüsen-gesunden Probanden (NHANES [1], TEARS [2], LIFE [3]) legen – wenngleich nicht einstimmig – eine Rechtsverschiebung

von TSH für den oberen Referenzwert (97,5-Prozent-Quantile) nahe. Diese rechtsseitige Spreizung der TSH-Wert-Verteilung im fortgeschrittenen Lebensalter liegt in der Größenordnung von etwa Δ1 mU/l und ist insofern kaum von praktisch-klinischer Bedeutung in der Grenzziehung zur subklinischen Hypothyreose.

Basierend auf aktuellen Leitlinienempfehlungen und klinischen Übersichtsartikeln [4–9] wird eine Behandlung der subklinischen Hypothyreose – egal, ob alt oder jung – erst bei TSH-Werten deutlich jenseits der 97,5-Quantile (4,5–5,5 mU/l, s. o.) empfohlen, gemeinhin ab 10 mU/l. Eine systematisch untermauerte (GRADE (**G**rading of **R**ecommendations, **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation)-Ansatz) hochaktuelle Leitlinie lehnt eine Schilddrüsenhormon-Supplementation bei über 30-Jährigen mit subklinischer Hypothyreose sogar bis zu einem TSH-Wert von 20 mU/l rundum ab [4].

Die bei subklinischer Hypothyreose als zusätzliche Entscheidungshilfe häufig ins Feld geführte schwere Hypothyreosesymptomatik scheint bei alten Menschen nicht zu existieren: Zumindest unterscheiden sich über 60-Jährige (60+) mit subklinischer Hypothyreose in ihrer (vermeintlichen) Symptomausprägung nicht von gleichaltrigen Schilddrüsen-Gesunden [10].

In die gleiche Richtung weist auch die vielbeachtete TRUST (**T**hyroid Hormone **R**eplacement for **S**ubclinical Hypothyroidism **T**rial) -Studie an über 65-Jährigen (65+) mit subklinischer Hypothyreose (TSH Spektrum 4,6–19,9 mU/l, Durchschnitt 6,4 mU/l). Eine Schilddrüsenhormon-Supplementation bewirkte in dieser RCT zwar mehrheitlich eine Remission zur laborchemischen Euthyreose, ergab jedoch keinen positiven Effekt auf (vermeintliche?) Hypothyreosesymptome [11].

Auch vor dem Hintergrund der Reduktion von *major adverse cardivascular events* (MACE) ist eine Schilddrüsenhormon-Supplementation bei subklinischer Hypothyreose im Alter nur bedingt zu rechtfertigen. Nach den entsprechenden Metaanalysen der *International Thyroid Studies Collaboration (TSC)* zeigt sich bei den 65- bis 79-Jährigen und bei den über 80-Jährigen (80+) mit subklinischer Hypothyreose nur eine nominelle Risikoerhöhung für Herzinsuffizienz und nicht-tödlicher/m sowie tödlicher/m KHK und Schlaganfall [12-14]. Statistisch signifikant ist lediglich bei den 65- bis 79-Jährigen eine Risikoerhöhung für die tödliche KHK (HR 1,32 95 %-KI 1,08–1,62 [12]). Über diese Beobachtungsdaten hinausgehende Evidenzen auf Ebene von RCTs existieren nicht.

Schließlich sind auch vom Standpunkt einer kognitiven Verbesserung die Studienergebnisse für eine Schilddrüsenhormon-Supplementation bei subklinischer Hypothyreose ernüchternd: Beispielhaft zeigt sich in der methodisch sehr gut

konzipierten *Birmingham Elderly Thyroid Study* bei über 65-Jährigen (65+) mit subklinischer Hypothyreose kein kognitives Benefit durch eine Schilddrüsenhormon-Supplementation im Vergleich zu Placebo [15].

Persönliches Fazit: **Eine subklinische Hypothyreose besitzt in der Geriatrie keinen eigenständigen Krankheitswert!**

Erniedrigtes TSH – subklinische Hyperthyreose

Spiegelbildlich zum oberen TSH-Referenzwert (97,5-Prozent-Quantile, s. o.) deuten einige Querschnittsstudien an Schilddrüsen-gesunden (Sub-)Kollektiven (TEARS [2], LIFE [3]) eine Linksverschiebung des unteren TSH-Referenzwertes (2,5-Prozent-Quantile) mit zunehmendem kalendarischen Alter an. Demzufolge sollte man den Cut-off-Wert für TSH bei subklinischer Hyperthyreose im Alter eher bei 0,3 mU/l ansiedeln.

Anders wie bei der subklinischen Hypothyreose ist bei der subklinischen Hyperthyreose, die in Deutschland bei alten Menschen mehrheitlich auf einer (multifokalen) Autonomie beruht, auch jenseits von 65 Jahren unmittelbar eine definitive Therapie anzustreben [6,16]. Für die praktische Geriatrie mit ihren multimorbiden kognitiv-beeinträchtigten Patienten bleiben diese Leitlinienempfehlungen allerdings eine Herausforderung.

Literatur

[1] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:4575-82

[2] Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1147-53

[3] Roche Diagnostics. Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene Elecsys® Schilddrüsentests. 2019; S. 12

[4] Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019; 365:l2006

[5] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019; 322:153-160

[6] Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP et al. Clinical aspects of thyroid function during ageing. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6:733-742

[7] de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. Eur J Endocrinol 2018; 178:R231-R244

[8] Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med 2017; 376:2556-2565

[9] Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A et al. Latente Hypothyreose des Erwachsenen. Dtsch Arztebl 2017, 114:430-437

[10] Gourmelon R, Donadio-Andréi S, Chikh K et al. Subclinical Hypothyroidism: is it Really Subclinical with Aging? Aging Dis 2019; 10:520-529

[11] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med 2017; 376:2534

[12] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010; 304:1365-1374

[13] Gencer B, Collet TH, Virgini V et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation 2012; 126:1040-1049

[14] Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:2181-2191

[15] Parle J, Roberts L, Wilson S et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:3623-2632

[16] Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association

Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4:149-63

*) Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

3.2

Autoimmunthyreopathie bei Schwangeren

K. Frank-Raue

Einleitung

Schilddrüsenfunktionsstörungen können die Fertilität und den Schwangerschaftsverlauf beeinträchtigen. Die Definition einer Schilddrüsenfunktionsstörung erfolgt über die Bestimmung der TSH-Werte und der Schilddrüsenhormone. Sind diese Werte auffällig und bestehen Symptome, sollte die zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung untersucht werden. Eine Therapie allein aufgrund eines TSH-Wertes ist nicht sinnvoll. Die Definition eines erhöhten TSH-Wertes in der Schwangerschaft wurde in den letzten Jahren angepasst [1], Werte > 4mIU/l gelten als auffällig, lediglich im 1. Trimenon wird wegen des hCG (humanes Chorion-Gonadotropin)-Effektes eine Absenkung um 0,5 mIU/l empfohlen. Für eine Therapie mit L-Thyroxin bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/L gibt es bei Schilddrüsengesunden derzeit keine wissenschaftliche Evidenz. Lediglich bei Schilddrüsenerkrankungen, die zu einer Einschränkung der thyreoidalen Reserve führen, wie z. B. eine Autoimmunthyreoiditis mit TPO (Thyreoidalem Peroxidase)-Antikörpernachweis, wird in der Frühschwangerschaft ein Graubereich des TSH zwischen 2,5–4 mIU/L definiert, da in dieser Situation ein Risiko von ca. 20 % besteht, dass die thyreoidale Reserve nicht ausreicht und sich eine latente Hypothyreose entwickelt. In dieser Situation ist eine Verlaufskontrolle sinnvoll. In der praktischen Umsetzung dieser neu definierten Grenzwerte gibt es eine breite Variabilität des Vorgehens, wie eine aktuelle Analyse unter den Mitgliedern der Amerikanischen endokrinologischen Gesellschaft zeigt [2].

Physiologie

Eine Schwangerschaft hat erheblichen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion und auf den Verlauf von Schilddrüsenerkrankungen und umgekehrt. In der Schwangerschaft nimmt die Produktion von Thyroxin um etwa 30–50 % zu, der Iodbedarf steigt, das Schilddrüsenvolumen wird größer. Diese Anpassung wird durch den starken Anstieg des hCG in der Frühschwangerschaft bewirkt; die Schwangerschaft übernimmt in dieser Phase die Kontrolle über die mütterliche Schilddrüse. Bei einer gesunden Schilddrüse mit intakter Regulation erfolgt diese Anpassung problemlos. Mit möglichen Anpassungsproblemen der Schilddrüse in der Schwangerschaft ist zu rechnen bei Frauen mit vorbestehenden Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse und ihrer Behandlung sowie bei Frauen mit Schilddrüsenantikörpern. Die physiologische Immuntoleranz in der Schwangerschaft führt häufig zu einer Spontanremission der Hyperthyreose bei Morbus Basedow.

Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen betrifft sowohl die Mutter als auch den Feten, insofern ist die Kenntnis und Beachtung der *Plazentagängigkeit* von Substanzen wichtig.

- Plazentagängig sind: Iod, Thyreostatika, TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) in höheren Titern.
- partiell plazentagängig ist: Thyroxin, vor allem bei höheren Gradienten wie in der Frühschwangerschaft und bei fetaler Hypothyreose
- nicht plazentagängig ist: TSH

Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Klinik
Die Symptome einer Hyperthyreose wie Schwitzen und Tachykardie können mit Schwangerschaftsbeschwerden verwechselt werden.

Die drei häufigsten Ursachen der Hyperthyreose in der Schwangerschaft sind:

- die Schwangerschaftshyperthyreose (hCG-bedingt)
- der Morbus Basedow
- selten das autonome Adenom

Im 1. Trimenon ist die meist milde Schwangerschaftshyperthyreose die häufigste Ursache einer Hyperthyreose (1–3 % der Schwangerschaften). Ursache ist die hCG-Stimulation des TSH-Rezeptors; hCG hat molekulare Homologien zum TSH, die Hyperthyreose ist meist passager in der 10.–12. Schwangerschaftswoche und selbstlimitierend, oft findet sich nur ein supprimiertes TSH assoziiert mit einer Hyperemesis gravidarum, der Effekt ist ausgeprägter bei Zwillingsschwangerschaften.

0,4–1 % der Frauen im gebärfähigen Alter haben einen Morbus Basedow, ca. 0,2 % während der Schwangerschaft. Der Schweregrad mit ausgeprägter Ruhetachykardie und eventuell zusätzliche Augenbeschwerden wie Lichtempfindlichkeit, Fremdkörpergefühl und Protrusio verstärken die Verdachtsdiagnose Morbus Basedow.

Bei Nachweis eines Schilddrüsenknotens wäre an ein autonomes Adenom zu denken, eine Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnosesicherung ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Diagnostik bei V. a. Morbus Basedow
Neben der TSH-Bestimmung und der Messung der Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 erfolgt bei V. a. Morbus Basedow die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), diese sind bei Hyperthyreose bei Morbus Basedow in nahezu allen Fällen erhöht und in ihrer Höhe auch ein Maß für die Aktivität der Erkrankung. Zusätzlich wird eine Schilddrüsensonographie durchgeführt, die in den meisten Fällen eine Struma, ein echoarmes Binnenmuster und eine verstärkte Durchblutung der Schilddrüse zeigt.

Therapie
Therapie-Indikation der Hyperthyreose bei Morbus Basedow ist die manifeste Hyperthyreose, d. h. fT3/fT4 sind erhöht bei supprimiertem TSH. Die alleinige TSH-Suppression ist keine Therapieindikation, es gibt keine Evidenz, dass die latente Hyperthyreose ungünstige Auswirkungen auf die Schwangerschaft hat.

Therapieziel ist das Absenken des fTp-Wertes in den oberen Referenzbereich, das TSH kann erniedrigt bleiben, deshalb sind für die Therapiesteuerung neben TSH die Messung von fT3 und fT4 sinnvoll, eine therapiebedingte Hypothyreose ist unbedingt zu vermeiden. Dies wird angestrebt mit der niedrigst möglichen Thy-

reostatika-Dosis. Eine Kombinationstherapie mit Thyroxin ist nicht sinnvoll, da damit eine höhere Thyreostatika-Dosis notwendig werden würde und Thyroxin nicht ausreichend plazentagängig ist.

Thyreostatika haben Nebenwirkungen, die häufigsten bzw. gravierendsten sind:

- Hautallergie (dosisabhängig)
- Hepatotoxizität (Propylthiouracil (PTU)
- Leberversagen (<0,1%)
- Agranulozytose (0,15%)
- teratogene Effekte
- Risiken PTU (2–3 %): Gesichtszysten, urogenitale Fehlbildungen (männliche Nachkommen)
- Risiken Methimazol (MMI) (3–4%): Aplasia cutis, MMI-Embryopathie (Choanal-, Oesophagusatresie, Gesichtsdysmorphien).

Deshalb muss das Ziel sein, mit der niedrigst-möglichen Dosis zu therapieren und zwischen der 6. und 10. Schwangerschaftswoche eine Thyreostatikatherapie möglichst zu vermeiden [3]. Dies bedeutet: Wenn eine Patientin unter Thyreostatika schwanger wird, sollte, insbesondere wenn die Therapie schon länger geführt wird und eine Remission der Hyperthyreose wahrscheinlich ist, ein kontrollierter Auslassversuch durchgeführt werden.

Darüber hinaus sollte bei jeder jungen Frau mit Morbus Basedow eine *präkonzeptionelle Beratung* erfolgen mit dem Ziel, in der Schwangerschaft eine stabile Euthyreose zu erreichen, ggf. bei rezidivierender Hyperthyreose eine ablative Therapie zu planen.

Bezüglich der Auswahl des Thyreostatikums wird im 1.Trimenon PTU (Propycil®) empfohlen, im weiteren Verlauf dann MMI/Carbimazol. Oft reichen 50 bis 100 mg PTU/Tag oder 10 mg Carbimazol/Tag. Verlaufskontrollen unter Therapie sollten im 4-Wochenabstand erfolgen. Sind die TRAK ab der 20. Schwangerschaftswoche deutlich erhöht, besteht die Gefahr der kindlichen Hyperthyreose und ein Monitoring der kindlichen Entwicklung und Schilddrüsenfunktion ist angebracht. Durch die physiologische Immuntoleranz in der Schwangerschaft geht die Hyperthyreose bei Morbus Basedow häufig in der 2. Schwangerschaftshälfte in Remission und die Thyreostatikatherapie kann beendet werden. Postpartum ist die Rezidivrate der Hyperthyreose bei Morbus Basedow erhöht, eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion sollte 3 Monate postpartal erfolgen, bei Hyperthyreose kann unter niedrig dosierter Thyreostatikatherapie (z. B. 10 mg Carbimazol/Tag) weiter gestillt werden.

Hypothyreose in der Schwangerschaft

Klinik
Es gibt keine spezielle Symptomatik der Hypothyreose in der Schwangerschaft. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Symptome und Symptom-Scores in der Schwangerschaft wenig hilfreich waren, um eine Hypothyreose zu diagnostizieren [4]. Viele Frauen sind asymptomatisch, ein hohes Problembewusstsein in der Gynäkologie/hausärztlichen Versorgung ist deshalb erforderlich, um Risikopatientinnen zu identifizieren

Eine manifeste Hypothyreose (erhöhtes TSH, meist > 10 mIU/l und erniedrigte fT4-Werte) kommt in 0,3 bis 0,5 % der Schwangerschaften vor, eine latente Hypothyreose (nur erhöhtes TSH, meist 4–10 mIU/l, fT4 im Normbereich) in 2–3 %. Schilddrüsen-Antikörper (TPO-Antikörper) sind bei 5–15 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter nachweisbar. Eine Hypothyreose in der Schwangerschaft beeinträchtigt die kindliche Entwicklung und erhöht das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen abhängig vom Schweregrad der Funktionsstörung.

Die häufigsten Grunderkrankungen, die zu einer Hypothyreose führen, sind in der Schwangerschaft die Autoimmunthyreoiditis, die Hypothyreose nach Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie, seltener die angeborene Hypothyreose.

Diagnostik
In der Diagnostik und Therapie der Hypothyreose in der Schwangerschaft ist es aus pragmatischer Sicht sinnvoll, zwischen zwei klinischen Situationen zu unterscheiden:

1. Eine Schilddrüsenerkrankung, die zu einer Unterfunktion führt, ist bekannt
2. Bei einer Risiko-Patientin wurde TSH gemessen und es wurde ein erhöhter Wert festgestellt.

1. Bekannte Schilddrüsenerkrankung mit Unterfunktion
Bei geplanter Schwangerschaft ist es wichtig, die Grunderkrankung zu kennen, die zu einer Schilddrüsenunterfunktion führt, weil sich daraus ableiten lässt, ob eine Steigerung der Thyroxinproduktion, wie sie in der Schwangerschaft stattfindet, durch eigenes noch funktionsfähiges Schilddrüsengewebe möglich ist. Der Schweregrad der vorbestehenden Hypothyreose und das Körpergewicht sind die Hauptfaktoren, die über das Ausmaß einer Dosiserhöhung von L-Thyroxin bestimmen. Bei keinem oder kaum noch vorhandenem Schilddrüsengewebe ist bereits präkonzeptionell eine Optimierung der Substitution mit niedrig normalen TSH-

Zielwerten sinnvoll, um bereits in den ersten Schwangerschaftswochen eine ausreichende Schilddrüsenhormonversorgung zu gewährleisten. Die erste Kontrolle der Schilddrüsenfunktion sollte in der 6.–8. Schwangerschaftswoche erfolgen, um dann die Dosis weiter anzupassen. Alternativ wird mit der Patientin besprochen, bei Feststellung der Schwangerschaft die Thyroxin-Dosis um 2 zusätzliche Tabletten/Woche zu erhöhen. Bis zur 20. Schwangerschaftswoche werden Kontrollen im 4–6-Wochen-Abstand empfohlen, dann ist der Anpassungsprozess im Allgemeinen abgeschlossen. Postpartal kann in der Regel auf die Ausgangsdosis zurückgegangen werden.

Kombinationspräparate aus T4 und T3 sollten in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Begründung: T4 ist essentiell für die kindliche kognitive Entwicklung. Die derzeit verfügbaren Kombinationspräparate enthalten im Verhältnis zu viel T3, dies führt dazu, dass der mütterliche T4-Spiegel oft (zu) niedrig ist. Mütterliches T4 ist in der Frühschwangerschaft die einzige kindliche Quelle für Schilddrüsenhormon, diesbezüglich ist die Plazentagängigkeit nachgewiesen, ob und inwieweit T3 plazentagängig ist, ist nicht gut untersucht.

Die zusätzliche Gabe von 150 ug Iodid/Tag ist in der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit zu empfehlen, auch bei Hashimoto-Thyreoiditis.

2. Bei einer Risiko-Patientin wurde TSH bestimmt
Ein generelles TSH-Screening in der Schwangerschaft wird aktuell aufgrund der fehlenden Evidenz nicht empfohlen. Allerdings gibt es eine lange Liste von Risikofaktoren, bei denen eine TSH-Bestimmung empfohlen wird [1]:

- Vorgeschichte mit Hypo/Hyperthyreose oder aktuelle Beschwerden bei V.a. Funktionsstörung
- TPO-AK positiv oder Struma
- Typ 1 Diabetes oder andere Autoimmunerkrankungen
- Halsbestrahlung oder SD-OP
- Schilddrüsenerkrankungen in der Familie
- Alter > 30Jahre
- Schwere Adipositas BMI (Body Mass Index) <40
- Rezidivierende Aborte oder Infertilität

Bei TSH-Werten zwischen 0,1 und 2,5 mIU/l in der Frühschwangerschaft ist keine weitere Diagnostik angebracht (siehe Abbildung 1).

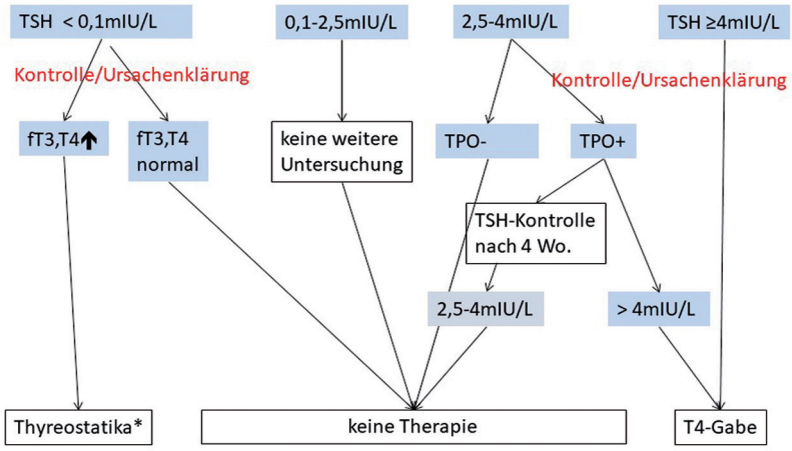


Abb. 1: Schilddrüsenfunktion in der Früh-Schwangerschaft, Diagnostik und Therapie (modifiziert nach Alexander EK Thyroid 27:315,2017), * bei hCG-Hyperthyreose nicht indiziert.

Bei Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l wird eine Kontrolle des Wertes und die ergänzende Bestimmung der TPO-Antikörper empfohlen [1]. Begründung für dieses Vorgehen ist das Risiko, dass etwa 20 % der Frauen mit positiven TPO-AK in der Schwangerschaft wegen des erhöhten Schilddrüsenhormonbedarfs eine Hypothyreose entwickeln.

Bei TSH-Werten >4 mIU/l erfolgt eine Kontrolle des TSH-Wertes mit fT3/fT4-Messung, Abklärung bezüglich der verursachenden Grunderkrankung der Schilddrüse mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, TPO-Antikörper-Bestimmung sowie Schilddrüsensonographie.

Therapie

Die Indikation zur Gabe von L-Thyroxin ist in der Schwangerschaft bei einer Erkrankung der Schilddrüse, die zu einer Hypothyreose mit TSH-Erhöhung von >4 mIU/l führt, gegeben. Eine aktuelle randomisierte Studie hat gezeigt, dass die häufig festgestellten grenzwertig hohen oder gering erhöhten TSH-Werte durch eine Therapie mit Thyroxin zu keiner Verbesserung der kindlichen kognitiven

Entwicklung führen, das mediane TSH lag in dieser Untersuchung bei 3,8 mIU/l (1,5–4,7 mIU/l) [5]. Auch eine Reduktion der Abortrate oder Erhöhung der Geburtenrate konnte durch die Thyroxingabe bei Frauen mit TPO-Antikörpern aber noch euthyreoter Stoffwechsellage nicht erreicht werden, das mediane TSH lag in dieser Studie bei 2,1 mIU/L (1,5–2,7 mIU/l) [6]. Auch eine Verbesserung des IVF-Ergebnisses war bei TPO-Positivität und Euthyreose durch L-Thyroxin-Gabe nicht möglich, medianes TSH 2,9 (2,0–3,7 mIU/l) [7]. Aus diesen aktuellen Interventionsstudien von guter Qualität kann der Schluss gezogen werden, dass die Therapie von TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l in der Schwangerschaft nicht sinnvoll ist.

Fazit für die Praxis

- Während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit soll Iodid 150 µg/Tag gegeben werden, auch bei Hashimoto-Thyreoiditis und auch bei hCG bedingt niedrigem TSH in der Frühschwangerschaft.

- Im 1. Trimenon ist die meist milde durch hCG-Stimulation bedingte Schwangerschaftshyperthyreose die häufigste Ursache einer Hyperthyreose, sie ist meist nicht behandlungsbedürftig.

- Therapie-Indikation der Hyperthyreose bei Morbus Basedow ist die manifeste Hyperthyreose. In der Frühschwangerschaft sollte, wenn möglich, eine Thyreostatika-Therapie wegen der teratogenen Effekte beider Thyreostatika vermieden werden, wenn indiziert wird, im 1.Trimenon mit Propylthiouracil, ab dem 2. Trimenon mit Methimazol/Carbimazol behandelt.

- In der Postpartalzeit ist das Risiko einer Rezidiv-Hyperthyreose bei Morbus Basedow erhöht, differentialdiagnostisch muss davon die postpartale Thyreoiditis mit instabiler Schilddrüsenfunktion abgegrenzt werden.

- Die Hypothyreose der Mutter ist mit Schwangerschaftskomplikationen und Entwicklungsstörungen des Kindes assoziiert. Bei bekannter Schilddrüsenerkrankung mit Hypothyreose muss häufig die Thyroxin-Dosis bereits in der Frühschwangerschaft erhöht werden.

- Bei TSH-„Screening“ in der Frühschwangerschaft ist eine Therapie mit L-Thyroxin bei Schilddrüsengesunden mit TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l nicht sinnvoll.

Literatur

[1] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-89

[2] Toloza FJK, Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, O'Keeffe DT, Brito JP, Montori VM, et al. Practice Variation in the Care of Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: A National Survey of Physicians in the United States. J Endocr Soc. 2019;3(10):1892-906

[3] Andersen SL, Knosgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(12):6040-8

[4] Pop VJ, Broeren MA, Wiersinga WM, Stagnaro-Green A. Thyroid disease symptoms during early pregnancy do not identify women with thyroid hypofunction that should be treated. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(6):838-43

[5] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med. 2012;366(6):493-501

[6] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. N Engl J Med. 2019;380(14):1316-25

[7] Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(22):2190-8

3.3

Schilddrüsenunterfunktion – trägt die Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnose bei?

A. Stahl, S. Rosenbaum-Krumme

Problemstellung

Die Schilddrüsenszintigraphie ist zur bildlichen Darstellung von Funktionsstörungen der Schilddrüse anerkannt. Allerdings wird sie in dieser Hinsicht praktisch nur zur Erfassung einer Schilddrüsenüberfunktion und kaum zur Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion herangezogen. Es soll überprüft werden, ob der Schilddrüsen-Uptake als Maß für die globale Schilddrüsenfunktion auch zur Feststellung einer Schilddrüsenunterfunktion hilfreich ist.

Methode

Klinische retrospektive Fall-Kontrollstudie an insgesamt 70 konsekutiven Patienten, die eine SD-Szintigraphie erhielten.

37 Patienten kamen konkret mit der Frage nach Schilddrüsenunterfunktion in die Praxis, 33 Patienten mit der Frage nach Schilddrüsenknoten (Eingangsfrage). Es wurde der Tc-Uptake (**Uptake**) sowie drei modifizierte Uptakewerte unter Bezug auf das tagesaktuelle TSH (**Uptake/TSH**), das tagesaktuelle TSH und Iod im Urin (**Uptake·JiU/TSH**) sowie das tagesaktuelle TSH und korrigiertes erhöhtes Iod im Urin (**Uptake·JiU$_{>100}$/TSH**) ermittelt. Gegenüberstellung aller Uptakewerte und des basalen TSH bezüglich der Diagnose von Eu- und Hypothyreose (Ausgangsdiagnose) mittels ROC (**R**eview **O**perations **C**haracteristics)-Auswertung. Klinischer Goldstandard für die Diagnose von Eu- und Hypothyreose aus TSH, Anti-

körperstatus, Binnenreflexmuster der Schilddrüse im Ultraschall, Zytopathologie, Symptomatik und klinischem Verlauf.

Ergebnisse

43/70 Patienten wurden als euthyreot und 27/70 P. als hypothyreot anhand des Goldstandards eingestuft (Ausgangsdiagnose). Die Bestimmung von **Uptake/TSH**, **Uptake·JiU/TSH** und **Uptake·JiU$_{>100}$/TSH** erbrachte bei der ROC-Analyse vergleichbare AuC (**A**rea **u**nder the **C**urve), Sensitivitäten, Spezifitäten und Genauigkeiten wie TSH basal zur Unterscheidung von Eu- und Hypothyreose (ca. 0,95; ca. 90 %; ca. 90 %; ca. 90 %). **Uptake** hatte keinerlei Unterscheidungskraft. **Uptake/TSH**, **Uptake·JiU/TSH**, **Uptake·JiU$_{>100}$/TSH** waren untereinander statistisch abhängig, aber jeweils statistisch unabhängig vom TSH.

Schlussfolgerung

Anhand eines modifizierten Uptakewertes mit tagesaktuellem Bezug zur TSH-Stimulation und ggf. zur Iodversorgung kann die Schilddrüsenszintigraphie einen wertvollen und unabhängigen Beitrag zur Differenzierung von Eu- und Hypothyreose in Grenzfällen leisten.

Session 4:

Autoimmunthyreoiditis – Nicht nur die Schilddrüse?

4.1

Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und polyzystisches Ovarsyndrom

O. E. Janßen

Zusammenfassung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist durch Hyperandrogenämie und Hyperandrogenismus, Zyklus- und Fertilitätsstörungen, polyzystische Ovarien, ein metabolisches Syndrom (MBS) und eingeschränkte Lebensqualität charakterisiert. Nach der Erstbeschreibung 2004 haben zwei Metaanalysen von mittlerweile dreizehn Studien eine um den Faktor drei bis vier erhöhte Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto bei PCOS aufgezeigt. PCOS-Patientinnen mit AIT haben im Vergleich zu PCOS-Patientinnen ohne AIT ein gegenüber Kontrollen noch höheres Risiko für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (MBS), Fertilitätsstörungen, Schwangerschaftskomplikationen und Einbußen in der Lebensqualität. Es wird daher empfohlen, PCOS-Patientinnen auf das Vorliegen einer AIT und AIT-Patientinnen auf das Vorliegen eines PCOS zu untersuchen, um durch eine konsequente Diagnostik eine optimale Therapie zu ermöglichen.

PCOS

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von 15 % die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im fertilen Alter. Betroffene Frauen leiden an einem weiten Symptomspektrum von Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Alopezie, Akne), Fertilitätsstörungen (Oligo-/Amenorrhoe, Sub-/Infertilität), metabolischem Syndrom (MBS: Übergewicht, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, Insulinre-

sistenz, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, kardiovaskuläres Risiko) und einer eingeschränkten Lebensqualität [1].

Bereits die 1935 publizierte Erstbeschreibung des PCOS von Stein und Leventhal zeigte die Assoziation der durch polyzystische Ovarien charakterisierten, primär gynäkologischen Erkrankung mit dem metabolischen Syndrom auf, indem 6 der 7 beschriebenen Patientinnen eine Adipositas aufwiesen [2]. Nach einer Konsensuskonferenz von 2003 wird das PCOS aktuell interdisziplinär bei Vorliegen von mindestens zwei der drei Kriterien: Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus; Zyklus-/Fertilitätsstörung und polyzystischen Ovarien (PCO = PCO-Morphologie = PCOM) diagnostiziert (Abbildung 1) [3]. Das Vorgehen zu Diagnostik und Therapie des PCOS ist in der aktuellen Leitlinie des International PCOS Network zusammengefasst [4].

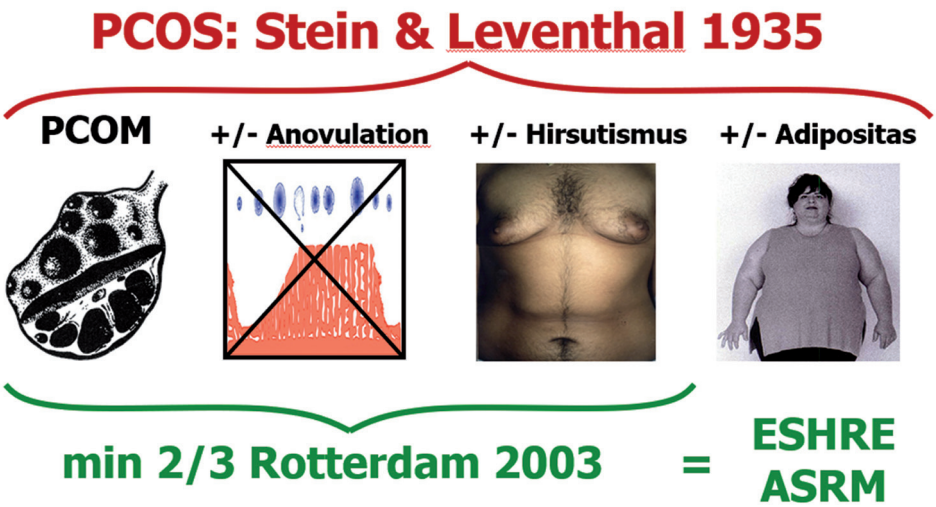


Abb. 1: Diagnosekriterien des PCOS nach den Erstbeschreibern Stein und Leventhal 1935 [2] und nach den Rotterdam Kriterien der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) 2003 [3].

Metabolisches Risiko beim PCOS

Beim PCOS findet sich eine erhöhte Prävalenz von Glukose-Stoffwechselstörung. In einer 2014 publizierten Studie fand sich bei PCOS-Patientinnen im Vergleich zu Frauen ohne PCOS ein fünffach erhöhtes Risiko, eine gestörte Glukosetoleranz zu entwickeln: Bei vorher unauffälligen Glukosewerten lag die jährliche Konversionsrate zu einer gestörten Glukosetoleranz bei 4,5 % und von einer gestörten Glukosetoleranz zu einem Typ 2 Diabetes bei 10,4 % [5].

Im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) lässt sich bei PCOS-Patientinnen ein erhöhtes basales Insulin, ein erhöhter und verspäteter Insulin-Peak, eine erhöhte Insulinausschüttung (area under the curve (AUC)) und ein erhöhter HOMA (Homeostasis Model Assessment)-IR (Insulinresistenz) nachweisen (Abbildung 2) [6]. Die Ausprägung der Insulinresistenz und der Glukosestoffwechselstörung sind dabei individuell sehr variabel, sodass deren Bestimmung zwar empfohlen wird, therapeutische Entscheidungen jedoch NICHT von einem Nachweis einer entsprechenden Störung abhängig gemacht werden sollen [4].

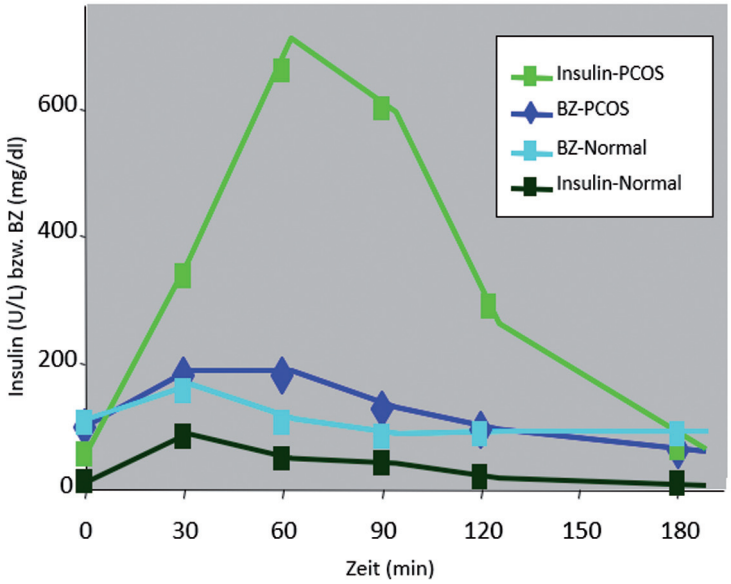


Abb. 2: Insulin und Blutzucker (BZ), Verlauf im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) bei PCOS und Kontrollen [6].

Die verschiedenen Subtypen des PCOS, die sich nach der Rotterdam-Klassifikation ergeben, unterscheiden sich ganz erheblich in ihrem Risiko für das metabolische Syndrom [4]: der wichtigste Faktor ist dabei ganz offensichtlich die Hyperandrogenämie [7]. So findet sich die niedrigste Insulinsensitivität, also höchste Insulinresistenz, bei PCOS-Patientinnen mit Hyperandrogenismus plus Zyklusstörung (80 %) und bei Hyperandrogenismus plus PCOM (PolyCystic Ovarial Morphology) (65 %) (Abbildung 3). Der Hyperandrogenismus ist auch der entscheidende Risikofaktor für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (MBS) mit Typ-2-Diabetes (T2D), koronarer Herzerkrankung (KHK), Nicht-Alkoholischer Steatohepatitis (NASH) und Schlafapnoe [7].

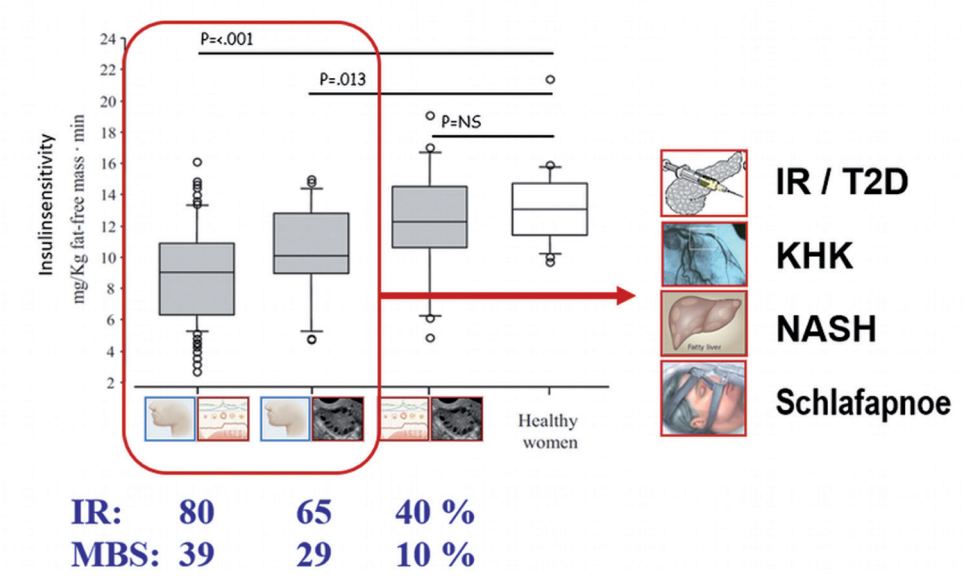


Abb.3: Insulinresistenz (IR) und Metabolisches Syndrom (MBS) bei den verschiedenen Phänotypen des PCOS [7].

Auch die Folgen eines Metabolischen Syndroms sind bei PCOS häufiger. So findet sich eine Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) zwanzigmal häufiger bei PCOS als bei Kontrollen (Abbildung 4) [8].

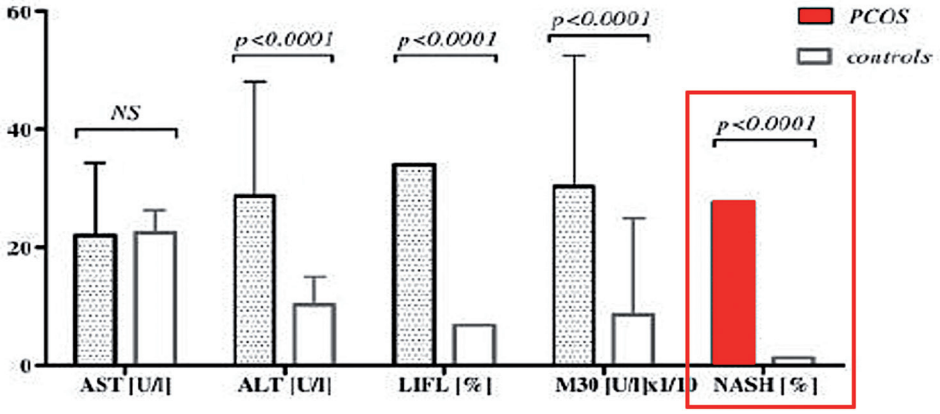


Abb. 4: NASH ist bei PCOS zwanzigmal häufiger als bei Kontrollen [8].

Der wichtigste Einflussfaktor auf die Folgen des Metabolischen Syndroms bei PCOS-Patientinnen ist der Testosteronwert. In der WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation)-Studie verdoppelte sich die kardiovaskuläre Eventrate vom unteren zum oberen Quartil der Testosteronwerte (Abbildung 5) [9].

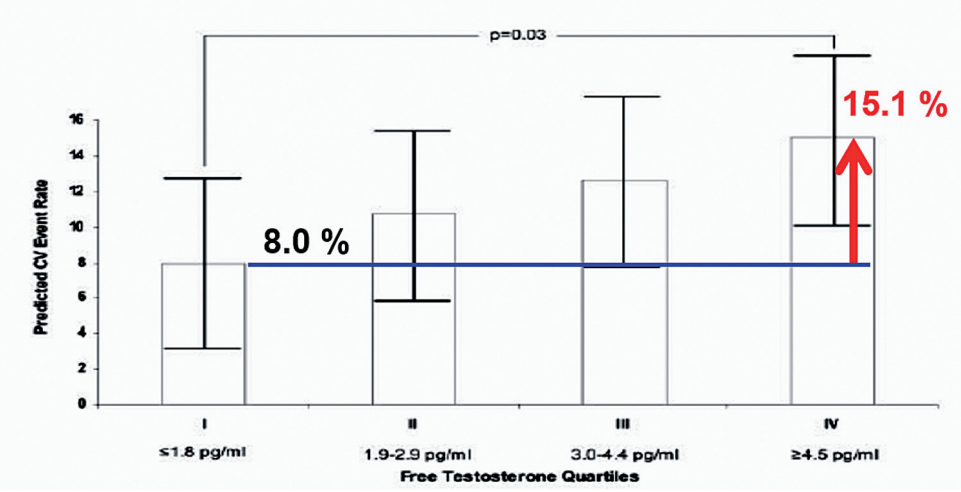


Abb. 5: Die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei PCOS-Patientinnen in Abhängigkeit von den Quartilen des Testosterons im Serum. Vom niedrigsten zum höchsten Testosteron-Quartil verdoppelt sich die Rate von kardiovaskulären Ereignissen von 8 auf 15,1 % [9].

PCOS und Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto ist mit einer Prävalenz von 6 bis 8 % bei Frauen und 0,5 bis 1,5 % bei Männern die häufigste Funktionsstörung der Schilddrüse. Als klassisches Beispiel für eine Autoimmunerkrankung führt bei der AIT eine lymphozytäre Infiltration zur Entzündung des Schilddrüsengewebes, die sich im Ultraschall als fleckig inhomogen, echoarm umgewandeltes Binnenmuster zeigt. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer substitutionspflichtigen Hypothyreose. Als Ausdruck der Thyreoidalen Autoimmunität (TAI) entstehen Antikörper gegen die Peroxidase (TPO (Thyrdeoperoxidase)-AK) und gegen Thyreoglobulin (TG-AK) (Abbildung 6). Die Antikörper sind Folge der Entzündung und Zerstörung des Schilddrüsengewebes, sie sind NICHT die Ursache der AIT.

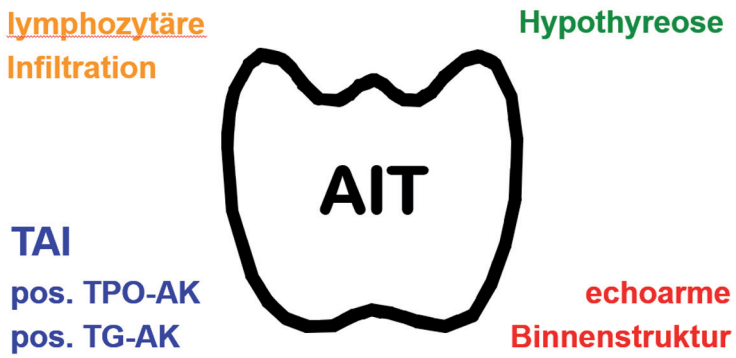


Abb. 6: Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto. Eine lymphozytäre Infiltration führt zur Entzündung des Schilddrüsengewebes, die sich im Ultraschall als echoarme Binnenstruktur zeigt. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Hypothyreose. Als Ausdruck der Thyreoidalen Autoimmunität (TAI) entstehen Antikörper gegen Peroxidase (TPO-AK) und Thyreoglobulin (TG-AK).

In einer 2004 publizierten Studie fand sich im Vergleich zu Kontrollen eine um den Faktor 3 höhere Prävalenz einer AIT bei PCOS [10]. Dabei traten alle Charakterisika einer AIT – positive Antikörper, Echoarmut im Ultraschall, Verkleinerung der Schilddrüse und die Notwendigkeit einer Substitution mit L-Thyroxin (Hypothyreose) – bei PCOS-Patientinnen signifikant häufiger auf als bei Kontrollen (Abbildung 7).

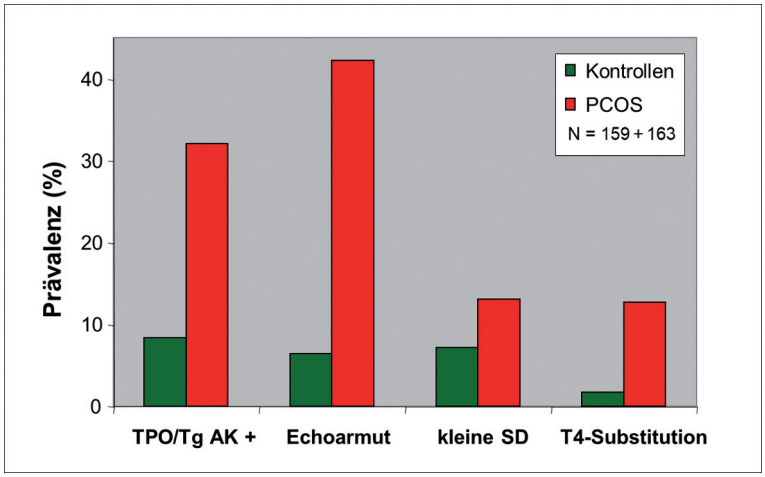


Abb. 7 Prävalenz von Charakteristika der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto bei PCOS und Kontrolle [10].

In zwei Metaanalysen von 2014 (basierend auf 3 Studien: Abbildung 8) [11] und 2018 (basierend auf 13 Studien: Abbildung 9) [12] bestätigte sich die um den Faktor 3 erhöhte Prävalenz der AIT bei PCOS.

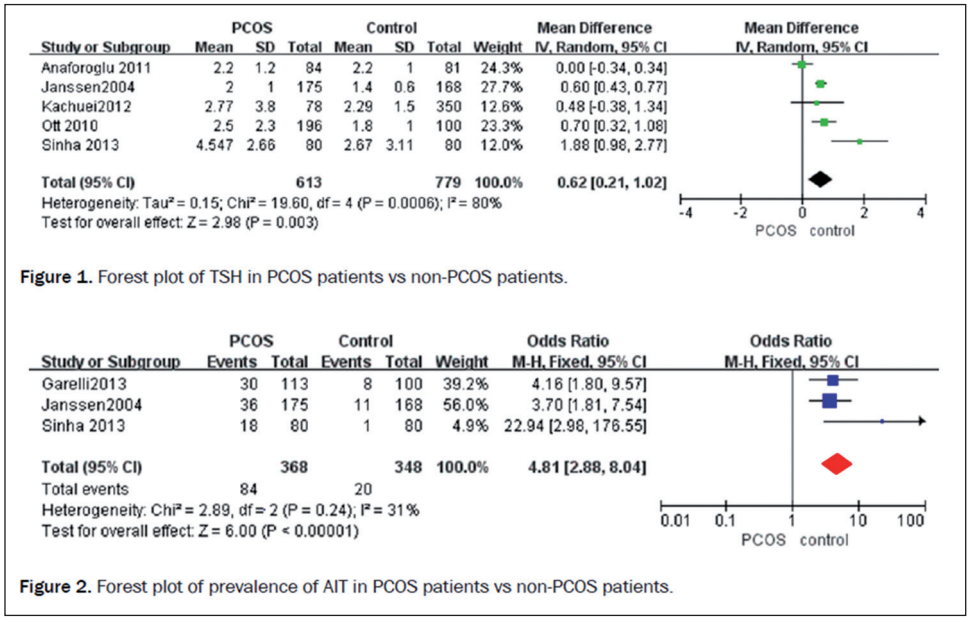


Abb. 8: Metaanalyse 2014 mit höheren TSH-Werten und einer erhöhten Prävalenz der AIT bei PCOS im Vergleich zu Kontrollen [11].

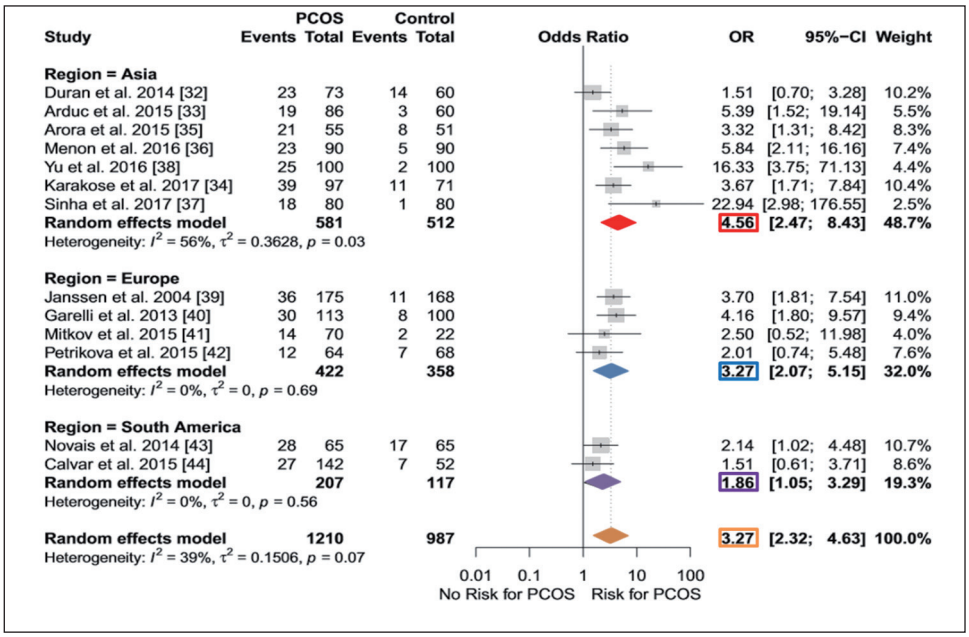


Abb. 9: Metaanalyse 2018 mit einer erhöhten Prävalenz der AIT bei PCOS im Vergleich mit Kontrollen, aufgeschlüsselt nach Regionen [12].

Die Kombination des PCOS mit einer AIT hat einen direkten Einfluss auf das metabolische Risiko: PCOS-Patientinnen mit AIT sind im Mittel 7 kg schwerer bzw. haben einen um 2 kg/m^2 höheren BMI als PCOS-Patientinnen ohne AIT (Abbildung 10) [13].

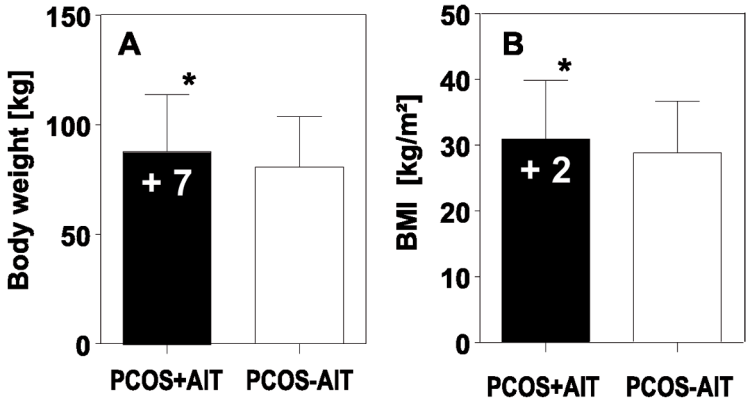


Abb. 10: PCOS-Patientinnen mit AIT sind im Mittel 7 kg schwerer (A) und haben einen um 2 kg/m^2 höheren BMI (B) als PCOS-Patientinnen ohne AIT [13].

PCOS-Patientinnen mit AIT haben außerdem höhere Triglyzeride im Serum als PCOS-Patientinnen ohne AIT oder Kontrollen (Abbildung 11) [14].

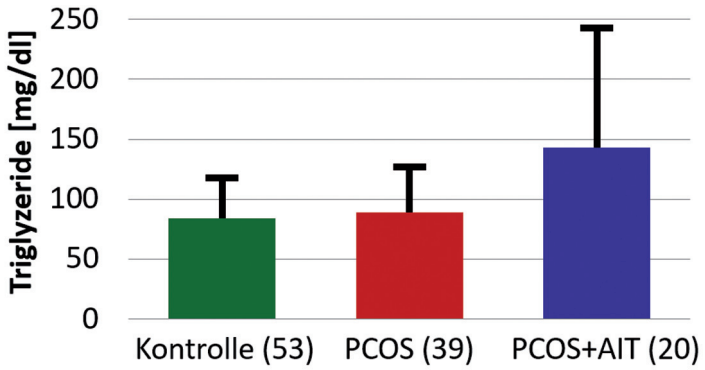


Abb. 11: Triglyzeride bei Kontrollen, PCOS-Patientinnen ohne AIT und mit AIT [14].

Aufgrund der Assoziation des PCOS mit der AIT Hashimoto und der daraus resultierenden Zunahme des metabolischen Risikos sollten LLe PCOS-Patientinnen auf das Vorliegen einer AIT untersucht werden, um frühzeitig eine optimale Therapie zu ermöglichen. Umgekehrt lässt sich argumentieren, dass auch AIT-Patientinnen auf das Vorliegen eines PCOS untersucht werden sollten.

Literatur

[1] Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, Kimmig R, Benson S, Balamitsa E, Elsenbruch S. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. 2005 Eur J Endocrinol. 153(6):853-60. doi: 10.1530/eje.1.02024

[2] Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. 1935 Am J Obstet Gynec 29:181-191

[3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) Hum Reprod 19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098

[4] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2018 Fertil. Steril. Aug;110(3):364-379

[5] Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. 2014 Fertil Steril 101(4):1123-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.050

[6] Hahn S, Tan S, Sack S, Kimmig R, Quadbeck B, Mann K, Janssen OE. Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. 2007 Exp Clin Endocrinol Diabetes 115(2):130-5. doi: 10.1055/s-2007-967093

[7] Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M, Spiazzi G, Zanolin ME, Bonora E. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. 2013 J Clin Endocrinol Metab 98(4):E628-37. doi: 10.1210/jc.2012-3908. Epub 2013 Mar 8

[8] Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, Janssen OE, Lahner H, Gerken G, Mann K, Canbay A. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. 2010 J Clin Endocrinol Metab 95(1):343-8. doi: 10.1210/jc.2009-1834. Epub 2009 Nov 11

[9] Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Keta Hodgson T, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. 2008 J Clin Endocrinol Metab 93(4):1276-84. doi: 10.1210/jc.2007-0425. Epub 2008 Jan 8

[10] Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. 2004 Eur J Endocrinol 150(3):363-9. doi: 10.1530/eje.0.1500363

[11] Danfeng Du, Xuelian Li. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis Int. 2013 J Clin Exp Med 6(10):880-9

[12] Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. 2018 Endocr Connect 7(11):1158-1167. doi: 10.1530/EC-18-0309

[13] Ulrich J, Goerges J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Impact of Autoimmune Thyroiditis on Reproductive and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. 2018 Exp Clin Endocrinol Diabetes 126(4):198-204. doi: 10.1055/s-0043-110480. Epub 2018 Mar 5

[14] Celik C (1), Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E, Yılmaz M. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome? 2012 Gynecol Endocrinol 28(8):615-8. doi: 10.3109/09513590.2011.650765. Epub 2012 Feb 14

4.2

Endokrine Orpitopathie – nicht nur bei Morbus Basedow?

A. Eckstein[1], L. Möller[2], D. Führer-Sakel[2], S. Philipp[1], M. Oeverhaus[1]

Zusammenfassung

Bei der endokrinen Orbitopathie (EO) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die am allerhäufigsten zusammen mit einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow auftritt. Die Orbitopathie kann aber auch mit einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto auftreten oder sogar ohne assoziierte Schilddrüsenerkrankung (sogenannte euthyreote EO). Beides ist selten. Patienten ohne assoziierte Schilddrüsenfunktion bei Erstmanifestation entwickeln zu 50 % noch im Verlauf von zwei Jahren eine Schilddrüsenautoimmunerkrankung. Während Patienten mit Hyperthyreose oft eine sehr typische bilaterale Manifestation ausbilden mit den klassischen Symptomen Exophthalmus, periokuläre Entzündungssymptomatik und Augen-Bewegungsstörungen, ist das Krankheitsbild bei einer Assoziation mit eine Hypothyreose oder Euthyreose weniger typisch. Viel häufiger entwickeln diese Patienten eine unilaterale oder sehr asymmetrische Manifestation und sind dazu oft monosymptomatisch. Dies erschwert die Differenzialdiagnose. Die wichtigste Untersuchung ist die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper. Die Spiegel der Antikörper sind meist niedrig und nicht immer nachweisbar. Aus diesem Grund sollten sie mehrfach im Verlauf gemessen werden. Auch bei euthyreoten und hypothyreoten Patienten gilt meist die Regel: Je höher die Antikörperspiegel, desto schwerer die orbitale Manifestation. Bei einseitiger Manifestation ist auch immer eine Bildgebung erforderlich, um differenzialdiagnostisch andere orbitale Entzündungen, vaskuläre Malformation und Tumorerkrankungen auszuschließen.

Epidemiologie der hypothyreoten und euthyreoten endokrinen Orbitopathie

Die Prävalenz einer endokrinen Orbitopathie (EO) in Assoziation zu einer Hypothyreose bzw. ohne assoziierter Schilddrüsenerkrankung ist schwierig zu beurteilen, da es nur wenige große Kohortenstudien gibt. Noch unpublizierte eigene Daten der Essener Datenbank (2008–2019) für Patienten mit endokriner Orbitopathie zeigten in dieser Zeit bei insgesamt gesehenen 4642 Patienten eine Prävalenz der sogenannten euthyreoten endokrinen Orbitopathie von 3,4 % und der mit einer Hashimoto-Thyreoiditis assoziierten endokrinen Orbitopathie von 6,7 % (Abb. 1). Die wahre Inzidenz einer euthyreoten EO ist schwer zu beurteilen, da eine sehr lange Nachbeobachtung notwendig ist, um herauszufinden, ob die Patienten nicht doch noch im Verlauf eine Schilddrüsenerkrankung entwickeln. Dies zeigt die zeitliche Assoziation zwischen dem Auftreten der Schilddrüsenerkrankung und dem Auftreten der endokrinen Orbitopathie in der Essener Kohorte (Abb. 2). Eine sehr große Kohorte aus Hongkong von n=1020 enthielt n=19 Patienten mit einer sogenannten euthyreoten EO (1,9 %) [1]. In einer sehr großen Kohorte von Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis aus Mainz von n=1055 hatten 6 % der Patienten Symptome einer endokrinen Orbitopathie [2]. Möglicherweise kommt eine geringe Lidretraktion (margin reflex distance > 5 mm) sogar noch viel häufiger bei Hashimoto Thyreoiditis vor – in einer Studie aus Australien wird dies bei 34 % beschrieben [3].

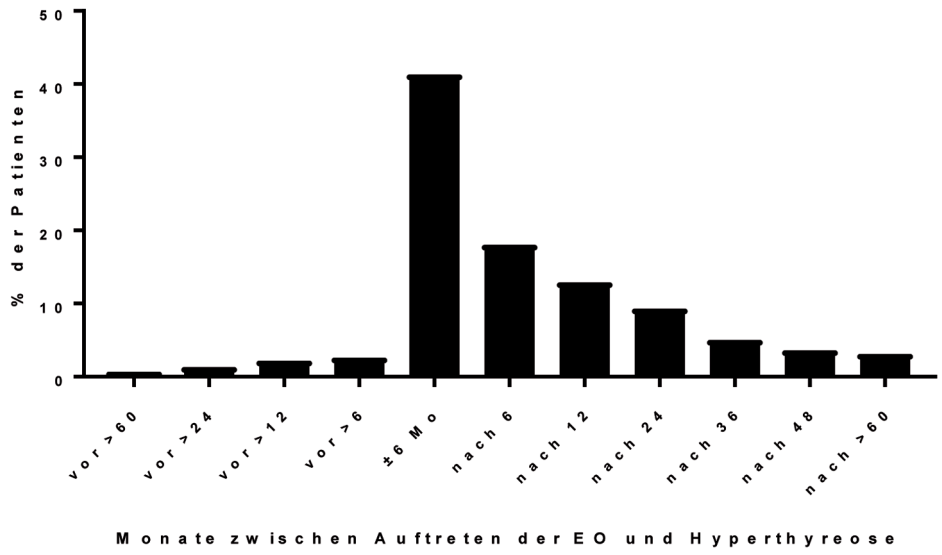


Abb. 1: Zeitliche Assoziation zwischen Auftreten der endokrinen Orbitopathie und der Schilddrüsenerkrankung

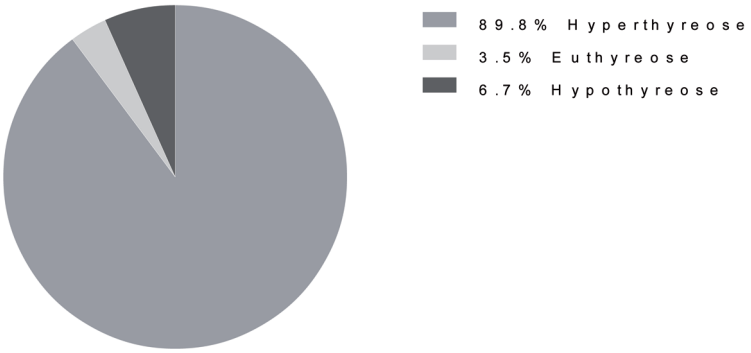


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der assoziierten Schilddrüsenerkrankung

Bei Patienten mit einer Hypothyreose assoziierten EO waren mittleres Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, mittlere Dauer der Augenerkrankung und mittlere Intervallzeit zwischen EO und Schilddrüsenerkrankung nicht signifikant unterschiedlich zu Patienten mit einer EO bei Hyperthyreose [4].

Klinische Symptome der hypothyreoten und euthyreoten endokrinen Orbitopathie

Die klinischen Manifestationen der endokrinen Orbitopathie bei euthyreoter sowie bei hypothyreoter Schilddrüsenfunktion unterscheiden sich teilweise von den Patienten mit EO und assoziierter Hyperthyreose. Man findet unzählige Fallberichte die eine sogenannte unilaterale endokrine Orbitopathie beschreiben [5–7]. Analysiert man die Bildgebung bei einer klinisch unilateralen EO, sieht man in 45 % der Fälle doch eine bilaterale Manifestation [8]. Die häufiger vorkommende asymmetrische Manifestation der endokrinen Orbitopathie bei diesen Patienten konnten wir auch in einer eigenen Kohorte bestätigen. Bei Patienten mit euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellage findet sich in 46 % der Patienten ein Seitenunterschied bezüglich des Exophthalmus von mehr als 2 mm im Vergleich zu nur 18 % der Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage. Noch auffälliger ist der Seitenunterschied bezüglich der Lidretraktion: Einen Seitenunterschied in der Lidspalte von ≥ 2 mm fand sich bei 73 % der Patienten mit euthyreoter bzw. hypothyreoter Stoffwechsellage im Vergleich zu nur 19 % bei den Patienten mit Hyperthyreose. Zusätzlich zeichnen sich die Patienten mit euthyreoter bzw. hypothyreoter Stoffwechsellage durch eine geringere Entzündungssymptomatik aus [9]. Zu ähnlichen Ergebnisse kamen die Autoren bei der Auswertung einer

Patientengruppe mit euthyreoter EO in Korea: Die euthyreoten Patienten zeigten häufiger unilaterale Manifestationen als die hyperthyreoten Patienten (79,2 % vs 27,3 %, p<0.001), sowie weniger aktive (CAS=clinical activity score 1.50 vs 2.26, p=0.014) und mildere klinische Verläufe (NOSPECS 3.38 vs 4.13, p=0.037) [10].

In der inzwischen ausgewerteten neuen, größeren Kohorte aus der Essener Datenbank zeigte sich ebenfalls, dass Patienten mit euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellage eher einen milderen Verlauf der endokrinen Orbitopathie entwickeln (Abb. 3). Gegensätzlich verhält es sich bei Patienten mit Rezidiv der Schilddrüsenüberfunktion oder EO nach Radioiodtherapie. Die Prävalenz der Unterformen der EO muss allerdings in Relation zu unserem tertiären Zentrum gesehen werden. In der Primärversorgung könnten sich die Zahlen signifikant anders darstellen. Angemerkt werden muss auch, dass ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit Euthyreose/Hypothyreose durchaus auch Visus bedrohende Manifestationen entwickeln kann. Dies bestätigen auch einzelne Fallberichte [5].

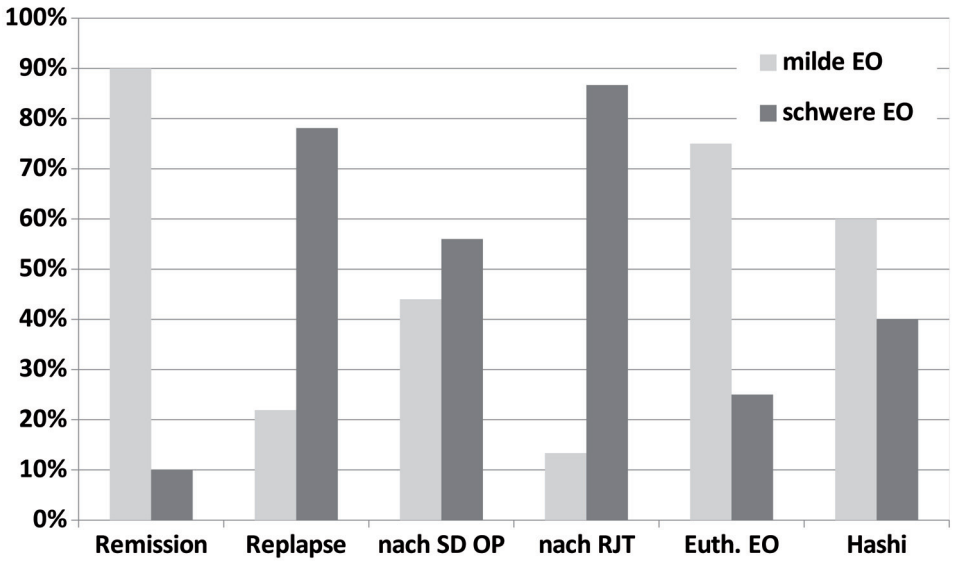


Abb. 3: Verlauf der endokrinen Orbitopathie in Assoziation zur Schilddrüsenerkrankung

Messung der schilddrüsenspezifischen Autoantikörper

Für die Diagnosesicherung hat die Bestimmung der schilddrüsenspezifischen Antikörper eine enorme Bedeutung, da man mit dem Nachweis der spezifischen gegen den TSH-Rezeptor gerichteten Autoantikörpern (TRAK = TSH-Rezeptor Autoantikörper) die Diagnose sichern kann. Da Patienten mit euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellage generell nur sehr geringe TRAK-Spiegel aufweisen [9], ist die angewandte Assay-Technologie bei dieser Patientengruppe besonders entscheidend. Bei diesen Patienten ist die Bioassay-Technologie den kommerziell angewandten Bindungsassays überlegen. Dies konnte erstmals Kashiwai et al. (1995) an 13 Patienten mit euthyreoter EO zeigen: 12/13 waren im Bioassay positiv im Vergleich zu nur 4/13 im damals angewandten Erstgenerations-Bindungsassay [11]. Auch Khoo et al (2000) konnten dies in ihrer Studie mit euthyreoten EO-Patienten eindrucksvoll zeigen. Angewendet wurden zwei verschiedene Bioassays und zwei Bindungsassays: PEG-TSI, ein unfraktionierter TSI (uTSI), pTBII (Bindungassay der ersten Generation) und der humane TBII Assay der zweiten Generation. Im PEG TSI Bioassay waren 93,8 % der Patienten positiv im Vergleich zu nur 50 % beim unfraktionierten TSI (p=0,02). Im Erstgenerationsassay waren nur 18 % der Patienten positiv im Vergleich zu 81,3 % der Patienten im Zweitgenerations- humanen TBII Assay (p=0,002) [1]. Das gleiche zeigten Kahaly et al. (2016) in ihrer großen Kohorte von Patienten mit endokriner Orbitopathie und Hashimoto-Thyreoiditis. Im inzwischen kommerziell verfügbaren Thyretain Bioassay (Quidel) waren 68,2 % der Patienten positiv im Vergleich zu nur 51 % im kommerziellen Drittgenerations-Bindungsassay (Kryptor, Roche Diagnostics) [2]. In dieser Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit hyperthyreoter Stoffwechsellage [12,13] die Höhe der Antikörperspiegel mit der Schwere der endokrinen Orbitopathie korrelieren. Bei Patienten mit euthyreoter und hypothyreoter Stoffwechsellage ist der Nachweis von Antikörpern gegen die Thyroxinperoxidase zusätzlich hilfreich, da diese ebenfalls eine Schilddrüsen-Autoimmunerkrankung anzeigen kann [9].

Wichtige Differenzialdiagnosen

Aufgrund der nicht bei allen Patienten nachweisbaren schilddrüsenspezifischen Antikörper bleibt die Differenzialdiagnose insbesondere für die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage schwierig. Aus diesem Grund sollte bei diesen monosymptomatischen Patienten mit Exophthalmus immer eine Bildgebung veranlasst werden. Damit gelingt es meist eindeutig, eine zugrundeliegende Tumorerkrankung zu identifizieren. In der Orbita können eine ganze Reihe von gutartigen oder

langsam wachsenden malignen Tumoren entstehen, die in der Tat als einziges Symptom nur einen Exophthalmus aufweisen. Dazu gehören zum Beispiel das kavernöse Hämangiom, das Keilbeinflügelmeningeom und Lymphome, um nur die häufigsten zu nennen. Ein Hinweis, dass es sich bei einem einseitigen Exophthalmus nicht um eine endokrine Orbitopathie handelt, ist eine Bulbus-Verlagerung, die bei der EO nie auftritt. Die Abgrenzung einer schweren Manifestation einer EO mit einer massiven Augenmuskelbeteiligung, die eine Störung des episkleralen Venenabschlusses bewirkt, von einer Carotis sinus cavernosus-Fistel ist nicht immer einfach (Abb. 4a). Hier hilft im Zweifelsfall eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Auch kann man klinisch beide Krankheitsbilder gegebenenfalls anhand der restriktiven Augenbewegungsstörungen bei der endokrinen Orbitopathie im Vergleich zu pathetischen Augenbewegungsstörungen bei der Sinus carotis cavernosus-Fistel unterscheiden.

Die Abgrenzung zu den idiopathischen und spezifischen orbitalen Entzündungen bzw. zu sogenannten IgG_4 assoziierten Erkrankungen ist meist durch den unterschiedlichen anatomischen Befall gut möglich. Bei der Myositis im Rahmen der idiopathischen orbitalen Entzündung ist im Gegensatz zur endokrinen Orbitopathie meist der Musculus rectus lateralis am vorderen Muskelansatzbereich inklusive der Tränendrüsenregion betroffen – im Vergleich zum viel häufigeren Befall des Musculus rectus inferior und des Musculus rectus medialis bei der endokrinen Orbitopathie [14] (Abb. 4b). Außerdem findet man hier das sogenannte coca cola bottle sign, eine Verdickung der Augenmuskeln insbesondere in der Augenhöhlenspitze. Auch beim Lymphom ist der Befall der superior lateralen Region am häufigsten [15] (Abb. 4c). Einen umfassenden Überblick über sämtliche möglichen Differentialdiagnosen liefern Marino et al. (2020) [16].

Therapie der hypothyreoten und euthyreoten endokrinen Orbitopathie

Die Therapie der hypothyreoten und euthyreoten endokrinen Orbitopathie unterscheidet sich nicht von der der hyperthyreoten endokrinen Orbitopathie. Im aktiven entzündlichen Krankheitsstadium steht die anti-entzündliche Therapie im Vordergrund. Aufgrund der klaren auch bei dieser Manifestationsform der endokrinen Orbitopathie bestehenden Assoziation zwischen der Höhe der TSH-Rezeptor-Autoantikörper und der Schwere der Manifestation werden die zukünftigen zielgerichteten Therapien (Blockade des IGF1-Rezeptors bzw. direkt des TSH Rezeptors) auch hier – wahrscheinlich – sinnvoll angewendet werden können [17–19].

Genauso werden die gleichen Operationstechniken im inaktiven Stadium der endokrinen Orbitopathie eingesetzt. Vor allem Patienten mit einer hypothyreoten EO entwickeln zum Teil einen ausgeprägten Prolaps des orbitalen Fettgewebes an den Ober- und Unterlidern. Dies hängt wahrscheinlich mit längeren Phasen einer TSH-Erhöhung zusammen, wodurch insbesondere die Adipogenese gefördert wird [20,21]. Diesen Patienten kann man sehr gut mit einer Orbitafettresektion helfen. Meist wird die Orbitafettresektion an den Oberlidern mit einer Entfernung überschüssiger Haut kombiniert. An den Unterlidern kann die Orbitafettresektion sogar ohne sichtbare Narben intern durch die Bindehaut erfolgen [22].

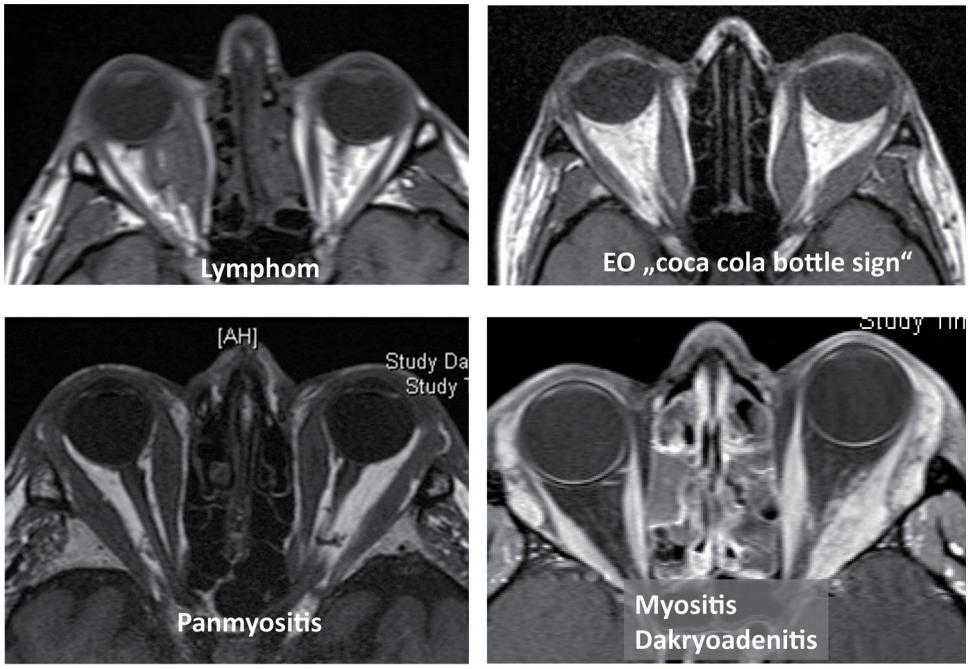


Abb. 4: Wichtige Differentialdiagnosen zur endokrinen Orbitopathie: 4a) Patient mit Lymphom im Bereich des M. rectus medialis – der Muskel ist nicht gut abgrenzbar; 4b) typische schwere Visus bedrohende endokrine Orbitopathie mit Muskelverdickung in der Augenhöhlenspitze (apical crowding; coca cola bottle sign); 4c) Patient mit Panmyositis – im Vergleich zur EO stärkste Muskelverdickung am Muskelansatz; 4d) Patient mit Myositis/ Dakryoadenitis

Behandlung der assoziierten Schilddrüsenerkrankung

Die Behandlung der assoziierten Schilddrüsenerkrankung bei hypothyreoter EO ist zuweilen eine Herausforderung, da die Patienten im Serum gleichzeitig Antikörper aufweisen, die die Schilddrüse zerstören (Anti-TPO-Antikörper) und auf lange Sicht zu einem Verlust der Schilddrüsenfunktion führen. Zum anderen haben die Patienten aber auch die Schilddrüse stimulierende TSH-Rezeptor-Autoantikörper im Serum. Damit weisen die Patienten oft eine wechselnde Schilddrüsenfunktion auf, die sich durch eine L-Thyroxin-Substitution allein nicht immer gut kontrollieren lässt. Obwohl hier gänzlich die Evidenz aus der Literatur fehlt, veranlassen wir in unserem Zentrum für diese Patienten in solch speziellen Fällen eine Block- and Replace-Therapie mit einem Thyreostatikum zusätzlich zur L-Thyroxin-Substitution. Falls damit keine stabile Einstellung gelingt – insbesondere wenn die Patienten sehr hohe TSH-Rezeptor-Autoantikörper-Spiegel aufweisen –, kann man in einzelnen Fällen auch eine Schilddrüsenresektion vorschlagen. Gerade für diese Entscheidungen ist eine sehr enge Zusammenarbeit mit den betreuenden Schilddrüsenspezialisten erforderlich [23].

Literatur

[1] Khoo DH, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. Thyroid, 2000. 10(12): p. 1093-100

[2] Kahaly GJ, et al. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(5): p. 1998-2004

[3] Tjiang H, et al. Eye and eyelid abnormalities are common in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid, 2010. 20(3): p. 287-90

[4] Kashkouli MB, et al. Hyperthyroid vs hypothyroid eye disease: the same severity and activity. Eye (Lond), 2011. 25(11): p. 1442-6

[5] Arslan E, et al. Unilateral optic neuropathy as the initial manifestation of euthyroid Graves' disease. Intern Med, 2009. 48(22): p. 1993-4

[6] Cyranska-Chyrek E, et al. Severe unilateral orbitopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis - a case report. BMC Ophthalmol, 2019. 19(1): p. 9

[7] Tabasum A, et al. Thyroid antibody-negative euthyroid Graves' ophthalmopathy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016. 2016: p. 160008

[8] Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. Eur J Intern Med, 2008. 19(7): p. 531-6

[9. Eckstein AK, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves' ophthalmopathy. Br J Ophthalmol, 2009. 93(8): p. 1052-6

[10] Jang SY, et al. Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in clinically euthyroid Korean patients. Eye (Lond), 2012. 26(9): p. 1263-9

[11] Kashiwai T, et al. Significance of thyroid stimulating antibody and long term follow up in patients with euthyroid Graves' Disease. Endocr J, 1995. 42(3): p. 405-12

[12] Eckstein AK, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. 61(5): p. 612-8

[13] Eckstein AK, et al, Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9): p. 3464-70

[14] McNab AA. Orbital Myositis: A Comprehensive Review and Reclassification. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2020. 36(2): p. 109-117

[15] Bartalena L, et al. Non-autoimmune hyperthyroidism associated with isolated bilateral ocular lymphoma mimicking Graves' Disease with ophthalmopathy: a cause of misdiagnosis. J Endocrinol Invest, 1995. 18(10): p. 817-9

[16] Marino M, et al. Orbital diseases mimicking Graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. J Endocrinol Invest, 2020. 43(4): p. 401-411

[17] Douglas RS, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med, 2020. 382(4): p. 341-352.

[18] Smith TJ, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med, 2017. 376(18): p. 1748-1761

[19] Marcinkowski P, et al. A New Highly Thyrotropin Receptor-Selective Small-Mo-

lecule Antagonist with Potential for the Treatment of Graves' orbitopathy. Thyroid, 2019. 29(1): p. 111-123.

[20] Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Horm Metab Res, 2015. 47(10): p. 773-8

[21] Kumar S, et al. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(2): p. 930-5

[22] Eckstein A,Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. 26(3): p. 339-58

[23] Wiersinga WM. Combined thyroid eye clinic: the importance of a multidisciplinary health care in patients with Graves' orbitopathy. Pediatr Endocrinol Rev, 2010. 7 Suppl 2: p. 250-3.

[1] Klinik für Augenheilkunde, Universität Duisburg Essen
[2] Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel; Universität Duisburg Essen

4.3

Autoimmunthyreoiditis und assoziierte Autoimmunerkrankungen

D. Graf , D. Veit, S. Veit, K. Mann

Die Autoimmunthyreoiditis (AIT) ist relativ häufig. Die Inzidenz hat in den letzten 20 Jahren zugenommen. Sie ist assoziiert mit weiteren Autoimmunerkrankungen. Die Datenlage ist jedoch begrenzt. Die bisherigen Studien beruhen v. a. auf Daten stationärer Patienten oder auf Daten von spezialisierten Klinikambulanzen.

AUTOIMMUNTHYREOIDITIS UND ASSOZIIERTE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Autoimmunerkrankung	Boelaert et al	Ruggeri et al	Prävalenz in der Population GB
AIT			1,65%
Diab. m. I	1,17%	0,4%	0,34%
Rheum. Arth.	4,7%	5%	0,47%
Pernic. An.	4,4%		0,12%
M. Addison	1,17%	1%	0,009%
Zoeliakie	1,17%	1,8%	0,5%

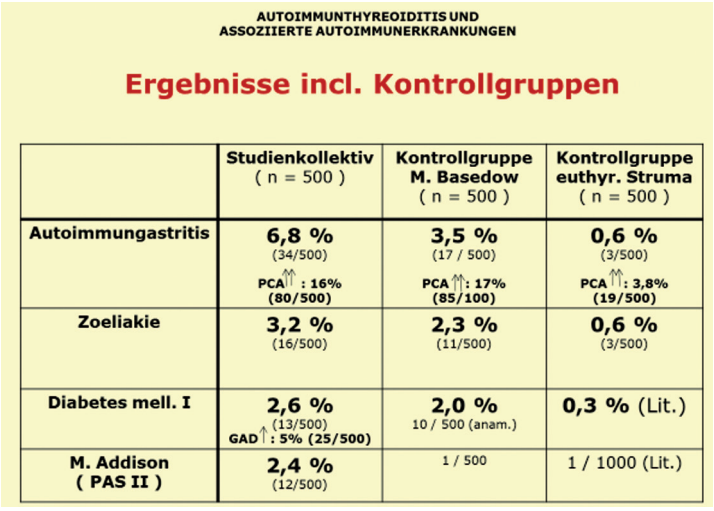
Boelaert et al 2010, The American Journal of Medicine
Ruggeri et al 2017, European Journal of Endocrinology

Abb. 1

Eine eigene Studie wurde mit einem Kollektiv von 500 Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis durchgeführt (Patienten einer endokrinologischen Praxis in Lüneburg). Als Kontrollgruppe dienten 500 Patienten mit einem Morbus Basedow und 500 Patienten mit einer Struma ohne Autoantikörpernachweis.

Untersucht wurde die Häufigkeit folgender weiterer Autoimmunerkrankungen:

A-Gastritis (=Autoimmungastritis), Zoeliakie, Diabetes mell. Typ I, Morbus Addison und PAS II Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I.



AUTOIMMUNTHYREOIDITIS UND
ASSOZIIERTE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Ergebnisse incl. Kontrollgruppen

	Studienkollektiv (n = 500)	Kontrollgruppe M. Basedow (n = 500)	Kontrollgruppe euthyr. Struma (n = 500)
Autoimmungastritis	6,8 % (34/500) PCA⇑ : 16% (80/500)	3,5 % (17 / 500) PCA⇑: 17% (85/100)	0,6 % (3/500) PCA⇑: 3,8% (19/500)
Zoeliakie	3,2 % (16/500)	2,3 % (11/500)	0,6 % (3/500)
Diabetes mell. I	2,6 % (13/500) GAD⇑: 5% (25/500)	2,0 % 10 / 500 (anam.)	0,3 % (Lit.)
M. Addison (PAS II)	2,4 % (12/500)	1 / 500	1 / 1000 (Lit.)

Abb. 2

AIT und M. Addison

Bei 2,4 % (12/500) der Patienten wurde ein M. Addison festgestellt, bei 10/12 als Erstdiagnose, bei 2 Patienten war der M. Addison bereits bekannt.
Eine typische klinische Symptomatik mit allgemeiner Leistungsschwäche zeigten lediglich 3/10, eine typische Braunpigmentierung von Hautarealen 4/12 Patienten. Der Cortisolspiegel war bei 4/10 Patienten erniedrigt, bei 6/10 Patienten normal. Bei allen 10 Untersuchten war der ACTH (**A**dreno**C**ortico**T**ropes **H**ormon)-Spiegel signifikant erhöht: bei 9/10 über 370 pg/ml (norm. 10-64). Im ACTH-Kurztest stieg Cortisol nicht oder kaum an.
Die Cortisolbestimmung ist somit als Screeningparameter bei V. a. M. Addison weniger geeignet, während das ACTH dagegen ein sensitiver Parameter ist. Bei erhöhtem ACTH sollte ein ACTH-Kurztest erfolgen.

AIT und Diabetes mell. I

Bei 2,6 % (13/500) lag ein Diabetes mell. I vor, der bei 9/13 bereits bekannt war. Die Mehrzahl wies hohe GAD-AK auf (9/13). Bei 3,2 % (16/500) aller AIT-Patienten fanden sich hohe GAD (GlutamAt Decarboxylase)-AK ohne Manifestation

eines Diabetes mell. I. Von diesen Patienten entwickelten 25 % (4/16) im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren einen manifesten Diabetes mell. I.

AIT und Autoimmungastritis

Bei 6,6 % (33/500) Patienten fanden wir eine Antrum-Gastritis, bei 3/33 war die Erkrankung bekannt. Die Diagnose erfolgte über die Bestimmung der Parietalzell-AK und Intrinsic-Faktor-AK sowie bei Nachweis der Autoantikörper eine Gastroskopie mit Histologiegewinnung. Bei 69 % (23/33) Patienten lag ein Vitamin-B12-Mangel vor.

AIT und Zoeliakie

Eine Zoeliakie fanden wir bei 3,2 % (16/500) Patienten. Die Diagnose erfolgte über die Bestimmung der Gliadin-AK und Transglutaminase-AK mit ergänzender Dünndarmbiopsie bei Vorliegen deutlich erhöhter Antikörper. Eine bereits fortgeschrittene Erkrankung fanden wir bei 12/16 Patienten (Marsh 3b: subtotale Zottenatrophie). Fast die Hälfte dieser Patienten zeigte keine Symptome einer Zoeliakie, 58 % berichteten über unspezifische Symptome wie Blähungen oder gelegentliche Diarrhoen.

Zusammenfassung

Klinisch relevante assoziierte Autoimmunerkrankungen wie A-Gastritis, Zoeliakie, Diabetes mell. I und M. Addison fanden wir bei 15 % der Patienten (75/500). Bei der Erstdiagnose einer AIT empfehlen wir ein zusätzliches „Basislabor assoziierter Autoimmunerkrankungen”:
PCA (**P**arietal **C**ell **A**ntibody), GAD-AK, Transglutaminase-AK, ACTH.

Die Bestimmung dieser Parameter sollte ca. alle 3 Jahre wiederholt werden.

* Diab.m.I = Diabetes mellitus Typ I
Rheum. Arth. = Rheumatische Arthritis
Pernic. An.= perniziöse Anämie (M. Biermer)

Session 5

Morbus Basedow

5.1

TSH (Thyreoidea Stimulierendes Hormon)-Rezeptor-Antikörper: Welchen Assay brauchen wir?

M. Schott

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen werden unterteilt in den sogenannten Morbus Basedow und die Autoimmunthyreoiditis. Beim Morbus Basedow handelt es sich vornehmlich um eine humorale Autoimmunreaktion mit Bildung von TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK). Diese wirken vornehmlich stimulierend. Es kommt zur Überfunktion der Schilddrüse und teilweise zu einer endokrinen Orbitopathie. Selten können auch blockierende TSH-Rezeptorantikörper auftreten mit dann resultierender Hypothyreose. Ein wechselndes Auftreten von stimulierenden und blockierenden Antikörpern ist in der Literatur ebenfalls (selten) beschrieben. Demgegenüber steht die Autoimmunthyreoiditis bzw. die Hashimoto-Thyreoiditis. Hierbei handelt es sich vornehmlich um eine zelluläre Immunreaktion. Es kommt zur lymphozytären Infiltration der Schilddrüse und Abhängigkeit des Ausprägungsgrades, auch zu einer Schilddrüsenunterfunktion. Es werden vor allem Anti-TPO (Thyreoperoxidase)- und Anti-Tg (Thyreoglobulin)-Antikörper nachgewiesen. Diese werden aktuell als Sekundärphänomene i. R. des Immunprozesses betrachtet. Teilweise sind bei einer Autoimmunthyreoiditis auch TSH-Rezeptor-Antikörper nachzuweisen. Deren Rolle ist hierbei unklar. Möglicherweise handelt es sich um ein Übergangs-Phänomen zwischen beiden Autoimmunerkrankungen.

Es existieren verschiedene Formen von TSH-Rezeptorantikörpern (Abb. 1). Vor mehr als 30 Jahren wurde ein Assay mit Schweinethyreozyten-Membranen (porciner TSH-Rezeptoantikörper-Assay) etabliert und vor ca. 15 Jahren ebenfalls ein humaner TSH-Rezeptorantikörper. Beide sind mittlerweile in einer Testpha-

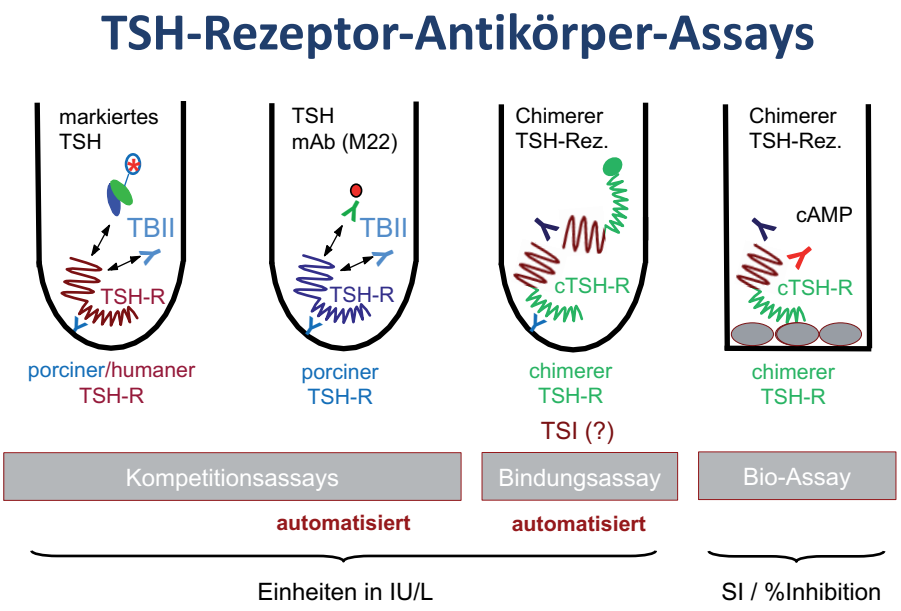


Abb. 1: Verschiedene Varianten von TSH-Rezeptor-Antikörper-Assays

sentechnologie erhältlich und haben sehr hohe Sensitivitäten und Spezifitäten[1] (in Abhängigkeit der Assays zwischen 95 % und 99 %). Ein Assay-Format existiert mittlerweile auch als Kompetitions-Assay mit einem sogenannten monoklonalen Antikörper (M22). Dieses Assay-Format existiert ebenfalls als Automaten-Assay. Weiterhin existiert ein Bridge-Assay. Dieser Assay basiert auf einem chimären TSH-Rezeptor-Molekül, bestehend aus einem humanen TSH-Rezeptor-Segment und einem Ratten-LH-CGR-Segment (luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LH/CGR).

Dieses sogenannte MC4-Molekül wurde erstmals 1997 beschrieben. Zunächst wurde vermutet, dass hierdurch rein stimulierende Antikörper detektiert werden können. Im weiteren Verlauf publizierte Daten weisen jedoch darauf hin, dass dies nicht der Fall ist, das heißt, dass auch blockierende Antikörper nachgewiesen werden können. Dies ist relevant für das Verständnis der verschiedenen Antikörper-Assay-Varianten.

[1] **Sensitivität** und **Spezifität** sind statistische Maße für die Durchführung eines binären Klassifikationstests. **Sensitivität** misst den Anteil der tatsächlichen *Positiven*, die *korrekt* als solche erkannt werden (z. B. den Prozentsatz der Kranken, die korrekt als solche erkannt werden). **Spezifität** misst den Anteil der tatsächlichen Negativen, die korrekt als solche identifiziert werden (z. B. den Anteil der gesunden Menschen, die korrekt als nicht krank erkannt werden).

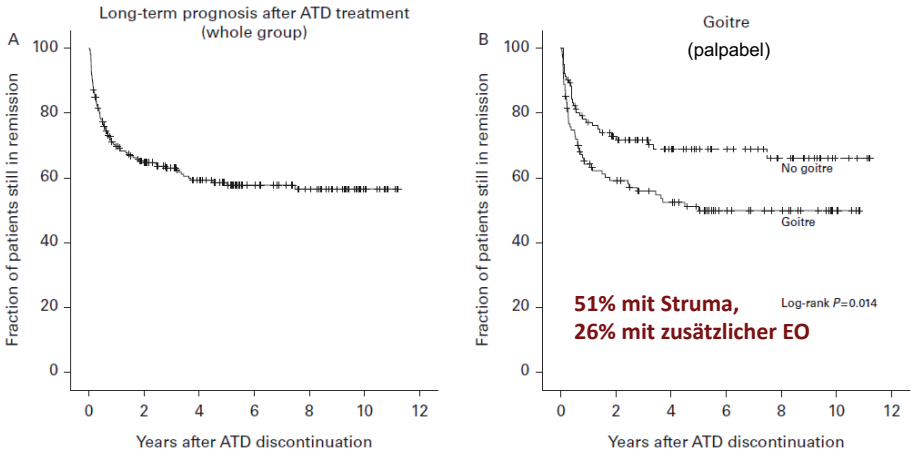
Basierend auf diesem Molekül wurde im Jahr 2015 erstmals ein Bridge-Assay beschrieben. Dieser Assay hat entsprechend der publizierten Daten Sensitivitäten und Spezifitäten zwischen 99–100 %. Von den Autoren wird ebenfalls dargelegt, dass es sich um stimulierende Antikörper handelt, die hiermit erfasst werden können. Problematisch dabei ist, dass bereits in der initialen Publikation auch von einem Patienten, der hypothyreot war, Antikörper nachgewiesen werden konnten.

In einer weiteren Studie wurden die verschiedenen Assay-Formate verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass der sogenannte Bridge-Assay noch klarer zwischen einem Morbus Basedow und nicht-autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (wie z. B. Struma oder Schilddrüsenkarzinomen) unterscheiden kann. Auch hier wurde allerdings das o. g. Phänomen beschrieben, dass wenige Patienten mit einer sogenannten Autoimmunthyreoiditis ebenfalls schwach positive TSH-Rezeptorantikörper haben. In einer weiteren Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass bei 2 von 229 untersuchten Morbus Basedow-Patienten diskrepante Ergebnisse nachzuweisen waren, mit fehlendem Nachweis von stimulierenden TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) im Bioassay für stimulierende TRAK und Nachweis von blockierenden Antikörpern im Blockierung-Assay. Dies spricht dafür, dass der Bridge-Assay nicht spezifisch für stimulierende Antikörper ist.

Bezüglich des Verlaufs eines Morbus Basedow ist bekannt, dass ca. 60 % der Patienten eine dauerhafte Remission erreichen, wohingegen ca. 40 % ein Rezidiv erleiden (Abb. 2). Dies wurde unter anderem in einer Publikation aus dem Jahr 2014 gezeigt (Abb. 3, Laurberg P et al., *Eur J Endocrinol* 2008). Es stellt sich die Frage, inwiefern Antikörper prädiktiv sein können. In einer Studie von Laurberg wird gezeigt, dass Patienten mit hohen TSH-Rezeptor-Antikörpern ein erhöhtes Rezidiv-Risiko haben. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahr 2016 wurde ein sogenannter GREAT (Graves Recurrent Event After Therapy)-Score entwickelt, der für die Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit ebenfalls herangezogen werden kann (Abb. 4; Vos XG et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2016).

Remissionswahrscheinlichkeit

Remissionsrate (nach thyreostatischer Therapie)



N = 829 Patienten, Verlaufsbeobachtung bis zu 10 Jahren (2000 – 2010)

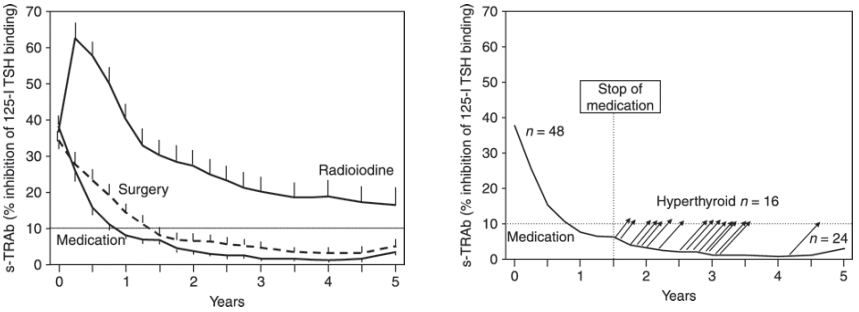
Mohlin E et al. *Eur J Endocrinol* 2014

Abb. 2: Remissionsrate (nach thyreostatischer Therapie)

Morbus Basedow - Verlauf

Thyreostatische Therapie / Operation / RJT

Nachbeobachtung über 5 Jahre



n = initial 179 Patienten
medik. Therapie: n = 48
Chirurgie: n = 47
RJT: n = 36
TRAK-Assay: Erstgenerationsassay mit PEG
L-Thyroxin-Therapie mit Ziel Euthyreose

TRAK-Wert zum Zeitpunkt des Rezidivs:
40,1%, 30,4%, 45,0%, 11,8%, 17,4%, 23,9%, 20,3%, 25,6%, 57,3%, 19,9%, 46,8%, 15,2%, 23,6%, 18,8%, 24,0%

Laurberg P et al., *Eur J Endocrinol* 2008

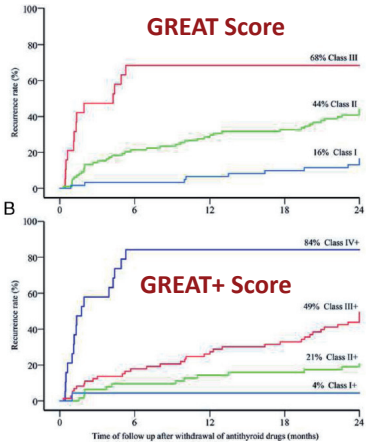
Abb. 3: Graphische Darstellung des Morbus Basedow-Verlaufs

Rezidivwahrscheinlichkeit

Prospektive Studie

Unbehandelte Basedow-Patienten

Marker	GREAT Score	GREAT+ Score
Age, y		
≥40	0	0
<40	+1	+1
Serum fT_4, pmol/L		
<40	0	0
≥40	+1	+1
Serum TBII, IU/L		
<6	0	0
6–19.9	+1	+1
≥20	+2	+2
Goiter size[a]		
0–I	0	0
II–III	+2	+2
HLA polymorphisms,[b] n		
0		0
1–2		+2
3 (LD)		+3
PTPN22		
Wild type	0	
C/T	+1	
Maximum Score	6	10
Risk stratification	0–1 (Class I) 2–3 (Class II) 4–6 (Class III)	0–2 (Class I+) 3–4 (Class II+) 5–6 (Class III+) 7–10 (Class IV+)



- n = 178 Patienten / 37% mit Rezidiv
- GREAT-Score = Graves' Recurrent Event After Therapy
- ATT nach 1 Jahr abgesetzt / 1 Jahre follow-up

Vos XG et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2016

Abb. 4: Rezidivwahrscheinlichkeit bei Morbus Basedow-Patienten

Die TSH-Rezeptorantikörper können auch für die Verlaufsbeurteilung einer endokrinen Orbitopathie herangezogen werden. Zur endokrinen Orbitopathie muss festgestellt werden, dass pathogenetisch nicht nur die TSH-Rezeptorantikörper, sondern mutmaßlich auch der IGF 1-Rezeptor (Insulin-like Growth Factor – Somatomedin-C = Wachstumsfaktor) eine wesentliche Rolle spielt. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie höhere TSH-Rezeptorantikörper aufweisen als gegenüber Basedow-Patienten ohne Antikörpernachweis. In einer weiteren, aktuellen Studie aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis und einer begleitenden endokrinen Orbitopathie TSH-Rezeptorantikörper haben und dies mit dem Schweregrad korreliert. In diesem Zusammenhang muss jedoch kritisch hinterfragt werden, inwiefern es sich wirklich um klassische Hashimoto-Thyreoiditis-Patienten handelt (ohne Hinweis auf Morbus Basedow).

5.2

Hashitoxikose – eine relevante Krankheitsentität?

M. Schmidt

Definition

Als Hashitoxikose (ICD10-Code: E06.3) bezeichnet man die initiale, passagere Hyperthyreose im Krankheitsverlauf einer Hashimoto-Thyreoiditis. Die Symptome entsprechen denen einer Hyperthyreose, dazu zählen u. a. vermehrtes Schwitzen, Tremor, Tachykardie, Nervosität. Ursache ist die Freisetzung von in der Schilddrüse gespeicherten Hormonen im Rahmen eines thyreodestruktiven Prozesses. Demzufolge sind Thyreostatika bei der Hashitoxikose wirkungslos bzw. nicht indiziert. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit einem nicht kardioselektiven Betablocker.

Als Hashitoxikose bezeichnet man aber auch die im klinischen Alltag nur selten zu beobachtende Konversion einer oft monate- oder jahrelang mit Levothyroxin substituierten Hashimoto-Thyreoiditis in eine Immunhyperthyreose M. Basedow.

Kasuistik

Es wird der Fall einer 28-jährigen Patientin vorgestellt, die sich erstmals Anfang 2013 mit folgenden Befunden vorstellte, nachdem Ende 2012 eine passagere TSH-Erniedrigung aufgefallen war:

Anfang 2013: keine SD-spez. Beschwerden
fT4 mit 7,6 ng/l normal [Norm 9,0–17 ng/l], TSH mit 1,36 mU/l normal
US: leicht echoabgeschwächte SD – 15 ml Gesamtvolumen
Initialphase HT? – keine Therapie, Kontrolle 3 Monate

Mitte 2013 erfolgte eine Kontrolle mit folgenden Befunden: nach Aktenlage keine besonderen Symptome, nur etwas vermehrte Müdigkeit

fT4 mit 8,6 ng/l leicht erniedrigt [Norm 9,0–17 ng/l]
TSH mit 4,7 mU/l leicht erhöht [Norm 0,4–4,2 mU/l]

Es wurde eine Medikation mit Levothyroxin 50 µg/Tag begonnen.

Die nächste Vorstellung erfolgte 2 ½ Jahre später mit folgenden Befunden:

Ende 2015: Klinisch manifeste Hyperthyreose
fT4 mit 48,2 ng/l dtl. erhöht [Norm 9,0–17 ng/l]
fT3 mit 22,2 ng/l dtl. erhöht [Norm 2,0–4,4 ng/l]
TSH < 0,01 mU/l
TPO (**T**hyreo**P**er**O**xidase)161 kU/l [Norm < 308], TAK (**T**hyreoglobulin-**A**nti**K**örper)
260 kU/l [Norm < 436], TRAK (**T**SH-**R**ezeptor-**A**nti**K**örper) 18,8 U/l [Norm < 1 U/l]
US: Echoarme SD – 21 ml, deutlich gesteigerte Vaskularisation.

Es wurde Levothyroxin sofort abgesetzt und eine Therapie mit Thiamazol 20 mg/Tag und Propranolol begonnen.

Szintigramme der ersten Vorstellung in 2013 und Ende 2015 zeigten initial einen Uptake von 1,3 % und später von 10,6 % zum Zeitpunkt der Hyperthyreose (Abbildung 1). In 2016 erfolgt dann unter Berücksichtigung des Wunsches der Patientin die Entscheidung zur Radioiodtherapie, welche erfolgreich durchgeführt werden konnte (340 MBq I-131, 300 Gy)

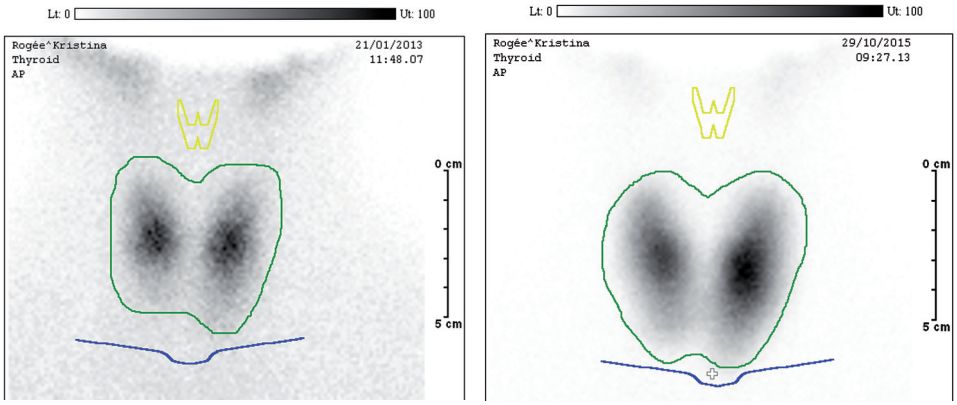


Abb. 1: Initiales Schilddrüsen-Szintigramm und Schilddrüsen-Szintigramm 2 ½ Jahre später mit deutlich erhöhtem Uptake bei M. Basedow

In der eigenen Klinik konnten in den letzten 19 Jahren 4 Patientinnen identifiziert werden, die nach jahrelanger Levothyroxin-Einnahme eine Konversion zu einer Immunhyperthyreose M. Basedow zeigten. Es gibt hierzu nur wenige beschriebene Fälle in der Literatur (Trummer et al.).

Kinder & Hashitoxikose

Wasniewska et al. berichteten über 14 Kinder mit Hashitoxikose ohne Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,5 ± 2,5 Jahren. Die Dauer der hyperthyreoten Phase war sehr variabel und dauerte im Mittel 8,3 ± 6,3 Monate mit einer Spannbreite von 3 bis 23 Monaten. Vier Patienten wurden mit Methimazol behandelt. Nach Abklingen der Hyperthyreose wurden keine Hyperthyreoserezidive beobachtet. 12 Patienten blieben euthyreot und 2 Patienten brauchten eine Levothyroxin-Substitution.

Hashimoto-Thyreoiditis und begleitende Pathologien

Eine Hashimoto-Thyreoiditis kann sich in einer Struma uni- oder multinodosa entwickeln mit begleitender Autonomie – nachweisbar mit einem Schilddrüsen-Szintigramm.

Yagyu et al. berichteten über die Entwicklung einer Hashitoxikose bei einem Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom, der mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Interferon und Ribavirin behandelt wurde.

An et al. berichteten über die Kombination von endokriner Orbitopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis und Augenbeteiligung bei begleitender Myasthenia gravis bei einer hypothyreoten Patientin.

Zusammenfassung:

Der Begriff Hashitoxikose wird meist in Zusammenhang mit der initialen hyperthyreoten Phase einer Hashimoto-Thyreoiditis verwendet. Die Dauer ist meist auf Wochen limitiert und die Therapie erfolgt symptomatisch mit einem nicht kardioselektiven Betablocker. Eine Hashitoxikose kann sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter auftreten und im Einzelfall über lange Zeiträume (bis 23 Monate beschrieben) anhalten.

Selten ist die Konversion einer Hashimoto-Thyreoiditis nach jahrelanger Levothyroxin-Therapie in eine Immunhyperthyreose M. Basedow.

Bei der Abklärung der Schilddrüsenwerte sind Co-Morbiditäten wie eine Schilddrüsenautonomie, immunmodulierende Medikamente oder eine Myasthenia gravis zu berücksichtigen.

Literatur:

[1] An R, Li Y, Yang B, Wang H, Xu Y. Rare Co-occurrence of Ocular Myasthenia Gravis and Thyroid-Associated Orbitopathy (Ophthalmopathy) in an Individual With Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2019 Feb 12; 9:801

[2] Trummer C, Schwetz V, Aberer F, Pandis M, Lerchbaum E, Pilz S. Rapid changes of thyroid function in a young woman with autoimmune thyroid disease. Med Princ Pract. 2019; 28(4):397-400

[3] Yagyu H, Okada K, Sato S et al. Pegylated interferon-α2b and ribavirin combination therapy induces Hashitoxicosis followed by type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2012; 95(3):e52-e54

[4] Wasniewska M, Corrias A, Salerno M et al. Outcomes of children with hashitoxocosis. Horm Res Paediatr 2012; 77:36-40

5.3

Therapie mit Thyreostatika – Nutzen und Risiko

M. Beyer

Betrachtungen zur Hyperthyreose beginnen meist mit der Aufzählung unterschiedlicher Ursachen für einen Überschuss an Schilddrüsenhormonen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Organursachen
- M. Basedow (autoimmun durch Stimulation der TSH-Rezeptoren)
- Fokale oder diffuse Autonomien
- Leckage der Schilddrüsenfollikel
  - Subakute Thyreoiditis de Quervain
  - Anfangsphase der Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)
- Hypophysärer TSH-Überschuss oder TSH-Rezeptordefekt (sehr selten)

Iatrogene Ursachen
- Gabe von Schilddrüsenhormonen (T4 und/oder T3) in überhöhter Dosis
  - als Hormonersatz bei Hypothyreosen
  - nach Schilddrüsenoperationen
  - diagnostisch vor der Anfertigung eines so genannten Suppressions-Szintigramms
  - in unlauterer Absicht zur Gewichtsreduktion oder zum Doping

Hier erfolgt aus Platzgründen eine Beschränkung auf die Behandlung des M. Basedow oder fokaler bzw. diffuser Autonomien. Zum Verständnis der Wirkung geeigneter Medikamente zunächst zur Synthese der Schilddrüsenhormone (vereinfachte Darstellung in Abb. 1):

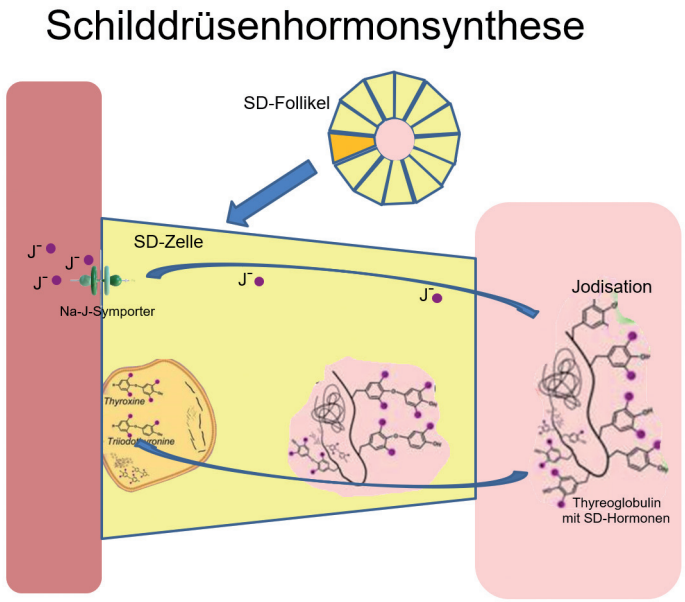
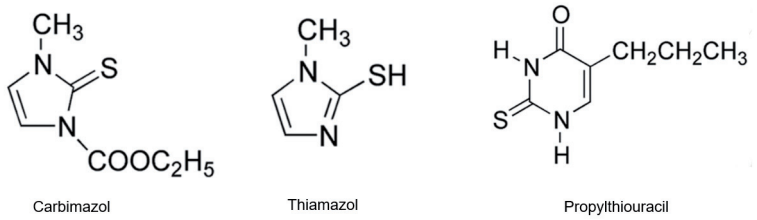


Abb. 1: Synthese von SD-Hormonen

In einem als „Iodination“ bezeichneten Schritt (linke Bildhälfte) wird Iod aktiv durch den „Natrium-Iodid-Symporter“ in die follikelförmig angeordneten Schilddrüsenzellen eingebracht und durch die Zellen ins thyreoglobulinhaltige Innere der Follikel transportiert. Hier „warten“ schon die vorgefertigten, an Thyreoglobulin gebundenen doppelten Tyrosinmoleküle (rechte Bildhälfte), denen lediglich das Iod zum fertigen T4 oder T3 fehlt. Nach einer Oxidation von Iodid zu Iod kann dieses an die praeformierten Moleküle binden (so genannte „Iodisation“). L-Thyroxin bzw. Triiodthyronin muss dann nur noch nach Bedarf durch die Schilddrüsenzelle zurück ins Blut transportiert werden.

Verwendete Substanzen

Die sogenannten Thionamide wie Thiamazol/Carbimazol und Propylthiouracil (Abb. 2) stören den Vorgang der Iodisation und sind die am häufigsten eingesetzten Thyreostatika. Natriumperchlorat (Irenat®) hingegen hemmt die Iodination durch den Natrium-IodidSymporter.



Carbimazol Thiamazol Propylthiouracil

Abb. 2: Thionamide

a) Carbimazol und Thiamazol

- Carbimazol wird zu 90–100 % enteral resorbiert und rasch äquimolar zu Thiamazol umgebaut (einfach durch Abtrennen einer veresterten Carbonsäuregruppe). Durch die unterschiedlichen molaren Gewichte entsprechen 10 mg Carbimazol ca. 6,5 mg Thiamazol [1]
- Verbleibt bis zu 20 h in der Schilddrüsenzelle und kann deswegen 1x täglich gegeben werden
- tritt in relativ hohen Konzentrationen in der Muttermilch auf

b) Propylthiouracil (PTU, Handelsname Propycil®)

- muss wegen kurzer Plasma- und Organhalbwertszeiten 2–3x täglich verabreicht werden
- hemmt in hohen Konzentrationen die Konversion von T4 zu T3 (Deiodase D1)
- taucht nur sehr gering konzentriert in der Muttermilch auf [1]

Für beide Substanzgruppen werden außerdem suppressive Effekte auf den Immunvorgang des M. Basedow vermutet. Auch die Verminderung der TSH-Rezeptoren wird neben anderen Effekten diskutiert [2,3,4].

c) Natriumperchlorat

- eignet sich vorwiegend zur Prophylaxe von Iodkontaminationen vor Gabe größerer Mengen eines iodhaltigen Kontrastmittels, um bei einer Hyperthyreose die Iodaufnahme in die Schilddrüsenzelle zu blockieren

Dosierungen und unkomplizierter Verlauf

Normalerweise lassen sich Patienten mit leichten und mittelschweren immunogenen Hyperthyreosen mit niedrigen Dosierungen der Thionamide gut behandeln. Zum Beispiel kommt es unter 10–20 mg Carbimazol oder 50–100 mg Propylthiouracil unter Kontrolle weniger Laborparameter innerhalb weniger Wochen zum Rückgang von

- Klinik, Symptomen und Beschwerden
- Laborwerten
- Schilddrüsengröße, Organdurchblutung (muss nicht zwingend gesteigert sein)

Hochgradige Hyperthyreosen erfordern höherdosierte Thionamide und die Gabe von ß-Blockern. Diese werden von den europäischen und amerikanischen Leitlinien bei allen Symptomatischen Hyperthyreosen empfohlen [5,6]:

- Ruhepuls > 90
- Schwitzen, Tremor
- Ggf. Blutdruckanstieg durch vermehrte Reagibilität auf Katecholamine
- Insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen zur Senkung des O^2-Bedarfs des Myokards

Hier kommen nahezu alle bekannten Substanzen in Frage, die die ß-adrenergen Rezeptoren blockieren. Die längste Erfahrung hat man mit Propanolol, welches in höheren Konzentrationen zusätzlich die periphere Konversion von Thyroxin zu Triiodthyronin hemmt.

Dauer der Therapie mit Thyreostatika

Die europäischen ETA (**E**uropean **T**hyroid **A**ssociation)- bzw. amerikanischen ATA (**A**merican **T**hyroid **A**ssociation)-Leitlinien geben folgende Empfehlungen [5,6]:

- 12 bis 18 Monate Behandlung mit Thionamiden, ggf. in späten Phasen mit gleichzeitiger Gabe von niedrigen L-Thyroxindosen
- Wenn danach noch stimulierende TRAK (**T**SH-**R**ezeptor-**A**nti**k**örper) erhöht sind, ggf. über 12 Monate weiterbehandeln
- Bei Rezidiv nach Remission „definitive Therapie“
  (ETA: ggf. langfristig niedrige Thiamazoldosis geben)

Unser eigenes Vorgehen weicht insofern gering ab, da wir beim 1. Rezidiv meist noch konservativ behandeln. Hier ist je nach Begleitumständen ein sehr individuelles Vorgehen gefragt.

Eine definitive Therapie (OP oder Radioiodtherapie) ist zu diskutieren bei

- Großer Schilddrüse mit mechanischen Komplikationen/Knoten oder hohen Thyreostatikadosen
- Rezidivierenden Hyperthyreosen
- Geplanter Schwangerschaft
- Primärem Hyperparathyreoidismus
- Beginn einer Augenbeteiligung (endokrine Orbitopathie (Morbus Basedow))
- Drohender hyperthyreoter Krise (Bewusstseinstrübung, Verwirrtheitszuständen, therapierefraktärer Tachykardie)

Nebenwirkungen leichterer Art

Wie immer in der medikamentösen Therapie werden erwünschte Effekte normalerweise von Nebenwirkungen begleitet.

Relativ häufig – aber vergleichsweise gut beherrschbar – sind Allergien, die meist in Form einer Urtikaria auftreten. Oft hilft hier eine Dosisreduktion (ggf. unter zusätzlicher Gabe von Antiallergika) oder das Umsetzen der Thionamide (PTU auf Carbimazol/Thiamazol oder umgekehrt).

Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, wäre über eine definitive Therapie (Operation oder Radioiod) zu diskutieren. Aus unserer Sicht sind solche Verläufe aufgrund der generell relativ niedrigen erforderlichen Thionamid-Dosierungen selten.

Gravierende Nebenwirkungen der Thionamide

Verhältnismäßig selten kommt es unter der Gabe von Thionamiden zu

- Agranulozytose
- Akuter Pankreatitis
- Cholestase
- Lebertoxizität

Agranulozytose

Bei einer Granulozytenzahl von < 500/µl spricht man von einer Agranulozytose; das Krankheitsbild geht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem protrahierten Verlauf von Infektionen einher. Die Komplikation kann unter Thionamiden aus heiterem Himmel auftreten. Warnsignale sind Stomatitis, Pharyngitis, Fieber, Furunkulose und andere gravierende Infekte.
Die Thionamide müssen abgesetzt werden, meist erholen sich die Granulozyten innerhalb von 6–8 Tagen wieder. Die Gabe von Stimulationsfaktoren ist von fraglichem Erfolg [7], der Wechsel auf ein anderes Thionamid ist wegen eines Gruppeneffekts nicht sinnvoll.
Eine japanische Arbeit [8] berichtet in einer Langzeitstudie über 30 Jahre von 754 Agranulozytose-Fälle, davon meistens unter Gabe von Thiamazol/Carbimazol und unter eher höheren Dosierungen (initial 30–50 mg Thiamazol, 300 mg Propylthiouracil).

Akute Pankreatitis

Zum (ebenfalls seltenen) Vorkommen einer akuten Pankreatitis unter einer thyreostatischen Therapie gab es Anfang 2019 einen „Rote Hand Brief“ [9]. Eine Arbeit von Kikuchi [10] beschrieb bzw. bezog sich auf mehrere Fälle unter Thiamazol, bei denen zumeist die Symptome bzw. Befunde nach Absetzen der Substanz rückläufig waren.

Leberprobleme

Cholestase und eine Lebertoxizität mit einer medikamentös induzierten Hepatitis bis hin zum akuten Leberversagen gehören ebenfalls zu den seltenen Komplikationen. Eine größere Studie aus Taiwan [11] mit mehr als 70.000 Patienten kam zu folgenden Ergebnissen:

- Akutes Leberversagen etwas häufiger unter PTU
- „Hepatitis“ häufiger unter Thiamazol/Carbimazol
- Wegen zu geringer Inzidenz konnten die Cholestasedaten nicht ausgewertet werden
- Auftreten in den ersten 3 Monaten häufiger als im späteren Verlauf
- Wahrscheinlich eher dosis- als zeitabhängig

Diagnostik zu Therapiebeginn

Es ergeben sich aus den möglichen Nebenwirkungen folgende Empfehlungen vor dem Start der Thionamidgabe:

- (Differential)blutbild bestimmen
  - Cave: ca. 15 % der Patienten mit einer immunogenen Hyperthyreose haben eine milde Neutropenie, die meist mit der Therapie verschwindet [12]
- Leberenzyme (Minimum: yGT (Gamma-GlutamylTransferase), AP (Alkalische Phosphatase))
  - Cave: mittelschwere und schwere Hyperthyreosen führen häufig zu einer Erhöhung der (knochenspezifischen) AP, oft auch zu einem Anstieg der Lebertransaminasen
- Zu Behandlungsbeginn auf Symptome einer Agranulozytose hinweisen

Dabei sollte das Warten auf entsprechende Laborergebnisse auf keinen Fall den Beginn der thyreostatischen Therapie und ggf. der Betablockade verzögern.

Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Die Hyperthyreose-Inzidenz – bezogen auf alle Schwangerschaften – beträgt 0,1–1,0 % [13], dabei spielen hauptsächlich immunogene Ursachen eine Rolle (M. Basedow). Thionamide sind plazentagängig, das Risiko fetaler Schädigungen wurde stets mit 2–3 % bei Propylthiouracil und 4–5 % bei Carbimazol/Thiamazol angegeben [14].

Die Schlussfolgerung, im ersten Trimenon eher PTU einzusetzen und danach auf Carbimazol umzustellen, relativiert sich, wenn man neuere Daten von Anderson [15] berücksichtigt, bei denen sich die Risikokonstellation der beiden Substanzen weiter angenähert hat (PTU 8,3 % vs. Carbimazol 9,6 %).

Generell wird in der Schwangerschaft ein Schilddrüsenhormonexzess nur bis zur subklinischen Hyperthyreose behandelt, um beim Kind keine Hypothyreose zu riskieren.

Postpartal wird Carbimazol/Thiamazol in deutlich höheren Konzentrationen in der Muttermilch wiedergefunden als PTU, sodass mit nicht zu hohen Dosen auch in der Stillzeit mit Propylthiouracil behandelt werden kann.

Fazit

- Schwere Nebenwirkungen der Thionamide sind selten (Leber-, Blutbildungsschäden…) und wahrscheinlich dosisabhängig
- Die Prophylaxe beginnt vor der Behandlung der hyperthyreoten Patienten, sollte aber den Beginn der Therapie nicht verzögern
- Aufklärung
  - Nebenwirkungen (maßvoll) besprechen
  - Beipackzettel?
  - Schwangerschaft?
  - Achten auf Symptome einer Agranulozytose
- Labor
  - (Differential)blutbild
  - Leberwerte

Konflikte

Der Autor hat keinerlei Interessenskonflikte bezüglich der hier besprochenen Themen und therapeutisch eingesetzten Präparate.

Literatur

[1] web.archive.org/web/20140424192348/http://www.unileipzig.de/~biophys/fach2/schilddr.pdf vom 24.04.2014, aufgerufen am 07.03.2020

[2] Wilson et al. Clin Exp Endocrinol 1988; 73:312-315

[3] Carella et al. Thyroid 2006; 16(3):295-302

[4] Humar et al. J Pharmacol Exp Ther 2008; 324(3):1037-1044

[5] Ross et al. Thyroid 2016; 26(10):1343-1421

[6] Kahaly et al. Eur Thyroid J 2018; (7):167-186

[7] Fukata et al. Thyroid 1999:9-29

[8] Hirotoshi et al. JCEM 2013; 98(12):4776-4783

[9] https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-carbimazol_thiamazol.html vom 06.02.2019, aufgerufen am 07.03.2020

[10] Kikuchi et al. Clin J Gastroenterol 2019; 12(3):239-242

[11] Meng-Ting et al. Br J Clin Pharmacol 2014; 78(3):619-629

[12] Aggarwal et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2016 Dec; 85(6):949-953

[13] Zimmermann et al. J Gyn Endocrinol 2012; 22(1):6-12 (Review)

[14] Anderson et al. JCEM 2016; 101(4):1606-1614

[15] Andersen SL et al. JCEM 2019; PMID 31408173

5.4

Morbus Basedow und Radioiodtherapie

M. C. Kreißl, S. Schenke

Einleitung

Die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Iod ist immer noch die mit Abstand in Deutschland am häufigsten durchgeführte Radionuklidtherapie. Zum Einsatz kommen hier winzige Mengen des radioaktiven Iodisotops Iod-131. Die Wirkung der Behandlung wird hierbei über die Betastrahlung vermittelt, die im Gewebe nur eine mittlere Reichweite von 0,44 Millimeter hat. Die ebenfalls auftretende Gammastrahlung, die auch aus dem Körper austritt, kann genutzt werden, um die Verteilung des radioaktiven Iods bildgebend darzustellen und führt zu einer im Verhältnis geringen Exposition anderer Körperabschnitte beziehungsweise der Umwelt.

Die Radioiodtherapie ist eine seit Jahrzehnten fest etablierte Behandlungsmethode; erstmals Einsatz fand radioaktives Iod bereits im Jahr 1941 in den USA, in Deutschland kommt es seit 1949 zur Anwendung. Pro Jahr werden in Deutschland laut dem statistischen Bundesamt circa 35 000 Anwendungen von Radioiod bei durch Knoten bedingter Überfunktion („heiße Knoten“), dem Morbus Basedow, der Schilddrüsenvergrößerung und bei Schilddrüsenkrebs durchgeführt. In Deutschland kommen, vor allem bedingt durch Iodmangel, heiße Knoten und Schilddrüsenvergrößerungen deutlich häufiger vor als der Morbus Basedow, welcher vor allem in Nordamerika und Asien überwiegt.

Grundsätzliche Aspekte der Behandlung des Morbus Basedow

Gemäß der geltenden Leitlinien wird der Morbus Basedow zunächst über längere Zeit thyreostatisch behandelt [1], wobei es stets die individuelle Situation der Patientin bzw. des Patienten zu berücksichtigen gilt. Die Erfolgsaussichten sind bei hohem TSH-Rezeptor-Autoantikörpertiter oder Nikotinkonsum deutlich geringer. Eine eindeutige endokrine Orbitopathie (EO) oder schwer zu kontrollierende ausgeprägte Hyperthyreose sprechen gegen eine Langzeit-Thyreostase. Sollte die Thyreostase nicht vertragen werden oder trotz einer längeren Therapiedauer von 12–18 Monaten eine thyreostasepflichtige Hyperthyreose persistieren, ist eine definitive Therapieänderung angezeigt. Gleiches gilt für ein Rezidiv nach initial erfolgreicher Therapie.

Zur Wahl steht neben der bereits erwähnten Radioiodtherapie auch die Thyreoidektomie. Die Entscheidung, welche der Therapieoptionen angewandt wird, wird von vielen Faktoren beeinflusst, so zum Beispiel dem Volumen der Schilddrüse, dem Vorhandensein von Knoten, Alter und Begleiterkrankungen des Patienten, einer Voroperation der Schilddrüse, bekannte EO, Behandlungsdruck und einiges mehr. Die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode sollten mit der Patientin bzw. dem Patienten besprochen werden.

Praktische Durchführung der Radioiodtherapie

Im Gegensatz zu vielen Ländern – insbesondere auch zu den USA – ist die Radioiodtherapie in Deutschland eine individualisierte Behandlung. Vor jeder Therapie erfolgt eine ambulante Radioiodspeichermessung mit einer kleinen Menge radioaktiven Iods; anhand dieser wird unter Berücksichtigung der zu erreichenden Strahlendosis die individuell zu verabreichende Aktivitätsmenge festgelegt, um den gewünschten Therapieeffekt zu erreichen [2]. Hierbei ist die Höhe der maximalen Speicherung und die Verweildauer des Radioiods in der Schilddrüse, die unter Berücksichtigung des Volumens für jeden Patienten die Berechnung der erforderlichen Radioiodmenge erlaubt, von ausschlaggebender Bedeutung. Das Risiko einer Über- oder Unterdosierung kann so minimiert werden. Ziel beim Morbus Basedow ist die Inaktivierung des fehlregulierten Organs. Je nach Krankheitskonstellation dauert der stationäre Aufenthalt unterschiedlich lange, meist zwischen zwei und zehn Tagen, wobei viele Patienten üblicherweise bereits nach drei bis fünf Tagen wieder entlassen werden können.

Wirkung der Behandlung

Die Behandlung führt in 90 bis 100 Prozent zum Ziel, welches beim Morbus Basedow primär in einer Beseitigung der Überfunktion und einer Inaktivierung des Organs im Sinne einer substitutionspflichtigen Hypothyreose besteht. Die Volumenreduktion ist bei der Erkrankung meist sehr deutlich und erreicht 80 bis 90 Prozent. Der Therapieeffekt setzt direkt nach der Behandlung ein, die volle Wirkung ist meist jedoch erst nach zwei bis drei, mitunter sogar erst nach sechs Monaten zu erwarten. Bei Bedarf ist die Behandlung (meist mit einer niedrigeren Behandlungsaktivität) problemlos wiederholbar. Durch die Behandlung wird aufgrund der Antigenfreisetzung der Autoimmunprozess zunächst verstärkt, aus diesem Grunde kommt es meist zu einem initialen Anstieg des TSH-Rezeptor-Autoantikörpertiters, dem sich ein langsamer Abfall anschließt. Bei der Schilddrüsenoperation ist dies nicht zu beobachten [3].

Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit der Therapie ist als exzellent zu bezeichnen, der weitaus größte Anteil der Patienten spürt nichts davon [4]. Als störend empfinden die Patienten gelegentlich die fehlende Möglichkeit, die Therapiestation zu verlassen oder Besuch zu empfangen. Ein kurzzeitiges leichtes Anschwellen der Schilddrüse, das häufig asymptomatisch ist sowie Schmerzen im Bereich der Schilddrüse auf Grund der Strahlenthyreoiditis werden selten berichtet.

Bei großen Knotenstrumen jedoch kann die plötzliche Schwellung der Schilddrüse Symptome wie Dyspnoe hervorrufen. Eine akute Entzündung der Speicheldrüsen, die ebenfalls Radioiod aufnehmen, ist bei der Behandlung von benignen Schilddrüsenerkrankungen sehr selten. Persistierende Störungen der Speicheldrüsenfunktion und eine daraus resultierende Xerostomie (Mundtrockenheit) werden typischerweise bei Behandlungen von malignen Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Gemäß der geltenden Empfehlungen sollte eine Radioiodtherapie bei mäßiger bis schwerer aktiver EO nicht erfolgen [1, 2].

Im Weiteren verhindert die Gabe von Kortison eine Auslösung oder Verschlechterung einer vorbestehenden EO, wie sich auch in einer größeren Metaanalyse zeigte [5]. Die Dosierung der prophylaktischen Steroidmedikation sollte sich zum einen nach dem Schweregrad der EO richten und zum anderen, ob weitere Risikofaktoren für eine Verschlechterung vorliegen, wie beispielweise Rauchen und hohe Antikörperwerte. EUGOGO (European Group on Graves Orbitopathy) 2016 emp-

fiehlt als Startdosis 0,3–0,5 mg Prednison/kg Körpergewicht bei hohem Progressionsrisiko oder neu auftretender EO; niedrigere Dosen (0,2–0,3 mg Prednison/kg Körpergewicht) sind bei milderen Formen möglich bzw. ohne aktive EO und fehlenden Risikofaktoren kann auf eine prophylaktische Steroidtherapie gänzlich verzichtet werden [2,6].

Das Ausschleichen der Steroidtherapie erfolgt über einen Zeitraum von 4–6 Wochen. Bei einer deutlichen aktiven Orbitopathie ist die Operation indiziert. Nach der Radioiodtherapie sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen unter anderem der Schilddrüsenwerte im Blut erfolgen, um einerseits den Therapieerfolg zu kontrollieren und andererseits die Ausbildung der zu erwartenden Unterfunktion zu erkennen, welche dann mit Schilddrüsenhormon in Tablettenform ausgeglichen wird.

Das „Strahlenrisiko“

Obwohl radioaktive Strahlung zur Anwendung kommt, konnte bislang trotz Analyse zehntausender Patienten eine eindeutig krebsauslösende Wirkung der Radioiodtherapie nicht dokumentiert werden [7]. Dies bestätigt auch eine Studie an über 4000 Patienten [8], welche operierte Patienten mit jenen verglich, die eine Radioiodtherapie erhalten hatten.

In den USA und auch in Großbritannien wurde nach Einführung der Radioiodtherapie (von 1946 bis 1964) schon relativ früh eine große Studie aufgelegt, die knapp 36 000 Patienten umfasste und das Krebsrisiko nach der Behandlung monitorieren sollte (Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study [TTFUS]). Eine erste Auswertung wurde 1968 publiziert [9]. Hier konnten Saenger und Kollegen zwar ein erhöhtes Leukämierisiko nach Radioiodtherapie dokumentieren, jedoch war dies nicht der Radioiodgabe zuzuschreiben, da man die Beobachtung auch bei den mit Operation behandelten Patienten machte.

Nach weiteren 30 Jahren Nachbeobachtungszeit konnten Ron et al. in demselben Kollektiv keine erhöhte Krebssterblichkeit nach Radioiod nachweisen [10]; die „standardized mortality ratio (SMR)“ (standardisierte Sterblichkeitswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung; Normalwert: 1) lag für Radioiod bei 1,02 bzw. 1,04 und für die Operation bei 0,99. Auffällig war eine signifikant um 30 % gesteigerte Krebssterblichkeit bei den Patienten, die nur eine Thyreostase erhalten hatten (SMR: 1,31).

Im Widerspruch dazu konstatiert eine aktuelle Veröffentlichung aus 2019, wiederum am gleichen Kollektiv [11], ein erhöhtes Risiko für mit Radioiod behandelte Patienten, an Krebs zu versterben (u. a. Gesamtkrebsmortalität und auch Mammakarzinom). Die Studie vergleicht mit Radioiod behandelte Patienten mit jenen ohne Schilddrüsenerkrankung oder -behandlung. Es wurde auch ein Dosisbezug der Mortalität beobachtet. Im Gegensatz zu den Vorgängerstudien gab es keinen Vergleich zu Patientenkollektiven, die (rein) medikamentös oder operativ therapiert wurden. Dieses Vorgehen berücksichtigt allerdings nicht, dass bei Autoimmunerkrankungen (zu denen der Morbus Basedow zählt) und Schilddrüsenüberfunktion ein zwar geringes, aber signifikant erhöhtes Krebsrisiko beschrieben wurde [8, 12-15].

Im Übrigen ist die Behandlungsweise vor über 50 Jahren und in den USA zu dem aktuellen Vorgehen in Deutschland different, was die Übertragbarkeit der Daten limitieren dürfte. Die Autoren der Publikation sind daher selbst der Auffassung, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um eine valide Aussage zur Krebsauslösung treffen zu können. In einer Nachanalyse der TTFUS-Daten fand sich im letzten Jahr kein erhöhtes SMR für die Radioiodtherapie (1,01 bzw. 1,00), hingegen – konsistent zu der Voranalyse [10] – ein erhöhtes SMR von 1,28 für die alleinige medikamentöse Therapie. Nicht bei einer Risikoanalyse außer Acht gelassen werden sollten die Effekte der Behandlung im nicht-onkologischen Feld. Hier zeigte sich jüngst ein positiver Effekt der ablativ durchgeführten Radioiodtherapie auf die Gesamtmortalität und auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie [16].

Fazit

Zusammenfassend steht mit der Radioiodbehandlung eine gut etablierte und sichere Behandlungsoption beim Morbus Basedow zur Verfügung. Die akuten und subakuten Nebenwirkungen sind sehr gering. Trotz Anwendung ionisierender Strahlen ließ sich auch bei Betrachtung eines großen Kollektivs über einen langen Zeitraum im Vergleich zur dauerhaften medikamentösen Therapie keine erhöhte Krebssterblichkeit nachweisen. Der Grund für die beobachtete erhöhte Krebssterblichkeit unter bzw. nach Thyreostase bleibt unklar. Wie bei jeder medizinischen Behandlung sollten Vor- und Nachteile der prinzipiell verfügbaren Therapieoptionen Radioiodbehandlung, operative Therapie und dauerhafte Thyreostase individuell patientenbezogen abgewogen werden.

Literatur

[1] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves‘ Hyperthyroidism. European thyroid journal 2018; 7: 167-186. doi:10.1159/000490384

[2] Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M et al. [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. Nuklearmedizin 2016; 55: 213-220. doi:10.3413/Nukmed-0823-16-04

[3] Laurberg P, Andersen SL. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves‘ disease. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2016; 175: R219-230. doi:10.1530/EJE-16-0410

[4] Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. Endocr Rev 2012; 33: 920-980. doi:10.1210/er.2012-1030

[5] Li HX, Xiang N, Hu WK et al. Relation between therapy options for Graves‘ disease and the course of Graves‘ ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest 2016; 39: 1225-1233. doi:10.1007/s40618-016-0484-y

[6] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves‘ Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves‘ Orbitopathy. European thyroid journal 2016; 5: 9-26. doi:10.1159/000443828

[7] Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2002; 29 Suppl 2: S471-478. doi:10.1007/s00259-002-0910-6

[8] Ryodi E, Metso S, Jaatinen P et al. Cancer Incidence and Mortality in Patients Treated Either With RAI or Thyroidectomy for Hyperthyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2015; 100: 3710-3717. doi:10.1210/jc.2015-1874

[9] Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. JAMA 1968; 205: 855-862

[10] Ron E, Doody MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult

hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 1998; 280: 347-355. doi:10.1001/jama.280.4.347

[11] Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A et al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. JAMA Intern Med 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0981. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0981

[12] Szychta P, Szychta W, Gesing A et al. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis. Thyroid Res 2013; 6: 8. doi:10.1186/1756-6614-6-8

[13] Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L et al. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. Breast Cancer Res 2010; 12: R33. doi:10.1186/bcr2587

[14] Khan SR, Chaker L, Ruiter R et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2016; 101: 5030-5036. doi:10.1210/jc.2016-2104

[15] Chen YK, Lin CL, Chang YJ et al. Cancer risk in patients with Graves‘ disease: a nationwide cohort study. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association 2013; 23: 879-884. doi:10.1089/thy.2012.0568

[16] Okosieme OE, Taylor PN, Evans C et al. Primary therapy of Graves‘ disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. The lancet Diabetes & endocrinology 2019; 7: 278-287. doi:10.1016/S2213-8587(19)30059-2

5.5

Operative Therapie bei Morbus Basedow

T. J. Musholt, J. I.Staupitz

Hintergrund

Benigne Schilddrüsenerkrankungen, die eine chirurgische Therapie erfordern können, sind primär durch Lokalbeschwerden hervorgerufene symptomatische Knotenstrumen, follikuläre Schilddrüsenadenome und Hyperthyreosen, die durch die Medikation mit Thyreostatika nicht beherrschbar sind. Nach der Dokumentation des Statistischen Bundesamtes (BMI) war der Hauptteil der stationären Behandlungen, welche im Jahr 2016 aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion erforderlich wurden, der Hyperthyreose vom Typ Basedow zuzuordnen [1]. Die Diagnose des Morbus Basedow lag hierbei somit deutlich vor den multifokalen Autonomien, den autonomen Schilddrüsenadenomen oder anderen Ursachen einer Schilddrüsenüberfunktion, wie beispielsweise der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose (Abb. 1a). Mögliche Therapiestrategien zur Behandlung eines Morbus Basedow können konservativ (Verlaufskontrolle, Thyreostatika-Gabe) oder definitiv (Radioiodtherapie, Thyreoidektomie) sein. Dem Therapiespektrum entsprechend waren die ausführenden Fachabteilungen der stationären Therapien bei einer Hyperthyreose vom Typ Basedow im Jahr 2016 nach den Angaben des statistischen Bundesamts primär die Nuklearmedizin, die Allgemeine Chirurgie und die Innere Medizin (Abb. 1b).

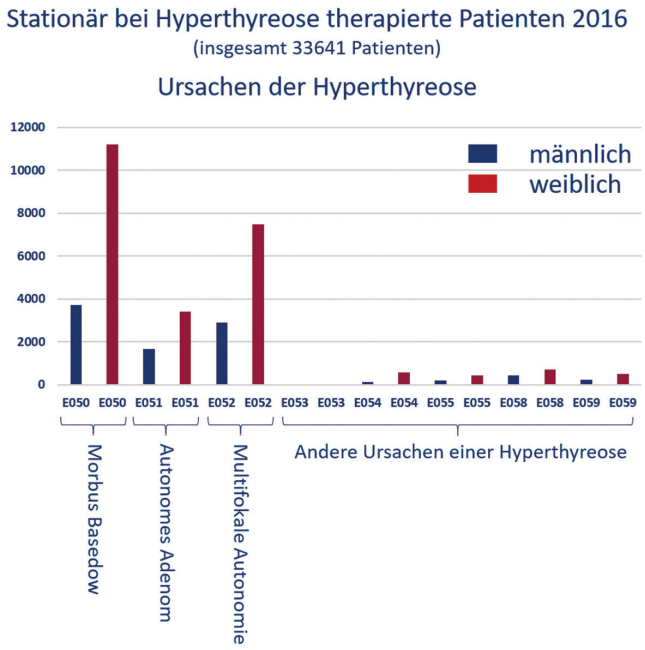


Abb. 1a

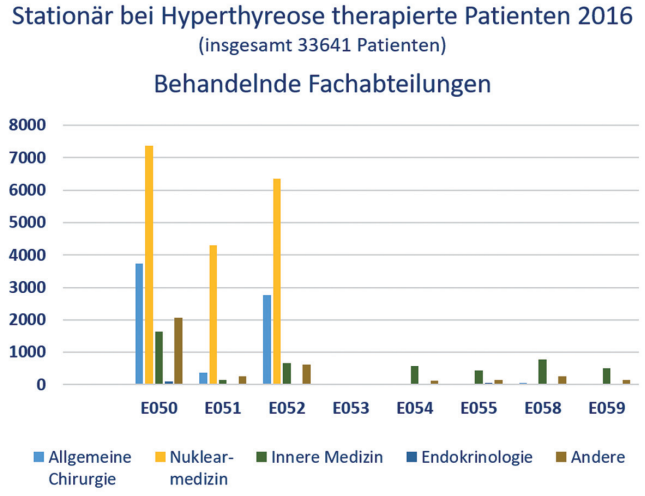


Abb. 1b

Abb. 1: Die im Jahr 2016 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes [1] für eine stationäre Therapie einer Hyperthyreose ursächlichen Diagnosen waren primär der Morbus Basedow (E050), gefolgt von der Diagnose der multifokalen Autonomie (E052) und des autonomen Adenoms (E051) (Abb. 1a). Bei der Hyperthyreose vom Typ Basedow (E050) waren die ausführenden Fachabteilungen für die stationäre Therapie primär die Nuklearmedizin, vor der Allgemeinen Chirurgie und der Inneren Medizin (Abb. 1b). Während die stationäre Therapie der fokalen Autonomie hauptsächlich durch die Nuklearmedizin erfolgte, wurde ein relativ gesehen höherer Anteil der multifokalen Autonomie chirurgisch versorgt (Abb. 1b).

Argumente für die definitive Therapie im Sinne einer Operation

Nach den Leitlinien der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) wird bei erfolgloser konservativer Therapie eines Morbus Basedow die definitive Versorgung angeraten [2]. Es sollte nach dem individuell vorliegenden Fall eine Schilddrüsenresektion gegenüber einer Radioiodtherapie abgewogen werden. Argumente, aufgrund derer eine operative Therapie favorisiert werden kann, sind unter anderem das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie mit hohen TRAK-Werten, Malignitätsverdacht, eine bestehende Schwangerschaft (bzw. ein bestehender Schwangerschaftswunsch innerhalb der nächsten 6 Monate), eine stark größenprogrediente Knotenstruma oder die Ablehnung der Radioiodtherapie durch den Patienten [2,3]. Bei Kindern und Jugendlichen ist zur definitiven Versorgung eines Morbus Basedow nach Leitlinien der CAEK die Operation die Therapie der Wahl [2], während die Leitlinien American Thyroid Association (ATA) ebenfalls die Möglichkeit einer Radioiodtherapie einräumen [3].

Operationsstrategie: nicht-totale versus totale Schilddrüsenresektion

Generell ist die operative Therapie bei Morbus Basedow im Vergleich zur Resektion der einfachen Knotenstruma mit einem erhöhten Anspruch an den Operateur verbunden. Gründe für die Komplexität operativer Eingriffe bei Morbus Basedow liegen in der entzündungsbedingten Hypervaskularisation (Abb. 2) und verstärk-

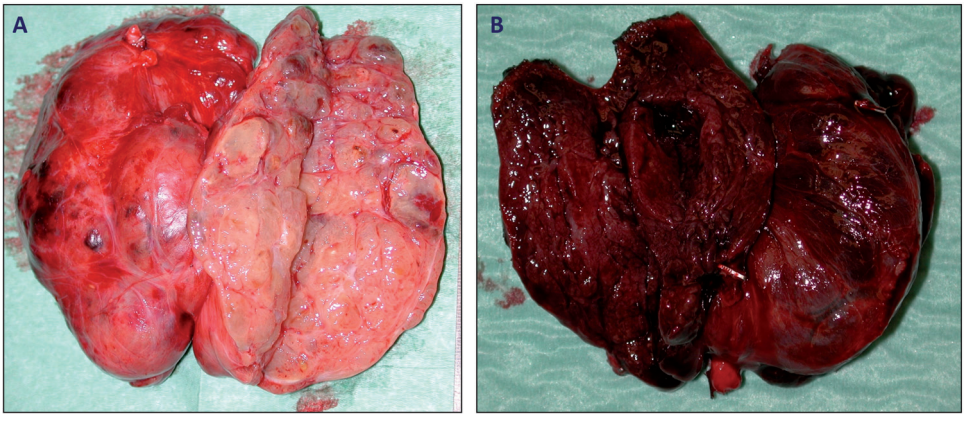


Abb. 2: Eine Schilddrüsenresektion bei Morbus Basedow ist im Vergleich zur Resektion der einfachen Knotenstruma (Abb. 2A) mit einem erhöhten Anspruch an den Operateur verbunden. Gründe für die erhöhte Komplexität operativer Eingriffe bei Morbus Basedow liegen in der entzündungsbedingten Hypervaskularisation (Abb. 2B) und verstärkten Adhäsion zervikaler Strukturen.

ten Adhäsion zervikaler Strukturen. Wie bei allen benignen Schilddrüsenerkrankungen erfordert das angewandte Resektionsausmaß bei der Diagnose des Morbus Basedow eine Abwägung zwischen dem potentiellen krankheitsbedingten und dem operativen Risiko [2]. Nach den aktuell geltenden Leitlinien der CAEK wird neben der Empfehlung zur Durchführung einer Thyreoidektomie (= totale Thyreoidektomie) alternativ die Möglichkeit einer nicht-totalen Thyreoidektomie (Restvolumen <1 ml) eingeräumt [2], während in der vorangehenden Version der Leitlinien von 2010 in jedem Fall eine Thyreoidektomie empfohlen worden war [4]. Das Risiko einer postoperativen N. laryngeus recurrens Parese und eines postoperativen Hypoparathyreoidismus kann bei der Thyreoidektomie aufgrund der Radikalität des Eingriffs mitunter höher liegen als bei sub- oder nicht-totalen Resektionen [5]. Jedoch kann nur durch die Thyreoidektomie das Auftreten einer Rezidivstruma ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist die vollständige Elimination des Antigens, d. h. der für die endokrine Orbitopathie verantwortlichen TRAK-Antikörper, durch eine Thyreoidektomie anzustreben, wenngleich ein Vorteil dieser Resektionsstrategie auf die Entwicklung bzw. den Verlauf der endokrinen Orbitopathie bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [5–7]. Entgegen der Erwartung, dass durch sub- oder fast-totale Schilddrüsenresektionen eine geringere postoperative Komplikationsrate im Vergleich zur totalen Thyreoidektomie erwartet werden kann, stehen die Ergebnisse der aktuellen randomisierten kontrollierten TONIG-Studie, die im Jahr 2019 publiziert wurde. Die multizentrisch in 18 spezialisierten endokrin-chirurgischen Kliniken in Deutschland durchgeführte Studie zeigte, dass die totale Thyreoidektomie im Vergleich zur nicht-totalen Thyreoidektomie kein höheres Risiko für das Auftreten eines transienten Hypoparathyreoidismus birgt (21 % vs 19 %, mithin kein signifikanter Unterschied) [8]. Interessanterweise war die Rate für Nachblutungen in der Gruppe der nicht-totalen Thyreoidektomien tendenziell höher als in der Gruppe der vollständig thyreoidektomierten Patienten (3 % vs 0 %, nicht signifikant). Zudem kam es in der Gruppe der nicht-totalen Thyreoidektomien signifikant häufiger zu einer akzidentellen Parathyreoidektomie 13 % vs 3 %, p=0,01). Eine N. laryngeus recurrens Parese war in beiden verglichenen Patientengruppen ähnlich selten (1 Parese im gesamten Kollektiv nach Thyreoidektomie).

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Komplikationsrate der Thyreoidektomie bei Morbus Basedow entscheidend durch das Eingriffsvolumen der operierenden Chirurgen beeinflusst wird, wobei sich ein höheres Eingriffsvolumen vorteilhaft auswirkte [9].

Fazit

- Radioiodtherapie und operative Therapie sollten im Patientengespräch als gleichwertige Optionen zur definitiven Versorgung eines Morbus Basedow angeboten werden.

- Die Entscheidung zur operativen Therapie kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, die individuell für den Patienten evaluiert werden sollten.

- Der chirurgische Regeleingriff zur Therapie des Morbus Basedow ist nach Empfehlung der CAEK die Thyreoidektomie (oder fast-totale Thyreoidektomie unter Belassung eines Restvolumens von < 1 ml).

- Bei vorhandener chirurgischer Expertise liegt die postoperative Komplikationsrate bei der radikaleren Thyreoidektomie nicht höher als bei der nicht-totalen Thyreoidektomie (TONIG-Studie)

Literatur

[1] DESTATIS. Available at: https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html Acessed 01.07.2019

[2] Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE et al. [Update of the S2k guidelines: Surgical treatment of benign thyroid diseases]. Chirurg 2018;89:699-709

[3] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-421

[4] Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. Langenbecks Arch Surg 2011;396:639-49

[5] Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Coppola A, Castagnoli A, Perigli G et al. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. Surgery 2014;155:529-40

[6] Li HX, Xiang N, Hu WK, Jiao XL. Relation between therapy options for Graves'

disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest 2016;39:1225-33

[7] Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up. Br J Surg 2012;99:515-22

[8] Maurer E, Maschuw K, Reuss A, Zieren HU, Zielke A, Goretzki P et al. Total Versus Near-total Thyroidectomy in Graves' Disease: Results of the Randomized Controlled Multicenter TONIG-trial. Ann Surg 2019;270:755-61

[9] Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. Surgery 2013;154:1346-52; discussion 52-3

Session 6

Knoten und Autoimmunerkrankungen

6.1

Karzinomrisiko bei Struma nodosa mit Autoimmunthyreoiditis

M. Dietlein

Das statistische Risiko für Malignität in einem Schilddrüsenknoten oder in einer Knotenstruma steigt in der Kombination mit einer Autoimmunthyreoiditis. So beschreibt eine Metaanalyse aus 27 Studien mit insgesamt 76.281 Patienten eine Risikosteigerung um den Faktor (Odds Ratio=Quotenverhältnis = Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale) 1,27 in 6 Studien zur Feinnadelpunktion bzw. um den Faktor 2,34 in 18 Studien zur Thyreoidektomie bzw. um den Faktor 2,37 in 3 Studien zur gezielten Feinnadelpunktion, gefolgt von einer Thyreoidektomie [4]. Eine solche Risikoabschätzung enthält zwangsläufig einen Selektionsbias, da die Patienten über die Sonomorphologie eines Knotens selektiv zur Feinnadelpunktion und zur Thyreoidektomie ausgewählt wurden. Nachfolgend werden die in der Thyreologie üblichen diagnostischen Verfahren der Sonographie, der Feinnadelpunktion und der Labordiagnostik in ihrem Wert zur individuellen Risikostratifikation von Knoten bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis beschrieben.

Sonographie

Die individuelle Risikostratifikation von Schilddrüsenknoten bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis beruht auf den bekannten TIRADS-Kriterien (Thyroid Imaging Reporting and Data System). In einer monozentrischen Studie von Peng et al. [12] erwiesen sich die Knotenform „taller than wide“, die unscharfe Randkontur und intranodaler Mikrokalk als signifikante Vorhersagekriterien zwischen benignen (n = 36) und malignen (n = 49) Schilddrüsenknoten [12]. Alle Knoten waren feinnadelzytologisch untersucht worden. Die histologisch benignen

Knoten rekrutierten sich überwiegend aus den zytologischen Klassifikationen 2 (n = 24) und 3 (n = 9) nach Bethesda, wohingegen histologisch maligne Knoten mit den zytologischen Klassifikationen 4 (n = 3), 5 (n = 7) oder 6 (n = 38) nach Bethesda gewertet worden waren. Die zytologische Klassifikation 3 (zweifelhaft) führte letztlich nur gelegentlich (1 von 10 Patienten) zur histologischen Diagnose eines Malignoms.

Die Verteilung von Mikroverkalkungen bedarf bei Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis der besonderen Analyse [9]. In der Kombination mit Schilddrüsenknoten ist der ausschließlich intranodale Mikrokalk gegen eine gemischt intra- und extranodale Verteilung des Mikrokalks abzugrenzen. Letzteres erwies sich als sonographisches Kriterium für Malignität [9]. Sind sonographisch keine Knoten abzugrenzen, können gruppierte Mikroverkalkungen < 2 cm („clustered microcalcifications“) von verstreuten Mikroverkalkungen > 2 cm („scattered microcalcifications“) unterschieden werden [13]. In der monozentrischen Studie von Whittle et al. [13] verbarg sich hinter der gruppierten Mikroverkalkung bei 9/11 Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Malignomsuspekt sind auch Mikroverkalkungen in einem Lymphknoten. Bei Kindern und Jugendlichen ist verstreuter Mikrokalk in Kombination mit Noduli und einer Autoimmunthyreoiditis verdächtig auf die diffus sklerosierende Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, so beobachtet von Won et al. [14] bei 5/7 Jugendlichen mit histologischer Sicherung.

Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion von Schilddrüsenknoten führt bei begleitender Autoimmunthyreoiditis häufiger zu der Klassifikation 3 nach Bethesda (Zytologie mit einer Wertung als zweifelhaft), während die Feinnadelpunktion der Knotenstruma ohne Autoimmunität überwiegend mit der Klassifikation 2 nach Bethesda (Wertung benigne) interpretiert wird [1]. Dies schmälert den positiven prädiktiven Wert der Klassifikation 3 nach Bethesda (z. B. AUS, Atypie unbestimmter Signifikanz; FLUS, follikuläre Läsion unbestimmter Signifikanz) bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Thyreoiditis [8].

Labor

Bei Patienten mit Schilddrüsenknoten und Autoimmunthyreoiditis leiten sich aus der Labordiagnostik folgende statistische Analysen ab: Bei erhöhten anti-TPO An-

tikörpern steigt die Odds Ratio für ein papilläres Schilddrüsenkarzinom auf 1,5–2,1 [15,16], adjustiert auf einen Schilddrüsenknoten lag die Odds Ratio bei 1,6 [16]. Bei erhöhten anti-Thyreoglobulin-Antikörpern betrug die Odds Ratio 1,5–2,0. Eine statistisch höhere Wahrscheinlichkeit für ein papilläres Schilddrüsenkarzinom wurde auch bei einem TSH im oberen Referenzbereich beobachtet [5,6]. Bei Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom fand sich bei stark erhöhten anti-TPO-Antikörper-Spiegeln > 1.300 U/l gehäuft die Multifokalität des papillären Schilddrüsenkarzinoms: In der retrospektiven Kohortenstudie von Dong et al. [2] hatten 196 Patienten ein multifokales papilläres Schilddrüsenkarzinom und nur 2 Patienten ein unifokales papilläres Schildddrüsenkarzinom, wenn der anti-TPO Antikörper exzessiv erhöht war. Wird histologisch nach Hemithyreoidektomie ein kleines papilläres Schilddrüsenkarzinom gesichert, stützt eine solche Laborkonstellation die Indikation zur Komplettierung der Thyreoidektomie [2].

TNM-Staging

Papilläre Schilddrüsenkarzinome zeigen in Kombination mit einer Autoimmunthyreoiditis statistisch folgende Unterschiede im Vergleich zu papillären Schilddrüsenkarzinomen ohne Autoimmunität:

- Eine Multifokalität der papillären Schilddrüsenkarzinome ist bei Autoimmunität häufiger. In einer Metaanalyse aus 17 Studien lag die Odds Ratio bei 1,20 (95 % CI 0,95–1,53) [7]. Die Multifokalität des papillären Schilddrüsenkarzinoms ist mit der Höhe des anti-TPO-Antikörpers assoziiert [17,2]. Treten kleine papilläre Schilddrüsenkarzinome multifokal auf, findet sich in der Kombination mit einer Hashimoto-Thyreoiditis seltener eine Lymphknotenmetastasierung im Vergleich zu multifokalen papillären Schilddrüsenkarzinomen ohne Autoimmunität. So sank in einer Kohortenstudie aus China die Odds Ratio auf 0,227 (95 % CI 0,126–0,406) [17].

- Eine extrathyreoidale Infiltration ist seltener [5,7], Odds Ratio 0,75 (95% CI 0,62–0,89) in einer Metaanalyse aus 17 Studien [7].

- Eine Fernmetastasierung tritt seltener auf [7,5,15]. Die Odds Ratio, ermittelt aus 5 Studien, sank auf 0,47 (95 % CI 0,30–0,76) [7].

- Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung zeigte divergierende Verschiebungen und war erniedrigt in der Metaanalyse von 35 Studien aus Asien mit einer Odds Ratio von 0,81 (95 % CI 0,71–0,93), ebenfalls erniedrigt

in 11 Studien aus Amerika mit einer Odds Ratio von 0,68 (95 % CI 0,50–0,93), aber trendmäßig erhöht in 11 Studien aus Europa mit einer Odds Ratio von 1,10 (95% CI 0,59–2,06) [7].

- Die Rezidivrate ist niedriger, Odds Ratio 0,39 (95% CO 0,25–0,57) in der Metaanalyse aus 5 Studien [7].

Die Kombination aus Hashimoto-Thyreoiditis und papillärem Schilddrüsenkarzinom geht mit einer günstigeren Prognose (rezidivfreies Überleben) einher im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom ohne Autoimmunität [3]. In der Metaanalyse von Moon et al. [7] lag in 12 Querschnittsstudien die Risikoreduktion bei 0,45 (95 % CI 0,31–0,65) und in 8 Longitudinalstudien bei 0,54 (95 % CI 0,41–0,71). In Abgrenzung zum papillären Schilddrüsenkarzinom fand sich bei Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis keine erhöhte Prävalenz für ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom [1].

Morbus Basedow und papilläres Schilddrüsenkarzinom

Im Gegensatz zur Hashimoto-Thyreoiditis existieren nur spärliche und inkonsistente Daten zur Prävalenz eines papillären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit Schilddrüsenknoten und Morbus Basedow. Der Bias entsteht durch die retrospektive Auswertung von operativ behandelten Kohorten ohne durchgängige Angaben zur Sonomorphologie der Knoten oder zur Feinnadelpunktion. So errechnete die Metaanalyse von Papanastasiou et al. [10] unter den operierten Patienten bereits ohne Knoten die Prävalenz eines papillären Schilddrüsenkarzinoms von 5,0 %, gesteigert auf 20,7 % unter den operierten Patienten mit Schilddrüsenknoten.

In einer prospektiven Datenerhebung aus zwei Zentren in den USA und in Griechenland wurde die Inzidenz eines papillären Mikrokarzinoms bei chronisch-lymphatischer Thyreoiditis mit 23,2 % (n = 143/617 Patienten), bei multifokaler Schilddrüsenautonomie mit 13,3 % (n = 389/2933) und bei M. Basedow mit 10,3 % (n = 37/359) errechnet [11]. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass die Hashimoto Thyreoiditis die Karzinogenese begünstige, während der M. Basedow eine protektive Rolle haben könne.

Zusammenfassung

Die individuelle Risikobewertung von Schilddrüsenknoten bei Hashimoto-Thyreoiditis beruht auf den bekannten TIRADS-Kriterien. Sonomorphologisch suspekt sind zudem der Mikrokalk neben einem Schilddrüsenknoten, gruppierter Mikrokalk ohne Knoten und bei Jugendlichen der verstreute Mikrokalk mit der Differentialdiagnose der diffus sklerosierenden Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Wird eine Feinnadelpunktion durchgeführt, muss mit einer höheren Rate an zweifelhaften Zytologien der Kategorie 3 nach Bethesda gerechnet werden, der positive prädiktive Wert sinkt in der Bethesda-Kategorie 3. Unabhängig hiervon folgen die diagnostischen Maßnahmen bei Schilddrüsenknoten mit begleitender Hashimoto-Thyreoiditis dem Algorithmus bei Patienten mit Schilddrüsenknoten ohne Hashimoto-Thyreoiditis.

Die Prognose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms ist in der Kombination mit einer Hashimoto-Thyreoiditis TNM-adjustiert zumindest identisch oder günstiger. Trotz häufigerer Multifokalität sind die extrathyreoidale Infiltration und die Fernmetastasierung seltener. Die Behandlungskonzepte eines papillären Schilddrüsenkarzinoms werden durch eine begleitende Hashimoto-Thyreoiditis nicht verändert.

Literatur

[1] Boi F, Pani F, Calò PG et al. High prevalence of papillary thyroid carcinoma in nodular Hashimoto's thyroiditis at the first diagnosis and during the follow-up. J Endocrinol Invest 2018; 41:395-402

[2] Dong S, Xia Q, Wu YJ. High TPOAb levels (>1300 IU/mL) indicate multifocal PTC in Hashimoto's thyroiditis patients and support total thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 153:20-26

[3] Kim EY, Kim WG, Kim WB et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71:581-586

[4] Lai X, Xia Y, Zhang B et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. Oncotarget 2017; 8(37):62414-62424

[5] Lee IS, Hsieh AT, Lee TW et al. The association of thyrotropin and autoimmune thyroid disease in developing papillary thyroid cancer. Int J Endocrinol 2017; 2017:5940367

[6] Lun Y, Wu X, Xia Q et al. Hashimoto‘s thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 148:396-402

[7] Moon S, Chung HS, Yu JM et al. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. Endocrinol Metab (Seoul) 2018; 33:473-484

[8] Mulder MB, Khazeni KC, Sussman MS et al. Chronic lymphocytic thyroiditis may lower accuracy of AUS/FLUS cytopathology in surgical patients. J Surg Res 2020; 245:244-248

[9] Ning C, Ji Q, Fang S et al. Distribution patterns of microcalcifications in suspected thyroid carcinoma: a classification method helpful for diagnosis. Eur Radiol 2018; 28:2612- 2619.

[10] Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis D et al. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves‘ disease: a systemic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 91:571-577

[11] Paparodis RD, Karvounis E, Bantouna D et al. Incidentally discovered papillary thyroid microcarcinomas are more frequently found in patients with chronic lymphocytic thyroiditis than in multinodular goiter or Graves‘ disease. Thyroid 2020; doi: 10.1089/thy.2019.0347

[12] Peng Q, Niu C, Zhang M et al. Sonographic characteristics of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto’s thyroiditis: conventional ultrasound, acoustic radation force impulse imaging and contrast-enhanced ultrasound. Ultrasound Med Biol 2019; 45:471-480

[13] Whittle C, Garcia M, Horvath E et al. Thyroid microcalcifications in the absence of identifiable nodules and their association with thyroid cancer. J Ultrasound Med 2019; 38:97-102

[14] Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto’s thyroiditis. Br J Radiol 2018; 91(1087):20180014

[15] Wu X, Lun Y, Jiang H et al. Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer. Endocrine 2014; 46:554-560

[16] Xiao Y, Zhou Q, Xu Y et al. Positive thyroid antibodies and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Mol Clin Oncol 2019; 11:234-242

[17] Zhu F, Shen YB, Li FQ et al. The effects of Hashimoto thyroiditis on lymph node metastases in unifocal and multifocal papillary thyroid carcinoma: a retrospective Chinese cohort study. Medicine (Baltimore) 2016; 95(6):e2674

6.2

Autoimmunthyreopathie Typ Basedow – eine besondere Herausforderung

K. Lorenz

Die Angaben zur Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in Assoziation mit einer Autoimmunthyreopathie (AIT) Typ Basedow und Morbus Basedow (MB) – im Weiteren vereinfacht als MB zusammengefasst – weisen ein beträchtliches Spektrum von 0,15–17 % auf [1,2]. Die Chirurgie des MB ist durch die erkrankungsspezifische Hypervaskularisation und Blutungsneigung, entzündliche Adhärenzen, Vulnerabilität und begleitende Lymphadenopathie im zentralen Kompartment per se anspruchsvoll, denn diese Faktoren erschweren die Identifikation und Schonung von Nebenschilddrüsen und Rekurrensnerven bei der gebotenen vollständigen Thyreoidektomie. Ein begleitendes Schilddrüsenkarzinom wird dabei selten erwartet. Die aktuellen Registerdaten, StudDoQ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), spiegeln diesen Anspruch wider. Annähernd 65 % der Patienten mit MB werden in Zentren mit >300 Schilddrüseneingriffen im Jahr operiert und in 92,1 % erfolgte eine Thyreoidektomie. Die postoperative Stimmlippenfunktion war bei 925 Patienten mit 1766 nerves at risk in 93,4 % normal intakt, aber die frühpostoperative Substitution von Kalzium war in 28,4 % erforderlich [3].

Koinzidenz Autoimmunthyreopathie Typ Basedow und Schilddrüsenkarzinom

In einer Metaanalyse wurde das Vorhandensein von Schilddrüsenknoten bei MB positiv mit der Prävalenz von SDCA assoziiert. In 7 Beobachtungsstudien und bei insgesamt 2.582 Patienten mit MB wurde in 11,5 % ein Schilddrüsenkarzinom (SDCA) diagnostiziert. Begleitende Schilddrüsenknoten beim MB erwiesen sich als Risikofaktor für SDCA mit einer odds ratio (OR) von 5,3 (95 % CI 2,4–11,6),

wenn mindestens ein Knoten vorlag, dabei ergab der Vergleich solitärer vs. multipler Knoten kein gesteigertes SDCA-Risiko (OR 1,4; 95 % CI 0,9–2,3) [4]. In einer multizentrischen Untersuchung zeigten Patienten mit MB und SDCA im Vergleich zu SDCA ohne begleitenden MB signifikant seltener palpable Schilddrüsenknoten (41,1 % vs. 72,5 %; p <0,0001) und eine präoperative Feinnadelpunktion (51,8 % vs. 89,1 %; p <0,0001), dagegen aber signifikant häufiger multifokale SDCA (27,5 % vs. 7,5 %; p <0,0001). Persistenz (24,4 %) und Rezidive (11,5 %) waren bei MB und SDCA häufiger als bei benignem MB und auch die Tumorgröße >1 cm war häufiger [5]. You et al. untersuchten 66 Patienten mit MB und papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC), die operiert wurden, das mittlere Alter betrug 46 Jahre. Präoperativ wiesen 64 % szintigraphisch kalte Knoten und 53 % sonographisch malignitätssuspekte Kriterien auf. Insgesamt zeigten 55 % Patienten ein SDCA (33/66), davon waren 20 % (20/66) inzidentell und 14 % (9/66) wiesen aggressive Subtypen auf [6].

Ergebnisse operativer Behandlung Morbus Basedow mit begleitendem Schilddrüsenkarzinom

Die Rezidivrate des MB und das Gesamtüberleben zwischen benignem MB und SDCA unterschieden sich in dieser Untersuchung nicht. Die Lymphknotenmetastasenrate bei Patienten mit MB und PTC unterschied sich nach einer Untersuchung von Xie et al. nicht signifikant [7]. Dagegen zeigten Menon et al. in einer Langzeituntersuchung mit einem follow-up von 77,32 Monaten für Patienten mit MB und PTC gegenüber euthyreoten PTC-Patienten höhere Raten für Mortalität, Fernmetastasierung und Lokalrezidive [8]. In einer Analyse von Lee et al. waren PTC-Patienten mit MB signifikant älter (48 vs. 36 Jahre) und hatten eine höhere Rate an Mikro-PTC (55,6 %) im Vergleich zu benignem MB. Auffällig war eine hohe Rate synchroner extrathyreoidaler Malignome (11,1 %) in dieser Kohorte. Mit steigendem TSH nahm die PTC-Rate zu [9]. Jia et al. wiesen in einer Metaanalyse kein erhöhtes Risiko inzidenteller SDCA für operierte Patienten mit Hyperthyreose nach [2]. Medas et al. wiesen eine hohe Inzidenz lokaler Infiltration und Rezidive bei MB und SDCA nach (5,7 % vs. 2,5 %; p <0,17) und zeigten im Vergleich zu euthyreoten Patienten für die mit MB signifikant bzw. höhere Raten für den transienten (28,1 % vs. 13,2 %; p <0.01) und permanenten (4,5 % vs. 3,7 %; p=0.93) postoperativen Hypoparathyreoidismus [10].

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Datenlage aufgrund der geringen Fallzahlen dürftig, dabei erscheint die Assoziation von MB und Schilddrüsenadenomen (Marine-Lenhart Syndrom) mit einer höheren SDCA-Prävalenz verbunden zu sein (7 % vs. 3 %) [11]. Aggressivere Subtypen waren bei der Gruppe mit MB (2/12; 17 % vs. 2/39;

2 % tall cell variant) häufiger, dagegen war die Rate der Mikro-PTC höher ($p < 0.01$); die jungen Patienten waren älter ($p < 0.01$) und zeigten seltener eine Lymphangioinvasion (25 % vs. 60 %). Hinsichtlich extrathyreoidalem Tumorwachstum, Lymphknotenmetastasierung und pulmonaler oder anderer Fernmetastasen zeigte sich kein Unterschied. Nach 2 Jahren ergab sich kein Unterschied in Erkrankungsremission und -rezidiv [12].

Die Koinzidenz von MB mit einem medullären SDCA (MTC) ist sehr selten. Sapalidis et al. identifizierten anhand einer Literaruranalyse lediglich 15 Fälle in der Zeit von 1980–2019, die nur in 5 Fällen Tumor > 2 cm aufwiesen [13].

In einer Analyse der StudDoQ-Registerdaten (Tab. 1) zeigte sich aktuell für fast 7 % (n=2.549) die Diagnose MB im operierten Patientengut mit deutlichem Überwiegen des Frauenanteils (81 % vs. 17 %). Dabei betrug der SDCA-Anteil 4,9 % (n=127). Davon waren 90 im T1a- und 23 im T1b-Stadium und 63 % zeigten ein N1-Stadium. Die frühpostoperativen Komplikationsraten (Tab. 2) für Eingriffe bei MB mit SDCA wiesen etwas häufiger Rekurrensdysfunktionen auf (normale Laryngoskopie MB 87,64 % vs. MB+SDCA 85,83 %, dagegen war die Kalziumsubstitution geringer (MB 27,21 vs. 23,62 MB+SDCA).

Fazit für die Praxis

Die chirurgische Herausforderung bei der Koinzidenz von MB und SDCA liegen

- in der präoperativen Vermutung und Diagnose
- in der intraoperativen Einschätzung und (Anpassung) der adäquaten Strategie
- im chirurgisch technischen Anspruch
- die Datenlage zu per se höherer Aggressivität, schlechteren Tumorstadien und ungünstigerem Verlauf ist widersprüchlich,
- Metaanalysen weisen auf geringen – jedoch keinen relevanten Unterschied

→ insgesamt ergeben sich für den spezialisierten endokrinen Chirurgen neben den erwartbaren keine besonderen Herausforderungen in der Chirurgie des MB mit überwiegend multifokalen Mikrokarzinomen als postoperativem Zufallsbefund. Liegt die Kombination mit einem größeren SDCA vor, die die synchrone zervikozentrale Lymphknotendissektion erforderlich macht, können sich die präparatorischen Herausforderungen deutlich steigern, weshalb die Operation beim MB berechtigterweise in die Hände spezialisierter endokriner Chirurgen gelegt werden sollte.

Tab. 1 Tumorstadien koinzidenteller Schilddrüsenkarzinome mit AIT Typ Basedow* AIT Typ Basedow n=2.549; Schilddrüsenkarzinom n=127 (5 %)

	unifokal	multifokal	N	L	V
T1	1	1	N0 53	L0 119	V0 120
T1a	90	3	N1 2		
T1b	23	0	N1a 4	L1 3	V1 1
T2	4	1	N1b 2		
T3	2	1	trifft nicht zu/Primärtumor bereits entfernt 3	5	6
T4a	0	0	Nx 63		
T4b	0	0			

*StudDoQ Register der DGAV

Tab. 2 Frühpostoperative* Komplikationen

MB n = 2422 MB+CA = 127	Andere (%)	CA	MB	MB + CA
KOP (onkologisch)	0.18	19.24	0	2.38
Blutung	0.59	0.99	0.62	0
normale Laryngoskopie	87.46	83.34	87.64	85.83
Hypo* oral/parenteral	13.25/0.88	23.57/2.35	27.21/2.35	23.62/3.15

*frühpostoperativ: bei Krankenhausentlassung
KOP: Komplettierungsoperation

Literatur

[1] Mekraksakit P, Rattanawong P, Karnachanasorn R, Kanitsoraphan C, Leelaviwat N, Poonsombudlert K, Kewcharoen J, Dejhansathit S, Samoa R. Prognosis of differentiated thyroid carcinoma in aptients with Graves‘ disease: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract 2019; 25:1323-1337

[2] Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JSW, Ren K, Jiang Y, Sun X, Tian H, Li S. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves‘ disease: a systamtic revie and meta-analysis of cohort studies. Cancer Managem Res 2018; 10:1201-1207

[3] Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, Zielke A, Weber T, Buhr HJ, Klinger C, Lorenz K, The StuDoQ/Thyroid Study Group. Current practice of surgery for benign goitre – an analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. J Clin Med 2019; 8; 8:477

[4] Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, Kesisoglou I. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. Clin Endocrinol 2019; 91:571-577

[5] Premoli P, Tanda ML, Piantanida E, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, Rosetti S, Cusini C, Boi F, Bulla J, Rodia R, Mariotti S, Capelli V, Rotondi M, Magri F, Chiovato L, Rocchi R, Campopiano MC, Elisei R, Vitti P, Barbato F, Pilli T, Castagna MG, Pacini F, Bartalena L. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves’ disease: results of a large, retrospective, multicenter study. J Endocrinol Invest 2020; 43:109-116

[6] You E, Mascarella MA, Al Jassim A, Forest VI, Hier MP, Tamilia M, Pusztaszeri M, Payne RJ. Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated Graves’ disease patients: a retrospective matched cohort study. Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 48:40

[7] Xie Y, Liu YW, Wang MY, Wang WZ, Liu HF, Li XY, Gao WS. Risk factors of lymphnode metastsis in patients with thyroid papillary thyroid carcinoma associated with Graves‘ disease. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2016; 38:554-558

[8] Menon R, Nair CG, Babu M, Jacob P, Krishna GP. The outcome of papillary thyroid cancer associated with Graves’ disease: a case control study. J Thyroid Res 2018; 8

[9] Lee IS, Hsieh AT, Lee TW, Lee TI, Chien YM. Int J Endocrinol. The association of thyrotropin and autoimmune thyroid disease in developing papillary thyroid cancer. Int J Endocrinol 2017; 29

[10] Medas F, Erdas E, Canu GL, Longheu A, Pisano G, Tuveri M, Calò PG. Does hyperthyroidism worsen prognosis of thyroid carcinoma? A retrospective analysis on 2820 consecutive thyroidectomies. J Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 47:6

[11] Sharma A. Marine-Lenhart syndrome in two adolescents, including one with thyroid cancer: a case series and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2017; 30:1237-1243

[12] MacFarland SP, Bauer AJ, Adzick NS, Surrey LF, Noyes J, Kazahaya K, Mostoufi-Moab S. Disease burden and outcome in children and young adults with concurrent Graves' disease and differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:2918-2925

[13] Sapalidis K, Papanastasiou A, Michalopoulos N, Mantalovas S, Giannakidis D, Koimtzis GD, lorou M, Poulios C, Mantha N, Kesisoglou II. A rare coexistence of medullary thyroid cancer with Graves' disease: a case report and systematic review of the literature. Am J Case Rep. 2019; 20:1398-1401

6.3

Maternal Thyroid Hormone is Required for Parvalbumin Neurone Development in the Anterior Hypothalamic Area

L. Harder

Schilddrüsenhormone (SDH) sind unverzichtbar für die Gehirnentwicklung. Eine Störung der SDH-Signalweiterleitung führt daher besonders in frühen Stadien der embryonalen Entwicklung zu schwerwiegenden Folgen. Verdeutlicht wird dies an dem Beispiel dauerhafter mentaler Retardierung bei Patienten mit unbehandelter kongenitaler Hypothyreose. Diese Patienten sind aus verschiedensten Gründen nicht in der Lage, eigenständig ausreichende Mengen an SDH zu produzieren und leiden daher postnatal an einem SDH-Mangel.

Ähnliches ist bei der mütterlichen Hypothyreose bei den Nachkommen zu beobachten, ein Krankheitsbild, bei dem die mütterliche Produktion von SDH eingeschränkt ist. Dadurch wird bereits das ungeborene Kind einer SDH-Unterversorgung ausgesetzt, vor allem bedeutsam in frühen Entwicklungsabschnitten, in denen die fetale Schilddrüse selbst noch nicht weit genug entwickelt ist, um eigenständig SDH zu produzieren. Daher steht auch die mütterliche Hypothyreose mit neuronalen Fehlfunktionen bei den Nachkommen in Zusammenhang [2].

Im Gehirn wirken SDH hauptsächlich durch den SDH-Rezeptor alpha 1 (TRa1 = **T**hyroid Hormone **R**eceptor alpha1). Mäuse, die heterozygot eine dominant-negative Mutation im *TRa1* tragen, zeigen daher ausgeprägte neuroanatomische Auffälligkeiten wie z. B. eine gestörte Entwicklung der Parvalbumin-positiven Neurone [3]. Trotzdem ist der exakte Einfluss von SDH-Signalen auf die Entwicklung von Parvalbumin-positiven Neuronen bisher nur oberflächlich verstanden worden.

In der mit dem „von Basedow-Preis“ 2018 ausgezeichneten Arbeit wurde die Entwicklung von Parvalbumin-positiven Neuronen in verschiedenen Mausmodellen

analysiert [1]. Parvalbumin-positive Neurone sind erstmals an Tag 8 nach der Geburt im vorderen Hypothalamus nachweisbar und sie erreichen ihre volle Populationsgröße am Tag 13 nach der Geburt. Bezüglich der Sensitivität für SDH-Signale zeigen unsere Daten, dass Parvalbumin-positive Neurone die Wirkung von SDH für ihre Entwicklung brauchen, sobald sie in ihre postmitotische Entwicklungsphase eintreten. Diese beginnt an Tag 12 der Embryonalentwicklung. Bemerkenswerterweise sind Parvalbumin-positive Neurone im vorderen Hypothalamus, anders als solche im Kortex, nach der Geburt nicht mehr von SDH abhängig. Unter Berücksichtigung der Rolle von Parvalbumin-positiven Neuronen im vorderen Hypothalamus für die zentrale Kontrolle von kardiovaskulären Funktionen, unterstreichen die Daten den Zusammenhang zwischen mütterlicher SDH-Defizienz und Hypertonie bei den Nachkommen, der bereits in Populationsstudien gezeigt wurde [4]. Außerdem wurde mit den Parvalbumin-positiven Neuronen im vorderen Hypothalamus zum ersten Mal ein konkretes neuroanatomisches Ziel der mütterlichen Hypothyreose identifiziert.

Literatur

[1] Harder L, Dudazy-Gralla S, Muller-Fielitz H, Leffler JH, Vennstrom B, Heuer H, Mittag J. Maternal Thyroid Hormone is Required for Parvalbumin Neuron Development in the Anterior Hypothalamic Area. J Neuroendocrinol. 2018; 30(3):e12573

[2] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(1):35-43

[3] Tinnikov A, Nordström K, Thoren P, Kindblom JM, Malin S, Rozell B, Adams M, Rajanayagam O, Pettersson S, Ohlsson C, Chatterjee K, Vennström B. Retardation of post-natal development caused by a negatively acting thyroid hormone receptor alpha1. EMBO J. 2002; 21(19):5079-5087

[4] Rytter D, Andersen SL, Bech BH, Halldorsson TI, Henriksen TB, Laurberg P, Olsen SF. Maternal thyroid function in pregnancy may program offspring blood pressure, but not adiposity at 20 y of age. Pediatr Res. 2016; 80(1):7-13

Die Arbeit wurde mit dem *von Basedow-Preis 2018* ausgezeichnet

Session 7

Neues aus Studien und Forschung

7.1

Radioiodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom Aktueller Stand der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren

C. Spitzweg

Einleitung

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC) machen mehr als 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus [papilläres (PTC), follikuläres (FTC) und schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC)]. Patienten mit Fernmetastasen, die beim DTC die Haupttodesursache darstellen, weisen eine Mortalitätsrate von 65 %–75 % nach 5–10 Jahren auf [1,2]. Die Therapie der Fernmetastasen beim DTC stützt sich auf die TSH-suppressive Gabe von Levothyroxin, Ausschöpfung lokaler Therapiemöglichkeiten (wie Chirurgie, stereotaktische Radiatio, Thermoablation, Chemo- oder Radioembolisation), Bisphosphonate oder Denosumab bei ossären Metastasen sowie die Radioiodtherapie als die systemische Therapie erster Wahl, solange die Metastasen eine Radioiodspeicherung aufweisen [3]. Etwa zwei Drittel der DTC-Patienten mit Fernmetastasen entwickeln jedoch im Verlauf Radioiodrefraktäre Tumoren, wobei wir vier Hauptkategorien unterscheiden:

1) von Beginn an keine Radioiodspeicherung
2) initiale Radioiodspeicherung, die im Verlauf jedoch verloren geht
3) gleichzeitiges Auftreten von Radioiodspeichernden und nicht Radioiodspeichernden Metastasen mit Progress der Radioiod-negativen Metastasen
4) kein Therapieeffekt der Radioiodtherapie trotz Radioiodspeicherung.

In all diesen Kategorien muss von einem Radioiodrefraktären DTC ausgegangen werden, weitere Radioiodtherapien sind hier nicht mehr sinnvoll.

Auf dem Boden der zunehmenden Charakterisierung zentraler Signaltransduktionswege und molekularer Targets wurden in den letzten Jahren eine Reihe molekularer Therapien untersucht – mit zum Teil vielversprechenden Ergebnissen, womit eine neue Ära in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Radioiodrefraktären DTC begonnen hat. In Anlehnung an die internationalen Leitlinien der American [4] and British [5] Thyroid Association steht für die multimodale Therapie des DTC ein individualisiertes und risikoadaptiertes Vorgehen im Vordergrund, was auch für das fortgeschrittene Radioiodrefraktäre DTC gilt.

Reinduktion einer Radioiodaufnahme durch gezielt molekulare Therapie

Eine aberrante Aktivierung des MAPK-Signaltransduktionsweges – häufig durch Treibermutationen wie BRAFV600E beim PTC oder RAS-Mutationen beim FTC und PTC – konnte als Schlüssel-Target für den Verlust der Natrium-Iodid-Symporter (NIS)-vermittelten Radioiodspeicherung beim fortgeschrittenen Radioiodrefraktären DTC identifiziert werden [3]. In einer Pilotstudie mit dem MEK1/2 Inhibitor Selumetinib zeigten 12 von 20 Patienten eine signifikante Steigerung der Radioiodaufnahme in den Metastasen mit therapeutisch relevanter Radioiodspeicherung bei 8 Patienten, von denen 5 nach ^{131}I Therapie eine partielle Remission und 3 Patienten eine Tumorstabilisierung zeigten [6].

Zur Bestätigung dieser Proof-of-Principle-Studie läuft in den USA aktuell eine Multicenter-Studie. In einer Pilot-Studie von 10 Patienten mit Radioiodrefraktärem papillären Schilddrüsenkarzinom mit einer BRAFV600E Mutation konnte mittels Dabrafenib, einem BRAF-Inhibitor, der für die Therapie des metastasierten malignen Melanoms zugelassen ist, in 60 % der Patienten eine Reinduktion der Radioiodaufnahmefähigkeit erreicht werden, wobei 4 eine Stabilisierung des Tumorwachstums und 2 eine partielle Remission zeigten [7]. Kürzlich wurden auch Daten zur Redifferenzierung mit Vemurafenib, einem weiteren BRAF-Inhibitor –ebenfalls zugelassen für das metastasierte maligne Melanom – veröffentlicht, wobei sich bei 4 von insgesamt 12 untersuchten Patienten eine Reinduktion einer tumoralen Radioiodaufnahme zeigte [8]. Beide Substanzen stehen aufgrund ihres Zulassungsstatus für einen individuellen Heilversuch beim BRAF-positiven Radioiodrefraktären DTC zur Verfügung.

Aktuell werden zwei prospektive klinische Studien in Frankreich und in Deutschland (Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen und – in Planung – auch Klinikum rechts der Isar, TU München) bei metastasierten Radioiodrefraktären DTC-Patienten durchgeführt. Beide Studien verwenden dabei eine Kombi-

nationstherapie aus Dabrafenib und dem MEK1/2 Inhibitor Trametinib mit dem Ziel einer noch effektiveren Hemmung des MAPK-Signalweges. Vorteil dieser Therapien ist, dass die BRAF- und MEK-Inhibitoren nur eine begrenzte Zeit von 4–6 Wochen appliziert werden und dann mit der Radioiodtherapie eine zugelassene und bewährte sowie insgesamt nebenwirkungsarme Therapie ermöglichen. Angesichts des deutlich geringeren Nebenwirkungsprofils erscheint zur rechtzeitigen optimalen Ausschöpfung der therapeutischen Möglichkeiten durch Radioiod ein früherer Therapiebeginn sinnvoll. Allerdings fehlen hierzu Studiendaten, sodass diese Therapie optimalerweise unter Studienbedingungen durchgeführt werden sollte.

Zugelassene Medikamente zur antiproliferativen Therapie beim Radioiodrefraktären DTC

Sorafenib
Sorafenib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (molekulare Targets: VEGFR-1, -2, -3, PDGFR β, RAF, RET). Auf Grundlage einer randomisierten, Placebo-kontrollierten multizentrischen Phase-3 Studie (DECISION) bei Patienten mit Radioiodrefraktärem DTC erfolgte im Jahr 2014 die Zulassung von Sorafenib beim progredienten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Radioiodrefraktären DTC. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit der Verlängerung des Progressions-freien Überlebens (PFS) auf 10,8 Monate im Therapie-Arm vs. 5,8 Monate im Placebo-Arm, mit Tumorstabilisierung bei 42 % der Patienten und partielle Remission bei 12,2 %; Komplettremissionen gab es nicht. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich nicht mit der Einschränkung der statistischen Analyse durch das Cross-over Design [9].

Lenvatinib
Als weiterer oraler TKI mit einem etwas anderen molekularen Targetprofil (VEGFR-1, -2, -3, RET, PDGFR α, c-KIT, FGFR-1, -2, -3, -4) wurde Lenvatinib in einer internationalen, randomisierten, multizentrischen Phase-3 Studie (SELECT) untersucht. Im Gegensatz zur DECISION-Studie waren Vortherapien mit anderen TKI oder Chemotherapie zugelassen. Es zeigte sich eine PFS-Verlängerung um 14,7 Monate auf 18,3 Monate im Lenvatinib-Arm versus 3,6 Monate im Placebo-Arm, mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) in der Lenvatinib-Gruppe von beachtlichen 64,8 %, die auch vier Komplettremissionen einschloss. Eine Tumorstabilisierung wurde bei zusätzlichen 23 % der Patienten im Lenvatinib-Arm er-

reicht. Eine PFS-Verlängerung zeigte sich sowohl bei Therapie-naiven Patienten (PFS 16,7 Monate) als auch bei Patienten, die bereits mit einem TKI vortherapiert waren (PFS 15,1 Monate), womit die Effektivität für Lenvatinib auch in der Second-Line-Therapie belegt ist [10]. Eine signifikante Verlängerung des OS für die Gesamt-Studienpopulation wurde nicht beobachtet, konnte jedoch für die Subgruppe der älteren Patienten (> 65 Jahre) nachgewiesen werden [11]. Aufgrund dieser Daten erfolgte im Mai 2015 die Zulassung für Lenvatinib auch in Europa für die Behandlung des fortgeschrittenen Radioiodrefraktären DTC.

Aktuell laufen international mehrere Studien zur Kombinationstherapie von Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Immuntherapeutika, insbesondere die Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab scheint hierbei sehr vielversprechend. In einer Phase 2-Studie [ATLEP; Phase II Trial in Anaplastic Thyroid carcinoma (ATC) and poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) with Lenvatinib and Pembrolizumab] in Freiburg unter Leitung von Prof. Dr. Christine Dierks wird die Effektivität von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) sowie beim PDTC untersucht nach äußerst vielversprechenden Ergebnissen in einer ersten Serie von 8 Patienten [6 ATC, 2 PDTC (schlecht differenzierte Schilddrüsenkarzinome)]. Ein Patient zeigte einen Progress, während 5 Patienten eine partielle Remission, ein Patient eine Stabilisierung und ein weiterer Patient eine Komplettremission zeigte [12].

Weitere Substanzen für den individuellen Heilversuch

Bei Versagen der zugelassenen Substanzen Sorafenib und Lenvatinib stehen auf dem Boden vielversprechender Ergebnisse in Phase 2-Studien mit Cabozantinib [13], Pazopanib [14], Sunitinib [15,16] und Axitinib [17,18] weitere TKI zur off-lable-Anwendung im individuellen Heilversuch zur Verfügung (National Comprehensive Cancer Network Guidelines, Thyroid Carcinoma, 2019). Aufgrund seiner überzeugenden Effektivität in einer Phase 2-Studie im Zweit- oder Drittlinien-Setting bei allen histologischen DTC-Subtypen, einschließlich PDTC, wird Cabozantinib aktuell in einer internationalen Multicenter Phase 3-Studie (COSMIC) untersucht.

Selektive Inhibitoren

Inhibitoren des PI3K/Akt/mTOR Signalweges
Auch eine Aktivierung des PI3K/Akt Signalweges wird insbesondere bei fortgeschrittenen, häufig schlecht differenzieren DTC beobachtet. Daher wurden mTOR-Inhibitoren, wie Everolimus und Temsirolimus, in einer Reihe von Phase 2-Studien untersucht. In der aktuellsten Studie zu Everolimus wurden 50 Patienten eingeschlossen, davon 33 DTC, die einen Progress innerhalb von 6 Monaten aufweisen mussten. Dabei zeigte sich bei nur einem Patienten eine partielle Remission, aber eine Stabilisierung bei 82 % mit einem PFS von 12,9 Monaten, was angesichts der rasch progredienten Verläufe der eingeschlossenen Patienten beachtlich ist [19].

BRAF-/MEK-Inhibitoren
Aufgrund des häufigen Nachweises der BRAFV600E-Mutation bei Radioiodrefraktären PTC, wurde die Effektivität selektiver BRAF-Inhibitoren allein und – mit dem Ziel der Kompensation von Escape Mechanismen – in Kombination mit MEK-Inhibitoren auch bei fortgeschrittenen, Radioiodrefraktären PTC untersucht. In einer Phase 1-Studie zum BRAF Inhibitor Dabrafenib zeigte sich bei 14 eingeschlossenen Patienten mit BRAFV600E-positivem PTC bei 29 % eine partielle Remission, bei 43 % eine Stabilisierung; insgesamt zeigten 64 % eine Tumorvolumenabnahme von mindestens 10 %. Das PFS lag bei 11,3 Monaten [20]. In einer Phase 2-Studie wurden 53 Patienten mit progredienten BRAFV600E-positiven PTC randomisiert in 2 Therapiearme: BRAF Inhibitor Dabrafenib allein (Arm A; n=26) vs. Kombination Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (Arm B; n=27). Eine partielle Remission wurde im Arm A bei 10 Patienten und im Arm B bei 9 Patienten beobachtet mit einer objektiven Responserate von 50 % bzw. 54 % und einem PFS von 11,4 Monaten bzw. 15,1 Monaten ohne statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Therapiearmen [21].

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib wurde in einer weiteren Phase 2-Studie mit 2 Kohorten untersucht: Kohorte 1 waren Patienten ohne vorherige TKI Therapie (n=26), Kohorte 2 waren die Patienten, die schon mit einem TKI vortherapiert worden waren (n=25). Eine partielle Remission wurde in Kohorte 1 bei 38,4 % der Patienten beobachtet, und in Kohorte 2 bei 27,3 %, eine Stabilisierung bei 57,7 % bzw. 63,6 %. Auffallend war vor allem ein deutlich längeres PFS von 18,2 Monaten in Kohorte 1 vs. 8,9 Monaten in Kohorte 2 [22]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Vemurafenib bei BRAF-positiven PTC vor allem in der Erstlinientherapie eine sehr effektive Therapie darstellt.

NTRK-Inhibitoren
NTRK-Fusionen sind zwar selten, können aber in einer ganzen Reihe solider Tumoren nachgewiesen werden, einschließlich DTC, PDTC und ATC. Sie stellen in der Regel Treibermutationen dar und sind daher ideale Targets für die hierfür verfügbaren spezifischen Inhibitoren.

In einer gepoolten Analyse aus drei Phase 1/Phase 2-Studien zum NTRK-Inhibitor Larotrectinib [23] bei TRK Fusions-positiven Tumoren zeigte sich bei 4 der 5 eingeschlossenen Patienten mit DTC eine partielle Remission, bei einem Patienten sogar eine Komplettremission [24]. In einer Analyse, die 2019 auf dem europäischen Schilddrüsenkongress vorgestellt wurde, zeigte sich bei 26 eingeschlossenen Schilddrüsenkarzinompatienten (DTC, ATC) eine objektive Responserate von 79 %. Auf dem Boden der überzeugenden Daten aus der Gesamtkohorte erfolgte im November 2018 in den USA sowie im September 2019 in Europa die tumorunabhängige Zulassung von Larotrectinib für erwachsene und pädiatrische Patienten, deren Tumoren eine NTRK Genfusion aufweisen.

In einer aktuell auf dem Europäischen Onkologen-Kongress vorgestellten Studie mit 28 Patienten mit NTRK Fusions-positiven fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen (19 PTCs, 2 FTCs, 7 ATCs) zeigte sich eine objektive Responserate von 75 % mit 2 Komplettremissionen, 19 partiellen Remissionen, 3 stabilen Verläufen sowie eine Tumorprogression bei 3 Patienten. In der PTC-Subgruppe hatten 2 Patienten eine Komplettremission, 15 Patienten eine partielle Remission und 2 Patienten einen stabilen Verlauf. In der ATC-Subgruppe waren es 2 partielle Remissionen, 1 stabiler Verlauf sowie 3 Tumorprogressionen (Präsentation auf dem Jahreskongress der European Society of Medical Oncology 2020).

Mit Entrectinib wurde im Juli 2020 ein weiterer NTRK Inhibitor Tumor-unabhängig zugelassen.

Selektive RET Inhibitoren
Während RET Mutationen sehr häufig in metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen werden können, weist nur ein kleiner Teil der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, v. a. PTCs, RET Fusionen auf, die dann aber attraktive Targets für eine Therapie mit selektiven RET-Inhibitoren darstellen. In der Phase 1/2-Studie mit dem selektiven RET-Inhibitor Pralsetinib (ARROW) zeigte sich bei RET Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen eine objektive Responserate von 91 % mit einer partiellen Remission bei 91 % und stabilem Verlauf bei 9 % der Patienten [25]. In der Phase 1/2-Studie mit dem selektiven RET-Inhibitor

Selpercatinib zeigte sich bei 19 Patienten mit RET Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen eine objektive Responserate von 79 % mit kompletter Remission bei einem Patienten, partielle Remission bei 74 % der Patienten und stabilem Verlauf bei 21 % der Patienten [26]. Im Mai 2020 ist die Zulassung von Selpercatinib in den USA für die Therapie von Tumoren mit RET-Mutationen oder Fusionen zugelassen worden, seit kurzem gilt dies auch für Pralsetinib – eine europäische Zulassung wird für 2021 erwartet. Aktuell werden beide Substanzen in Phase 3-Studien untersucht.

Zusammenfassung

Die gezielte molekulare Therapie hat das Management von Patienten mit fortgeschrittenen, Radioiodrefraktären DTC/ATC signifikant verbessert, nicht nur durch die Zulassung mehrerer TKIs, sondern auch durch die Möglichkeit des sehr effektiven, gezielten Einsatzes von selektiven Inhibitoren auf dem Boden spezifischer Genalterationen, wie die BRAFV600E Mutation, RAS Mutationen, sowie NTRK und RET Genfusionen. Daher ist bei allen Schilddrüsenkarzinomen, bei denen eine systemische Therapie in Erwägung gezogen wird, eine molekulargenetische Analyse des Tumorgewebes dringend frühzeitig zu empfehlen, um unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten – einschließlich Alter, Komorbiditäten, Tumordynamik, Tumorcharakteristika, individueller Patientenwunsch – aus allen verfügbaren Therapieoptionen schöpfen zu können mit dem Ziel eines individualisierten Therapiekonzeptes.

Auch wenn die zugelassenen Substanzen aufgrund der vorliegenden Phase 3-Studiendaten priorisiert eingesetzt werden, kann im Einzelfall ein individueller Heilversuch mit selektiven Inhibitoren beispielsweise bei relativen/absoluten Kontraindikationen gegen VEGFR-gerichtete TKI (nicht kontrollierbarer Hypertonus, schlechte Myokardfunktion, große, nicht-heilende Wunden, Z.n. Kolitis, Divertikulitis, intestinale Perforation, Hämoptysen oder Antikoagulation, Tumorinvasion in Trachea, Ösophagus oder große Gefäße) vorgezogen werden. Insbesondere auch die Möglichkeit der Reinduktion einer Radioiodakkumulation beim Radioiodrefraktären DTC durch molekular gezielte Therapiekonzepte sollte frühzeitig und unter Berücksichtigung tumor- und strahlenbiologischer Aspekte möglichst in der Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden, was eine ausführliche Aufklärung mit kritischer Risiko-Nutzen-Abwägung zusammen mit dem Patienten erfordert, solange es hierfür keine Zulassung gibt. Dabei ist selbstverständlich immer die Möglichkeit eines Studieneinschlusses zu prüfen und zu bevorzugen.

Bei allem berechtigten Enthusiasmus über die großen Fortschritte in der systemischen Therapie der Radioiodrefraktären DTC muss dennoch auch berücksichtigt werden, dass Komplettremissionen bisher nur sehr selten in wenigen Einzelfällen beschrieben wurden und Daten zur Verlängerung des Gesamtüberlebens meist fehlen. Es bleibt zudem auch auf dem Boden der aktuellen Datenlage unklar, ob ein früherer Therapiebeginn die therapeutische Effektivität verbessert. Dies ist im Rahmen einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung gegenüber der hohen Lebensqualität der Patienten mit fortgeschrittenen Radioiodrefraktären DTC mit oft sehr langen stabilen Verläufen abzuwägen. Angesichts der nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofile insbesondere der Multityrosinkinase-Inhibitoren mit einem zwar geringen aber klinisch relevanten Mortalitätsrisiko, gilt daher auch heute in Anlehnung an die aktuellen internationalen Leitlinien [4,5] das Motto „Weniger ist Mehr“ mit dem Einsatz gezielter molekularbiologischer Therapien erst dann, wenn ein signifikanter Progress bei hoher Tumorlast vorliegt, lokale Therapiemaßnahmen nicht mehr sinnvoll sind und eine Watch & Wait-Strategie nicht mehr gerechtfertigt werden kann. Um eine optimale individuelle Therapieplanung unter Ausschöpfung aller möglichen Therapieoptionen, einschließlich Einschluss in kontrollierte klinische Studien, zu gewährleisten, sollten diese Patienten unbedingt von einem interdisziplinären Expertenteam an spezialisierten Zentren betreut werden.

Literatur

[1] Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2018; 25:R209-R223

[2] Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, de Vathaire F, Schlumberger M. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2892-2899

[3] Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JC. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:830-842

[4] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. American Thyroid Association Management

Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2016, 2015 Thyroid 26:1-133

[5] Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 81. 2014 Suppl 1:1-122

[6] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Dominguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013; 368:623-632

[7] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 2015;21:1028-1035

[8] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyian V, Grewal RK, Larson SM, Pentlow KS, Haque S, Tuttle RM, Sabra MM, Fish S, Boucai L, Walters J, Ghossein RA, Seshan VE, Ni A, Li D, Knauf JA, Pfister DG, Fagin JA, Ho AL. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:1417-1428

[9] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014; 384:319-328

[10] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; 372:621-630

[11] Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. J Clin Oncol 2017; 35:2692-2699

[12] Dierks C, Miething C, Thomusch O, von Bubnoff N, Duyster J. Lenvatinib and pem-

brolizumab as save and effective combination treatment in 8 patients with metastasized anaplastic thyroid cancer (ATC) and poorly differentiated thyroid cancer. Annals of Oncology 2018; 29 (Suppl_8):viii645-viii648

[13] Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, Wirth LJ, Menefee ME, Liu SV, Shah K, Wright J, Shah MH. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2017; 35:3315-3321

[14] Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, Smallridge RC, Molina JR, Maples WJ, Karlin NJ, Traynor AM, Kumar P, Goh BC, Lim WT, Bossou AR, Isham CR, Webster KP, Kukla AK, Bieber C, Burton JK, Harris P, Erlichman C. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:3179-3184

[15] Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, Wong S, Wade J, Ivy P, Villaflor VM, Seiwert TY, Nichols K, Vokes EE. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. J Clin Oncol 2008; 26:Suppl. Abstract 6025

]16] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010; 16:5260-5268

[17] Cohen EEW, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim SJ, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB. Axitinib is an active traetment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol 2008; 26:4708-4713

[18] Locati LD, Licitra L, Agate L, Ou SH, Boucher A, Jarzab B, Qin S, Kane MA, Wirth LJ, Chen C, Kim S, Ingrosso A, Pithavala YK, Bycott P, Cohen EE. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. Cancer 2014; 120:2694-2703

[19] Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, Wirth LJ, Barletta JA, Calles A, Haddad RI, Kraft S, Cabanillas ME, Rabinowits G, O'Neill A, Limaye SA, Alexander EK, Moore FD, Jr., Misiwkeiwicz K, Thomas T, Nehs M, Marqusee E, Lee SL, Janne PA, Lorch JH. Genomic Correlates of Response to Everolimus in Aggressive Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Phase II Study. Clin Cancer Res 2018; 24:1546-1553

[20] Falchook GS, Millward M, Hong D, Naing A, Piha-Paul S, Waguespack SG, Cabanillas ME, Sherman SI, Ma B, Curtis M, Goodman V, Kurzrock R. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. Thyroid 2015; 25:71-77

[21] Shah MH, Wei L, Wirth LJ, Daniels GA, De Souza JA, Timmers CD, Sexton JL, Beshara M, Nichols D, Snyder N, Devine CE, Konda B, Busaidy NL. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib lus trametinib in BRAF-mutated paillary thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2017; 35: 6022

[22] Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, Sherman SI, Sherman EJ. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1272-1282

[23] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018; 378:731-739

[24] Brose MS, Albert CM, Waguespack SG, Cabanillas ME, Ma PC, Sohal DPS, Cox MC, Ku NC, Wirth LJ. Activity of larotrectinib in patients with advanced TRK fusion thyroid cancer. Thyroid Abstract 2018; 10

[25] Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, Mansfield AS, Alonso G, Taylor MH, Zhu VW, Lopez PG, Amatu A, Doebele RC, Cassier PA, Keam B, Schuler MH, Zhang H, Clifford C, Palmer M, Green J, Turner CD, Curigliano G. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. J Clin Oncol 2020; 38:abstr 109

[26] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, Worden F, Brose M, Patel J, Leboulleux S, Godbert Y, Barlesi F, Morris JC, Owonikoko TK, Tan DSW, Gautschi O, Weiss J, de la Fouchardiere C, Burkard ME, Laskin J, Taylor MH, Kroiss M, Medioni J, Goldman JW, Bauer TM, Levy B, Zhu VW, Lakhani N, Moreno V, Ebata K, Nguyen M, Heirich D, Zhu EY, Huang X, Yang L, Kherani J, Rothenberg SM, Drilon A, Subbiah V, Shah MH, Cabanillas ME. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 2020; 383:825-835

7.2

Neues zur Re-Differenzierung

J. Nagarajah

Die Radioiodtherapie stellt weiterhin die effektivste Therapie für Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom dar. Etwa 25 % mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom weisen jedoch Metastasen auf, die wenig oder kein Radioiod aufnehmen und daher nicht mehr auf eine Radioiodtherapie reagieren [5]. Experimentelle Ansätze zur Wiederherstellung der Radioiodavidität haben historisch zu enttäuschenden Ergebnissen geführt [7,2]. Kürzlich wurde die Inhibition der MAPK-Signalübertragung (**m**itogen-**a**ktivierte **P**rotein**k**inase) als wirksame Behandlungsoption für Patienten mit RAIR-TC (radioiodrefraktärer Schilddrüsenkrebs) in den Fokus gerückt, hauptsächlich aufgrund überzeugender präklinischer Ergebnisse [1,6].

Die Hemmung von MAPK (**M**itogen **A**ctivated **P**rotein **K**inase) stellt die NIS (**N**a **I**odid **S**upporter)-Expression bei RAIR-TC wieder her.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass die MAPK-Hemmung zur Wiederherstellung der NIS-Expression bei zuvor RAI (**RA**dio**I**od)-negativem Schilddrüsenkrebs führt. Die Hemmung der MAPK-Signalübertragung kann pharmakologisch durch Hemmung von **BRAF** selbst oder nachgeschalteten Proteinen erfolgen. Kürzlich haben Nagarajah et al. die Ergebnisse einer In-vivo-Studie in einem Mausmodell mit einem mutierten BRAFV600E-Schilddrüsenkrebs (TPO-Cre/LSL-Braf-V600E) veröffentlicht. Diese Mäuse wurden entweder mit dem MEK (**M**itogen **A**ctivated **P**rotein **K**inase)-Inhibitor AZD6244 oder CKI27 (CH5126766), einem neuen dualen Inhibitor für BRAF und MEK1, bis zu fünf Tage lang behandelt. Sie führten vor und nach der medikamentösen Behandlung eine ^{124}I-PET (**P**ositronen-**E**missions-**T**omographie)-basierte Läsionsdosimetrie durch, um die Änderung der

Iodaufnahme zu bewerten, gefolgt von einer ^{131}I-Behandlung mit 37 MBq. Alle Mäuse wurden nach der Radioiodbehandlung mit monatlich durchgeführtem Ultraschall 24 Wochen lang nachuntersucht, um die Änderung des Schilddrüsenvolumens zu messen, die als Ersatzparameter für das Ansprechen auf die Behandlung diente.

Die 124I-PET-Dosimetrie ergab eine höhere Dosis für die mit CKI27 behandelte Gruppe im Vergleich zur alleinigen MEK-Hemmung. Die mit CKI27 behandelte Gruppe zeigte die höchste Verringerung des Schilddrüsenvolumens, was eine höhere Wirksamkeit der Strahlungswirkung von Radioiod widerspiegelt. Quantitative PCR für verschiedene MAPK-Output- und Differenzierungsmarker ergaben eine effektivere Hemmung der MAPK-Signalübertragung (FOSL1 diente als Marker für den MAPK-Output), was zu einem höheren NIS- und TG-Expressionsniveau (Differenzierungsoutputs) für die mit CKI27 behandelte Gruppe führte. Immun-histochemische Daten bestätigten diese Ergebnisse mit einem niedrigeren pERK-Spiegel und einer höheren NIS-Expression für die CKI27-Behandlung im Vergleich zur AZD6244-Gruppe [6].

Klinische Studien

Bisher wurden zwei prospektive Studien veröffentlicht, in denen die Hemmung der MAPK-Signalübertragung untersucht wurde, um Patienten mit RAIR-TC zu re-differenzieren. Ho et al. schlossen 20 Patienten in eine prospektive Studie an RAI-refraktären Patienten ein [3]. Eine ^{124}I-PET-basierte Dosimetrie wurde vor und nach 4-wöchiger Behandlung mit Selumetinib (AZD6244), einem selektiven Inhibitor von MEK, durchgeführt. Wenn der zweite ^{124}I-PET-Scan vorhersagte, dass mit einer ^{131}I-Therapie eine Läsions-RAI-Dosis von > 20 Gy erreicht werden könnte, wurde ^{131}I verabreicht. Von den 20 auswertbaren Patienten hatten 12 (60 %) nach Selumetinib eine neue oder erhöhte ^{124}I-Aufnahme. Für 8 (40 %) Patienten ergab die ^{124}I-PET Dosimetrie, dass die Dosis der absorbierten Strahlung der Läsion > 20 Gy betragen würde; diese Patienten erhielten weiterhin Selumetinib und erhielten anschließend eine ^{131}I Therapie. Alle 5 Patienten mit NRAS (**N**euroblastoma **RA**t **S**arcoma)-Mutantentumoren, die in die Studie aufgenommen wurden, überschritten diese Dosimetrieschwelle und wurden mit ^{131}I behandelt. Nur 1 von 9 Patienten mit BRAF-Mutation, die an der Pilotstudie teilnahmen, erzielten eine ausreichende Iodaufnahme, um eine ^{131}I-Behandlung zu rechtfertigen. Diese Daten liefern den Proof of Concept, sodass die Hemmung des MAPK-Signalwegs eine effektive Re-Differenzierungsmaßnahme ist, jedoch bei Vorliegen einer BRAF-Mutation scheint dieser Ansatz nicht effektiv genug.

Rothenberg et al. nahmen 10 RAI-refraktäre BRAF-mutierte Patienten in ihre Studie auf [8]. Die Patienten wurden 25 Tage lang zweimal täglich mit einem selektiven BRAF-Inhibitor, Dabrafenib 150 mg oral, behandelt. Am Tag 23 wurden die Patienten nach Stimulation mit rhTSH einem diagnostischen ^{131}I-Ganzkörper-Scan unterzogen. Patienten mit positiven Scans erhielten weitere zwei Wochen Dabrafenib und am 37. Tag eine RAI-Behandlung mit 5,5 GBq nach Stimulation mit rhTSH. Sechs von 10 Patienten (60 %) zeigten unter Dabrafenib eine erhöhte Radioiodaufnahme und wurden mit 5,5 GBq ^{131}I behandelt. Sechs Monate nach der Behandlung mit RAI zeigten zwei Patienten einen partial response und vier hatten einen stable disease. Bemerkenswert ist, dass drei Patienten, die nach Dabrafenib keine neuen RAI-aviden Läsionen zeigten, ebenfalls einen stable disease zeigten.

Zusammengenommen zeigen beide Studien, dass die pharmakologische Hemmung von MAPK bei Patienten mit RAIR-TC eine neue therapeutische Option eröffnet. Das Design beider Studien muss jedoch kritisch analysiert werden, um die Behandlung für zukünftige Studien zu optimieren.

Nebenwirkungen

Selumetinib oder Dabrafenib zugeschriebene Toxizitäten waren in beiden Studien Grad 1/2 und stimmten mit unerwünschten Ereignissen überein, die in größeren Studien mit diesen Präparaten berichtet wurden. Obwohl die Therapie mit niedermolekularen Inhibitoren aufgrund der kurzen Behandlungsdauer für RAIR-Patienten mit Nebenwirkungen verbunden ist, sind schwerwiegende Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich.

Literatur

[1] Chakravarty D. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. Journal of Clinical Investigation. 2011; 121(12):4700-4711. http://doi.org/10.1172/JCI46382DS1

[2] Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP & Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. Journal of Endocrinological Investigation. 2004; 27:334-339

[3] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ et al. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. The New England Journal of Medicine. 2013; 368(7):623-632. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288

[4] Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MPM, Pereira AM, Morreau J et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. Clinical Endocrinology. 2006; 64(6):617-624 http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02515.x

[5] Mazzaferri EL & Kloos, RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86(4):1447-1463. http://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7407

[6] Nagarajah J, Le M, Knauf JA, Ferrandino G, Montero-Conde C, Pillarsetty N et al. Sustained ERK inhibition maximizes responses of Braf(V600E) thyroid cancers to radioiodine. Journal of Clinical Investigation. 2016; 126(11):4119-4124

[7] Rosenbaum-Krumme SJ, Freudenberg LS, Jentzen W, Bockisch A & Nagarajah J. Effects of rosiglitazone on radioiodine negative and progressive differentiated thyroid carcinoma as assessed by 124I PET/CT imaging. Clinical Nuclear Medicine. 2012; 37(3):e47-52. http://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182443ca6

[8] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH & Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib. Clinical Cancer Research. 2015;21(5):1028-1035 http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915

7.3

Stand der S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

A. Bockisch

Ziel jeder Leitlinie ist es, die Behandlung der Patienten zu standardisieren und damit in der Breite zu verbessern. Eine allgemeingültige fachunabhängige Leitlinie ist umso sinnvoller,

a) je weniger zentralisiert das Gesundheitswesen ist und
b) wenn die Behandlung der Patienten durch eine Vielzahl medizinischer Fächer erfolgt.

Die Empfehlungen der Leitlinie müssen sich an der Realität orientieren und im jeweiligen Gesundheitswesen praktikabel sein.

Die Motivation zur Erstellung einer deutschen Leitlinie der Klassifikation S3 in Kürze:

Wegen der hohen Prävalenz von Schilddrüsenknoten in Deutschland sind verschiedene Arztgruppen in die Betreuung der Patienten eingebunden, die teilweise eigene Leitlinien erstellt haben.

Die Diagnostik- und Therapie-Konzepte sind überwiegend empirisch gewachsen und es liegen keine prospektiven randomisierten Studien vor. Das heißt keineswegs, dass die Konzepte nicht erfolgreich wären. Eine umfassende fachunabhängige Neubewertung ist jedoch gerechtfertigt.

Sowohl in der Diagnostik – und dabei nicht zuletzt in der Pathologie – als auch in der Therapie sind in den letzten 10 bis 20 Jahren deutliche Fortschritte erzielt

worden, deren Auswirkungen auf die Behandlungskonzepte berücksichtigt werden müssen.

Internationale Leitlinien können aus verschiedenen Gründen nicht übertragen werden: Unterschiede im Gesundheitswesen, bei der Verfügbarkeit medizinischer Leistungen, in der Kostenstruktur, im Kosten- und Risikobewusstsein der Bevölkerung und nicht zuletzt natürlich von Prävalenzen und Lebensumständen inklusive Alimentation.

Um nur ein Beispiel zu nennen: Wegen der hohen Prävalenz von Schilddrüsenknoten und der allgemeinen Verfügbarkeit der Sonographie, die auch bei symptomlosen Menschen durchgeführt wird, werden häufig Knoten diagnostiziert. Durch die inzwischen hohe Qualität der Ultraschallgeräte werden immer kleinere Knoten entdeckt; damit ergibt sich rein statistisch auch eine zunehmende Anzahl suspekter kleiner Knoten. Die Regeln für deren Abklärung und gegebenenfalls Therapie sind nicht zwingend aus den Erfahrungen abzuleiten, die für größere Knoten vorliegen.

Unter dem Eindruck des erheblichen medizinischen Fortschritts, der Heterogenität der Ansichten über die Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms international – aber auch in Deutschland – hat die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin im Jahr 2017 die Unterstützung einer S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“ im Rahmen des gemeinsamen „Leitlinienprogramms Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe eingereicht.

Nach einigen Iterationsschritten wurde das Leitlinienprojekt im Jahr 2018 von der Stiftung Deutsche Krebshilfe bewilligt. Die Federführung dieser Leitlinie liegt bei den Fachgesellschaften für Nuklearmedizin (DGN), für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV, vertreten durch die CAEK) und für Endokrinologie (DGE). Die Leitlinie umfasst jetzt die Diagnostik bei V. a. Schilddrüsenmalignom und bei gesichertem Malignom – primär und im Rezidivfall – die Diagnostik und Therapie für jede Entität.

Wie schon die Beantragung einer S3-Leitlinie folgt auch deren Erstellung einem standardisierten Ablauf. Das formalisierte Vorgehen soll ein unter weitgehend standardisierten Bedingungen erarbeitetes Ergebnis garantieren, das unter ebenso standardisierten und transparent nachvollziehbaren Bedingungen (von Vertretern verschiedener Fachrichtungen/Interessengruppen) konsentiert wird.

In der Konsequenz sind bis zum Beginn der „eigentlichen“ Leitlinienarbeit umfängliche Vorarbeiten zu leisten:

- Identifizierung betroffener Fachgesellschaften und anderer Gruppierungen einschließlich Selbsthilfegruppen
- Benennung von Mandatsträgern und Überprüfung von Interessenskonflikten, Strukturierung der Leitlinienarbeit
- Definition der Fragestellungen und der Ziele
- Festlegung Evidenzgenerierung.

Nach entsprechenden Vorarbeiten wurden diese Punkte im Kick-off-Treffen am 22. November 2018 einvernehmlich festgelegt. Es wurden insgesamt 10 Arbeitsgruppen gebildet, die jeweils inhaltlich zusammenpassende Fragen bearbeiten. Insgesamt wird die Leitlinie 142 Fragen bzw. Fragenkomplexe beantworten. Zwischenzeitlich wurde für alle Arbeitsgruppen jeweils eine ausreichende Zahl von kompetenten Mitarbeitern gewonnen, ferner ist eine Schulung für die Evidenzgenerierung erfolgt. Alle Arbeitsgruppen sind derzeit aktiv bei der Bearbeitung der Fragen.

Der zurzeit aktuelle Stand: alle Arbeitsgruppen sind initiiert, geschult und bearbeiten systematisch die ihnen zugeordneten Fragen.

Ein erster Zwischenbericht wurde erstellt und dem Projektträger übergeben. Die Bewertung und damit die Entscheidung über die Fortsetzung der Finanzierung wird erwartet.

Eine präliminäre Version der Leitlinie erwarten wir in der ersten Jahreshälfte 2020 – (nur) unter günstigen Umständen die konsentierte, finale Version ebenfalls noch im Jahr 2020. Anschießend sind noch mehrere Monate für die Erstellung von Publikationen erforderlich.

Session 8

Probleme bei der Therapieeinstellung

8.1

Schilddrüsenhormonsubstitution – Einfluss von Zeitpunkt, Ernährung, Medikamenten und gastrointestinalen Resorptionsstörungen

S. Karger

Schilddrüsenhormonsubstitution – Einfluss von Zeitpunkt, Ernährung, Medikamenten und gastrointestinalen Resorptionsstörungen

Stefan Karger

European Thyroid Journal

Guidelines

Eur Thyroid J 2013;2:215–228
DOI: 10.1159/000356507

Received: September 26, 2013
Accepted: October 7, 2013
Published online: November 22, 2013

2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism

Simon H.S. Pearce[a,b] Georg Brabant[c] Leonidas H. Duntas[d] Fabio Monzani[e]
Robin P. Peeters[f] Salman Razvi[a,g] Jean-Louis Wemeau[h]

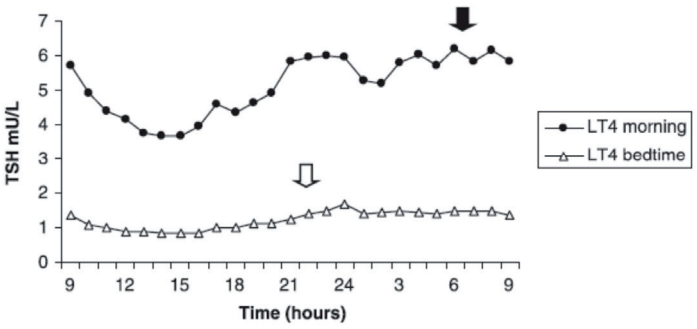
Recommendations

(19) L-Thyroxine should be taken on an empty stomach, either first thing in the morning, an hour before food, or at bedtime, 2 h or more after the last food. Medications causing interference with L-thyroxine absorption (calcium and iron salts, proton pump inhibitors, etc.) should be avoided, or taken 4 h or more after L-thyroxine ingestion. 2S

Zeitpunkt

Morgen-T4 vs. Bedtime-T4

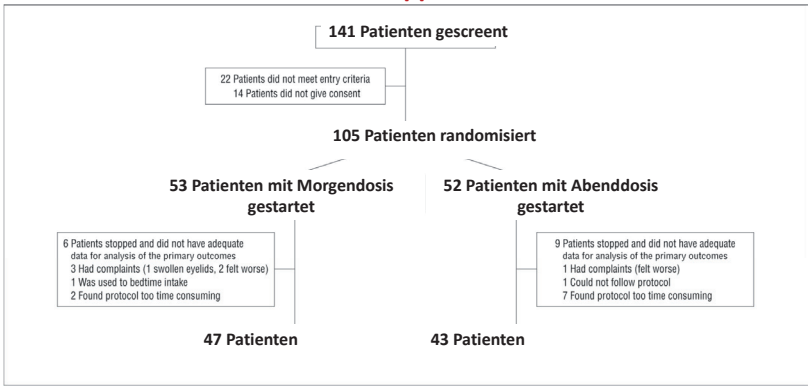
N=12 Frauen, TSH vor und 2 Monate nach Umsetzen von Morgen- auf Bedtime-T4



Bolk et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2007 Jan;66(1):43-8.

Zeitpunkt

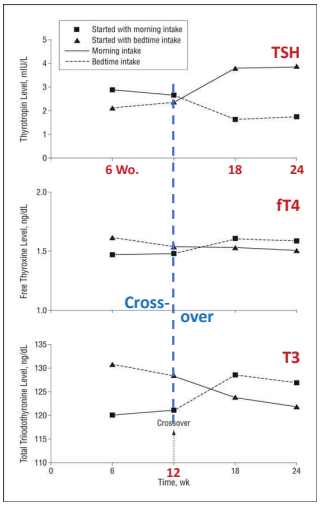
Morgendliche vs. abendliche Einnahme von Levothyroxin: Eine randomisierte Doppelblind Crossover Studie



Bolk N et al. Arch Intern Med. 2010;170(22):1996-2003.

Zeitpunkt

Werte für TSH, freies T4 und T3 nach 6 und 12 Wochen morgendlicher oder abendlicher Einnahme von Levothyroxin



Bolk N et al. Arch Intern Med. 2010;170(22):1996-03.

Zeitpunkt

morgendliches vs. abendliches L-Thyroxin bei Hypothyreose

	Gruppe 1 (morgendlich)			Gruppe 2 (abendlich)		
	basal	6 Wo	12 Wo	basal	6 Wo	12 Wo
fT3 pg/ml	**2,09** ± 1,03	2,91 ± 0,75	**3,48** ± 1,09	**2,15** ± 1,03	2,93 ± 1,01	**3,20** ± 0,54
fT4 ng/dl	**0,72** ± 0,59	1,31 ± 0,45	**1,5** ± 0,33	**0,74** ± 0,5	1,30 ± 0,49	**1,48** ± 0,31
TSH mIU/L	**82,79** ± 56,3	17,03 ± 18,3	**5,13** ± 9,36	**78,23** ± 43,15	12,64 ± 44,3	**3,27** ± 4,19

- Etwas geringere Dosis LT4 nötig in der Bedtime Gruppe (n.s.) (2 Std. nach Abendessen)
- Kein Unterschied in Quality of Life Scores!

Rajput R et al. J Thyroid Research 2011; 2011: 505239.

Zeitpunkt

Morning vs. bedtime levothyroxine administration: what is the ideal choice for children?

Methods: 163 children (f/m 125/38), age 8y – 18y, taking LT4 for at least 3 months
LT4 administration of all subjects was shifted to bedtime, follow up 3 months later

Results: **No difference** between the bedtime and morning regimens of LT4 for

- **thyroid hormone levels**
- **quality of life**
- **drug adherence**
- **symptoms of hypothyroidism**

Conclusions: **Consideration of patient's preference for timing of drug administration may increase their adherence to medication.**

Akin O J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31(11): 1249-1255

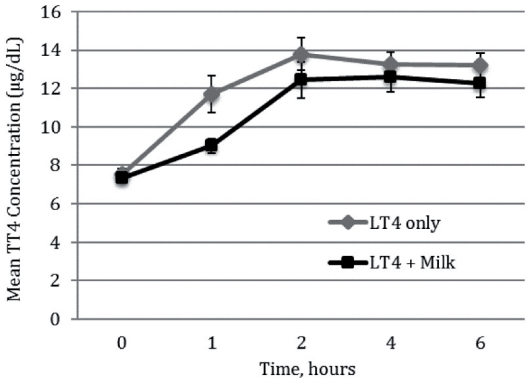
Zeitpunkt

FAZIT

Eine Einnahme von L-Thyroxin vor dem Schlafengehen scheint mit einer mindestens gleichwertigen, wenn nicht einer besseren Einstellung der SD-Hormon-Substitution einherzugehen.

Ernährung

L-Thyroxin-Resorption bei Zufuhr von Milch

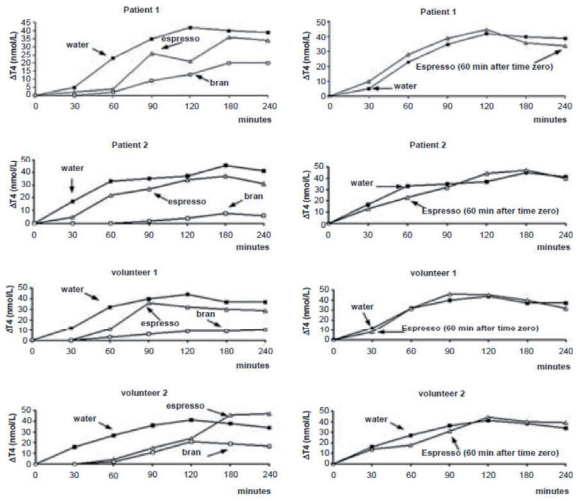


250ml Kuhmilch enthalten 300mg elementares Calcium!

Chon et al. Thyroid 2018; 28(4): 454-457

Ernährung

L-Thyroxin-Resorption bei Zufuhr von Kaffee



Benvenga S et al. Thyroid 2008; 18:293-301

Ernährung

L-Thyroxin-Resorption bei Zufuhr von Soja

Endocr Pract. 2001 May-Jun;7(3):193-4.
Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine.
Bell DS[1], Ovalle F.

[Fallbericht; n=1]

Verminderte LT4-Resorption bei gleichzeitiger Soja-haltiger Kost.

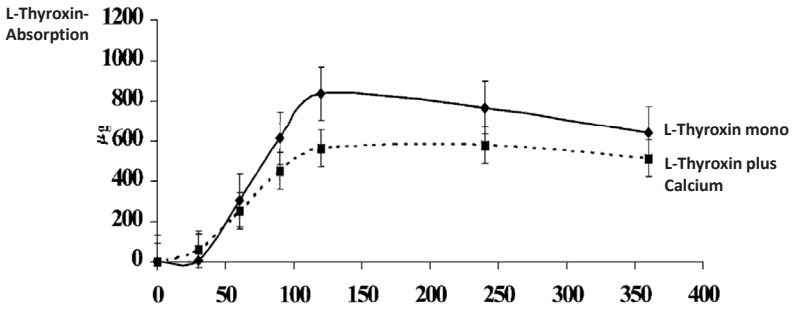
Drug Res (Stuttg). 2016 Mar;66(3):136-40.
Evaluation of Levothyroxine Bioavailability after Oral Administration of a Fixed Combination of Soy Isoflavones in Post-menopausal Female Volunteers.
Persiani S[1], Sala F[1], Manzotti C[1], Colovic M[1], Zangarini M[1], Donazzolo Y[2], Barbetta B[1], Vitalini C[1], Giacovelli G[1], Benvenuti C[3], Rovati LC[1].

[kleine Fallserie; n=12]

Kein Hinweis auf verminderte LT4-Resorption bei gleichzeitiger Soja-haltiger Kost.

Medikamente

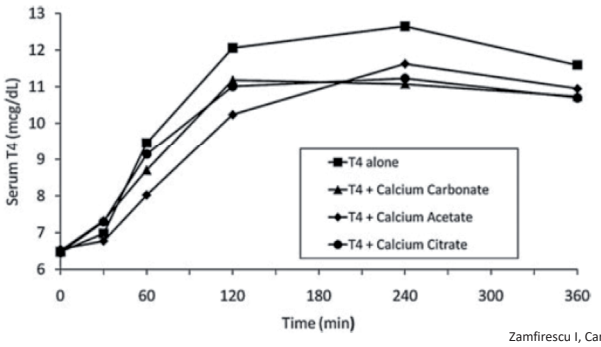
7 Probanden:
1000µg L-Thyroxin allein oder in Kombination mit 2 Gramm Calciumcarbonat



Singh N et al. Thyroid 2001; 11: 967-971

Medikamente

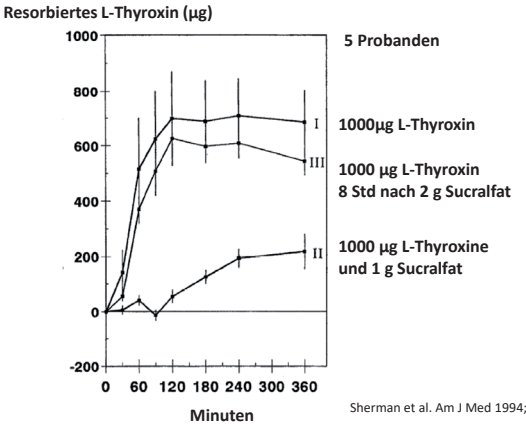
8 Probanden:
Mittlere T-4 Konzentrationen über 6 h nach L-Thyroxin-Gabe mit / ohne Calcium



Zamfirescu I, Carlson HE Thyroid 2011; 21: 483-486

Medikamente

L-Thyroxin-Resorption bei Sucralfat-Einnahme



Sherman et al. Am J Med 1994;96:531-535

Medikamente

Veränderung des TSH-Wertes 6 Monate nach Beginn der Begleitmedikation

ambulante Patienten, 10.999 eingeschlossen, mind. 3 Verschreibungen von T4 vor Beginn der untersuchten Begleitmedikation

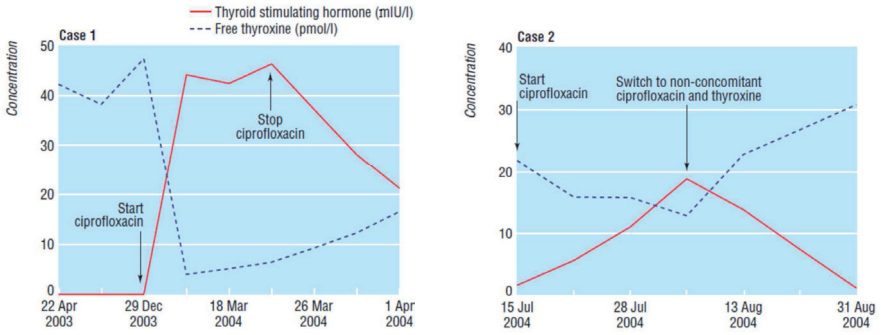
Medianer TSH-Wert (mU/l)					
	n	TSH - Basal	TSH - 6 Monate	Δ medianer TSH	p-Wert
Eisen	**723**	**1,29**	**1,65**	**0,6**	**<0,001**
Protonenpumpenhemmer	**1491**	**1,51**	**1,69**	**0,18**	**0,001**
Glukokortikoide	471	1,41	1,35	-0,06	0,153
Kalzium	**744**	**1,39**	**1,64**	**0,25**	**0,005**
H2-Antagonisten	530	1,25	1,34	0,09	0,182
DMARDS#	96	2,18	1,98	-0,20	0,551
Östrogene	**483**	**1,22**	**1,37**	**0,15**	**0,013**
Statine	**1944**	**1,65**	**1,44**	**-0,21**	**<0,001**

#Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

Irving et al Clin Endocrinol 2015; 82:136-142

Medikamente

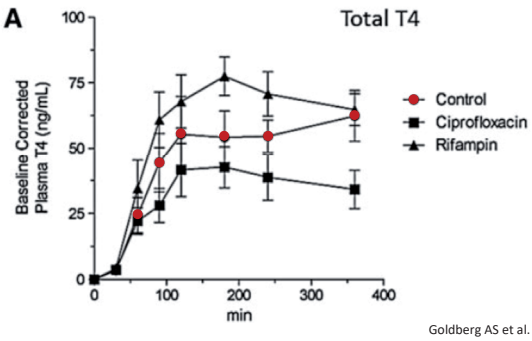
L-Thyroxin-Resorption bei Ciprofloxacin-Einnahme



Cooper JG et al. BMJ 2005 30; 330(7498):1002.

Medikamente

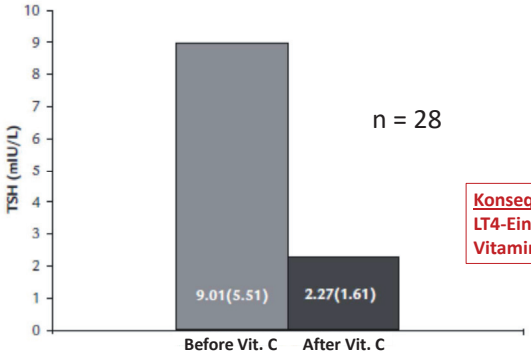
L-Thyroxin-Resorption bei Ciprofloxacin- bzw. Rifampicin-Einnahme



Goldberg AS et al. Thyroid 2013; 23(11):1374-8

Medikamente

Verbesserung der L-Thyroxin-Resorption durch Vitamin C (1000mg)



Antunez PB, Licht SD Rev Argent Endocrinol Metab 2011; 48:16-24

Medikamente

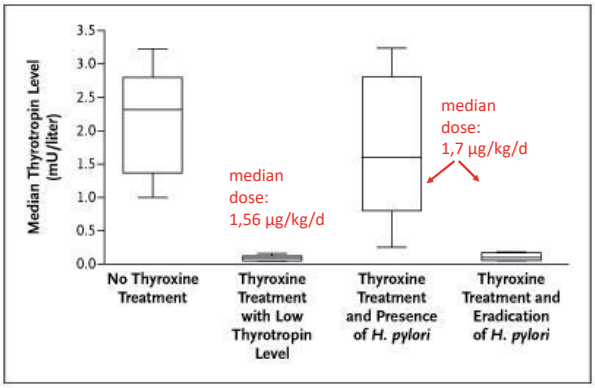
Medikamente mit Beeinflussung der Thyroxinkonzentration

Mechanismus	Medikament
Hemmung der Resorption	Protonenpumpenhemmer, Calcium, Colestyramin, Eisen, Raloxifen, Sucralfat
Gesteigerter hepatischer Metabolismus	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Rifampicin
Herabgesetzter hepatischer Metabolismus	Metformin
5'-Dejodase Hemmung	Glukokortikoide, Jod, Thiamazol, Propyluracil
Erhöhtes Thyroxin Bindungsglobulin	Östrogene, Fluorouracil, Mitotan, Raloxifen, Tamoxifen, Methadon
Erniedrigtes Thyroxin Bindungsglobulin	Androgene, Glukokortikoide, Nikotinsäure

Skelin et al. Clin Ther 2017; 39(2):378-403

GI-Resorptionsstörungen – Magen

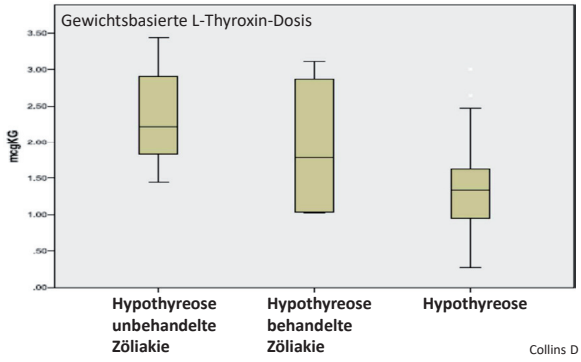
Einfluss einer Helicobacter pylori Infektion bzw. Eradikation auf den TSH-Wert



Centanni M et al. N Engl J Med 2006;354:1787-1795.

GI-Resorptionsstörungen – Darm

Einfluss einer Zöliakie auf die L-Thyroxin-Resorption



Collins D et al Am J Med 2012; 125:278-82

GI-Resorptionsstörungen – Darm

Einfluss einer Leberzirrhose auf die L-Thyroxin-Resorption

Fall 1

- L 100µg/d über 8y mit TSH < 3.4mU/l
- Ikterus u. Diagnose Leberzirrhose (Hep. C)
- TSH-Anstieg auf 9.3 mU/l
- L-T4 auf 150µg/d
- TSH nicht < 6.6 mU/l erreichbar
- Leber-TX
- TSH im Verlauf 2.4 mU/l unter 100µg/d

Fall 2

- L 150µg/d über 10y mit Euthyreose
- Ikterus u. Diagnose Leberzirrhose (Hep. C)
-

L-T4 formulation	TSH, mU/l	FT3, pg/ml	FT4, pg/ml
Tablet	8.65	2.7	9.5
Liquid	**3.03**	**3.0**	**12.3**
Tablet	6.37	2. 9	11. 8

Reference ranges are 0.3–3.5 mU/l (TSH), 2.3–4.2 pg/ml (FT3), and 8–17 pg/ml (FT4).

Benvenga et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9:150

Gallensaft wichtig zur Maximierung der intestinalen LT4-Resorption! Sinha KN, Van Middlesworth L Am J Physiol 1971; 220:253-256

TBG-Anstieg (Östrogen-induz.) führt zur erhöhten T4-Bindung und Abfall des fT4-Spiegels → TSH-Anstieg!

GI-Resorptionsstörungen – Magen / Darm

Unterschied zwischen LT4-flüssig vs. -Tablette auf die L-Thyroxin-Resorption

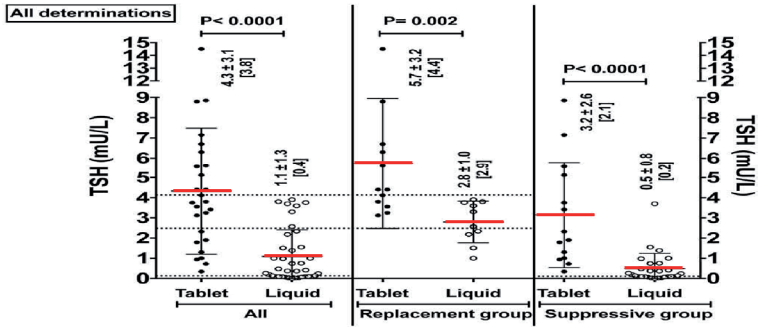
Table 1. Combination of interfering drugs taken by our 11 patients.

			Interfering drug					
Patient number	Sex	Purpose	Alg	Al/Mg	CaC	FeS	PPI	Sev
1	F	Replacement		x				x
2	F	Replacement			x		Omep	x
3	M	Replacement					Pantop	x
4	F	Replacement			x		Pantop	
5	F	Replacement			x	x	Lansop	
6	F	TSH-suppression			x	x	Omep	x
7	F	TSH-suppression			x	x	Lansop	
8	F	TSH-suppression				x	Lansop	
9	F	TSH-suppression				x	Pantop	
10	F	TSH-suppression			x		Omep	
11	M	TSH-suppression	x				Esomep	

Vita et al. Expert Opin Drug Deliv 2017; 14:467-472

GI-Resorptionsstörungen – Magen / Darm

Unterschied zwischen LT4-flüssig vs. -Tablette auf die L-Thyroxin-Resorption



→ Wechsel von LT4-Tabl. zu LT4-flüssig lässt Patienten Ziel-TSH erreichen!

Vita et al. Expert Opin Drug Deliv 2017; 14:467-472

Zusammenfassung

Bedtime-LT4 sollte im Verordnungsgespräch aus 2 Gründen immer eine Option sein:

a) womgl. bessere Compliance (mind. 30min/ besser 60min vor Frühstück für viele Patienten nicht realisierbar)

b) Vermeidung von Medikamenten-Interaktionen (4h Abstand häufig nicht möglich, z.B. bei Protonenpumpenhemmern)

Aufklärung über die Notwendigkeit, LT4 mit Wasser einzunehmen

Milch und Kaffee behindern erheblich die Resorption!

Bei ungewöhnlich hohem LT4-Bedarf (> 2,0 µg/kg KG/d) Folgendes tun:

a) Medikamentenanamnese (PPI, Eisenpräp., Kalziumpräp., Antibiotika, Östrogene) reevaluieren

b) Hinweise auf Erkrankungen mit Malabsorption? (atrophe Gastritis, H.p.-Gastritis, Zöliakie, Mb. Crohn, Leberzirrhose)

c) Verordnung von flüssig-LT4 erwägen, ggf. Einnahme von LT4 mit Vitamin C-haltigem Drink empfehlen

- Bessere Compliance u. Wirksamkeit
- Bessere Lebensqualität der Patienten
- Höhere Zufriedenheit des behandelnden Arztes
- Vermeiden von (unnötigen) Kosten durch häufige Kontrollen & Anpassungen

8.2

Hyperthyreose und Kinderwunsch

B. Quadbeck

Der vorliegende Beitrag zum Thema „Hyperthyreose und Kinderwunsch“ beinhaltet zwei Aspekte:

1. Sind Frauen in der Hyperthyreose fertil?
2. Gibt es präkonzeptionelle Konzepte für Frauen mit Hyperthyreose (aktuell/in Remission)?

1. Sind Frauen in der Hyperthyreose fertil?

Zyklusstörungen im Rahmen einer Schilddrüsenfehlfunktion wurden bereits im 19. Jahrhundert dokumentiert. Beispielhaft sei die Erwähnung von drei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe, die bereits Mütter von mindestens einem Kind waren, in der Wochenschrift für die Gesamte Heilkunde von Herrn Dr. von Basedow [1].

Die häufigsten Ursachen von Hyperthyreosen bei Frauen im gebärfähigen Alter sind Autoimmunhyperthyreosen vom Typ Morbus Basedow oder seltener Schilddrüsenautonomien [2,3]. Schilddrüsenbedingte Zyklusstörungen zeigen eine vielfältige Symptomatik: Störung der Zykluslänge, der Blutungsstärke, anovulatorische Zyklen mit insuffizienter Lutealphase, Durchbruchsblutungen [4]. Anovulatorische Zyklen beeinträchtigen die Fruchtbarkeit und sind in der Hypothyreose viel häufiger zu beobachten als in der Hyperthyreose. Nach neuester Datenlage kann man davon ausgehen, dass fast jede 5. Frau in der Hypothyreose eine Zyklusstörung im Sinne einer Oligomenorrhoe aufweist, während in der Hyperthyre-

ose Frauen häufiger die Symptome einer Poly- bzw. Hypermenorrhoe zeigen. In der Hyperthyreose (Suppression von TSH und erhöhten FT_3- und FT_4-Spiegeln) kann es zu einer Erhöhung von SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin), einer Erhöhung von Estradiol und auch von Androstendion kommen [4].

Die wichtigste Unterscheidung zwischen den Zyklusstörungen in der Hypothyreose und in der Hyperthyreose sind zumeist erhaltene Ovulationen bei Frauen mit Schilddrüsenüberfunktion, die somit eine erhaltene Fertilität haben. Insofern ist die Erarbeitung eines präkonzeptionellen Konzeptes im Rahmen einer manifesten Hyperthyreose notwendig, um entweder mit einer niedrig dosierten antithyreoidalen Therapie zu behandeln oder bereits ggfs. eine definitive Therapie vor einem Kinderwunsch zu planen.

2. Gibt es präkonzeptionelle Konzepte für Frauen mit Hyperthyreose?

Eine wissenschaftlich-klinische Arbeitsgruppe aus Cardiff (UK) beschäftigte sich 2018 mit einem präkonzeptionellen Management einer Schilddrüsenfehlfunktion [5]. Die zugrundeliegende Betrachtung geht von dem Wissen aus, dass eine unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion während der Schwangerschaft die bekannten negativen Effekte auf fötale und mütterliche Gesundheit haben. Die frühe Gestationsphase ist bekannterweise gekennzeichnet durch eine fötale Vulnerabilität. Bei Hyperthyreose besteht das Ziel darin, eine Euthyreose ohne Nebenwirkungen einer antithyreoidalen Medikation zu erreichen. Auf der maternalen Seite sind die Auswirkungen einer nicht behandelten Hyperthyreose mit Herzarrhythmie, Abortneigung, Präeklampsie und Plazentainsuffizienz zu erwähnen, die mit potentiellen Nebenwirkungen der Thionamide (seltene Agranulozytose, Leberdysfunktion) abgewogen werden müssen. Auf der fötalen Seite sind die potentiellen Nebenwirkungen der Thionamide wie kongenitale Anomalien, ein potentielles Risiko einer fötalen Hypothyreose durch die Medikation, grundsätzliches Risiko durch den diaplazentaren Übergang der mütterlichen TSH-Rezeptor-Antikörper und das Risiko einer fötalen/neonatalen Struma zu nennen.

Empfehlungen der Internationalen Schilddrüsenfachgesellschaften

Die 2017 erschienenen Leitlinien der Amerikanischen Schilddrüsenfachgesellschaft beinhaltet das Management von Schilddrüsenerkrankungen während der Schwangerschaft unter Berücksichtigung folgender Vor- und Nachteile [7]:

Antithyreoidale Medikation

Pro: Es handelt sich um eine sehr effektive bewährte therapeutische Option mit schnellem Erreichen einer Euthyreose binnen weniger Wochen, leichter Modifikation und einfacher Handhabung durch eine tägliche Einnahme (im Falle von Thiamazol und Carbimazol, bei Propylthiouracil aufgrund der Halbwertzeit bis zu dreimal pro Tag).

Contra: Die Nachteile sind milde Nebenwirkungen z. B. leichter Anstieg der Leberenzymwerte, gelegentlich Hautaffektionen. Schwere Nebenwirkungen wie eine Agranulozytose sind sehr selten (in 0,2 % der Fälle). Hingegen ist die Teratogenität von Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil während der Schwangerschaft nicht außer Acht zu lassen. Im Falle von Thiamazol und Carbimazol in 3 bis 4 % nach einer italienischen Studie und beim Propylthiouracil immerhin in 2 bis 3 % der Fälle [8]. In diesem Zusammenhang wurde in dieser Studie die Häufigkeit von embryonalen Maldeformationen der Föten bei Schwangeren untersucht, die mit Thiamazol, Carbimazol oder Propylthiouracil behandelt wurden. Maldeformationen wie Choanalatresien, Omphalozelen, Situs inversus, unilaterale Nierenanlagen und Dysgenesien wurden unter Thionamiden beobachtet.

Ein Roter Handbrief erreichte am 6. Februar 2019 die deutschen Arztpraxen. Hieraus wurde ersichtlich, dass „eine Neubewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten die Annahme stärke, dass Carbimazol und Thiamazol im Verdacht stehen, angeborene Fehlbildungen zu verursachen, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im 1. Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden. Frauen im gebärfähigen Alter müssten wirksame Methoden der Kontrazeption während einer Behandlung mit Carbimazol und Thiamazol anwenden. Carbimazol und Thiamazol dürften während einer Schwangerschaft nur nach der Durchführung einer strengen individuellen Nutzen/Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden“.

Ein weiterer Nachteil einer antithyreoidalen Medikation ist das potentielle Risiko eines Rezidivs nach Absetzen, das Risiko liegt immerhin noch bei ca. 50 bis 60 %. Insbesondere in diesem Zusammenhang stellt die Frühschwangerschaft durch die vulnerable immunologische Phase ein potentielles Risiko für das Erleiden eines Hyperthyreoserezidivs dar. Diese klinische Beobachtung unterstützt eine Studie aus Dänemark an über 40.000 Frauen (1997 bis 2000), die Erstgebärende waren [6]. Die Autoren Peter Laurberg und Stine Linding Andersen konnten eine erhöhte Inzidenz von Hyperthyreosen in der Frühschwangerschaft und insbesondere in der Postpartalphase nachweisen.

Im Rahmen der Risiko/Nutzen-Bewertung ist also präkonzeptionell zu prüfen, ob im individuellen Fall eventuell eine definitive Therapie bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft anzustreben wäre.

Radioiodtherapie

Pro: Vorteil einer Radioiodtherapie ist die einfache orale Administration, Vorteil ist auch eine Strumaverkleinerung und ein geringes Rezidivrisiko, da in Deutschland ein ablatives definitives Therapiekonzept gewählt wird.

Contra: Der Nachteil ist die potentielle Verschlechterung einer vorliegenden endokrinen Orbitopathie durch Einfluss der immunologischen Aktivität (akuter Schub der TSH-Rezeptor-Antikörper) und eine lebenslange Schilddrüsenhormon-Einnahme.

Thyreoidektomie

Pro: Ein alternatives Therapiekonzept ist die Thyreoidektomie. Der Vorteil hierbei ist eine schnelle und definitive Therapie der Hyperthyreose und eine sofortige Beseitigung der Struma.

Contra: Die Nachteile sind potentielle chirurgische Nebenwirkungen, die in etablierten schilddrüsenchirurgischen Zentren unter 2 % liegen (Recurrensparese, Hypoparathyreoidismus), eine permanente zervikale Narbe und wie nach Radioiodtherapie die Notwendigkeit einer lebenslangen Einnahme von Schilddrüsenhormonen.

Aktuelle präkonzeptionelle Konzepte der Schilddrüsengesellschaften

Präkonzeptionelles Konzept der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA) 2017 [7].

Fragestellung: Wie sollen wir Frauen mit Morbus Basedow und zukünftigem Kinderwunsch beraten? Die Antworten hierzu gibt die Fachgesellschaft wie folgt:

1. Eine Schwangerschaft sollte möglichst bis zum Erreichen einer stabilen Euthyreose verschoben werden (sichere Konzeption anstreben).

2. Grundsätzlich sollte jeder Patientin bereits eine definitive Therapie angeboten werden und die entsprechenden Vor- und Nachteile besprochen werden.

3. Im Falle einer definitiven Therapie (hier Radioiodtherapie) ist eine mindestens sechsmonatige Kontrazeption danach notwendig.

4. Es soll geprüft werden, ob eine antithyreoidale Medikation vor der Schwangerschaft abzusetzen ist. Falls nicht, sollte als antithyreoidales Medikament Propylthiouracil der Vorzug bis zur 16. SSW gegeben werden.

5. Eventuell ist Propylthiouracil nach dem 1. Trimester abzusetzen und dann auf Thiamazol zu wechseln, um das Risiko eines eventuellen Leberschadens für die Mutter zu minimieren. Hierzu gibt es aber keinerlei wissenschaftliche Daten, sodass im Rahmen der Evidenzbewertung die amerikanischen Kollegen dieses Konzept nicht grundsätzlich empfehlen können.

Präkonzeptionelles Konzept der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (ETA) 2018 [9]

Die entsprechenden Empfehlungen der Europäischen Schilddrüsengesellschaft aus dem Jahre 2018 zum Management der Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow empfiehlt in der präkonzeptionellen Beratung, eine entsprechende Therapie von der Präferenz der Patientinnen abhängig zu machen. Insbesondere die Vorgeschichte und die Abwägung von Risikofaktoren für das Erleiden eines er-

neuten Rezidivs sollten abgewogen werden und insbesondere auch Risikofaktoren wie hohe TSH-Rezeptor-Antikörper seien zu beachten. Eine Frau im gebärfähigen Alter, die an einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow leidet bzw. gelitten hat (auch in der Remissionsphase), sollte über das Risiko der Nebenwirkungen einer antithyreoidalen Medikation in der Schwangerschaft aufgeklärt werden. In diesem Zusammenhang sollte geprüft werden, ob die bereits bestehende Medikation eventuell sogar in der Frühschwangerschaft gestoppt werden kann (persönliche Anmerkung meinerseits: Die Hyperthyreose ist insbesondere ein Risiko in der Frühschwangerschaft, sodass in dieser Phase häufig bei einer antithyreoidalen Medikation mit einem Rezidiv zu rechnen ist. Die Europäische Schilddrüsengesellschaft präferiert analog zur Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft die Anwendung von Propylthiouracil in der Frühschwangerschaft und rät zu einem Wechsel von Propylthiouracil auf Thiamazol nach der 16. SSW (entspricht auch den amerikanischen Leitlinien).

Nach Radioiodtherapie sollte eine sechsmonatige sichere Kontrazeption eingehalten werden.

Empfehlung zu Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft aus Deutschland [10]

Die aus Deutschland stammenden aktuellen Empfehlungen aus dem Jahr 2014 zur Schilddrüsenfunktionsstörung beziehen sich auf die Schwangerschaft und zielen weniger auf ein präkonzeptionelles Konzept. Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie einer Hyperthyreose **in** der Schwangerschaft sind entsprechend der zugrundeliegenden Publikation folgende [10]: Nur bei manifester Hyperthyreose Behandlung mit Propylthiouracil in angemessener, möglichst niedriger Dosierung im 1. Trimenon, Ziel seien FT_3- und FT_4-Spiegel im oberen Referenzbereich bei weiter supprimiertem TSH-Wert. Nach dem 1. Trimenon Wechsel auf Thiamazol/Carbimazol. TRAK-Bestimmung in der 22. bis 28. SSW und Kontrolle des Feten durch Gynäkologen bzw. Neonatologen insbesondere bei erhöhten TRAK-Werten größer als zwei- bis dreifach oberhalb des Referenzbereiches. In Zusammenschau aller aktuell vorliegenden Empfehlungen der Schilddrüsenfachgesellschaften und entsprechend der klinisch-wissenschaftlichen Artikel der letzten Jahre könnte somit der Algorithmus bei Frauen im gebärfähigen Alter im Falle einer Schilddrüsenüberfunktion wie folgt aussehen:

1. Im Falle eines Kinderwunsches ist es sinnvoll, die Patientin zu beraten, ob bereits in Abwägung der notwendigen Vor- und Nachteile für den Einzelfall eine definitive Therapie präkonzeptionell sinnvoll ist. Falls nein, ist eine sichere Kontrazeption unter Einnahme der Thionamide (zumeist Thiamazol/Carbimazol) bis zum Erreichen einer stabilen Euthyreose ratsam.

2. Im Falle einer Schwangerschaft Prüfung, ob die Medikation nicht bereits vorher bzw. auch im Rahmen einer Frühschwangerschaft zeitlich spätestens abzusetzen wäre. Bei geringem Rezidivrisiko (negative bzw. nur minimal nachweisbare TSH-Rezeptor-Antikörper, kleine Schilddrüse, niedriger Bedarf an antithyreoidaler Medikation) bereits vor Eintritt der Schwangerschaft ggfs. antithyreoidale Medikation absetzen bzw. niedrig dosiert weiterführen mit dem Ziel einer peripher euthyreoten Stoffwechsellage der Mutter und weiterhin supprimiertem TSH-Wert. Im Rahmen einer Schwangerschaft dann Wechsel auf Propylthiouracil.

3. Im Falle eines hohen Risikos für ein Rezidiv, insbesondere bereits präkonzeptionell (z. B. hohe TSH-Rezeptor-Antikörper, hoher Bedarf an antithyreoidaler Medikation, großer Schilddrüse) der Patientin definitive Therapie als Option anbieten. Im Falle einer Radioiodtherapie sechs Monate danach sichere Kontrazeption. Alternative einer raschen Therapie ist die Thyreoidektomie. Danach sofortiger Beginn einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie mit dem Wissen, dass während einer Schwangerschaft ein erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormon besteht (Dosisanpassung 30 bis 50 % während der Schwangerschaft), mit dem Ziel, bereits einen niedrig normalen TSH-Wert präkonzeptionell anzustreben.

Literatur

[1] Dr. v. Basedow, Wochenschrift für die gesammte Heilkunde, Nr. 13, 1840, Seite 197-204

[2] Bayer DA et al., Gynäkologische Endokrinologie 2009, 7, 231-233

[3] Gesundheitsinformationen.de, Zugriffsdatum 23.März 2018

[4] Krassas GE, Poppe K and Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine Reviews 2010, 702-755

[5] Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Clin Endocrinol 2018; 89: 269-279

[6] Laurberg P, Andersen SL. Pregnancy and incidence, diagnosing and therapy of Graves´disease. European Journal of Endocrinology 2016. 175. 219-230

[7] Alexander et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Managment of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27: 315-389

[8] Clementi M, Giannantonio ED, Cassina M et al. Treatment of Hyperthyroidism in Pregnancy and Birth Defects. J Clin Endocrinol Metab 2010 95: 337-3341

[9] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L et al. European Thyroid Association Guideline for the Managment of Graves Hyperthyreoidism. Eur Thyroid J 2018; 7:167-186

[10] Führer D, Mann K, Feldkamp J et al. Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft. Dtsch Med Wochenschr. 2014 Oct;139(42):2148-52

Sachregister

1,25(OH)2D3 (Calcitriol) 27
1-α-Hydroxylase 28
3-Studie (COSMIC) 196
[18F]-FDG (Fluor-Deoxy-Glucose)-PET (Positronen-Emissions-Tomografie) 52
25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3) 27
99mTc-DTPA (DTPA = Diethylene-Triamine-Penta-Acetic Acid; Tc=Technetium)-Szintigraphie 54
99mTc-DTPA-Szintigraphie 54
99mTcO4--Szintigraphie 48
99mTc-Sestamibi-Szintigraphie 52
124I-Aufnahme 206
124I-PET Dosimetrie 206
124I-PET (Positronen-Emissions-Tomografie) 205
131I-Behandlung 206

AACE 65
Abortneigung 230
ACTH 129
ACTH (AdrenoCorticoTropes Hormon)-Spiegel 128
ACTH-Kurztest 128
Adenom
autonomes 90, 91, 164
Adhärenz 181
Adhäsion 165, 166
Adipogenese 123
Adipositas 94, 105, 106
A-Gastritis 128
Agranulozytose 92, 149, 150, 151, 152, 230
AIT 76, 105, 129
Akne 105
Akute Pankreatitis 149, 150
akutes Leberversagen 150
Alkohol 27
Allergien 149
Alopezie 105
Amenorrhoe 229
American Thyroid Association 194
American Thyroid Association (ATA) 62, 165
Amiodaron 41
Analyse
molekulargenetische 199
Angst 64

Angstzustände 62
Antigenfreisetzung 157
Antikörper
  blockierende 134
  monoklonaler (M22) 134
Antikörper-Titer 29
Anti-Tg (Thyreoglobulin)-Antikörper 133
Anti-TPO 41
Anti-TPO-Antikörper 124
anti-TPO Antikörpern 174
Anti-TPO (Thyreoperoxidase) 133
Antrum-Gastritis 129
Aplasia cutis 92
Arrhythmien 66
Aspirationszytologie 37
Assay 133
Assay-Technologie 121
ATA 65, 233
ATA (American Thyroid Association) 46
Atrophie 75
AuC (Area under the Curve) 100
Augen-Bewegungsstörungen 117
Augenerkrankung 119
Auslassversuch 92
Autoantikörper 121
Auto-Antikörper 29
Autoimmunerkrankungen 27, 43, 75, 133, 159
Autoimmungastritis 129
Autoimmunität 175
Autoimmunprozess 157
Autoimmunreaktion 75
  humorale 133
Autoimmunsyndrom
  PAS II Polyglanduläres Typ I 128
Autoimmunthyreoiditiden 21
Autoimmunthyreoiditis 29, 77, 93, 117, 133, 145, 173, 174
Autoimmunthyreoiditis (AIT) 75, 127
Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto 19, 110
Autoimmunthyreoiditis Hashimoto 105
Autoimmunthyreopathie 89, 117
Autoimmunthyreopathie (AIT) Typ Basedow 181
Autoimmunthyreopathien 49
Autonomie
  multifokale 85, 164
Axitinib 196

Basedow-Hyperthyreose 46, 49
benigne Schilddrüsenerkrankungen 157
Betastrahlung 155
bilaterale Manifestation 119
Bildgebung 44
  molekulare 43
Bindungsassay 121
Binnenmuster
  echoarmes 91
Bioassay 121
Birmingham Elderly Thyroid Study 85
Block and Replace-Therapie 124
Bluthochdruck 106
Blutungsneigung 181
Bolusbehandlung 30
BRAF-Inhibitor 194, 195, 207
BRAF-/MEK-Inhibitoren 197
BRAF-Mutation 206
BRAFV600E Mutation 194, 199
Braunpigmentierung 128
Bridge-Assays 45
British Thyroid Association 194
Bulbus-Verlagerung 122

Cabozantinib 196
Calcitonin-Screening 52
Carotis sinus cavernosus-Fistel 122
CAS=clinical activity score 120

Cathelicidin 28
Checkpoint-Inhibitoren 40
Chemoembolisation 193
Chirurgie 193
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) 165
Choanalatresien 231
Cholestase 149, 150
CKI27 206
Clearance-Rate 66
Clinical Activity Score (CAS) 77
coca cola bottle sign 122
Cortisolspiegel 128
Cross-over Design 195
Cross-over-Studie 64
Cut-off-Wert 85

D2-Deiodinase 63
D2-Genpolymorphismus 63
Dabrafenib 197
Deiodasen 74
Deiodierung 63
Deiodinase-Aktivität 63
Deiodinasegene 63
Deiodinase-Genpolymorphismen 63
Depressionen 62
Depressivität 64
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) 165
Diabetes mellitus Typ 1 28
Diabetes mell. Typ I 128
Diagnose 129, 174
Diagnostik 93, 105
Diarrhoe 129
digitale Subtraktionsangiographie (DSA) 122
Dignitätsabklärung 48, 51
Dimethylselenid 73
DNS-Mutationen 75
Dünndarmbiopsie 129
Dyspnoe 157

EANM 52
EANM (European Association of Nuclear Medicine) 44
Endokrinopathie 105
Entrectinib 198
Entzündung der Speicheldrüsen 157
Entzündungsreaktion 75
Entzündungssymptomatik 119
periokuläre 117
erniedrigte fT4-Werte 93
Erstlinientherapie 197, 199
ETA 65
ETA (European Thyroid Association) 148
EUGOGO (European Group on Graves Orbitopathy) 157
Euthyreose 21, 84, 92, 117, 233
laborchemische 65
euthyreot 21
Everolimus 197
Evidenzgenerierung 211
Exophthalmus 50, 117, 119, 121, 122

Farbduplexsonographie 38
Fehlsteuerung des Immunsystems 27
Feinnadelpunktion 46, 173, 182
Fernmetastasen 183, 193
Fernmetastasierung 175, 182
Fertilität 89, 230
Fertilitätsstörungen 105
Fettstoffwechselstörungen 105
Fibrosierung 75
Fieber 150
Freisetzungshyperthyreose (DFH) 45
Fremdkörpergefühl 91

Frühschwangerschaft 90, 234, 235
fT3 91, 140, 230
fT3/fT4-Messung 95
fT3-/fT4-Quotient 47
fT3/fT4-Verhältnis 64
fT4 91, 140, 230
Furunkulose 150

GAD-AK 129
GAD (GlutamAt Decarboxylase) 128
Gammastrahlung 155
Gastroskopie 129
Geriatrie 85
Gerontothyreologie 83
Gesichtsdysmorphien 92
Gesichtszysten 92
Gliadin-AK 129
Glucocorticoid-Behandlung 52
Glucoseutilisation 54
Glukose-Stoffwechselstörung 107
Glukosetoleranz 107
Glukosetoleranztest 107
GPx1 74
GPx3 74
GPx3-Aktivität 75
GPx4 74
GRADE 84
Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation 84
Granulozyten 150
GREAT (Graves Recurrent Event After Therapy)-Score 135

Halsbestrahlung 94
Hämangiom
kavernöses 122
Hashimoto 117, 145
Hashimoto-Thyreoiditis 29, 47, 48, 94, 96, 121, 133, 139, 141, 142, 173, 176, 177
assoziierte endokrine Orbitopathie 118
Hashimoto-Thyreoiditis assoziierte endokrine Orbitopathie 118
Hashitoxikose 139, 141, 142
Hautallergie 92
hCG 90, 91, 96
hCG (humanes Chorion-Gonadotropin)-Effekt 89
heiße Knoten 155
heißer Knoten 44
Hemithyreoidektomie 175
Hepatitis 150
Hepatotoxizität (Propylthiouracil (PTU) 92
Herzarrhythmie 230
Herzinsuffizienz 84
Hirsutismus 105
HOMA (Homeostasis Model Assessment)-IR (Insulinresistenz) 107
Homologien
molekulare 91
Hormonform 29
Hperthyreose
destruktive Freisetzungs-Hyperthyreose (DFH) 46
Hyperandrogenämie 105, 108
Hyperandrogenämie/Hyperandrogenismus 106
Hyperandrogenismus 105
Hyperemesis gravidarum 91
Hyperfiltration (GHF)
physiologische glomerulare 23
Hypermenorrhoe 230
Hyperparathyreoidismus 149
Hyperthyreose 19, 75, 90, 140, 145, 156, 163, 182, 229, 230
Amiodaron-induzierte 163
destruktive Freisetzungs-Hyperthyreose (DFH) 47
immunogene 47, 151

manifeste 91, 96
passagere 139
produktive immunogene (PIH) 45
Hyperthyreose-Inzidenz 151
Hyperthyreose (PIH) 47
Hyperthyreoserezidive 141
Hyperthyreoserezidivs 231
Hypertonie 188
Hypervaskularisation 165, 181
Hypoparathyreoidismus 166, 182, 232
transienter 166
Hypothalamus
vorderer 188
Hypothyreose 20, 75, 117, 133, 229
angeborene 93
assoziierte EO 119
in der Schwangerschaft 93
Inzidenz 21, 22
kongenitale 187
lokale 63
manifeste 65, 76, 93
nach Thyreoidektomie 93
postpartale 76
subklinische 65, 84, 85
systemische 63
Hypothyreoserisiko 23
Hypothyreosesymptomatik 84
Hypothyreosesymptome 62, 84

IFN-γ 28
IGF 1-Rezeptor 137
IL-1 28
IL-2 28
IL-4 28
IL-6 28
IL-10 28
Immunhyperthyreose 29, 139
Immunhyperthyreose M. Basedow 141, 142
Immunreaktion 27, 133
Immuntoleranz
physiologische 90
Immunvorgang 147
Infektanfälligkeit 150
Infektionen 150
Infiltration
extrathyreoidale 175
Inhibitoren
MEK- 195, 197
mTOR- 197
Multityrosinkinase- 200
NTRK- 198
selektive 196, 199
Initiales Schilddrüsen-Szintigramm 141
Insulinausschüttung (area under the curve (AUC)) 107
Insulin-Peak 107
Insulinresistenz 105
Insulinresistenz (IR) 108
Interferon-α 41
Interventionsstudien 96
Inzidenz
kumulative 20
von Schilddrüsenkarzinomen 181
Iod 22, 90, 146, 155
Iod-123 44, 53
Iod-123-Szintigraphie 44
Iod-131 155
Iod-131-Restablation 53
Iodaufnahme 206
Iodausscheidung 23
Iodbedarf 23, 90
fetaler 23
maternaler 23
Iodid 21, 96, 146
Iodidclearance 44
Iodierung 20
Iodination 44, 146
Iodisation 44, 146
Iodkontamination 45

Iodmangel 19, 75, 155
Iodprophylaxe 20
Iodsupplementation 23
Iodurie 20
Iodversorgung 19, 49, 74, 100
Iodzufuhr 19
Isoenzyme 73

kalte Knoten 182
Karzinogenese 176
Karzinom
  hepatozelluläres 142
Karzinomrisiko 173
Keilbeinflügelmeningeom 122
KIGGS-Studie 21
Klinische Symptome 119
Knoten
  autonomer 44
Knotenstruma 165, 173
Knotenstrumen 157, 163
koexistierende Autoimmunthyreopathie 48
Kognition 65
Kohortenstudien 118
Kombinationstherapie 61, 92
Konversion
  extrathyreoidale 61
koronarer Herzerkrankung (KHK) 108
Körpergewicht 93
Kortex 188
Krebssterblichkeit 158
Krise
  hyperthyreote 149

Labordiagnostik 173
Langzeitauswirkungen 66
Langzeitrisiken 67
Larotrectinib 198
Läsionsdosimetrie 205
latente Hyperthyreose 91
Lebensqualität 64, 105, 106, 200
Leberdysfunktion 230
Lebertoxizität 149, 150
Leberversagen 92
Leistungsschwäche 128
Leitlinie 52, 106
Leitlinie der Klassifikation S3 209
Leitlinien 165, 200, 230
Leitlinienempfehlungen 65
„Leitlinienprogramms Onkologie“ 210
Lenvatinib 195, 196
Leukämierisiko 158
Levothyroxin-Substitution 141
Levothyroxin [T4]-Natrium 61
Levothyroxin-Therapie 142
LH-CGR-Segment (luteinizing hormone/
  choriogonadotropin receptor (LH/CGR)
  134
Lichtempfindlichkeit 91
Lidretraktion 118
LLe PCOS-Patientinnen 113
Lobus pyramidalis 53
Lokalrezidive 182
L-Thyroxin 89, 93, 146
L-Thyroxin-Substitution 124
Lymphadenopathie 181
Lymphangioinvasion 183
Lymphknotenmetastasierung 175, 183
Lymphome 122
  lymphozytäre 37

MACE 84
major adverse cardivascular events 84
Makrophagen-Invasion 75
Maldeformationen 231
Malignität 44, 173
Malignitätsrate 51

Malignitätsrisiko 48
Malignom 174
Mamma-Diagnostik 48
Manifestation
  asymmetrische 119
MAPK 205
MAPK-Hemmung 205
MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) 205
Marine-Lenhart-Syndrom 49, 50
MC4-Molekül 134
MCT10-Genpolymorphismus 63
Medikation
  antithyreoidale 234
MEK (Mitogen Activated Protein Kinase) 205
Metaanalyse 157
Metastasen 194
  ossäre 193
Methimazol 92
Mikro-PTC 182
MMI-Embryopathie 92
Morbus Addison 128
Morbus Basedow 29, 30, 47, 90, 91, 92, 96, 117, 127, 133, 135, 139, 145, 147, 149, 155, 157, 159, 163, 165, 166, 167, 176, 229, 234
Morbus Basedow (MB) 19, 23, 181
Mortalität 182
Mortalitätsrate 193
Multicenter-Studie 194
Multifokalität 175
Multiple Sklerose 28
Musculus
  rectus 122
  rectus lateralis 122
  rectus medialis 122
Myasthenia gravis 142
Myositis 122

Natrium-IodidSymporter 146
Natrium-Iodid-Symporters (NIS) 43
Natrium-Selenit 73
Nebenschilddrüsen 181
Nebenwirkungen 92, 157
  akute 159
  subakute 159
Neoplasie
  follikuläre 51
Neurone
  Parvalbumin-positive 187
Nicht-Alkoholischer Steatohepatitis (NASH) 108
Nikotinkonsum 156
NIS (Na Jodid Supporter) 205
NIS (Natrium-Iodid-Symporter) 49
N. laryngeus recurrens Parese 166
NRAS (Neuroblastoma RAt Sarcoma)-Mutantentumoren 206
NTRK Genfusion 199

Odds Ratio 173, 175
Oesophagusatresie 92
off-lable-Anwendung 196
Oligomenorrhoe 229
Omphalozelen 231
Operation 149, 158
oralen Glukosetoleranztest (OGTT) 107
Orbitafettresektion 123
Orbitopathie 30
  aktive 158
  endokrine (EO) 43, 52, 77, 117, 118, 120, 121, 122, 133, 137, 142, 149, 156, 165, 166
  euthyreote endokrine 118

Parathyreoidektomie
  akzidentelle 166
Parenchymgrundstruktur 49

Parenchyminsel 49
Parenchymvaskularisation 37
Parietalzell-AK 129
Pathologie 209
Patientengespräch 167
Patienten-Outcome 62
Pazopanib 196
PCA (Parietal Cell Antibody) 129
PCOM (PolyCystic Ovarial Morpohology) 108
PCOS Network 106
PDTC 196
Pembrolizumab 196
Periorbitalregion 54
pERK-Spiegel 206
Pertechnetat-Szintigraphie 44
pGPx3 74
Pharmakokinetik 63, 66, 67
Pharyngitis 150
Phase 1/2-Studie 198
Phase 1-Studie 197
Phase 2-Studie [ATLEP] 196
Phase 2-Studien 196, 197
Phase-3 Studie (DECISION) 195
Phase 3-Studien 199
Phase-3 Studie (SELECT) 195
PIH 46
Pilot-Studie 194
Plazentagängigkeit 90, 94
Plazentainsuffizienz 230
Polymenorrhoe 230
polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) 105
postmitotische Entwicklungsphase 188
postoperative Komplikationsrate 166, 167
Präeklampsie 230
Pralsetinib 198
Prävalenz 20
Prednisolon-Therapie 46
Proof-of-Principle-Studie 194
Prophylaxe 152
Protrusio 91
Prozess
  hyreodestruktiver 139
PTU 92

Radioembolisation 193
Radioimmunoassay 61
Radioiod 149, 157, 205, 206
Radioiodakkumulation 199
Radioiodaufnahme 194
Radioiodavidität 205
Radioiodbehandlung 159
Radioiodgabe 158
Radioiodmenge 156
Radioiodrefraktären DTC 200
Radioiodrefraktäre Tumoren 193
Radioiodspeichermessung 156
Radioiodspeicherung 193
Radioiodszintigraphie 44
Radioiodtherapie 44, 50, 93, 120, 140, 149, 155, 156, 157, 158, 159, 163, 165, 167, 193, 205, 232, 234
Radionuklidaufnahme 52
Radionuklidtherapie 155
Radiopharmazeutika 43
RAIR-TC 205, 207
RAS Mutation 199
Rauchen/Nikotin 27
RCT 84
Reagibilität 148
Recurrensparese 232
Rekurrensdysfunktionen 183
Rekurrensnerven 181
Remissionsphase 234
Restablation 52
Restschilddrüsengewebe 52
RET Genfusion 199
RET-Inhibitoren 198
Rezeptoren
  ß-adrenerge 148

TRAK 29, 40, 45, 91, 92, 121, 165, 166, 234
Rezidiv-Hyperthyreose 96
Rezidivrate 92
Rezidivrisiko 232
Rezidivstruma 166
Rheumatoide Arthritis 28
rheumatoiden Arthritis 28
rhTSH 207
Risiko
kardiovaskuläres 106
Risikoanalyse 159
Risikofaktoren 157
Risiko-Indikator 30
Risiko-Nutzen-Abwägung 200
Risiko-Score 48
Risikostratifikation 173
ROC-Analyse 100
ROC (Receiver Operator Characteristics)-Analyse 47
ROC (Review Operations Characteristics) 99
Rote Hand Brief 150
Rotterdam-Klassifikation 108
Ruhetachykardie 91

S3-Leitlinie 210
S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“ 210
Salz-Iodierung 20
Schafschilddrüse 61
Schichtbildtechnik (SPECT) 54
Schilddrüsenadenome
follikuläre 163
(Marine-Lenhart Syndrom) 182
Schilddrüsen-Autoantikörper 117
Schilddrüsenautoimmunerkrankungen 28, 117
Schilddrüsenautonomie 142
Schilddrüsenautonomien 229
Schilddrüsenerkrankungen 117, 118
benigne 163
nicht-autoimmune 135
Schilddrüsenfehlfunktion 229
Schilddrüsenfollikel 145
Schilddrüsenfunktion 119, 124
Schilddrüsenfunktionsparameter 67
Schilddrüsenfunktionsstörungen 89
Schilddrüsenhormonbedarf 23
Schilddrüsenhormone 187
Schilddrüsenhormonen 145
Schilddrüsenhormonexzess 151
Schilddrüsenhormonmangel 61
Schilddrüsenhormon-Metabolismus 74
Schilddrüsenhormonphysiologie 62
Schilddrüsenhormonsubstitution 65
Schilddrüsenhormonsynthese 74
Schilddrüsenhormonverhältnisse 63
Schilddrüsenhormonversorgung 94
Schilddrüsenkarzinom (ATC) 135, 199
anaplastisches 196
differenziertes (DTC) 193
follikuläres (FTC) 193
medulläres 176, 198
papilläres (PTC) 51, 175, 193
radioiodrefraktäres 193
schlecht differenziertes (PDTC) 193
(SDCA) 181
Schilddrüsenknoten 91, 99, 173, 174, 181, 209
Schilddrüsenkrebs 155
radioiodrefraktärer 205
Schilddrüsenloge 52
Schilddrüsenmalignom 210
Schilddrüsenoperation 52, 157
Schilddrüsenparenchym 19
Schilddrüsenpräparation 61
Schilddrüsenresektion 124, 165
Schilddrüsensonographie 91, 95
Schilddrüsen-Szintigramm 141
Schilddrüsenszintigraphie 43, 44, 91, 99

Schilddrüsenüberfunktion 163, 230
Schilddrüsenunterfunktion 93, 99, 133
Schilddrüsen-Uptake 99
Schilddrüsenvergrößerung 155
Schilddrüsenvergrößerungen 155
Schilddrüsenvolumen 90, 206
Schilddrüsenwerte 142
Schlaganfall 84
Schwangerschaft 23, 66, 90, 95, 230, 235
Schwangerschaftshyperthyreose 90
Schwangerschaftskomplikationen 93, 105
Schwangerschaftsverlauf 89
Schwitzen 90
SDH
  -Defizienz 188
  -Mangel 187
  -Unterversorgung 187
Sekundärphänomene 133
Selektionsbias 173
Selen 73, 74
  -aufnahme 73, 74
  -düngung 74
  -gehalt 74, 75
  -konzentration 74
  -mangel 74, 75, 77
  -methionin 76
  -substitution 76
  -versorgung 77
  -wasserstoff 73
  -zufuhr 74
Seleno
  -cystein 73
  -enzyme 73
  -methionin 73
Selpercatinib 199
Sensitivitäten und Spezifitäten 134
SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin) 230
SHIP 0 21
SHIP (Study of Health In Pomerania)-TREND 21
Situs inversus 231
Sjögren Syndrom (mixed connective tissue disease) 28
slow release 67
SMR 159
SNMMI 52
SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) 44
Somatostatinrezeptor-Szintigraphie 54
Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie 54
Sonographie 173, 210
Sonomorphologie 173, 176
Sorafenib 196
SPECT (Single Positron Emission Tomography)/CT 53
Spontanremission 90
standardized mortality ratio (SMR) 158
stereotaktische Radiatio 193
Steroidmedikation 157
Stiftung Deutsche Krebshilfe 210
Stimmlippenfunktion 181
Stimmung 65
stimulierende Antikörper 134
Stoffwechsellage 119
  euthyreote 49, 61
Stomatitis 150
Strahlendosis 156
Strahlenexposition 44
Strahlenthyreoiditis 157
Struma 50, 91, 94, 127, 135, 232
  fetale 23
  hypervaskularisierte 45
  maternale 23
Struma nodosa 173
Struma uni- oder multinodosa 141
Strumaverkleinerung 232
Subakute Thyreoiditis de Quervain 145
Substitutionstherapie 61, 65
subtotale Zottenatrophie 129
Sunitinib 196
Symptom-Scores 93

synchroner extrathyreoidaler Malignome 182
Syndrom
  metabolisches (MBS) 105, 108
System 48
Systemischer Lupus erythematosus (SLE) 28
Systemische Sklerose 28
Szintigraphie 49
szintigraphische Diagnostik 43

T3 94, 145, 146
T3-Peak 66
T3/T4 61
T4 61, 94, 145, 146
T4-Dosierung 62
T4-Monotherapie 61
T4:T3-Dosisverhältnis 65
T4/T3-Kombinationstherapie 62, 64
Tachykardie 90
  therapierefraktäre 149
TAK (Thyreoglobulin-AntiKörper) 140
„Taller-than-Wide"-Konfiguration 50
Tc-Uptake 99
TcU (Technetium Uptake) 45
„Tears"-Studie 66
Temsirolimus 197
teratogene Effekte 92
Teratogenität 231
TG 41
TG-AK 110
Theranostik 54
Therapie 105, 139, 140, 152, 163, 193, 194, 195, 199, 209, 230
  ablative 92
  antiproliferative 195
  operative 159, 167
Therapieänderung 156
Therapie der Hypothyreose 93
Therapieeffekt 156, 157
Therapiefindung 52
Therapiemöglichkeiten 193
Therapieoptionen 159, 200
Therapieplanung 200
Thermoablation 193
Thionamide 230
Thioredoxin-Reduktase (TxnR) 1 und 2 73
Thr92AlaD2-Enzymaktivität 63
Thr92Ala-Polymorphismus 63
Thyreoglobulin 146
thyreoidale Herdbefunde 48
Thyreoidalen Autoimmunität (TAI) 110
Thyreoidektomie 53, 156, 163, 166, 173, 181, 232, 235
Thyreoiditis
  chronisch-lymphatische 176
thyreoiditischer Prozess 49
Thyreoiditis de Quervain 45
Thyreologie 173
Thyreopathie 62
Thyreostase 156, 158, 159
Thyreostatika 90, 139, 146
Thyreostatika-Dosis 91, 92
Thyreostatikatherapie 49, 92
Thyreostatika-Therapie 96
Thyreostatikum 92
Thyreotoxikose 66
Thyreozyten 75
Thyroidea-stimulierende Immunglobulins (TSI) 45
Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism Trial 84
Thyroid Imaging and Data Reporting Systems (TIRADS) 48
Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study [TTFUS] 158
Thyroxin 61, 75, 90, 92
Thyroxinperoxidase 121
Thyroxinproduktion 93
TIRADS 177

TIRADS-Kategorie 4B 49
TIRADS-Kriterien (Thyroid Imaging Reporting and Data System) 173
TKI 196
TNF-α 28
Tod
  kardiovaskulärer 66
TONIG-Studie 166
TPO 29, 110
TPO-Ak 76
TPO-Antikörper 19, 93
TPO-Antikörper-Bestimmung 95
TPO (Thyreoidalem Peroxidase)-Antikörpernachweis 89
TPO (Thyreoidale Peroxidase)-AK 19
TPO (ThyreoPerOxidase) 140
TRa1 = Thyroid Hormone Receptor alpha1 187
TRAb 77
TRAK (TSH-Rezeptor-Antikörper) 140, 148
TRAK-Werte 234
Transducerapplikation 39
Transglutaminase-AK 129
trapping-only nodules 44
Triiodthyronin 146
Trimethylselenium-chlorid 73
TRUST 84
TSH 61, 76, 90, 91, 93, 140, 230
  altersspezifische (Thyreoidea Stimulating Hormone)-Referenzbereiche 83
  erhöhtes 93
TSH-Bestimmung 91
TSH-Rezeptor 121
TSH-Rezeptor-Antikörper 141
TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) 90, 133
TSH-Rezeptor-Autoantikörper 122
TSH-Rezeptor-Autoantikörpertiter 157
TSH-Rezeptordefekt 145
TSH-Rezeptor-Molekül 134
TSH-„Screening“ 96
TSH-Screening 94
TSH-Spiegel 65
TSH-Stimulation 100
TSH-Suppression 91
TSH (Thyreoidea Stimulierendes Hormon)-Rezeptor-Antikörper 133
TSH-Überschuss 145
TSH-Wert 83, 235
TSH-Werte 89, 95
TSH-Wert-Verteilung 84
TTFUS-Daten 159
Tumorerkrankung 121
Tumorstabilisierung 195
Typ-1(D1) 63
Typ 1 Diabetes 94
Typ-2(D2)-Deiodinase 63
Typ-2-Diabetes 106
Typ-2-Diabetes (T2D) 108
Tyrosinkinase-Inhibitoren 193, 196
Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) 195

Übergangs-Phänomen 133
Übergewicht 105
Ubiquitinierung 64
Ultraschall-Elastographie 49
Uptake·JiU>100/TSH 99
Uptake·JiU/TSH 99
Uptake/TSH 99
urogenitale Fehlbildungen 92
Urtikaria 149

Vemurafenib 197
Vera-Studie 74
Vitamin-B12-Mangel 129
Vitamin D 27

Vitamin D3 27
Vitamin D-Mangel 29
Vitamin D-Therapie 30
Vitamin-D-Vorstufe 25(OH)D3 27
Vorhofflimmern 66
Vulnerabilität 181

Watch & Wait-Strategie 200
WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) 109

Xerostomie (Mundtrockenheit) 157

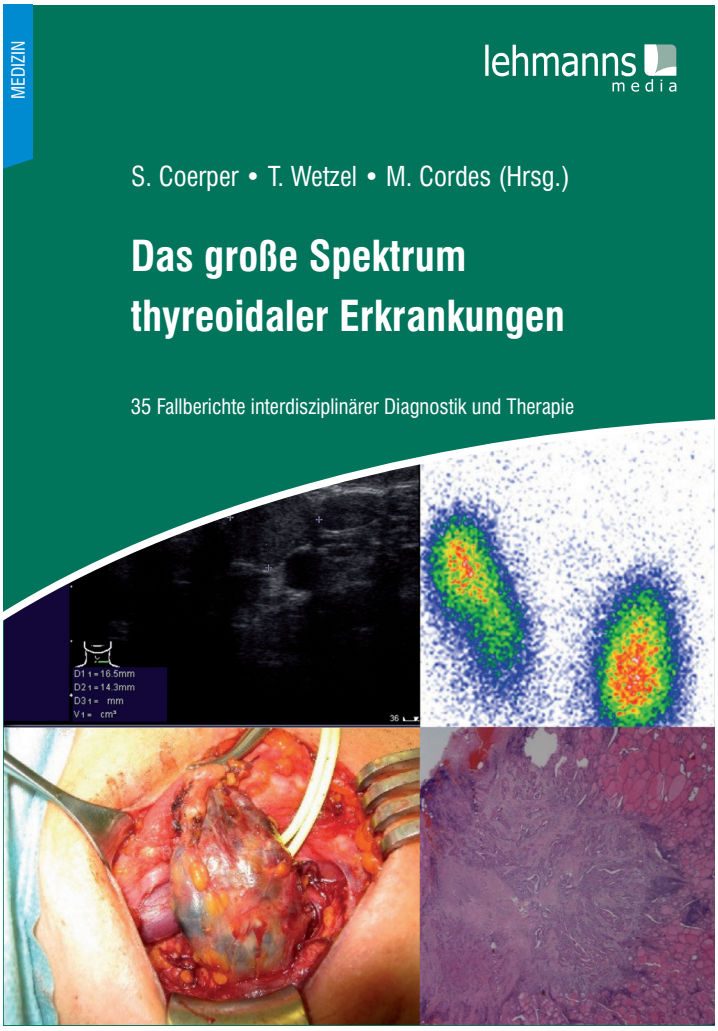
Zirconium-89-Rituximab-PET 54
Zoeliakie 128, 129
Zöliakie 28
Zyklen
  anovulatorische 229
Zyklus-/Fertilitätsstörung 106

Karl-Michael Derwahl, Frank Grünwald (Autoren):

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Ein Leitfaden für Klinik und Praxis

144 Seiten
2019 | 2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Lehmanns Media
978-3-96543-029-7



S. Coerper, T. Wetzel, M. Cordes (Herausgeber):

Das große Spektrum thyreoidaler Erkrankungen
35 Fallberichte interdisziplinärer Diagnostik und Therapie

148 Seiten
2019

Lehmanns Media
978-3-86541-972-9