

Long-term effects of radioiodine treatment on female fertility in survivors of childhood differentiated thyroid carcinoma.

NIES, M.; CANTINEAU, A.E.P.; ARTS, E.G.J.M.; VAN DEN BERG, M.H.;
VAN LEEUWEN, F.E.; MULLER KOBOLD, A.C.; KLEIN HESSELINK, M.S.;
BURGERHOF, J.G.M.; BROUWERS, A.H.; VAN DAM, E.W.C.M.; HAVEKES, B.;
VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M.M.; CORSSMIT, E.P.M.; KREMER, L.C.M.;
NETEA-MAIER, R.T.; VAN DER PAL, H.J.H.; PEETERS, R.P.; PLUKKER, J.T.M.;
RONCKERS, C.M.; VAN SANTEN, H.M.; VAN DER HORST-SCHRIVERS, A.N.A.;
TISSING, W.J.E.; BOCCA, G.; VAN DULMEN-DEN BROEDER, E.; LINKS, T.P.
(insgesamt 21 Einrichtungen in den Niederlanden)
Thyroid, 30: 1169 - 1176 (2020)

Ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) stellt in der Kindheit eine Rarität dar. Die altersadjustierte Inzidenz wird in der Literatur mit 0,6 bis 1,2/100 000 jährlich angegeben. In der Regel erfolgt nach der Thyreoidektomie eine Radiojodtherapie (RJTh) mit ¹³¹Jod. Hier gingen die Verfasser dem Einfluss der RJTh auf die spätere Fertilität (Schwangerschaftsrate, Anteil der Lebendgeborenen, Schwangerschaftsverlauf und Gesundheitsstatus der Kinder) nach.

Vorgestellt wird eine nationenweite Langzeitstudie bei Kindern und Jugendlichen (Alter ≤ 18 Jahre, Alter bei Diagnose 16 Jahre (Median)) aus den Niederlanden, bei denen während der Jahre 1970 bis 2013 ein DTC diagnostiziert und therapiert worden war. Die Behandlung bestand aus einer totalen Thyreoidektomie, einer RJTh und einer TSH-suppressiven medikamentösen Therapie. 47 Karzinome wurden als papillär und neun als follikulär diagnostiziert. Die Patientinnen wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Zudem wurde das Anti-Müller-Hormon (AMH) gemessen, ein Wert, der als Parameter für die ovarielle Reserve bei Karzinompatientinnen angesehen wird. Ferner erfolgte eine ambulante klinische Untersuchung.

Berichtet wird über 56 Frauen im Alter von 31 Jahren (Median, Interquartilbereich (IQR) 25,1 bis 39,6 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit seit der Karzinomdiagnose wurde mit 15,4 Jahren (IQR = 8,3 – 24,7 Jahre) berechnet. Die kumulative ¹³¹Jod-Dosis betrug 7,4 GBq (IQR = 3,7 – 13,0 GBq) oder 200 mCi (IQR = 100 – 350 mCi). Alle 56 Frauen erteilten in dem Fragebogen

Angaben zu Reproduktionskriterien. So waren vier Frauen postmenopausal. 25 Frauen (45,5 %) beschrieben eine oder mehrere Schwangerschaften. Das Alter bei der ersten Schwangerschaft betrug 25,5 Jahre (IQR = 22,5 – 30,0). Insgesamt wurde über 46 Schwangerschaften berichtet, davon eine Zwillingsschwangerschaft. Bei 45 Schwangerschaften kam es zu einer Lebendgeburt. Zudem wurden 13 Fehlgeburten, drei Schwangerschaftsabbrüche und drei unklare Verläufe der Schwangerschaft berichtet. Eine Frau war zum Zeitpunkt der Evaluation schwanger. Sechs Frauen (10,9 %) hatten eine Kinderwunschklinik zurate gezogen.

Der Wert für AMH unterschied sich nicht zwischen Patientinnen mit früherem DTC und einer gesunden Vergleichsgruppe (2,0 vs. 1,6 $\mu\text{g/L}$, $p = 0,244$, Median). Auch weitere Faktoren wie Body-Mass-Index und Rauchgewohnheiten unterschieden sich nicht zwischen Patientinnen und der Vergleichsgruppe. Die kumulative 131Jod-Dosis korrelierte nicht mit den AMH-Werten ($p = 0,130$).

Somit kommen die Verfasser zu dem Resultat, dass eine frühere RJTh während der Kindheit offensichtlich keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität ausübt.

Does obesity cause thyroid cancer? A Mendelian randomization study.

FUSSEY, J.M.; BEAUMONT, R.N.; WOOD, A.R.; VAIDYA, B.; SMITH, J.; TYRRELL, J.

(Head and Neck Surgery, Royal Devon and Exeter Hospital; Genetics of Complex Traits, College of Medicine and Health, University of Exeter; Genetics of Complex Traits, College of Medicine and Health, University of Exeter; Endocrinology, Royal Devon and Exeter Hospital; Head and Neck Surgery, Royal Devon and Exeter Hospital; Genetics of Complex Traits, College of Medicine and Health, University of Exeter, all Exeter, UK)

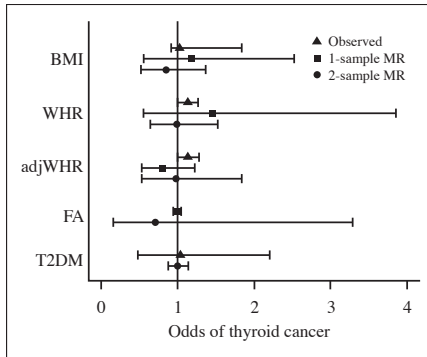
J Clin Endocrinol Metab, 105 (7): e2398 - 2407 (2020)

Die Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen steigt. Wenig ist aber über modifizierbare Risikofaktoren bekannt. Allerdings wird eine Adipositas als Risikofaktor für diverse Malignome angesehen. Es liegen Studienergebnisse vor, die auch für das Schilddrüsenkarzinom eine Beziehung zum Body-Mass-Index (BMI) beschreiben. Dabei gilt dies nicht nur für die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms an sich, sondern auch für einen größeren Tumordurchmesser, extrathyreoidale Ausdehnung, fortgeschritteneres Tumorstadium oder trotz Therapie persistierende Erkrankung. Hierbei handelt es sich aber um Observationsstudien.

In der hier referierten Arbeit gingen die Autoren der Frage zwischen dem genannten Zusammenhang auf einer anderen Grundlage nach: Auf der Basis der britischen Biobank und einer Randomisierung aufgrund der Mendelschen Regeln wurde untersucht, ob eine Adipositas die Knotenbildung in der Schilddrüse und das Auftreten eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms fördert. Dieses als „genetische Epidemiologie“ bezeichnete Vorgehen beschreibt genetische Determinanten (hier Adipositas mit einem BMI zwischen 30 und 40 kg/m²), um zu untersuchen, ob hierdurch das Risiko einer Erkrankung beeinflusst wird, ohne Bias durch andere Einflussgrößen.

Berichtet wird über 379.708 nicht verwandte Personen europäischer Herkunft im Alter von 40 bis 69 Jahren, die zwischen 2006 und 2010 eingeschlossen wurden. Ein benigner Schilddrüsenknoten wurde bei 1.812 Personen gefunden, ein differenziertes

Schilddrüsenkarzinom bei 425 Personen. Es erfolgte eine Genotypisierung nach DNA-Extraktion aus Vollblut. Patienten mit benignem oder malignem Knoten waren eher weiblichen Geschlechts und in höherem Lebensalter zum Zeitpunkt des Einschlusses. Andere Messgrößen wie Rauchgewohnheiten, Alkoholaufnahme, BMI oder Waist-hip-ratio (WHR) unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und einer Kontrollgruppe. Allerdings fanden sich häufiger benigne Knoten bei Adipositas oder Diabetes mellitus 2, weniger häufig bei jetzigen Rauchern, bei Personen mit geringer Alkoholaufnahme oder niedriger WHR. Auch eine soziale Benachteiligung, gemessen mit dem Townsend-deprivation-index, fand sich häufiger bei Patienten mit benignem Knoten. So betrug die Odds Ratio (OR) für die Adipositas (BMI zwischen 30 und 40 kg/m²) bezüglich eines benignen Knotens 1,38 (95 %-Vertrauensbereich (CI) 1,17 – 1,62), über den gesamten BMI-Bereich wurde eine OR von 1,15 gemessen (95 %-CI 1,08 – 1,22). Ähnliches gilt für die WHR (OR 1,16; 95 %-CI 1,09 – 1,23). Bezüglich eines Schilddrüsenkarzinoms war ebenfalls ein Zusammenhangstrend zu erkennen: für die Adipositas eine OR von 1,34 (95 %-CI 0,99 – 1,84), für eine höhere WHR eine OR von 1,12 (95 %-CI 1,00 – 1,26).



Die genetischen Untersuchungen zeigten keine kausale Verbindung zwischen Adipositas und benignen wie malignen Knoten. Es zeigten sich lediglich tendenzielle Hinweise, dass Personen mit dem höchsten Quartil eines genetischen Risikos für einen Diabetes mellitus 2 auch die höchsten Risiken für ein Schilddrüsenkarzinom hatten, verglichen mit dem niedrigsten Quartil (OR = 1,45, 95 %-CI 1,11 – 1,90). Die Abbildung fasst die Ergebnisse für einen malignen Schilddrüsenknoten grafisch zusammen (adjWHR = WHR bezogen auf den BMI, FA = favorable adiposity, T2DM = Diabetes mellitus 2, MR = Mendelian randomization). Dabei wurde als FA definiert, wenn genetische Varianten vorlagen, die mit einem hohen Körperfettanteil einhergehen, aber ein niedriges metabolisches Erkrankungsrisiko bedingen. One-sample MR beschreibt einen genetischen Risikoscore, two-sample MR repräsentiert eine genomumfassende Assoziationsuntersuchung. Somit konnte die Studie keine kausale Verbindung zwischen Adipositas und benignen wie malignen Schilddrüsenknoten beschreiben. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungsstudien.

Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insight from a case series.

BRANCATELLA, A.; RICCI, D.; CAPPELLANI, D.; VIOLA, N.; SGRÒ, D.;
SANTINI, F.; LATROFA, F.
(Endocrinology Unit, Dept. of Clinical and Experimental Medicine, University
Hospital of Pisa, Pisa, Italy)
J Clin Endocrinol Metab, 105 (10): 1 - 5 (2020)

Die Auswirkungen einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus auf diverse Organsysteme sind noch nicht geklärt. Hier berichten die Verfasser vier Kasuistiken, bei denen in zeitlichem Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion eine subakute Thyreoiditis (SAT) beobachtet wurde.

Im ersten Fall wurde ein positiver Abstrich dokumentiert, bei nur geringen klinischen Symptomen. Zwei weitere Abstriche im Verlauf verblieben bei der 38 Jahre alten Frau negativ. 17 Tage nach dem ersten Abstrich entwickelte sich lokaler Schmerz im Schilddrüsenbereich mit Fieber bis 38,5 Grad. Laborchemisch bestand einer hyperthyreote Stoffwechsellage. Wegen einer absoluten Arrhythmie infolge Vorhofflimmerns musste eine Kardioversion erfolgen. Das Ultraschallbild entsprach einer subakuten Thyreoiditis. Unter Kortisontherapie kam es einer raschen klinischen Besserung. Auch beim zweiten Fall, einer 29 Jahre alten Frau, trat nach ca. vier Wochen das typische klinische und monografische Bild einer subakuten Thyreoiditis auf, einschließlich einer laborchemisch hyperthyreoten Stoffwechsellage. Auch hier kam es unter der Verabreichung von Glukokortikoiden zu einer raschen Besserung. Hier wurden serologisch IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen. Ähnliche Verläufe wurden beim dritten und vierten Fall verzeichnet.

Seit der ersten Beobachtung einer Koinzidenz der SARS-CoV-2-Infektion und einer subakuten Thyreoiditis wurden von den Autoren insgesamt zehn Fälle mit SAT beobachtet. Von diesen waren die hier vorgestellten Patientinnen positiv auf eine SARS-COV-2-Infektion getestet worden. Alle vier Patientinnen waren im jüngeren bis mittleren Lebensalter, zwischen 29 und 46 Jahre alt. Die klinischen Verläufe der COVID-19-Infektion waren in allen vier Fällen mild. Die SAT wurde zwischen 16 und 36 Tage nach Sistieren der Symptomatik der SARS-CoV-2-Infektion beobachtet. In allen Fällen führte die medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden (n = 3) bzw. Ibuprofen (n = 1) zu einer raschen klinischen Besserung.

Die Verfasser kommen zu der Folgerung, dass ein Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Infektion und dem Auftreten einer SAT gesehen werden kann. Hierauf ist im klinischen Alltag zu achten.

CD133 expression in medullary thyroid cancer cells identifies patients with poor prognosis.

CORDERO-BARREAL, A.; CALEIRAS, E.; LÓPEZ DE MATURANA, E.; MONTEAGUDO, M.; MARTÍNEZ-MONTES, Á.M.; LETÓN, R.; GIL, E.; ÁLVAREZ-ESCOLÁ, C.; REGOJO, R.M.; ANDÍA, V.; MARAZUELA, M.; GUADALIX, S.; CALATAYUD, M.; ROBLES-DÍAZ, L.; AGUIRRE, M.; CANO, J.M.; DÍAZ, J.A.; SAAVEDRA, P.; LAMAS, C.; AZRIEL, S.; SASTRE, J.; ALLER, J.; LEANDRO-GARCÍA, L.J.; CALSINA, B.; ROLDÁN-ROMERO, J.M.; SANTOS, M.; LANILLOS, J.; CASCÓN, A.; RODRÍGUEZ-ANTONA, C.; ROBLEDO, M.; MONTERO-CONDE, C.

(Insgesamt 19 Kliniken und Einrichtungen aus Spanien)
J Clin Endocrinol Metab, 105 (11): 1 - 14 (2020)

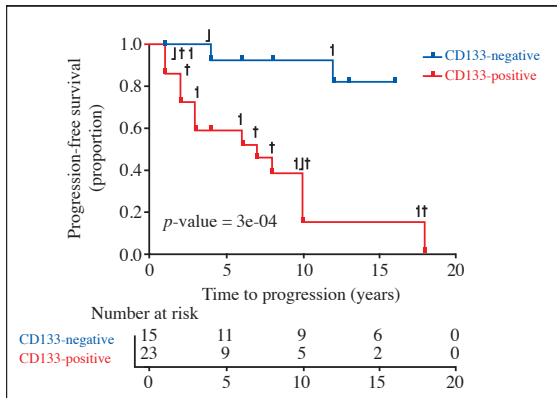
Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist eine relativ seltene maligne Erkrankung der Schilddrüse: Circa 5 bis 10 % aller Schilddrüsenkarzinome werden diesbezüglich klassifiziert. Circa 25 % dieser Karzinome haben eine hereditäre Grundlage, als Teil einer multiplen endokrinen Neoplasie 2 (MEN 2). Circa 98 % aller Patienten mit MEN 2 weisen eine Mutation des RET-Protoonkogens auf. Auf der Basis des RET-Genotyps erfolgt die klinische Behandlung. RETM918T stellt die Mutation mit dem höchsten Risiko eines aggressiven Verlaufs, der MEN 2 assoziiert, und stellt zudem die häufigste Mutation beim sporadischen MTC dar. Jüngere Studien haben zudem gezeigt, dass die Expression eines Markers, benannt als PROM1, mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert ist. PROM1 kodiert ein transmembranes Glykoprotein, bekannt als CD133. Seine Expression wurde in Bezug gesetzt zu einer Chemoresistenz in MTC-Zelllinien. Die Mechanismen, die die Expression von CD133 in MTC-Zellen verursachen, sind noch nicht bekannt.

In dieser Studie sollte daher untersucht werden, welche Bedeutung die PROM1/CD133-Expression bei Patienten mit MTC besitzt.

Untersucht wurden 74 Gewebeproben (72 Primärtumore, zwei Lymphknotenmetastasen) von miteinander nicht verwandten Patienten mit MTC. 82,4 % der MTCs waren sporadisch (61/74), 17,6 % hereditär (13/74). Es erfolgte eine RET- und RAS-Protoonkogen-Mutationsanalyse. Zudem erfolgten eine immunhistochemische Untersuchung und eine Dokumentation der klinischen Daten. Die immunhistochemische Färbung ergab, dass PROM1/CD133 in der Zellmembran und dem Zytoplasma

lokalisiert ist. Die Spezifität von CD133 in Zellen eines MTC wurde durch die Kalzitoninfärbung bestätigt. Eine CD133-Expression war bei 38/74 Proben möglich (51 %). Bei 35 dieser Proben war ein infiltratives Karzinomwachstum nachweisbar (94,6 %), was nur bei 11,1 % der CD133-negativen MTCs der Fall war ($p < 0,001$). Die Expression von PROM1/CD133 war assoziiert mit dem männlichen Geschlecht ($p = 0,003$), einem größeren Tumordurchmesser ($p < 0,001$), dem Nachweis von regionalen Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$), von Fernmetastasen bei Diagnosestellung ($p = 0,007$), einem fortgeschrittenerem Stadium nach der Klassifikation der amerikanischen Fachgesellschaft (AJCC; $p < 0,001$) sowie dem Nachweis einer Tumorembolisation in umgebenden Gefäßen ($p < 0,001$).

Informationen zum weiteren Verlauf liegen von 39/74 Patienten vor; davon waren 18 postoperativ erkrankungsfrei (Median = 7,5 Jahre; Bereich 1–16 Jahre). 20 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen oder starben an der Erkrankung (Median = 6,5 Jahre; Bereich 1–18 Jahre). Ein Patient starb während des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Hier zeigte sich, dass die Prognose bei CD133-positiven Patienten signifikant schlechter war als bei CD-133-negativen Patienten (Abb.).



In der univariaten Coxregressionsanalyse zeigte sich, dass der Nachweis von CD133 ($HR = 24,26$, 95 %-Vertrauensbereich 4,19–140,4; $p = 0,0004$) und der Nachweis von Tumorembolisationen im umgebenden Gefäßsystem ($HR = 4,68$; 95 %-Vertrauensbereich 1,53–14,25; $p = 0,0067$) den stärksten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben aufwiesen. In der multivariaten Analyse bestätigte sich dies: Beides waren unabhängige Risikofaktoren, wobei auch hier der Nachweis von CD133 den stärksten Effekt ausübte.

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Expression von CD133 hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit MTC sein kann, die eine schlechtere Prognose aufweisen. Möglicherweise ist in diesen Fällen eine umfangreichere primäre Operation indiziert. Zudem wurden CD133-positive Zellen des MTC auch im Blut nachgewiesen, sodass dies in die medizinische Entscheidungsfindung einfließen könnte.

Standardized map of iodine status in Europe.

ITTERMANN, T.; ALBRECHT, D.; AROHONKA, P.; BILEK, R.; DE CASTRO, J.J.; DAHL, L.; NYSTROM, H.F.; GABERSCEK, S.; GARCIA-FUENTES, E.; GHEORGHIU, M.L.; HUBALEWSKA-DYDEJCZYK, A.; HUNZIKER, S.; JUKIC, T.; KARANDILSKI, B.; KOSKINEN, S.; KUSIC, Z.; MAJSTOROV, V.; MAKRIS, K.C.; MARKOU, K.B.; MEISINGER, C.; KOSTOVA, N.M.; MULLEN, K.R.; NAGY, E.V.; PIRAGS, V.; ROJO-MARTINEZ, G.; SAMARDZIC, M.; SARANAC, L.; STRELE, I.; THAMM, M.; TOP, I.; TROFIMIUK-MÜLDNER, M.; ÜNAL, B.; KOSKINEN, S.; VILA, L.; VITTI, P.; WINTER, B.; WOODSIDE, J.V.; ZALETEL, K.; ZAMRAZIL, V.; ZIMMERMANN, M.; ERLUND, I.; VÖLZKE, H.

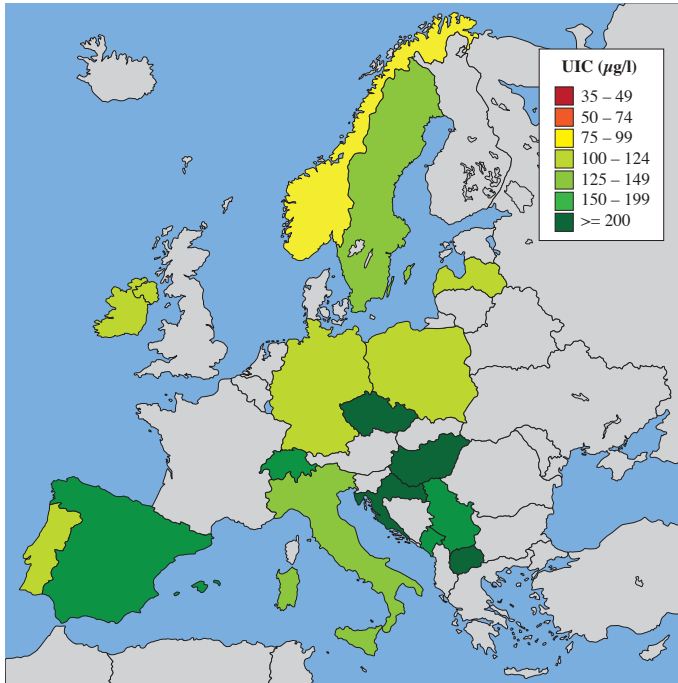
(32 Institutionen und Kliniken aus Europa)

Thyroid, 30: 1346 - 1354 (2020)

Die Kenntnis über die Jodversorgung einer Bevölkerungsgruppe besitzt wesentliche klinische Bedeutung, um erforderliche Maßnahmen zur Verbesserung der Jodversorgung vornehmen zu können. Idealerweise sollten diese Messungen auch im internationalen Vergleich standardisiert werden. Dies gilt beispielsweise für die Messung der Jodausscheidung im Urin.

Hier wird der aktuelle Stand der Jodversorgung in Europa auf der Basis der Daten aus 23 Ländern zusammengefasst. Die Daten aus verschiedenen Studien wurden harmonisiert. Hierfür wurde in Helsinki ein „Goldstandardlabor,“ (EUthyroid laboratory) etabliert. Die Urinkonzentration wurde massenspektrometrisch bestimmt. Der Variationskoeffizient der Kontrollproben wurde mit dem geringen Wert von $2,9 \pm 0,8$ % angegeben. Insgesamt 40 standardisierte Studien mit je 75 Proben wurden eingeschlossen.

Verglichen mit dem Goldstandard des Labors in Helsinki, waren die Urinausscheidungen von Jod in 11 Einsendelaboren höher, in 10 niedriger. Die mittleren Unterschiede reichten von $-36,6$ % bis $49,5$ %. Die Korrelationen mit den Messungen in Helsinki betragen $\geq 0,9$ für neun Labore ($42,9$ %), $0,8-0,9$ für fünf Labore ($23,8$ %), $0,7-0,8$ für drei Labore ($14,3$ %) und $< 0,7$ für vier Labore (19 %). In 16 der 40 Studien erfolgten die Untersuchungen bei Schulkindern (40 %), bei 13 Studien bei Erwachsenen ($32,5$ %) und in elf Studien bei Schwangeren ($27,5$ %). Als Beispiel für die gemessenen, standardisierten Werte der einzelnen Länder zeigt die Abbildung die Resultate für Schul Kinder.



Sehr niedrige Urinausscheidungswerte für Jod ($< 100 \mu\text{g/L}$ im Median) wurden bei einer der 16 Studien bei Schulkindern (6,3 %) und bei sieben der 13 Studien bei Erwachsenen (53,8 %) gemessen. Auch in sieben der elf Studien (63,6 %) bei Schwangeren wurde eine niedrige Jodausscheidung von $< 150 \mu\text{g/L}$ gemessen (ebenfalls Median).

Somit zeigt die Untersuchung, dass ein Jodmangel in Europa weiterhin besteht, insbesondere bei Erwachsenen und Schwangeren. Hier wären Maßnahmen auf europäischer Ebene mit dem Ziel eines verstärkten Einsatzes von Jodsalz dringend zu befürworten. Die hier berichteten standardisierten Messungen unterstreichen dies nachhaltig.

Laser ablation versus radiofrequency ablation for benign non-functioning thyroid nodules: six-month results of a randomized, parallel, open-label, trial (LARA trial).

CESAREO, R.; PACELLA, C.M.; PASQUALINI, V.; CAMPAGNA, G.; IOZZINO, M.; GALLO, A.; PANTANO, A.L.; CIANNI, R.; PEDONE, C.; POZILLI, P.; TAFFON, C.; CRESCENZI, A.; MANFRINI, S.; PALERMO, A.

(Unit of Metabolic Diseases, "S.M. Goretti" Hospital, Latina, Italy; Dept. of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale; Depts of Radiology and Internal Medicine, "S.M. Goretti" Hospital, Latina; Dept. of Sense Organs, Sapienza University of Rome, Rome; Dept. of Internal Medicine, University Hospital Campus Bio-Medico, Rome; Dept. of Interventional Radiology, S. Camillo Hospital, Rome; Geriatric Unit, Campus Bio-Medico University, Rome; Unit of Endocrinology and Diabetes, Campus Bio-Medico University, Rome; Pathology Unit, University Hospital Campus Bio-Medico, Rome, all Italy)

Thyroid, 30: 847 - 856 (2020)

Während der letzten Jahre wurde sowohl die Laserablation (LA) als auch die Radiofrequenzablation (RFA) als mögliche Therapie benigner szintigrafisch kalter Schilddrüsenknoten berichtet. Es existiert jedoch bislang keine vergleichende prospektive Untersuchung dieser beiden Vorgehensweisen.

Dies berichten die Verfasser hier in einer randomisierten Studie bei 60 Patienten im mittleren Alter von 56 ± 13 Jahren. Die Knoten hatten ein Volumen von ≥ 5 ml und waren solide bzw. vornehmlich solide. Der Knoten war zytologisch benigne und szintigrafisch „kalt“. Die Patienten klagten über lokale Beschwerden oder waren kosmetisch beeinträchtigt. Es bestand eine euthyreote Stoffwechsellage. Erhöhte Kalzitininwerte und erhöhte Antikörper waren ebenso nicht nachweisbar. Die Patienten wurden 1 : 1 einem der Verfahren zugeordnet. Nach sechs Monaten erfolgte eine Nachuntersuchung.

Das Knotenvolumen, die Schilddrüsenstoffwechsellage und die zytologische Untersuchung unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Das mittlere Knotenvolumen betrug $23,4 \pm 22,3$ ml. Bei Patienten, bei denen eine RFA erfolgte, wurde eine signifikant höhere Energie appliziert als bei Patienten, die eine LA erhielten: 53.898 ± 74.940 vs. 9.540 ± 3.573 J ($p < 0,001$).

In der Gruppe, die RFA erhielt, war nach sechs Monaten eine stärkere Abnahme des Knotenvolumens zu verzeichnen als in der Gruppe, die die LA erhielt ($64,3$ % vs. $53,2$ %; $p = 0,02$). Eine Knotenreduktion um ≥ 50 % war bei $86,7$ % in der RFA-Gruppe und bei $66,7$ % in der LA-Gruppe zu verzeichnen ($p = 0,13$). Dabei korrelierte die Abnahme des Knotenvolumens nicht mit dem initialen Volumen oder mit Volumen der Koagulationsnekrose. Auch in der linearen Regressionsanalyse war der Unterschied der Abnahme des Knotenvolumens zwischen beiden Verfahren zu bestätigen, adjustiert nach Alter, Ausgangsvolumen und Anteil zellulärer Elemente ($p = 0,018$). Die klinischen Angaben zu lokalen Beschwerden im Halsbereich und zur kosmetischen Beeinträchtigung durch den Knoten unterschieden sich zwischen beiden Verfahren ebenfalls nicht. Auch die Schilddrüsenwerte unterschieden sich nicht vor der Therapie und nach sechs Monaten sowie zwischen beiden Gruppen.

Unerwünschte Effekte wurden bei 11 der 30 Patienten in der RFA-Gruppe (37 %) und bei 13 der 30 Patienten in der LA-Gruppe (43 %) verzeichnet, insbesondere lokale Schmerzen (20 % in der RFA-Gruppe, 17 % in der LA-Gruppe). Bei je einem Patienten/Gruppe wurde Heiserkeit beobachtet. Selten kam es zu einer Hämatombildung oder zu Fieber.

Insgesamt bezeichnen die Verfasser beide Verfahren als sicher. Die Abnahme des Knotenvolumens war nach sechs Monaten in der RFA-Gruppe signifikant größer als in der LA-Gruppe.

Impact of a forced dose-equivalent levothyroxine brand switch on plasma thyrotropin: a cohort study.

FLINTERMAN, L.E.; KUIPER, J.C.; KOREVAAR, J.C.; VAN DIJK, L.; HEK, K.; HOUBEN, E.; HERINGS, R.; FRANKEN, A.A.M.; DE GRAAF, J.P.; HORIKX, A.; JANSSENS, M.; MEIJER, R.; WIJBENGA, A.; VAN PUIJENBROEK, E.; WOLFFENBUTTEL, B.H.R.; LINKS, T.P.; BISSCHOP, P.H.; FLIERS, E.
(Netherlands Institute for Health Services Research, Nivel, Utrecht; PHARMO Institute for Drug Outcomes Research, Utrecht; Dept. of Pharmacotherapy, -Epidemiology and -Economics, Groningen Research Institute of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Groningen, Groningen; Medicines Evaluation Board, Utrecht; Dutch Pituitary Foundation, Nijkerk; Royal Dutch Pharmacists Association, The Hague; Dutch Thyroid Patient Organization (SON), Amersfoort; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, 's-Hertogenbosch; Depts of Endocrinology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen; Dept. of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, all The Netherlands)
Thyroid, 30: 821 - 828 (2020)

Ziel der Substitution mit Levothyroxin (L-T4) bei Patienten mit Hypothyreose ist eine Normalisierung des TSH-Wertes. Immer wieder berichten Patienten, bei denen der Hersteller des L-T4-Präparates gewechselt wurde, über eine schlechtere Verträglichkeit. Während der letzten Zeit war ein L-T4-Präparat in den Niederlanden (ThyraxR) über Monate nicht verfügbar, sodass die Patienten auf ein anderes L-T4-Präparat umgestellt werden mussten. Dies betraf ca. 75 % aller Patienten in den Niederlanden, die L-T4 einnahmen. In der hier referierten Arbeit wird die Auswirkung eines solchen Wechsels auf die TSH-Konzentration auf der Basis von zwei Registern, die jeweils eine repräsentative Stichprobe der niederländischen Bevölkerung umfassen, berichtet. Es wurden zwei Kohorten gebildet: Die erste Kohorte wurde während der Einnahme von ThyraxR in den Jahren 2014 und 2015 untersucht, die zweite Kohorte nach dem Wechsel auf ein anderes L-T4-Präparat während des Jahres 2016. In beiden Kohorten erfolgten zwei TSH-Messungen im Abstand von wenigstens sechs Wochen, in der letztgenannten

Kohorte nach dem Präparatewechsel. Alle Patienten waren zuvor für wenigstens ein Jahr auf eine stabile L-T4-Dosis eingestellt. Ein TSH-Wert von > 4,0 mU/L wurde als „Hypothyreose“ bezeichnet, ein Wert von < 0,4 mU/L als „Hyperthyreose“.

Die erste Kohorte, stabil auf das Präparat ThyraxR eingestellt, umfasste 6.438 Patienten, die zweite Kohorte, bei der ein Wechsel erforderlich war, umfasste 1.204 Patienten. In beiden Kohorten waren 85 % weiblich, das Alter lag im Mittel um 60 Jahre. Von den Patienten, die ≤ 100 µg L-T4 einnahmen und bei denen kein Präparatewechsel erfolgte, wiesen bei der zweiten Messung 19 % einen TSH-Wert außerhalb des Normbereiches auf. Bei 24 % der Patienten, bei denen ein Präparatewechsel erforderlich war, lag der TSH-Wert außerhalb des Normbereiches. Dies war signifikant mehr als in der Gruppe von Patienten, bei denen kein Präparatewechsel erforderlich war ($p < 0,00001$).

Bei Patienten, die > 100 µg ThyraxR täglich einnahmen und bei denen kein Wechsel erfolgte, lag in 24 % der Fälle TSH bei der zweiten Messung außerhalb des Normbereiches. In der zweiten Gruppe, bei denen ein Präparatewechsel stattfand, war dies sogar bei 63 % der Patienten der Fall ($p < 0,00001$ zwischen beiden Gruppen). In der Mehrzahl dieser Fälle war TSH unterhalb des Normbereiches, als Hinweis auf eine zu hohe Dosierung. Die Tabelle zeigt die Dosisabhängigkeit: je höher die L-T4-Dosis, umso höher der Anteil von Patienten mit einem TSH-Wert außerhalb des Referenzbereiches bei der zweiten Messung. Es ist erkennbar, dass bei Patienten mit einem Präparatewechsel die Wahrscheinlichkeit, eine „Hyperthyreose“ zu entwickeln, um das bis zu über Vierfache höher ist, wenn eine Dosis von mehr als 50 µg eingenommen wird.

Bioequivalence								
Dose (µg)	Thyrax			Switch			Ratio switch/Thrax	
	N	Hyperthyroid, %	Hyperthyroid, %	N	Hyperthyroid, %	Hyperthyroid, %	Hyperthyroid	Hyperthyroid
26–50	563	3	15	161	4	12	1.3	0.8
51–75	992	3	13	273	8	9	2.7	0.7
76–100	1332	8	11	242	33	2	4.1	0.2
101–150	902	13	8	136	55	2	4.2	0.3
151–200	213	19	10	43	77	5	4.1	0.5
>200	51	29	12	6	67	17	2.3	1.4
Total	4053	8	11	861	26	7	3.2	0.6

Die Arbeit belegt somit deutlich, dass unterschiedliche L-T4-Präparate nicht bioäquivalent sind. Bei einem Präparatewechsel war somit in sehr vielen Fällen eine Anpassung der L-T4-Dosis erforderlich.

Real-world efficacy and safety of Cabozantinib and Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer.

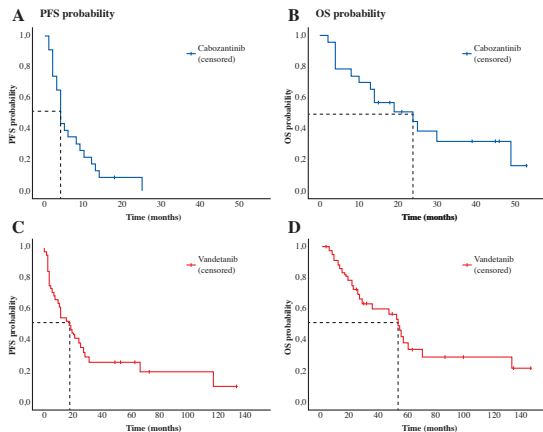
KOEHLER, V.F.; ADAM, P.; FRANK-RAUE, K.; RAUE, F.; BERG, E.; HOSTER, E.; ALLELEIN, S.; SCHOTT, M.; KROISS, M.; SPITZWEG, C.; ON BEHALF OF THE GERMAN STUDY GROUP FOR RARE MALIGNANT TUMORS OF THE THYROID AND PARATHYROID GLANDS

(Dept. of Internal Medicine IV, University Hospital, LMU Munich, Munich; Div. of Endocrinology/Diabetology, Dept of Internal Medicine I; Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Würzburg, Würzburg; Private Practice of Endocrinology and Nuclear Medicine, Heidelberg; Institute for Medical Information Processing, Biometry and Epidemiology, LMU Munich, Munich; Div. for Specific Endocrinology, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Düsseldorf, all Germany; Adjunct Academic Appointment, Div. of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Nutrition, Mayo Clinic Rochester, MN, USA.)
Thyroid, [DOI: 10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206) (2020)

Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) oder Patienten mit Fernmetastasen benötigen eine systemische Therapie. Hierfür zugelassen und erprobt sind die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Vandetanib und Cabozantinib.

In dieser retrospektiv angelegten Studie untersuchten die Verfasser 48 Patienten (33 Männer, 15 Frauen) mit lokal fortgeschrittenem MTC und/oder Fernmetastasen, die einen TKI erhielten. Das Alter der Patienten lag im Median bei 46 Jahren (Bereich 15 – 80 Jahre). Ein hereditäres Karzinom mit typischer RET-Mutation lag bei sechs Patienten (13 %, MEN 2 A oder MEN 2 B) vor. 42 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lokale Lymphknotenmetastasen (88 %), und 25 Patienten hatten Fernmetastasen: davon acht Patienten mediastinale Lymphknotenmetastasen (32 %), je elf Patienten Metastasen in Lunge oder Leber (44 %) und 13 Patienten Knochenmetastasen (52 %). Die Nachbeobachtungszeit (Median) betrug sieben Jahre (Bereich 0 – 30 Jahre). Die Kalzitinin-Verdoppelungszeit betrug sieben Monate (Median; Bereich 2 – 7

Monate). Die TKI-Therapie wurde im Median 58 Monate nach der Diagnosestellung des MTC eingeleitet (Bereich 0–316 Monate).



Nach Beginn der TKI-Therapie wurden die Patienten über 25 Monate nachverfolgt (Median, Bereich 0–146 Monate). Alle bis auf einen Patienten erhielten Vandetanib, 23 Patienten zusätzlich Cabozantinib. Ein Patient erhielt nur Cabozantinib. Vandetanib als Erstlinientherapie wurde in 41 Fällen (85 %) verabreicht, Cabozantinib in sieben Fällen (15 %). Ein partielles Ansprechen wurde in zwölf Fällen unter Vandetanib (26 %) und in fünf Fällen unter Cabozantinib (22 %) verzeichnet. Das progressionsfreie Überleben belief sich bei Cabozantinib auf vier Monate (95 %-Vertrauensbereich (CI) 3,1–4,9), und unter Vandetanib 17 Monate (CI 9,3–24,6). Die Gesamtüberlebensrate im Median betrug unter Vandetanib 53 Monate (CI 43,7–99,6), unter Cabozantinib 24 Monate (CI 5,9–42,1). Ein stabiles Krankheitsbild über ≥ 24 Wochen wurde bei 16 Patienten (34 %) in der Vandetanib-Gruppe und bei 3 Patienten (13 %) unter Cabozantinib verzeichnet. Die Abbildung stellt das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtüberlebensrate (OS) für beide Substanzen grafisch dar.

Bei neun Patienten (19 %) unter Vandetanib und zwölf Patienten (52 %) unter Cabozantinib wurde die Behandlung wegen unerwünschter Therapieeffekte abgebrochen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Vandetanib Diarrhö (40 %), Hautveränderungen (38 %) und Fatigue (28 %) berichtet. Unter Cabozantinib wurden Diarrhö (57 %), Appetit- und Gewichtsverlust (56 %) und Fatigue (39 %) angegeben. Auch das Hand-Fuß-Syndrom war häufiger unter Cabozantinib als unter Vandetanib (sieben vs. ein Patient, 30 % bzw. 2 %).

Die umfangreiche Arbeit gibt noch weitere wichtige Hinweise, so z. B. ein schlechteres Ansprechen bei einem Alter > 60 Jahre. Sie belegt für beide Substanzen eine antitumoröse Wirksamkeit. Die schlechtere Wirksamkeit von Cabozantinib führen die Autoren darauf zurück, dass dieses Medikament in vielen Fällen als Zweitlinientherapie nach dem Therapieversagen von Vandetanib verabreicht wurde. Um dies weiter zu untersuchen, wären prospektive, randomisierte Untersuchungen erforderlich.

Corticosteroid pulse therapy for Graves' Ophthalmopathy reduces the relapse rate of Graves' hyperthyroidism.

LE MOLI, R.; MALANDRINO, P.; RUSSO, M.; GIUDICE, F.L.; FRASCA, F.; BELFIORE, A.; VIGNERI, R.

(Endocrinology, Dept. of Clinical and Experimental Medicine, Garibaldi-Nesima Medical Center, University of Catania; Institute of Crystallography, Structural Chemistry and Biosystems, CNR-ICCSB, all Catania, Italy
Frontiers in Endocrinology, 11: 1 - 8 (2020)

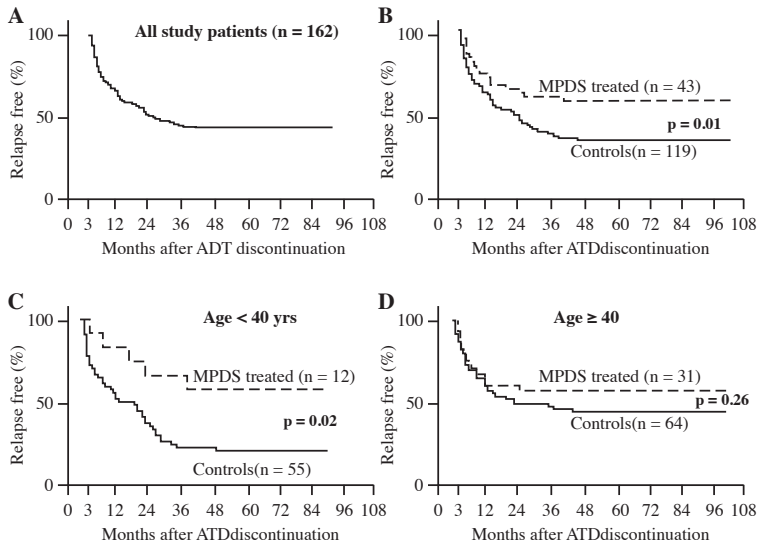
Die primäre Therapie der Basedow-Hyperthyreose besteht meist in der Gabe von Thyreostatika. Allerdings kommt es nach Absetzen der Medikation nicht selten zu Rezidiven, wobei in der wissenschaftlichen Literatur Häufigkeiten von 30 – 70 % (im Mittel etwa 50 %) genannt werden. Falls es im Rahmen des Morbus Basedow zu einer signifikanten endokrinen Orbitopathie (EO) kommt, wird häufig auch eine Kortikosteroid-Stoß-Therapie durchgeführt.

Die hier vorgestellte Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob die Kortisontherapie auch einen Einfluss auf Rezidivwahrscheinlichkeit der Autoimmunhyperthyreose nach Absetzen der thyreostatischen Therapie hat.

In die retrospektiv angelegte Studie wurden insgesamt 162 neu diagnostizierte Basedow-Patienten mit oder ohne EO eingeschlossen. Nach Eintritt einer Remission und Absetzen der thyreostatischen Medikation wurden die Patienten über mindestens 4 Jahre oder bis zum Auftreten eines Hyperthyreoserezidivs nachbeobachtet. Die thyreostatische Therapie wurde mit Thiamazol durchgeführt, in 40 Fällen als Monotherapie, bei den übrigen Patienten als Kombinationstherapie mit Levothyroxin. Die Therapiedauer betrug mindestens 18 Monate bis zum Erreichen einer klinischen und laborchemischen Remission.

Patienten mit einer moderaten bis schweren EO erhielten zusätzlich eine hoch dosierte parenterale Steroid-Stoß-Therapie mit Methylprednisolon nach üblichem Schema (500 mg 1x wöchentlich für 6 Wochen, 250 mg 1x wöchentlich für weitere 6 Wochen). Bei der statistischen Auswertung erwies sich die Methylprednisolon-Therapie als starker Prädiktor für ein ausbleibendes Rezidiv der Autoimmunhyperthyreose (HR = 0,53; 95 %-KI = 0,31 – 0,89). Weitere protektive Faktoren waren FT3 sowie weibliches Geschlecht, nicht dagegen das Alter und der (Nicht-)Raucherstatus. Besonders effektiv war die Methylprednisolon-Therapie bei

Patienten unter 40 Jahren (Minderung des Rezidivrisikos um 42,1 %, $p < 0,01$), bei älteren Patienten wurde dagegen keine statistisch signifikante Risikominderung nachgewiesen.



Die Daten zeigen, dass die Steroid-Stoß-Therapie der EO bei Patienten mit einem Morbus Basedow auch zu einer Verminderung der Rezidivrate nach Absetzen der thyreostatischen Therapie führt, wobei der Effekt bei jüngeren Patienten ausgeprägter zu sein scheint.

Papillary thyroid carcinoma is a risk factor for severe osteoporosis.

NOTSU, M.; YAMAUCHI, M.; MIWA MORITA, M.; NAWATA, K.; SUGIMOTO, T.
(Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shimane University, Enya-cho,
Izumo; Health and Nutrition, The University of Shimane, Matsue, all Shimane,
Japan)
Journal of Bone and Mineral Metabolism, 38: 264 - 270 (2020)

Bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) und Hochrisikokonstellation wird nach OP (und ablativer Radiojodtherapie) nach wie vor eine TSH-suppressive Therapie mit Schilddrüsenhormonen empfohlen.

Nun ist schon seit Längerem bekannt, dass die TSH-suppressive Therapie mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose bzw. osteoporotische Frakturen assoziiert ist. Unklar ist dagegen, ob auch das PTC an sich bereits einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt.

In der hier präsentierten Studie aus Japan wurde daher untersucht, ob sich Patienten mit PTC im Hinblick auf das Osteoporoserisiko von gesunden Kontrollen unterscheiden.

Bei 35 Patienten mit einem PTC sowie bei 35 schilddrüsengesunden Kontrollen (gematcht für Alter und Geschlecht) wurde die Knochendichte mit dem DXA-Verfahren gemessen. Zur Diagnose prävalenter Wirbelkörperfrakturen erfolgte eine seitliche Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule, extravertebrale Frakturen wurden anamnestisch erfasst. Darüber hinaus wurden diverse Laborparameter bestimmt (TSH, FT4, FT3, Tg, HbA1c, Calcium, Kreatinin, PTH, NTX im Urin als Knochenresorptionsparameter). Patienten mit einem PTC hatten einen signifikant höheren BMI und ein höheres HbA1c als gesunde Patienten, die eGFR sowie PTH lagen dagegen signifikant niedriger (p jeweils $< 0,05$). Bei der Prävalenz der Osteoporose bzw. osteoporotischer Frakturen (vertebral und nonvertebral) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

Eine schwere Osteoporose (T-Score in der DXA-Densitometrie $< -2,5$ und prävalentes Frakturereignis ohne adäquates Trauma) wurde allerdings in der PTC-Gruppe signifikant häufiger gefunden als in der Kontrollgruppe (34,3 vs. 11,4 %, $p < 0,05$).

Associations between papillary thyroid carcinoma and osteoporosis

OR (95 % CI)	<i>p</i>	Adjusted variables
4.04 (1.15–14.2)	0.029	None
4.05 (1.15–14.2)	0.029	Age
4.20 (1.16–15.2)	0.029	Age + BMI
4.09 (1.09–15.4)	0.037	Age + BMI + eGFR
4.20 (1.05–16.8)	0.043	Age + BMI + eGFR + HbA1c

BMI body mass index, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *HbA1c* hemoglobin A1c

In der Multivarianzanalyse wurde das PTC nach Adjustierung für BMI, eGFR und HbA1c als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Osteoporose identifiziert (OR 4,20; 95 %-KI: 1,05 – 16,8; $p < 0,05$).

Die Autoren empfehlen daher eine osteologische Überwachung bei allen PTC-Patienten, unabhängig davon, ob eine TSH-suppressive Therapie durchgeführt wird.

Effects of increasing Levothyroxine doses on mood in older patients with hypothyroidism.

SAMUELS, M.H.

(Div. of Endocrinology, Diabetes, and Clinical Nutrition, Dept. of Medicine; Oregon

Health & Science University, Portland OR, U.S.A.)

Clin Thyroidol, 32: 365 - 367 (2020)

Die manifeste Hypothyreose geht häufig mit depressiven Verstimmungszuständen einher, die sich dann unter einer Thyroxinsubstitution bessern. Es gibt allerdings immer wieder Patienten, bei denen die Rückbildung der depressiven Symptomatik unzureichend ist oder sogar ausbleibt, sodass sich dann zwangsläufig die Frage einer Anhebung der Thyroxindosis stellt. Häufig wird dies sogar von den Patienten selbst thematisiert.

In der hier präsentierten Studie aus Südkorea wurde der Effekt ansteigender Thyroxindosen auf die Stimmungslage älterer Hypothyreose-Patienten untersucht. Formal handelte es sich um eine prospektiv angelegte Interventionsstudie an 30 älteren Patienten (> 65 Jahre) mit bekannter Hypothyreose und stabiler Substitutionsdosis über mindestens 3 Monate.

Bei allen Patienten lagen TSH und FT4 zu Studienbeginn innerhalb des Referenzbereiches. Die Thyroxindosis wurde für 3 Monate um 12,5 µg/die angehoben und dann wieder auf die individuelle Ausgangsdosis reduziert.

Die psychiatrische Evaluation erfolgte mithilfe der koreanischen Version der geriatrischen Depressionsskala (GDS-K) zu Studienbeginn sowie nach 3 und nach 6 Monaten. Darüber hinaus wurde das Auftreten von Hyperthyreose-Symptomen mit der Hyperthyreose-Symptome-Skala (HSS-K) erfasst. Das mittlere Alter in der Studienkohorte betrug 74 Jahre, und 70 % der Patienten waren Frauen. Die mittlere Thyroxindosis bei Studienbeginn lag bei 59 µg/die (25 – 100). Insgesamt 24 Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden, 6 Patienten schieden im Studienverlauf aus unterschiedlichen Gründen aus. Der mittlere TSH-Wert betrug bei Studienbeginn 1,95 mU/l, nach 3 Monaten 0,47 mU/l und nach 6 Monaten 1,15 mU/l. Der mittlere Basis-Score im GDS-K lag bei 9, dabei wiesen 46 % der Patienten einen Score > 10 auf (maximal möglicher Score 30, dysthym ab Score 10). Der Score war nach 3 Monaten bis auf 6 abgefallen und lag nach 6 Monaten mit 7 noch unter dem

Ausgangswert. Der HHS-K änderte sich nicht im Studienverlauf. Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz stiegen unter der höheren Thyroxindosis leicht an.

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass sich bei älteren hypothyreoten Patienten durch Anhebung der Thyroxindosis depressive Symptome bessern lassen und diese Besserung für mindestens 3 Monate anhält nachdem die Dosis wieder reduziert wurde.

In einem Kommentar wird auf die Limitationen der Studie hingewiesen, insbesondere auf die fehlende Verblindung bzw. Placebokontrolle. Die größten Bedenken werden hinsichtlich der fixen zusätzlichen Thyroxindosis geäußert, die bei einigen Patienten zu einer TSH-Suppression mit bekannten Risiken (kardiovaskulär, Osteoporose) führt.

Aus diesen Gründen könne die Anhebung der Thyroxindosis bei depressiven Hypothyreose-Patienten zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Bone metastasis in medullary thyroid carcinoma: High morbidity and poor prognosis associated with osteolytic morphology.

VOGEL, T.; WENDLER, J.; FRANK-RAUE, K.; KREISSL, M.C. SPITZWEG, C.;
FASSNACHT, M.; RAUE, F.; KROISS, M.

(University Hospital, University of Würzburg, Dept. of Internal Medicine I, Div. of Endocrinology/Diabetology, Würzburg, Germany; Endocrine Practice; Heidelberg, Germany; University Hospital, University of Magdeburg, Dept. of Nuclear Medicine, Magdeburg, Germany; University Hospital, Ludwig-Maximilians University of Munich, Dept. of Internal Medicine IV, Munich, Germany; University Hospital, University of Würzburg, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Würzburg, Germany)

J Clin Endocrinol Metab, 105: e2239 - 2246 (2020)

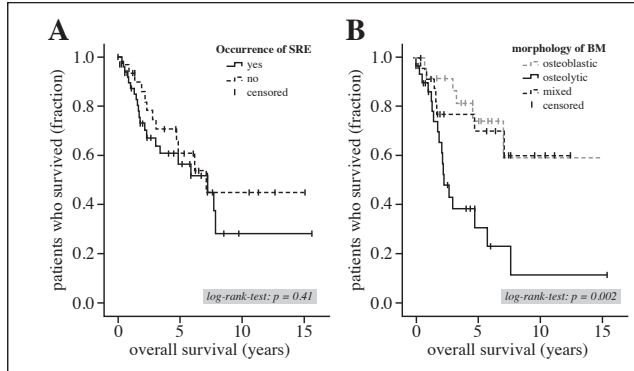
Die klinische Relevanz von Skelettmetastasen beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist bisher nur unzureichend geklärt.

In der hier vorgestellten retrospektiven Kohortenstudie aus Deutschland unter Einbeziehung von 4 Referenzzentren wurden die Häufigkeit bzw. Morphologie von Knochenmetastasen und sogenannter skelettbezogener Ereignisse (skeletal related events = SRE) und deren Bedeutung für die Prognose bei MTC-Patienten untersucht.

Darüber hinaus sollte der Einfluss einer antiresorptiven Therapie überprüft werden.

Insgesamt 1.060 Patienten mit einem MTC konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bei 416 Patienten bestand eine Metastasierung, in 120 Fällen wurden Skelettmetastasen gefunden (29 %). Patienten mit Skelettmetastasen wiesen ganz überwiegend (97 %) gleichzeitig auch Metastasen in anderen Organen auf. Skelettmetastasen traten im Median 2,1 Jahre nach Erstdiagnose auf und waren in 79 % der Fälle multilokulär (vorwiegend Wirbelsäule, Becken, Rippen). Die Morphologie der Knochenmetastasen wurde in 32 % als osteolytisch eingestuft, in 25 % als osteoblastisch, in 22 % als gemischt und in 21 % als unbekannt. Der Median der Beobachtungsperiode betrug 26,6 Monate (0 – 188 Monate), innerhalb dieses Zeitraumes trat bei

47 % der Patienten mindestens ein SRE auf. SRE waren Radiatio (50,0 %), pathologische Fraktur (31,6 %), Notwendigkeit für chirurgische Intervention (12,3 %), Hyperkalzämie (4,4 %) und Rückenmarkskompression (2,6 %). SRE traten überwiegend bei osteolytischen Metastasen auf (47 % vs. 17 % bei osteoblastischen Metastasen). Der Nachweis osteolytischer Metastasen war mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert (Hazard Ratio 3,85; $p = 0,005$), nicht dagegen das Auftreten von SRE. Bei insgesamt 36 Patienten mit Skelettm metastasen wurde eine antiresorptive Therapie eingesetzt (überwiegend parenterale Bisphosphonate, weniger auch Denosumab), in dieser Patientengruppe traten SRE signifikant weniger häufig auf als in der unbehandelten Patientengruppe ($p = 0,04$).



Die Ergebnisse zeigen, dass Skelettab siedlungen beim metastasierenden MTC ein häufiges Ereignis sind, überwiegend eine osteolytische Morphologie aufweisen und mit einer ungünstigen Prognose einhergehen. Die Mehrzahl der SRE tritt bei osteolytischen Metastasen auf, das Risiko für SRE lässt sich durch eine antiresorptive Therapie reduzieren.