

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

News-Screen

Pichler R

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (4), 41-43*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

News-Screen

R. Pichler

■ The Effect of Levothyroxine and Selenomethionine on Lymphocyte and Monocyte Cytokine Release in Women with Hashimoto's Thyroiditis

Krysiak R. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2206–15.

Abstract

Context: No previous study determined monocyte- and lymphocyte-suppressing effects of levothyroxine and selenomethionine and assessed whether their coadministration is superior to treatment with only one of these drugs.

Objective: Our objective was to compare the effect of levothyroxine and selenomethionine on monocyte and lymphocyte cytokine release and systemic inflammation in patients with Hashimoto's thyroiditis.

Design, Setting, Participants, and Intervention: We conducted a randomized clinical trial involving a group of 170 ambulatory euthyroid women with recently diagnosed and previously untreated Hashimoto's thyroiditis and 41 matched healthy subjects. Participants were randomized in a double-blind fashion to receive a 6-month treatment with levothyroxine, selenomethionine, levothyroxine plus selenomethionine, or placebo. One hundred sixty-five patients completed the study.

Main Outcome Measures: Monocyte and lymphocyte release of proinflammatory cytokines and plasma levels of C-reactive protein (CRP) were assessed.

Results: Compared with the control subjects, monocytes and lymphocytes of Hashimoto's thyroiditis patients released greater amounts of all cytokines studied. Levothyroxine reduced monocyte release of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and monocyte chemoattractant protein-1, whereas selenomethionine inhibited lymphocyte release of IL-2, interferon- γ , and TNF- α , which was accompanied by a reduction in plasma CRP levels. The decrease in cytokine release and in plasma CRP levels was strongest when both drugs were given together.

Conclusions: Despite affecting different types of inflammatory cells, levothyroxine and selenomethionine exhibit a similar systemic antiinflammatory effect in euthyroid females with Hashimoto's thyroiditis. This action, which correlates with a reduction in thyroid peroxidase antibody titers, may be associated with clinical benefits in the prevention and management of Hashimoto's thyroiditis, particularly in subjects receiving both agents.

Die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto stellt eine weit verbreitete Erkrankung der Schilddrüse dar und ist bei Frauen die vielleicht häufigste Autoimmunerkrankung überhaupt – die Autoren geben hier eine Inzidenz von 3,5 Fällen pro 1000

Einwohnerinnen pro Jahr an. So diese Erkrankung Beschwerden von klinischer Relevanz verursacht, sind diese auf eine Schilddrüsenunterfunktion zurückzuführen, die sich meist schleichend als Folge der Thyreoiditis entwickelt. Die einfache, billige und effiziente Behandlungsmöglichkeit mit einer 1× täglichen oralen Schilddrüsenhormonsubstitution ist natürlich für Patientin und Arzt erfreulich – führte aber auch dazu, dass die Erforschung der Pathomechanismen dieser Autoimmunerkrankung nicht so ganz im Vordergrund stand.

Die Kollegen aus Schlesien befassten sich mit dem Einfluss der Gabe von Schilddrüsenhormon und dem Spurenelement Selen auf immunologische Parameter – Zytokine – bei euthyreoten Frauen, denen aufgrund eines positiven Schilddrüsen-Antikörperprofils und spezifischer sonographischer Veränderungen der Schilddrüse eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto zugeschrieben wurde. Es zeigte sich, dass bei den Hashimoto-„Patientinnen“ stimulierte Monozyten bzw. T-Lymphozyten im Vergleich zu Normpersonen eine höhere Zytokinproduktion (TNF- α , IL-6 u. a.) leisteten. Die Autoren konnten feststellen, dass nach Gabe von Levothyroxin bzw. Selenomethionin die stimulierte Sekretion von Zytokinen abnahm, wobei Levothyroxin hauptsächlich auf die Monozyten wirkte und Selen im Wesentlichen Einfluss auf die T-Lymphozyten hatte. Auch eine additive Wirkung beider Pharmaka wurde festgestellt – so bei der Senkung von CRP im Plasma. Auch unter kombinierter Therapie waren die CRP-Spiegel bei den Patientinnen noch höher als bei den Normpersonen.

Pathogenetisch von Interesse ist diese immunologische Studie allemal – eine allfällige Auswirkung auf die klinische Praxis wäre ein anderes Thema. Die Gabe eines Schilddrüsenhormonpräparats bei euthyreoten und beschwerdefreien TPO-positiven Patienten zur immunologischen Beeinflussung erscheint auch aufgrund einer möglichen Überdosierung wenig überzeugend. Eine mögliche Rolle des Spurenelements Selen – notwendig für den Einbau in verschiedene Enzyme, so auch Deiodinasen – bei der Entstehung von Schilddrüsenerkrankungen wird bereits länger diskutiert. Nachteil der Studie ist, dass zwar Oberschlesien ein Selenmangelgebiet darstellt (wie in der Arbeit zitiert), jedoch bei den Probandinnen keine Ausgangswerte im Blut und auch keine Selenspiegel unter Medikamentengabe bestimmt wurden. Eine allfällige Indikation zur Substitution kann so bei der Einzelperson nicht nachvollzogen werden.

Die Arbeitsgruppe Schilddrüse der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin legt sich in einer Stellungnahme – die wohl durch eine etwas überschwappende Euphorie bei diesem Thema notwendig wurde – fest: Eine Selensubstitution ist bei Patienten mit lange bestehender Hashimoto-Thyreoiditis unter Schilddrüsenhormontherapie nicht sinnvoll. Weiters wird festgestellt, dass es kontraindiziert ist, diese durch eine Selengabe zu ersetzen.

Von investigativem Interesse könnte zukünftig sein, wie sich eine zusätzliche Selensubstitution bei Hashimoto-Patienten

mit klinischen Beschwerden auswirkt – auch in Bezug auf die erhobene Lebensqualität. In Studien nachgewiesene Veränderungen an Laborparametern alleine können als Denkansatz dienen – Behandlungsempfehlungen lassen sich daraus nicht ableiten.

Relevanz für die Praxis

Die Publikation des Artikels in einer renommierten Zeitschrift zeigt das bestehende Interesse am Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Selenmangel auf – und das Bedürfnis nach weiteren klinischen Studien. Medizinisch relevant könnte hier das Vermeiden einer postpartalen Thyreoiditis oder von Krankheitsbildern mit einem ungünstigeren therapeutischen Ansatz sein, wie der endokrinen Orbitopathie.

■ Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy

Marcocci C et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920–31.

Abstract

Background: Oxygen free radicals and cytokines play a pathogenic role in Graves' orbitopathy.

Methods: We carried out a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effect of selenium (an antioxidant agent) or pentoxifylline (an antiinflammatory agent) in 159 patients with mild Graves' orbitopathy. The patients were given selenium (100 µg twice daily), pentoxifylline (600 mg twice daily), or placebo (twice daily) orally for 6 months and were then followed for 6 months after treatment was withdrawn. Primary outcomes at 6 months were evaluated by means of an overall ophthalmic assessment, conducted by an ophthalmologist who was unaware of the treatment assignments, and a Graves' orbitopathy-specific quality-of-life questionnaire, completed by the patient. Secondary outcomes were evaluated with the use of a Clinical Activity Score and a diplopia score.

Results: At the 6-month evaluation, treatment with selenium, but not with pentoxifylline, was associated with an improved quality of life ($P < 0.001$) and less eye involvement ($P = 0.01$) and slowed the progression of Graves' orbitopathy ($P = 0.01$), as compared with placebo. The Clinical Activity Score decreased in all groups, but the change was significantly greater in the selenium-treated patients. Exploratory evaluations at 12 months confirmed the results seen at 6 months. Two patients assigned to placebo and one assigned to pentoxifylline required immunosuppressive therapy for deterioration in their condition. No adverse events were evident with selenium, whereas pentoxifylline was associated with frequent gastrointestinal problems.

Conclusions: Selenium administration significantly improved quality of life, reduced ocular involvement, and slowed progression of the disease in patients with mild Graves' orbitopathy. (Funded by the University of Pisa and the Italian Ministry for Education, University and Research; EUGOGO Netherlands Trial Register number, NTR524.).

In zumindest sehr leichter Ausprägung kommt es bei einer Autoimmunhyperthyreose häufig zu begleitenden Augenveränderungen im Sinne einer endokrinen Orbitopathie. Meist sind symptomatische Maßnahmen (Lichtschutz, künstliche Tränenflüssigkeit, abschwellende Therapie bei Lidödemen) ausreichend und der Verlauf ist häufig günstig und selbstlimitierend. Auf der anderen Seite des klinischen Spektrums finden sich schwere Verläufe mit entstellendem Exophthalmus, ausgeprägter konjunktivaler Reizung und massiven Lidödemen; bei Beeinträchtigung des Sehnervs kann Erblindung drohen. Eine konservative Therapie ist bei aktivem Krankheitsbild indiziert, etabliert und evidenzbasiert sind hier Kortikoide und Radiatio. Die therapeutischen Ergebnisse sind leider bei den schweren Formen oft unzureichend, neue effiziente Behandlungsformen wären dringend wünschenswert. Auch kann der psychische Druck auf die Patienten enorm sein.

Die Autoren – auch verbunden durch gemeinsame Aktivität in der EUGOGO und damit der Erforschung der endokrinen Orbitopathie – wählten für ihre Studie Basedow-Patienten mit leichter endokriner Orbitopathie, die ja ansonsten keine spezifische systemische Therapie erhalten hätten. Verglichen wurde eine Selengabe mit Placebo bzw. Pentoxifyllin, dessen Effekt sich bei dieser Fragestellung außer durch vermehrte Nebenwirkungen nicht von Placebo unterschied. Auch bei dieser Studie wurden keine Selen Spiegel der Patienten vor oder während der Therapie gemessen, was auch angesichts des multizentrischen Ansatzes mit Teilnehmerländern Mitteleuropas wie auch mediterraner Staaten schade ist. Theoretischer Hintergrund der Studie ist unter anderem, dass Selenoprotein P, welches das hauptsächlich systemisch zirkulierende Selenoprotein bei Säugetieren darstellt, bei Patienten mit endokriner Orbitopathie erniedrigt ist [Dehina N et al. Abstract OP35, Acta Med Port 2009; 22: 1] und somit eine mögliche Rationale für eine Selensubstitution besteht. Nebenbei wäre es sicher interessant, die Ergebnisse dieser deutschen Studie an immerhin 110 Basedow-Patienten auch als Originalarbeit zu lesen.

Das Ergebnis an 55 Patienten mit endokriner Orbitopathie, die Selen als Verum erhalten hatten, ist durchaus beeindruckend. Es kam zu einer statistisch signifikanten deutlichen Besserung der Augensymptomatik bei $\frac{2}{3}$ der Personen im Unterschied zu nur $\frac{1}{3}$ in der Placebogruppe, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung repräsentiert. Dieses bessere Ergebnis war vor allem auf eine Erleichterung beim Öffnen des Auges nach Lidchluss und eine mindere Problematik bei der Schwellung des umliegenden Weichteilbereichs zurückzuführen, betraf jedoch nicht Proptosis und die Beeinträchtigung der Bulbusbeweglichkeit. Auch die mittels Fragebogen erhobene „Quality of Life“ war statistisch signifikant besser und die Rate der klinischen Verschlechterung war geringer als in den anderen Gruppen – freilich war auch einzig bei 3 Patienten aus den anderen Beobachtungsgruppen der Umstieg auf eine Kortisontherapie und/oder Radiatio notwendig. Dem steht das praktisch fehlende Nebenwirkungsprofil einer Selengabe entgegen.

Relevanz für die Praxis

Eine statisch nachgewiesene Wirkung einer – an sich nebenwirkungsfreien – Selengabe bei einem medikamentös nicht optimal behandelbaren Krankheitsbild wie der endokrinen Orbitopathie erscheint vielversprechend und eröffnet

net möglicherweise eine therapeutische Option bei klinisch milden Fällen. Es wäre interessant, ob so auch in einer breiteren und auf längere Zeit angelegten Studie der klinische Progress nachgewiesenermaßen hintangehalten werden könnte. Zu klären wäre jedenfalls noch, ob das Ausmaß eines Selenmangels – individuell bzw. nach Region – einen Einfluss auf das therapeutische Ansprechen hat. Ein allfälliger Nutzen bei klinisch schweren Verläufen bleibt noch zu evaluieren – gerade bei diesen Fällen wären neue effiziente Therapieansätze wünschenswert.

■ El Rituximab Como Tratamiento de la Orbitopatía de Graves [Rituximab for treatment of graves orbitopathy]

Huerva V. Arch Soc Esp Oftalmol 2011; 86: 162-4.

Der Autor fasst die Ergebnisse einer Medline-Recherche aus 29 Artikeln zusammen. Rituximab ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper und kann die Aktivierung und Differenzierung von B-Lymphozyten beeinträchtigen. Direkt oder über eine Folgewirkung an zytotoxischen T-Zellen kann so eine Beeinflussung der für die endokrine Orbitopathie relevanten Pathomechanismen erfolgen. Die große Mehrzahl der vom Autor erhobenen Studien zeigt ein gutes klinisches Ansprechen auch bei mit wenig Erfolg vorbehandelten Patienten. Das Problem, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung sehr variabel sein kann und viele Studien an nur wenigen Patienten durchgeführt

wurden, wird in dieser Analyse thematisiert. Auch auf die Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen bis hin zum kardiogenen Schock wird hingewiesen. Nichtsdestoweniger macht für den Autor das exzellente klinische Ansprechen auch bei fortgeschrittenen und therapeutisch schwer beeinflussbaren Krankheitsverläufen die Gabe von Rituximab in dieser Indikation zu einer validen Therapieoption.

Relevanz für die Praxis

Bei schweren Fällen einer endokrinen Orbitopathie stellen teils mehrzeitige chirurgische Eingriffe die Therapie der Wahl bei mittlerweile inaktivem Krankheitsbild dar, während eine konservative Therapie bei entsprechender Klinik und aktivem Krankheitsgeschehen indiziert ist. Nachgewiesen wirksam sind hier die systemische Gabe von Kortikoiden und eine Radiatio der Bulbi, bei unzureichendem Ansprechen verbleiben experimentelle Therapieansätze. Vorhandene Daten bei Rituximab scheinen einen „off-label use“ im Einzelfall rechtfertigen zu können.

Korrespondenzadresse:

Prim. PD DDr. Robert Pichler
Institut für Nuklearmedizin
Wagner-Jauregg-Krankenhaus
A-4021 Linz
Wagner-Jauregg-Weg 15
E-Mail:
Robert.Pichler@gespag.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung