

Thyroid function in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis after L-thyroxine discontinuation

RADETTI, G.; SALERNO, M.; GUZZETTI, C.; CAPPA, M.; CORRIAS, A.; CASSIO, A.; CESARETTI, G.; GASTALDI, R.; ROTONDI, M.; LUPI, F.; FANOLLA, A.; WEBER, G.; LOCHE, S.

(Pediatrics, Regional Hospital, Bolzano; Pediatrics, University Federico II, Naples; Pediatric Endocrinology, Ospedale Pedatrico Microcitemico 'A. Cao', Cagliari; Pediatric Endocrinology, Bambino Gesù Children Hospital, Roma; Div. di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; Dept. of Pediatrics, University of Bologna, Bologna, Italy; Dept. of Pediatrics, University of Pisa, Pisa; Paediatric Dept., Gaslini Hospital, Genova; Unit of Internal Medicine and Endocrinology, Fondazione Salvatore Maugeri, ISPEL Laboratory for Endocrine Disruptors, University of Pavia, Pavia; Dept. of Biostatistics, Regional Hospital, Bolzano; Dept. of Pediatrics, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, all Italy)

Endocrine Connections 6: 206-212 (2017)

Bei den meisten Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis im Erwachsenenalter besteht die Erfordernis einer lebenslangen Substitution, in der Regel mit Levothyroxin (L-T4). Bei Kindern und Jugendlichen kann eine Progression des Krankheitsbildes ausbleiben. Daher wurde hier untersucht, inwieweit eine einmal eingeleitete L-T4-Medikation bei diesem Personenkreis wieder beendet werden kann.

Berichtet wird über 148 Kinder und Jugendliche (25 Jungen und 123 Mädchen). Im Alter von 9.67 ± 2.65 Jahren war die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis (AIT) gestellt worden, basierend auf erhöhten Antikörperwerten und dem typischen Ultraschallbild. Die Patienten erhielten über 4.1 ± 2.6 Jahre (Bereich 1 – 12 Jahre) L-T4. Die initiale TSH-Konzentration betrug 37.9 ± 121.4 U/L (Bereich 5.0 bis > 1000 U/L). FT4 fiel in 57 % der Fälle normal aus ($n = 84$) und war bei 43 % der Patienten vermindert ($n = 64$). Die L-T4-Dosis wurde zunächst halbiert, nach zwei Wochen beendet. Anschließend erfolgten Nach-

kontrollen nach 2, 6, 12 und 24 Monaten. Zusätzlich wurde bereits nach einem Monat eine Kontrolle vorgenommen, wenn fT4 initial vermindert war und/oder TSH initial > 100 U/L betrug ($n = 64$). Stieg im Verlauf TSH auf über 10 U/L an und/oder fiel fT4 unterhalb des Normbereichs ab, wurde erneut eine Therapie mit L-T4 eingeleitet.

Zu Beginn des Auslassversuches lag TSH bei allen bis auf neun Patienten < 5 U/L. Nach zwei Monaten war TSH bei 37 Patienten auf über > 10 U/L angestiegen (25.3 %). Nach sechs Monaten war dies bei 13 weiteren Patienten der Fall (6.99 %), nach zwölf Monaten bei zusätzlichen 12 Personen (8.6 %) und nach 24 Monaten bei weiteren drei Patienten (3.1 %). Nach zwölf Monaten wiesen 25 der noch teilnehmenden 140 Patienten einen TSH-Wert zwischen 5 und 10 U/L auf, nach 24 Monaten 9 von 99 Patienten. Insgesamt benötigten somit nach einem Jahr ohne L-T4-Einnahme 78 der noch teilnehmenden 140 Patienten kein L-T4 (55.7 %), nach zwei Jahren 34 der teilnehmenden 99 Patienten (34.3 %).

Patienten, bei denen L-T4 wieder angesetzt werden musste, waren jünger und hatten signifikant höhere TSH-Werte und Thyreoglobulin-Antikörperwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Tendenziell, wenn auch nicht signifikant, höher waren auch die TPO-Antikörperkonzentrationen. Der einzige signifikante Vorhersagewert der Erfordernis einer erneuten Therapieeinleitung war der TSH-Wert: die ROC-Analyse ergab, dass bei einem initialen TSH-Wertes < 10 U/L die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Auslassversuchs bei 79 % lag.

Die Arbeit zeigt, dass bei einem Teil der Kinder und Jugendlichen eine Medikation mit L-T4 bei Vorliegen einer Autoimmunerkrankung auch wieder beendet werden kann, gerade wenn der TSH-Wert bei Diagnosestellung < 10 U/L beträgt.

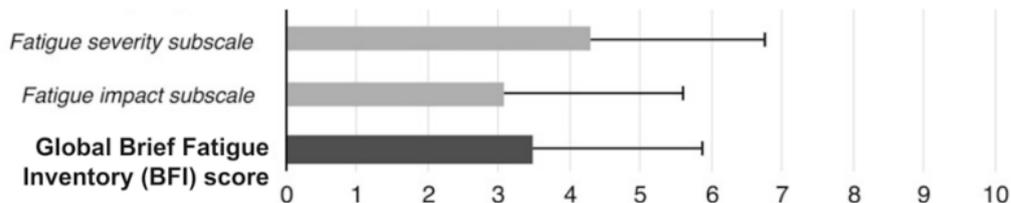
An Exploratory Study of Fatigue and Physical Activity in Canadian Thyroid Cancer Patients

ALBASHEMI, A.; JONES, J.M.; GOLDSTEIN, D.P.; MINA, D.S.; THABANE, L.;
SABISTON, C.M.; CHANG, E.K.; BRIERLEY, J.D.; SAWKA, A.M.
(Div. of Endocrinology, Dept. of Medicine; Dept. of Psychiatry; Faculty of
Kinesiology and Physical Education; University of Toronto, Toronto; Cancer
Rehabilitation and Survivorship Program, Princess Margaret Cancer Centre,
Toronto. Dept. of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, University Health
Network and University of Toronto, Toronto; Dept. of Clinical Epidemiology and
Biostatistics, McMaster University, Hamilton; Dept. of Physical Medicine and
Rehabilitation, Dept. of Medicine, Toronto Rehabilitation Institute and University of
Toronto, Toronto; Dept. of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital and
University of Toronto, Toronto. Div. of Endocrinology, Dept. of Medicine,
University Health Network Toronto, Toronto, all Canada)
Thyroid 27: 1156-1163 (2017)

Das sogenannte Fatigue-Syndrom stellt für viele Patienten, die eine Krebserkrankung überlebt haben, eines der die Lebensqualität am meisten beeinträchtigenden Beschwerdebilder dar. Dies betrifft auch Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, auch wenn hierüber bislang wenig berichtet wurde. Daher wurde diese Studie unternommen, eine schriftliche Befragung von Patienten. Der Fragebogen enthielt demographische Fragen (z.B. nach sozioökonomischen Faktoren), Fragen zum Fatigue-Syndrom anhand des Brief Fatigue Inventory (BFI) sowie Fragen nach der physikalischen Aktivität (International Physical Activity Questionnaire – 7 day (IPAQ-7)).

Es wurden 325 Patienten befragt, von denen 205 antworteten (63.1 %). 152 Patienten waren weiblich. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 52.5 Jahre (Bereich 19 – 81 Jahre). Bei der überwiegenden Zahl der Patienten lag ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom vor (n = 195; 95.1 %). In den meisten Fällen erfolgte eine totale Thyreoidektomie, z.T. mit Neck dissection (n = 183; 89.3 %). Die Diagnosestellung des Karzinoms lag im Mittel 6.8 Jahre zurück.

Bei 203/205 Patienten konnte der BFI bestimmt werden. Dies ist der Abbildung zu entnehmen. Dabei zeigt ein Wert von 0 Punkten an, dass keine Symptome des Fatigue-Syndroms beklagt wurden. Dies war bei 15/203 Patienten der Fall (7.4 %). Der mittlere BFI-Wert betrug 3.5 ± 2.4 . Bei 58.6 % der Patienten wurde die Fatigue als mild ($n = 120, \leq 4$ Punkte), bei 30.9 % als moderat ($n = 63, 4.1 - 6.9$ Punkte) und bei 10.3 % als schwer ($n = 21, \geq 7$ Punkte) klassifiziert.



modifizierte Abbildung nach: Albashemi A. et al.
An Exploratory Study of Fatigue and Physical Activity in Canadian Thyroid Cancer Patients.
Thyroid. September 2017, 27 (9):1156-1163.

In der multivariaten Analyse zeigte es sich, dass als signifikante Einflußgrößen für das Fatigue-Syndrom eine Arbeitslosigkeit ($p < 0.001$) und mangelnde körperliche Aktivität ($p = 0.002$) beschrieben werden konnten. Körperliche Aktivität hatte demnach einen positiven Effekt. Das Lebensalter, das Geschlecht, die Risikozuordnung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, die Höhe der $fT4$ -Werte und die Dauer von mehr als 5 Jahren seit Diagnosestellung hatten keinen signifikanten Effekt.

Es kann demnach gefolgert werden, dass auch bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ein Fatigue-Syndrom häufig ist, insbesondere bei Vorliegen einer Arbeitslosigkeit und verminderter körperlicher Aktivität. Hierauf ist in der Nachsorge dieser Patienten zu achten. Insbesondere sollten Patienten zu körperlicher Aktivität angehalten werden.

Thyroid Nodule Size at Ultrasound as a Predictor of Malignancy and Final Pathologic Size

CAVALLO, A.; JOHNSON, D.N.; WHITE, M.G.; SIDDIQUI, S.; ANTIC, T.; MATHEW, M.; GROGAN, R.H.; ANGELOS, P.; KAPLAN, E.L.; CIPRIANI, N.A. (Dept. of Pathology, Endocrine Surgery Research Program, Dept. of Surgery; Dept. of Radiology, The University of Chicago Medicine. Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, all Chicago, Illinois, USA)
Thyroid 27: 641-650 (2017)

Eine der täglich zu beantwortenden Fragen für jeden Arzt, der Schilddrüsen sonographiert, ist die Frage nach dem Risiko eines Malignoms. Die allermeisten Schilddrüsenknoten sind benigne. Die Verfasser stellten die These auf, dass die sonographische Größe eines Schilddrüsenknotens nicht mit dem Malignitätsrisiko korreliert. Sonographische und histologische Befunde wurden miteinander in Beziehung gesetzt.

Insgesamt 1003 Knoten von 659 Patienten wurden eingeschlossen. Bei allen erfolgte während der Jahre 2011 bis 2013 eine partielle oder totale Thyreoidektomie. Bei 548 Knoten wurde zudem eine Feinnadelaspirationszytologie gewonnen. Der mittlere Knotendurchmesser wurde mit 2.42 cm bestimmt. 439 der 659 Patienten (67 %) hatten einen solitären Knoten, 220 Patienten (33 %) multiple Knoten. Histologisch fand sich bei 258 Knoten (25.7 %) ein Malignom. Dabei zeigte sich in 231 Fällen (89.5 %) ein papilläres Karzinom, in 15 Fällen (5.8 %) ein follikuläres Karzinom, in fünf Fällen ein schlecht differenziertes Karzinom (1.9 %), in weiteren fünf Fällen (1.9 %) ein medulläres Karzinom, in einem Fall ein anaplastisches Karzinom (0.4 %) und in einem weiteren Fall (0.4 %) eine Metastase. Die Malignitätsrate korrelierte mit dem Durchmesser: 31.9 % bei einem Durchmesser von ≤ 0.9 cm, 31.3 % bei einem Durchmesser von 1 – 1.9 cm, 21.3 % bei einem Durchmesser von 2 – 2.9 cm, 19.9 % bei einem Durchmesser von 3 – 3.9 cm, 20 % bei einem Durchmesser von 4 – 4.9 cm, 21.1 % bei einem Durchmesser von 5 – 5.9 % und 15.6 % bei einem Durchmesser von > 6 cm.

Die lineare Regression zeigte, dass der präoperativ gemessene Durchmesser mit der endgültigen histologischen Diagnose korreliert ($p < 0.001$). Unterteilt man alle Knoten in diejenigen, die eine Feinnadelpunktion erhielten bzw. bei denen dies nicht

stattfind, so war die Malignitätsrate bei den Knoten, die punktiert wurden, mit 38 % höher als bei den nicht punktierten Knoten (11 %).

Die Verfasser folgern, dass der Knotendurchmesser invers korreliert mit dem Malignitätsrisiko. Es bestehen jedoch Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob die Knoten nach Maßgabe des Behandlers punktiert wurden oder nicht. Klar stellen die Verfasser jedoch, dass eine Feinnadelpunktion auch bei größeren Knoten mit suspekten sonographischen Befunden zu erfolgen hat. Zudem muß bedacht werden, dass es sich um US-amerikanische Patienten handelt; dort besteht eine grundlegend andere Knotenprävalenz als in Deutschland (Anmerkung des Referenten).

Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight Gain – The Generation R Study: A prospective cohort study

COLLARES, F.M.; KOREVAAR, T.I.M.; HOFMAN, A.; STEEGERS, E.A.P.; PEETERS, R.P.; JADDOE, V.W.V.; GAILLARD, R.

(The Generation R Study Group, Erasmus University Medical Center; Dept. of Paediatrics, Erasmus University Medical Center – Sophia Children's Hospital; Dept. of Epidemiology, Erasmus University Medical Center; Dept. of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center; Rotterdam Thyroid Center, Erasmus University Medical Center; Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus University Medical Center, all Rotterdam, The Netherlands)
Clin Endocrinol 87: 799-806 (2017)

Eine Adipositas der Mutter bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft und eine exzessive Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko von Schwangerschaftskomplikationen behaftet. Da andererseits die Schilddrüsenfunktion Auswirkungen auf den body mass index (BMI) hat, untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion der Mutter in der Frühschwangerschaft, dem BMI der Mutter und der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (n = 5726). Die Studie fand im Rahmen der populationsbasierten prospektiven Generation R-Untersuchung statt. Dabei wurden Frauen, die z.B. Schilddrüsenmedikamente einnahmen oder bei denen eine Schilddrüsenerkrankung bekannt war, ausgeschlossen. Die Schilddrüsenwerte wurden in der Frühschwangerschaft bestimmt (im Median in Schwangerschaftswoche 13.5, 95 %-Bereich 9.7 – 17.6). Eine manifeste Hypothyreose wurde bei einem TSH von > 4.04 mU/L und einem verminderten fT4 angenommen (n = 23), eine subklinische Hypothyreose bei einem TSH von > 4.04 mU/L bei normalem fT4 (n = 188) und eine manifeste Hyperthyreose bei einem TSH < 0.03 mU/L und einem erhöhten fT4 (n = 50). Der BMI vor der Schwangerschaft lag bei $24.5 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$, die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft errechnete sich mit $15.2 \pm 5.6 \text{ kg}$. Als „exzessive Gewichtszunahme“ wurde definiert: bei untergewichtigen und normalgewichtigen Frauen > 16 kg, bei übergewichtigen Frauen > 11.5 kg, bei adipösen Frauen > 9 kg.

Dabei war ein höherer TSH-Wert bei der Mutter mit einem höheren Risiko einer exzessiven Gewichtszunahme während der Schwangerschaft assoziiert (Odds Ratio OR 1.28, 95 %-Vertrauensbereich 1.13 – 1.45 pro Anstieg um eine Standardabweichung (SD) des TSH-Wertes). Ein höherer fT_4 -Wert war andererseits assoziiert mit einem höheren Risiko von Untergewicht der Mutter und einem niedrigeren Risiko für ein Übergewicht vor der Schwangerschaft (OR 1.30, 95 %-Vertrauensbereich (CI) 1.15 – 1.46, bzw. OR 0.83, 95 % CI 0.75 – 0.92, pro SD-Anstieg des fT_4 -Wertes). Zudem wies ein höherer fT_4 -Wert in der Frühschwangerschaft auf ein geringeres Risiko einer exzessiven Gewichtszunahme während der Schwangerschaft hin (OR 0.83, 95 % CI 0.73 – 0.94 pro SD-Anstieg von fT_4).

Betrachtet man die untersuchten Einflußgrößen unter Berücksichtigung soziodemographischer und lebensstilbezogener Faktoren, so bestätigten sich die genannten Zusammenhänge: ein höherer TSH-Wert war mit einem höheren BMI vor der Schwangerschaft assoziiert (Unterschied 0.18 kg/m², 95 % CI 0.01 – 0.36 pro SD-Anstieg von TSH). Ein höherer TSH-Wert war auch mit einer stärkeren Gewichtszunahme während der Schwangerschaft assoziiert

(Unterschied 0.02 kg/Woche, 95 % CI 0.01 – 0.03, pro SD-Anstieg von TSH. Ein höherer fT_4 -Wert war wiederum mit einem niedrigeren BMI vor der Schwangerschaft assoziiert (Differenz – 0.44 kg/m², 95 % CI – 0,63 – – 0.26 pro SD-Anstieg des fT_4 -Wertes). Eine ähnliche Beziehung ergab sich für den fT_4 -Wert und die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (Differenz – 0.01 kg/Woche, 95 % CI – 0.02 – – 0.01 pro SD-Anstieg von fT_4).

Lag eine Hypothyreose vor, so ergab sich ein höherer BMI vor der Schwangerschaft und eine stärkere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, während bei Vorliegen einer Hyperthyreose ein niedrigerer BMI vor der Schwangerschaft und eine geringere Gewichtszunahme zu verzeichnen war.

Somit konnten die Verfasser in dieser populationsbasierten Untersuchung Zusammenhänge zwischen TSH und fT_4 einerseits und dem Gewichtsverhalten andererseits aufzeigen. Die entscheidende Frage ist, ob sich hieraus Konsequenzen für Mutter und Kind ergeben (z.B. Geburtsgewicht, Schwangerschaftskomplikationen).

Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma – A meta-analysis

VUONG, H.G.; ALTIBI, A.M.A.; DUONG, U.N.P.; HASSELL, L.
(Dept. of Pathology, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam; Faculty of Medicine, University of Jordan, Amman, Jordan; Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam; Dept. of Pathology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA)
Clin Endocrinol 87: 411-417 (2017)

Die meisten Schilddrüsenkarzinome werden der papillären Form zugeordnet: dies betrifft ca 85 – 90 % aller Schilddrüsenkarzinome. Die 10-Jahresüberlebensrate beträgt rund 95 %. Jedoch gibt es eine wenn auch geringe Anzahl von Fällen, bei denen es früh zu Fernmetastasen oder zu einem Rezidiv kommt. Hier wurden während der letzten Jahre molekulare Marker beschrieben, wie die BRAF-Mutation oder die TERT-Promotormutation, die Informationen zur Prognose geben können. Vorgestellt wird hier eine Metaanalyse, die die klinisch-pathologischen Konsequenzen der genannten Mutationen untersucht.

Anhand einer umfangreichen Literaturrecherche wurden zunächst 111 Artikel gefunden, von denen schließlich 11 Publikationen über 3911 Patienten mit papillärem Karzinom in die Auswertung eingingen. Bei den meisten Untersuchungen fand sich alleine eine BRAF-Mutation (53.5 %), gefolgt von Tumoren ohne BRAF- und ohne TERT-Mutation (38.8 %). Ein positiver Nachweis einer BRAF- und einer TERT-Mutation zeigte sich bei 5.8 % der Tumoren, eine alleinige TERT-Promotormutation bei 1.9 %.

Lag eine Mutation von BRAF und TERT-Promotor vor, so zeigte sich ein aggressiverer klinischer Verlauf als bei Vorliegen der BRAF-Mutation alleine. Auch wiesen Tumoren, in denen beide Mutationen nachgewiesen werden konnten, häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (pT3 oder pT4, eine extrathyreoidale Ausbreitung, ein höheres Stadium III/IV nach der AJCC-Klassifikation oder ein Tumorrezidiv), verglichen mit den Patienten, bei denen lediglich eine TERT-Promotormutation nachzuweisen war. Vergleicht man die Tumoren, bei denen BRAF- oder TERT-Promotormutation alleine nachgewiesen wurde, so ergab sich im klinischen und pathologischen Befund kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, mit der einzigen

Ausnahme, dass bei Nachweis von TERT alleine häufiger Fernmetastasen nachgewiesen wurde als bei Nachweis von BRAF alleine.

Tumoren, bei denen eine BRAF- oder TERT-Promotormutation dokumentiert wurde, verliefen aggressiver als bei Fehlen der genannten Mutationen (häufiger Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Tumorrezidive).

Fasst man die Daten zusammen, so haben Tumoren, die BRAF- und TERT-Promotor-Mutationen aufweisen, das höchste Risiko, gefolgt von Tumoren, die nur eine der beschriebenen Mutationen aufweisen. Das geringste Risiko geht von Tumoren aus, bei denen keine Mutation nachweisbar war.

Papillary Thyroid Cancer and Coexisting Autoimmune Thyroiditis

VEIT, F.; GRAF, D.; MOMBERGER, S.; HELMICH-KAPP, B.; RUSCHENBURG, I.; PETERS, A.; KUSSMANN, J.; SAEGER, W.; SCHMIDT, K.W.; TOETSCH, M.; NESTLER, K.; MANN, K.

(Nuclear Medicine Center von Essen, Koblenz, Germany; Endocrine and Nuclear Medicine Center Lüneburg, Lüneburg; Endocrine and Nuclear Medicine Center Tegernsee, Tegernsee, Germany; Laboratory of Cytology, Einbeck, Hamburg; Klinikum Lüneburg, Department of Pathology, Lüneburg; Schön Klinik Eilbek, Dept. of Endocrine Surgery, Hamburg; University Hamburg, Dept. of Pathology, Hamburg; University Hospital Duisburg-Essen, Dept. of Pathology, Essen; Bundeswehr Central Hospital Koblenz, Dept. of Radiology, Koblenz; Center of Endocrinology and Nuclear Medicine, München, all Germany; University Hospital Graz, Dept. of Pathology, Graz, Austria)
Horm Met Res [49](#): 869-872 (2017)

Im Gegensatz zu follikulären Karzinomen (FTC) und zu benignen euthyreoten Strumen wurde bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC) eine erhöhte Prävalenz von lymphozytären Infiltrationen und von erhöhten TPO-Antikörpern (TPO-Ak) beschrieben, auch wenn die hierzu verfügbaren Daten nicht konsistent sind. Daher gingen die Autoren dieser Frage und ihrer möglichen Bedeutung bei 100 Patienten mit histologisch nachgewiesenem differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach. In 67 Fällen bestand ein PTC, in 33 Fällen ein FTC. PTCs mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm wurden ausgeschlossen. Eine zufriedenstellende Feinnadelaspirationszytologie fand sich in 54 der 67 PTCs und 32 der 33 FTCs. Das Ausmaß der lymphozytären Infiltration wurde in drei unterschiedliche Abstufungen eingeteilt (+, ++ bzw. +++). Als Kontrollgruppe dienten 60 Patienten mit euthyreoter Knotenstruma, ohne Anzeichen einer Autoimmunthyreoiditis (AIT), sowie 100 Patienten, bei denen wegen einer benignen euthyreoten Knotenstruma eine Operation vorgenommen wurde.

Die histologische Aufarbeitung ergab bei 32 der 67 Patienten (48 %) mit einem PTC eine lymphozytäre Infiltration unterschiedlichen Ausmaßes. Bei 23 dieser 32 Patienten (72 %) zeigten sich zudem erhöhte TPO-Ak von über 500 µU/ml, im

Mittel 4100 $\mu\text{U/ml}$ (Bereich 513 – 7693 $\mu\text{U/ml}$). Hohe TPO-Ak-Werte fanden sich signifikant häufiger bei jungen Patienten (< 45 Jahren) als bei Patienten > 60 Jahre ($p < 0.023$). 13 der 23 Patienten mit PTC und Nachweis lymphozytärer Infiltrationen waren jünger als 45 Jahre (57 %). Nur bei zwei der 20 Patienten mit PTC im Alter von über 60 Jahren waren eine lymphozytäre Infiltration und erhöhte TPO-Ak nachweisbar.

Typische histologische Befunde einer AIT zeigten sich bei zehn der 23 Patienten (43 %). In dieser Gruppe (+++) war sonographisch auch eine Echoarmut festzustellen, wobei sich das Karzinom noch echoärmer als das umgebende benigne Gewebe darstellte. Die verbleibenden 13 Patienten wiesen histologisch fokale Infiltrate unterschiedlicher Ausprägung auf. Hier konnte der Ultraschall bei einem Teil der Patienten keine Echoarmut aufweisen.

Eine Feinnadelpunktion war bei 20 der 23 Patienten mit PTC und hohen TPO-Ak und lymphozytärer Infiltration erfolgt, von denen 16 aussagekräftig waren. Neun der 16 Proben ergaben den Verdacht auf ein PTC. Bei drei der neun Aspiate wurde auch eine lymphozytäre Infiltration nachgewiesen.

Eine Kontrolluntersuchung 12 Monate nach Thyreoidektomie und Radiojotherapie ergab bei einem Patienten einen weiterhin sehr hohen TPO-Ak-Wert. Hier kam es innerhalb eines Jahres zu einem Rezidiv. Bei zwei weiteren Patienten war ein Rückgang um 50 bzw. 70 % des Ausgangswertes festzustellen. Bei den restlichen 20 Patienten nahmen die TPO-AK um > 90 % ab.

Bei 4/33 Patienten (12 %) mit FTC bestanden präoperativ hohe TPO-AK, bei zwei Patienten histologisch auch Nachweise einer AIT (+++). In der ersten Kontrollgruppe fanden sich erhöhte TPO-AK bei 3/60 Patienten (5 %). Bei 24 der 100 operierten Patienten der zweiten Kontrollgruppe fanden sich geringe Hinweise auf vereinzelte lymphozytäre Infiltrate.

Die Arbeit zeigt somit bei einem nennenswerten Teil von Patienten mit PTC eine deutliche lymphozytäre Infiltration und sehr hohe TPO-Ak-Werte, insbesondere bei jüngeren Patienten. Liegt ein sonographisch echoärmer Knoten vor, und bestehen Befunde eines begleitenden Autoimmunprozesses (erhöhte TPO-Ak, lymphozytäre Infiltrationen in der zytologischen Untersuchung, typischer sonographischer Befund), sollte eine operative Intervention auch bei zytologisch nicht nachgewiesenem PTC erwogen werden, sofern szintigraphisch eine Autonomie ausgeschlossen ist.

The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: a systemic review and metaanalysis of randomized controlled trials

LI, X.; WANG, Y.; GUAN, Q.; ZHAO, J.; GAO, L.

(Dept. of Endocrinology and Metabolism; Scientific Center, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong, China)

Clin Endocrinol 87: 1-9 (2017)

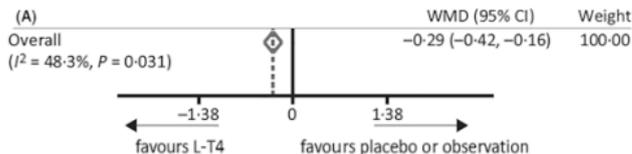
Schilddrüsenhormone beeinflussen neben vielen anderen Effekten auch den Lipidstoffwechsel. So wurden bei einer latenten Hypothyreose erhöhte Werte für Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin beschrieben. Einzelne Studien berichteten zudem bei latenter Hypothyreose ein erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Daher wurde von manchen Autoren die Einleitung einer Medikation mit L-Thyroxin (L-T4) empfohlen, auch wenn randomisierte Studien widersprüchliche Resultate zeigten. Dies war Anlass, diese Frage in einer Metaanalyse aufzuarbeiten.

Eingeschlossen wurden nur randomisierte klinische Studien, in denen L-T4, Trijodthyronin (L-T3) oder eine Kombination aus beiden untersucht wurden, verglichen mit Placebo oder einer unbehandelten Kontrollgruppe. Es verblieben zwölf Studien mit 940 Teilnehmern. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 53 Jahren, der body mass index bei 25.8 kg/m². Als subklinische Hypothyreose wurde eine TSH-Erhöhung bei normalen Werten für fT4 definiert. Der initiale TSH-Wert lag bei 6.78 mU/L (Bereich 5.3 – 11.73 mU/L). Die mittlere Therapiedauer im Rahmen der Studien lag bei 9.3 Monaten (Bereich 3 – 15 Monate). Alle Patienten erhielten L-T4 in einer mittleren Dosis von 57.2 µg/Tag (Bereich 24.6 – 100 µg/Tag).

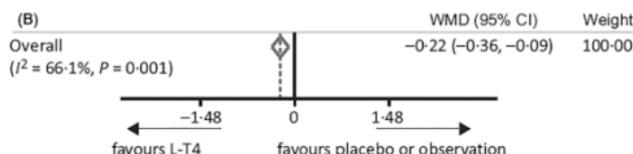
Die Einnahme von L-T4 führte zu einem Rückgang der Gesamtcholesterinwerte und der LDL-Cholesterinwerte, insbesondere während der ersten sechs Monate, auch wenn sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien ergaben. Dies ist der Abbildung zu entnehmen (Teil A zeigt den Effekt auf den Gesamtcholesterinwert, Teil B auf den LDL-Cholesterinwert; WMD = weighted mean difference). Für Gesamtcholesterin ergab sich eine mittlere Abnahme um –0.29 mmol/L (95 %-Vertrauensbereich –0.42 – –0.16). Der mittlere LDL-Cholesterinwert nahm um 0.22 mmol/L ab (95 %-Vertrauensbereich –0.36 – –0.09). Vergleicht man Studien mit kurzer Therapiedauer (≤ 6 Monate) mit denjenigen, die eine längere Therapie

vornahmen, so war der Effekt bei längerer Therapiedauer zwar schwächer, aber immer noch signifikant. Auf die HDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration hatte eine L-T4-Gabe keinen Einfluß.

Effekt auf den Gesamtcholesterinwert



Effekt auf den LDL-Cholesterinwert



modifizierte Abbildung nach: Li X. et al.

The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism:
a systemic review and metaanalysis of randomized controlled trials.
Clin Endocrinol 87: 1-9 (2017).

Zusammenfassend folgern die Autoren, dass eine L-T4-Einnahme bei Patienten mit latenter Hypothyreose zu einem Rückgang der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte führt. Diese Effekte waren auch bei Patienten mit nur milder latenter Hypothyreose (TSH < 10 mU/L) nachweisbar. Entscheidend ist die Frage, inwieweit hieraus ein günstiger Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko abzuleiten ist.

Only a Rapid Complete Biochemical Remission After ^{131}I -Therapy is Associated with an Unimpaired Life Expectancy in Differentiated Thyroid Cancer

VERBURG, F.A.; MÄDER, U.; GRELE, I.; GIOVANELLA, L.; REINERS, C.; HÄNSCHEID, H.

(Dept. of Nuclear Medicine, University of Wuerzburg, Wuerzburg; University Hospital Marburg, Dept. of Nuclear Medicine, Marburg; Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University of Wuerzburg, Wuerzburg, all Germany; Oncology Institute of Southern Switzerland, Dept. of Nuclear Medicine and Thyroid Centre, Bellinzona, Switzerland)

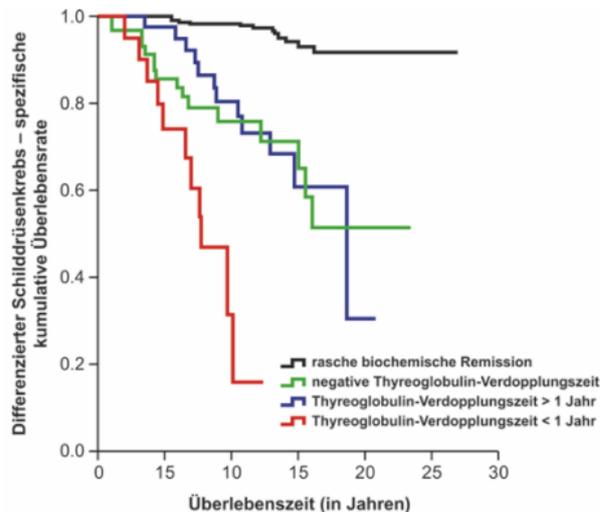
Horm Met Res 49: 860-868 (2017)

In der Regel erfolgt bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC) nach der Thyreoidektomie eine ^{131}Jod -Radiojodtherapie (RJTh). Dies hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt. Die Bestimmung des Thyreoglobulin-(Tg-) Wertes besitzt einen zentralen Stellenwert im Rahmen der Nachsorge. Änderungen der Tg-Konzentration können mithilfe der Thyreoglobulin-Verdopplungszeit (TgDT) erfasst werden. Dieser Parameter wurde als bedeutsamer Wert für das Auftreten eines Rezidivs und der tumorbezogenen Mortalität beschrieben. Dieser Aspekt wurde auch in der hier vorgestellten Untersuchung nachgegangen.

Im Jahre 1980 wurde an der Universitätsklinik Würzburg eine Datenbank für Patienten mit DTC angelegt. Es erlaubt die anonyme Auswertung der Patientendaten. Als komplette Remission wurde definiert, wenn in der Nachsorge 6 – 12 Monate nach der RJTh eine negative TSH-stimulierte Tg-Messung erfolgte und ein ^{131}Jod -Ganzkörperszintigramm unauffällig ausfiel. Nach der Operation und RJTh wurde eine TSH-suppressive L-Thyroxinsubstitution eingeleitet.

Berichtet wird über 1354 Patienten, von denen 174 eine ausreichende Zahl von Tg-Messungen erhielten, um die TgDT zu berechnen. 376 Patienten hatten eine nicht zu berechnende TgDT, 804 Patienten eine rasche biochemische Remission (BR), d.h. ohne messbare Tg-Werte in ausreichender Anzahl. Von den 174 TgDT-Werten wurden 119 unter L-T4-Therapie

bestimmt, 55 unter TSH-Stimulation. Im Median waren bei dieser Patientengruppe sechs Tg-Messungen verfügbar (Bereich 4 – 36). Zudem erfolgte eine Unterteilung in Personen < 45 Jahren und ≥ 45 Jahren bei Diagnosestellung. Die 376 Patienten mit nicht zu berechnender TgDT wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, so dass 978 Patienten verblieben. Die Rate einer kompletten Remission war signifikant niedriger bei Patienten mit kurzer TgDT. Dies trifft für beide Altersgruppen zu (p jeweils < 0.001). Die Abbildung gibt die Überlebensrate für die folgenden Gruppen für Patienten ≥ 45 Jahre bei Diagnosestellung wider: rasche BR; negative TgDT; TgDT > 1 Jahr sowie TgDT < 1 Jahr.



In der multivariaten Analyse zeigte sich bei Patienten im Alter von < 45 Jahren, dass die TgDT den einzig signifikanten Faktor mit Einfluss auf das tumorspezifische Überleben darstellt. Faktoren wie das Tumorstadium (T-Stadium) oder das Ausmaß einer Metastasierung hatten keinen Einfluß. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren bei Diagnosestellung, dass auch hier die TgDT eine zentrale Aussage zur Rezidivgefahr und zur Überlebensrate leisten kann. In dieser Altersgruppe waren aber auch Lebensalter, der histologische Befund, das lokale Tumorstadium, das Vorliegen von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen weitere prognostische Einflussgrößen.

Die Autoren schließen aus den Daten, dass eine rasche BR bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung vorhersagen kann. Gerade bei älteren Patienten weist hingegen eine langsame biochemische Remission (BR) der Erkrankung ebenso wie ein biochemischer Anhalt für eine Progression auf eine schlechtere Prognose hin.

modifizierte Abbildung nach: Verburg F.A. et al.
 Only a Rapid Complete Biochemical Remission After 131I-Therapy is Associated with an Unimpaired Life Expectancy in Differentiated Thyroid Cancer.
 Horm Metab Res 2017; 49: 860-868.

Do Lower-Risk Thyroid Cancer Patients Who Live in Regions with More Aggressive Treatments Have Better Outcomes?

HALL, S.F.; IRISH, J; GROOME, P.; GRIFITHS, R.; HURLBUT, D.
(Dept. of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Cancer Care and
Epidemiology; Cancer Care and Epidemiology, Dept. of Public Health Sciences;
Cancer Care and Epidemiology; Dept. of Pathology and Laboratory Sciences;
Queen's University, Kingston; Dept. of Otolaryngology/Head and Neck
Surgery/Surgical Oncology, Princess Margaret Cancer Center, University of
Toronto, Toronto, all Canada)
Thyroid, 27: 1246-1257 (2017)

Weltweit steigt die Inzidenz des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, was überwiegend auf die vermehrte Diagnose papillärer Mikrokarzinome zurückzuführen ist. Die Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome gilt als ausgezeichnet, die Standardtherapie umfasst die Operation (totale Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie) und ggf. eine adjuvante Radiojodtherapie. Dieser Ansatz wurde in den letzten Jahren gerade bei Patienten aus der Niedrig-Risiko-Gruppe zunehmend infrage gestellt zugunsten einer weniger aggressiven Behandlungsstrategie. In der hier vorgestellten populationsbasierten und retrospektiv angelegten Kohortenstudie aus Kanada wurde untersucht, ob unterschiedliche Behandlungsregime einen Einfluss auf die Prognose haben. Insgesamt 2444 Patienten mit einem zwischen 1990 und 2001 neu diagnostizierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom < 4 cm wurden in die Studie aufgenommen. Die Patienten stammten aus acht verschiedenen Regionen der Provinz Ontario und wurden mit Hilfe des dort geführten Krebsregisters identifiziert. Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, pathologischer Befund und medizinischer Verlauf wurden den jeweiligen Krankenakten entnommen und ausgewertet. Die betreffenden Regionen unterschieden sich besonders im Hinblick auf die chirurgische Radikalität des Ersteingriffes (Rate der totalen Thyreoidektomien zwischen 44 und 67 %). Die acht Regionen wurden deshalb auf dieser Basis in 2 Behandlungsgruppen eingeteilt, wobei ein Cutoff von 60 % (Rate der totalen Thyreoidektomien) gewählt wurde. In Gruppe A lag die Rate der initialen Thyreoidektomien bei 69,3 % gegenüber 52,1 % in Gruppe B. Eine totale Thyreoidektomie mit anschließender Radiojodtherapie erhielten 63,8 % der Patienten in der Gruppe A, aber nur 39,6 % in Gruppe B. Die 15-Jahresüberlebensrate bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten lag bei 90 %, die krankheitsspezifische 15-Jahres-Über-

lebensrate sogar bei 97 %. Zwischen den Gruppen A und B wurde kein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf gefunden (Überlebensrate, krankheitsspezifische Überlebensrate, krankheitsfreies Überleben). Die Studie zeigt sehr eindrucksvoll, dass zumindest bei den Niedrigrisiko-Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (hier: Tumordurchmesser < 4 cm) bzgl. des Outcomes kein Unterschied zwischen radikaler und mehr konservativer Therapiestrategie besteht. Eine zurückhaltendere Herangehensweise erscheint deshalb in diesen Fällen gerechtfertigt.

Newborn Thyroid Screening: Influence of Pre-Analytic Variables on Dried Blood Spot Thyrotropin Measurement

BUTLER, A.M.; CHAROENSIRIWATANA, W.; KRASAO, P.; PANKANJANATO, R.; THONG-NGAO, P.; POLSON, R.C.; SNOW, G.; EHRENKRANZ, J.

(Statistical Data Center, Intermountain Healthcare, Salt Lake City; Research Laboratories, i-calQ LLC, Salt Lake City; Nanofab Laboratory, University of Utah, Nanofab Laboratory, Salt Lake City; Dept. of Medicine, Intermountain Medical Center, Murray, all Utah, USA; Newborn Screening Operation Center, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand)
Thyroid, 27: 1128-1133 (2017)

Das Neugeborenencreening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien ist seit vielen Jahren in zahlreichen Ländern etabliert. Durch die Bestimmung von TSH oder T4 aus getrockneten Filterpapier-Blutproben ist es gelungen zumindest in den industrialisierten Ländern den Kretinismus (als Folge einer angeborenen Hypothyreose) weitgehend zu eliminieren. Die TSH-Bestimmung aus getrockneten Blutproben ist keineswegs trivial, gilt es doch eine Reihe von Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Eine bekannte präanalytische Variable stellt der Hämatokrit dar, der die Präzision der Bestimmungsmethode soweit verändern kann, dass falsch-positive und falsch-negative Befunde möglich sind. In der hier präsentierten Studie wurde mit einem experimentellen Ansatz untersucht, in welchem Ausmaß unterschiedliche Hämatokritwerte in getrockneten Blutproben einen Einfluss auf das Ergebnis der TSH-Bestimmung ausüben. Hierzu wurden Plasma-proben mit bekannter TSH-Konzentration ($6,3 \pm 0,4$ bzw. $26,6 \pm 8,0$ mIU/l) mit Erythrocyten aus Konserven versetzt, so dass „Vollblutproben“ mit den Hämatokritwerten 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % und 65 % entstanden, die anschließend in Vierfachbestimmungen nach üblicher Vorgehensweise analysiert wurden. Dabei konnte die Annahme bestätigt werden, dass der Hämatokrit der Blutprobe einen signifikanten Einfluss auf die TSH-Bestimmung hat. Im Falle der niedrigeren TSH-Konzentration bedeutete ein Anstieg des Hämatokrits von 1 % einen Abfall des gemessenen TSH-Wertes von 0,06 mIU/l respektive 0,21 mIU/l bei der höheren TSH-Konzentration. Die präanalytische Variabilität durch den Hämatokrit der Blutprobe ist unabhängig von den Charakteristika des verwendeten TSH-Assays. Das gefundene Ausmaß des Effektes kann klinisch relevant sein und zu falschen Screening-Resultaten führen. Die Autoren empfehlen deshalb die Verwendung eines für

Neugeborene bzw. unterschiedliche Populationen spezifischen Hämatokrit-Korrekturfaktors, um die Präzision der Messung zu optimieren.

Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis

AZIZI, A.; MALBOOSBAF, R.

(Endocrine Research Center of Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran)

Thyroid, 27: 1223-1231 (2017)

Die längerfristige Anwendung von Thyreostatika beim Morbus Basedow wird immer wieder kontrovers diskutiert. Bisher wird besonders in Deutschland empfohlen, bei ausbleibender Remission nach einer Behandlungsdauer von maximal 12 bis 18 Monaten eine ablative Schilddrüsenthherapie (Operation oder Radiojod) in Erwägung zu ziehen. Um die verschiedenen Aspekte einer Langzeit-Thyreostase näher zu beleuchten, haben die iranischen Autoren eine systematische Übersicht bzw. Metaanalyse zu diesem Thema vorgelegt. Bei einer umfangreichen Recherche in Medline und in der Cochrane Library wurde sämtliche zwischen 1950 und 5/2016 erschienenen Publikationen zur Langzeit-Thyreostase (länger als 24 Monate) gesichtet. Von insgesamt 587 gefundenen Publikationen erfüllten 6 die geforderten Einschlusskriterien (Originalstudien mit Daten zur thyreostatischen Therapie > 24 Monate bei allen eingeschlossenen Patienten). Die thyreostatische Langzeit-Therapie führte zu einer Remissionsrate von 57 % (61 % bei Erwachsenen, 53 % bei Kindern und Jugendlichen). Die Komplikationsrate lag bei 19,1 %, wobei die Nebenwirkungen nur in 1,5 % als schwerwiegend eingestuft wurden (bes. Agranulocytose/Pancytopenie, schwere Hepatotoxizität). Diese Nebenwirkungen traten vorwiegend während der ersten 3 bis 6 Behandlungsmonate auf. Pro Behandlungsjahr errechnete sich eine Remissionsrate von 16 % (19 % bei Erwachsenen, 14 % bei Kindern und Jugendlichen). Der Zusammenhang war nicht linear, es gab aber eine positive Korrelation zwischen Behandlungsdauer und Remissionsrate. Interessant war, dass das Rauchen die Remissionsraten signifikant verminderte. Die Autoren sehen die Daten als Beleg dafür, dass die Langzeit-Einnahme von Thyreostatika effektiv und sicher ist und besonders bei erwachsenen Patienten als Alternative zu Operation oder Radiojodtherapie angesehen werden kann.

The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The health, aging and body composition (Health ABC) Study

Thyroid-Lit. 50841

AUBERT, C.E.; BAUER, D.C.; DA COSTA, B.R.; FELLER, M.; CAROLE RIEBEN, C.; SIMONSICK, E.M.; YAFFE, K.; RODONDI, N.;
(Dept. of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland, Dept. of Medicine and Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco, CA, USA, Institute of Primary Health Care (BIHAM), University of Bern, Bern, Switzerland, Dept. of Diabetes, Endocrinology, Clinical Nutrition and Metabolism, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland, Intramural Research Program, National Institute on Aging, Baltimore, MD, USA; Depts. of Psychiatry, and Neurology, University of California, San Francisco, CA, USA; Dept. of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA, USA; Dept. of Clin Endocrinol, 87: 617-626 (2017)

In der hier von einer Schweizer Arbeitsgruppe vorgelegten prospektiven Kohortenstudie sollte untersucht werden, ob subklinische Funktionsstörungen der Schilddrüse mit einem erhöhten Risiko für kognitive Defizite bzw. dementativen Abbau assoziiert sind. Insgesamt 2558 Personen im Alter von 70 bis 79 Jahre mit bekanntem Schilddrüsenhormonstatus wurden in die Studie eingeschlossen. Bei Beobachtungsbeginn durfte keine Demenz vorliegen (lt. modifiziertem Mini-Mental State; 3MS). Primärer Endpunkt der Studie war eine im Verlauf neu attestierte Demenz (lt. 3MS, Krankenhausakten, Einnahme von Medikamenten gegen Demenz), sekundärer Endpunkt waren Änderungen im 3MS. Um bekannte Störfaktoren zu minimieren erfolgte eine Adjustierung bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse, Bildungsniveau, Baseline-3MS und kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei 85 % der Probanden lag eine euthyreote Stoffwechsellage vor, 12 % hatten eine subklinische Hypothyreose, 2 % eine subklinische Hyperthyreose mit milder TSH-Suppression (0,1 – 0,44 mIU/l) und 1 % eine subklinische Hyperthyreose mit kompletter TSH-Suppression (< 0,1 mIU/l). Im Verlauf von 9 Jahren entwickelte sich bei 22 % der Studienteilnehmer eine Demenz. Dabei zeigten Probanden mit subklinischer Hyperthyreose und kompletter TSH-Suppression eine signifikante Risikoerhöhung gegenüber euthyreoten Kontrollen (HR 2,38) und zeigten im Verlauf auch eine stärkere Änderung des 3MS (–3,89). Keine signifikante Assoziation zum dementativen Abbau wurde gefunden bei subklinischer Hyperthyreose mit milder

TSH-Suppression (HR 0,79) und bei subklinischer Hyperthyreose (HR 0,91). Die Autoren interpretieren ihre Daten dahingehend, dass von den subklinischen Funktionsstörungen der Schilddrüse nur die latente Hyperthyreose mit kompletter TSH-Suppression das Demenzrisiko zu erhöhen scheint.

Der Prozentsatz betrug im untersuchten Kollektiv nur 1 %, dürfte aber z.B. in Deutschland deutlich höher liegen, bedingt durch die hohen Verordnungszahlen von Schilddrüsenhormonpräparaten (oft ohne harte Indikation).