

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

News-Screen

Kapelari K

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (2), 35-37*

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

K. Kapelari

■ Timing of Gonadectomy in Adult Women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS): Patient Preferences and Clinical Evidence

Deans R, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 76: 894–8.

Abstract

Objective: Adult women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) are increasingly likely to defer or decline gonadectomy despite counselling about malignancy risk. The objective of this study was to review the evidence on the risk of gonadal malignancy in adult women with CAIS and explore women's reasons for deferring gonadectomy.

Study Design: A case series and literature review.

Patients: 16 women with CAIS over the age of 18 years who have elected to defer gonadectomy.

Results: 62 relevant papers were identified. Of these 14 confirmed that tumors had been reported in 98 adults. Taking into account the limitations of combining historic case series, this review estimates a risk of gonadal malignancy of 14 % (range 0 and 22 %) in adults with CAIS. The most common reasons women offered for deferring gonadectomy included inconvenience of surgery, concern about surgical risk and reluctance to take hormone replacement therapy.

Conclusions: Perceived benefits for retaining gonads in women with CAIS are prompting more women to keep their gonads in situ. An accurate estimate for adult malignancy risk is unavailable and the risks currently quoted may be falsely reassuring.

Seit der Erstbeschreibung eines kompletten Androgeninsensitivitätssyndroms (CAIS) im Jahr 1955 durch Morris et al. werden Indikation und Zeitpunkt der Gonadektomie von Experten kontroversiell diskutiert. Angaben zum Malignitätsrisiko belassener Gonaden variieren zwischen 0,8 und 22 %. Der primäre Standard einer sofortigen Gonadektomie nach Bestätigung der Diagnose wurde im Laufe der Zeit mehrfach modifiziert. Während einige Autoren eine präpubertäre Entfernung der Gonaden empfehlen, favorisieren andere eine postpubertäre Gonadektomie, um eine spontane Pubertätsentwicklung zu gewährleisten. In den vergangenen Jahren hat sich eine zunehmende Zahl von Betroffenen mit CAIS gegen eine Gonadektomie oder zumindest für eine Aufschiebung trotz Aufklärung über das erhöhte Malignitätsrisiko entschieden. Begründet wird die Ablehnung überwiegend mit den Unannehmlichkeiten und dem Risiko von chirurgischen Eingriffen bzw. der konsekutiven Notwendigkeit einer Hormontherapie.

Mit dem Ziel, die Argumente Betroffener gegen eine Gonadektomie und das tatsächliche Malignitätsrisiko zu erfassen, wurden an einem nationalen Zentrum für DSD-Patientinnen

in Sydney eine Fallstudie und eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die geltende Praxis an diesem Tertiärzentrum ist es, Patientinnen nach abgeschlossener Pubertätsentwicklung die Gonadektomie zu empfehlen. 16 Patientinnen > 18 Jahre, die sich gegen eine Gonadektomie entschieden hatten, und 62 Publikationen wurden für die Arbeit herangezogen. Ziel der Studie war es, eine evidenzbasierte Grundlage für die bestmögliche Beratung von betroffenen Patientinnen zu erhalten.

Von den insgesamt 104 erwachsenen Patientinnen mit CAIS lehnten 16 (15 %) die prophylaktische Gonadektomie ab. Das mittlere Alter betrug 28 Jahre (Range: 18–51 Jahre). 15 der Patientinnen wurden im abgelaufenen Jahr an dem Zentrum gesehen, 1 Patientin wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren nicht gesehen und meldete sich auch nicht auf Anfrage. Als Gründe für die Ablehnung der Gonadektomie wurden von den Betroffenen angeführt: (1) Bedenken bzgl. des Risikos des chirurgischen Eingriffs (8/15). (2) Ungelegener Zeitpunkt des Eingriffs aufgrund der laufenden Ausbildung (6/15). (3) Vorbehalte gegen das resultierende Erfordernis einer lebenslangen Hormontherapie (6/15). (4) Unfähigkeit, sich zu entscheiden, da die Diagnose CAIS noch nicht verarbeitet wurde (5/15). (5) Hoffnung auf spätere Fertilität (3/15). (6) An einem weiteren Zentrum in Behandlung und sich des Malignitätsrisikos nicht bewusst (1/15). (7) Irrtümlicher Glaube, dass im jugendlichen Alter eine bilaterale Gonadektomie durchgeführt worden war, obwohl tatsächlich nur 1 Gonade entfernt wurde (1/15).

Von den insgesamt 62 Publikationen, die sich mit dem Thema Gonaden bei CAIS befassten, wurden 46 Arbeiten exkludiert, da es sich um Fallberichte oder zu kleine Fallstudien handelte bzw. auch andere Diagnosen als CAIS im Kollektiv enthalten waren. Von den verbleibenden 16 Arbeiten wurden 4 Studien herausgenommen, da es sich um Folgestudien zu bereits publizierten Studien handelte. In 8 dieser Arbeiten wurden pädiatrische Patientinnen untersucht (Alter < 20 Jahre) oder das Alter der Patientinnen war nicht ausreichend spezifiziert. In den verbleibenden 4 retrospektiven und/oder Querschnittstudien, die für die Auswertung herangezogen wurden, waren insgesamt 396 Patientinnen mit CAIS erfasst, von denen 97 > 20 Jahre alt waren. Im Mittel lässt sich aus den Arbeiten ein Risiko für maligne testikuläre Tumoren bei Patientinnen mit CAIS von 14 % ableiten (Range: 0–22 %). In keiner der Arbeiten wurde der Zeitpunkt der Gonadektomie angeführt.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass für eine sorgfältige und gewissenhafte ärztliche Aufklärung von Patientinnen mit CAIS bzgl. des Malignitätsrisikos der Gonaden und der Empfehlung zur Gonadektomie nur wenig evidenzbasierte Daten in der Literatur existieren. Tatsächlich dürfte das Risiko für erwachsene Patientinnen jedoch deutlich höher sein als für die in der Literatur angeführte pädiatrische Population (0,8–2,0 %). Das Malignitätsrisiko scheint mit zunehmendem Al-

ter anzusteigen, wenn auch diesbezügliche prospektive Daten in der Literatur nicht existieren. Eine zusätzliche Problematik entsteht aus der Tatsache, dass verlässliche Screeningverfahren zur Früherfassung von malignen Veränderungen in nicht entfernten Gonaden nicht zur Verfügung stehen. Die Diagnose wird meist aufgrund klinischer Symptome und somit verspätet gestellt.

Relevanz für die Praxis

Für die ärztliche Aufklärung von Patientinnen mit CAIS hinsichtlich des Malignitätsrisikos nicht entfernter Gonaden existieren keine verlässlichen Angaben. Das bisher überwiegend aus Ergebnissen pädiatrischer Studien abgeleitete geringe Risiko dürfte das tatsächliche Risiko unterschätzen. Das Fehlen verlässlicher Screeningmethoden zur Früherkennung maligner testikulärer Tumoren führt zu einem zusätzlichen Dilemma in der Behandlung dieser Patientinnen. Aufgrund der heutigen Datenlage sollte nach Ansicht der Autoren den betroffenen Patientinnen die postpubertäre prophylaktische Gonadektomie empfohlen und die Unsicherheit bzgl. des Malignitätsrisikos sowie das Fehlen geeigneter Methoden zur Früherkennung mitgeteilt werden.

■ Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial

Eskes SA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 499–506.

Abstract

Context: Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) type 2 is self-limiting in nature, but most physicians are reluctant to continue amiodarone. When prednisone fails to restore euthyroidism, possibly due to mixed cases of AIT type 1 and 2, perchlorate [C1O(4)] might be useful because C1O(4) reduces the cytotoxic effect of amiodarone on thyrocytes.

Objectives: Our objectives were to demonstrate the feasibility of continuation of amiodarone in AIT type 2 and to evaluate the usefulness of C1O(4) (given alone or in combination with prednisone) in AIT type 2.

Design and Setting: A randomized multicenter study was conducted in 10 Dutch hospitals.

Methods: Patients with AIT type 2 were randomized to receive prednisone 30 mg/d (group A, n = 12), sodium perchlorate 500 mg twice daily (group B, n = 14), or prednisone plus perchlorate (group C, n = 10); all patients continued amiodarone and were also treated with methimazole 30 mg/d. Follow-up was 2 yr.

Main Outcome Measures: Treatment efficacy (defined as TSH values ≥ 0.4 mU/liter under continuation of amiodarone) and recurrent thyrotoxicosis were evaluated.

Results: Initial therapy was efficacious in 100, 71, and 100 % of groups A, B, and C, respectively ($P = 0.03$). The 29 % failures in group B became euthyroid after addition of prednisone. Neither the time to reach TSH of 0.4 mU/liter or higher [8 wk (4–20), 14 wk (4–32), and 12 wk (4–28) in groups A, B, and C respectively] nor the time to reach free T(4) of 25 pmol/liter or below [4 wk (4–20), 12 wk (4–20),

and 8 wk (4–20) in groups A, B, and C) were significantly different between groups (values as median with range). Recurrent thyrotoxicosis occurred in 8.3 %.

Conclusion: Euthyroidism was reached despite continuation of amiodarone in all patients. Prednisone remains the preferred treatment modality of AIT type 2, because perchlorate given alone or in combination with prednisone had no better outcomes.

Amiodaron ist ein häufig eingesetztes Antiarrhythmikum der Klasse III zur Therapie und Prävention ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien. Sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen sind unter der Therapie mit Amiodaron beschrieben. Tritt unter der Therapie mit Amiodaron eine Hyperthyreose (AIT) auf, so muss zwischen einem Typ 1, einem Typ 2 und gemischten Formen unterschieden werden. Beim Typ 1 kommt es bei Patienten mit vorbestehender okkulten Schilddrüsenfunktionsstörung (latente Hyperthyreose oder euthyreote noduläre/diffuse Struma) zu einer jodinduzierten Hyperthyreose. Beim Typ 2 hingegen führt ein direkter toxischer Effekt der Substanz auf Thyrozyten zu einer selbstlimitierenden destruierenden Thyreoiditis. Sowohl in Europa als auch in Amerika führt das Auftreten einer AIT Typ 2 häufig zu einer Beendigung der Amiodaron-Therapie und setzt die Patienten somit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien aus. Es existiert kein einheitlicher Algorithmus, wie im Falle einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose vorgegangen werden soll. Laut einer englischen Empfehlung sollte bei einer AIT-2 die Amiodaron-Therapie fortgeführt und eine Therapie mit Prednison und Carbimazol begonnen werden. Bei persistierend erhöhten T3-Werten nach 2 Wochen sollte die Therapie um Kalium-Perchlorat ergänzt werden. Bei der AIT-1 wird primär die Gabe von Thionamiden und Kalium-Perchlorat (Jod-Uptake-Hemmer) empfohlen. Eine türkische Empfehlung hingegen sieht die Beendigung der Amiodaron-Therapie und den Beginn einer Therapie mit Kalium-Perchlorat und Methimazol vor. Bei persistierend erhöhten fT4-Werten nach 1 Monat sollte das Regime um Prednison ergänzt werden. In der Literatur finden sich auch Beschreibungen, die eine Monotherapie mit Kalium-Perchlorat empfehlen, um Nebenwirkungen einer systemischen Kortikoidtherapie zu vermeiden. Die vorliegende prospektive, randomisierte Multicenter-Studie untersucht, inwieweit im Falle des Auftretens einer AIT-2 ein Absetzen der Amiodaron-Therapie erforderlich ist, sowie den Stellenwert einer Behandlung mit Kalium-Perchlorat bei diesem Krankheitsbild.

36 Patienten mit AIT-2 (TSH < 0,4 mU/l, fT4 > 25 pmol/l, TPO-Ak < 50 kU/l, TRAK < 2 U/l, negative ^{99m}Tc-Perthechnat-Szintigraphie, max. 1 Knoten < 1 cm im Ultraschall) wurden zentral in 3 Behandlungsarme randomisiert: Prednison 30 mg/d + Methimazol 30 mg/d (Gruppe A, n = 12), Natrium-Perchlorat 2× 500 mg + Methimazol 30 mg/d (Gruppe B, n = 14) und Prednison 30 mg/d + Methimazol 30 mg/d und Natrium-Perchlorat 2× 500 mg (Gruppe C, n = 10). Bei allen inkludierten Patienten wurde die Amiodaron-Therapie fortgeführt. Im ersten 1/2 Jahr wurden die Patienten 4-wöchig, anschließend 8-wöchig bis zum Ende des 1. Jahres und anschließend nach 1,5 und 2 Jahren kontrolliert. Bei Ansteigen der TSH-

Werte $\geq 0,4$ mU/l wurde die Medikation über einen Zeitraum von 2 Wochen ausgeschlichen. Lagen nach 3 Monaten die TSH-Werte unverändert $< 0,4$ mU/l, wurde erwogen, in Gruppe A die Behandlung um Perchlorat 2×500 mg bzw. in Gruppe B um Prednison 30 mg/d zu ergänzen.

Bei allen Patienten der Behandlungsarme A und C konnte unter Fortführung der Amiodaron-Therapie und dem initialen Behandlungsregime ein TSH-Wert $\geq 0,4$ mU/l erzielt werden. Bei 4 Patienten (29 %) der Gruppe B konnte dieses Ziel erst durch die Zugabe von Prednison erreicht werden. Eine Normalisierung der TSH- ($\geq 0,4$ mU/l) und fT4-Werte (≤ 25 pmol/l) wurde am raschesten in jener Patientengruppe erzielt, die initial mit Prednison und Methimazol (Gruppe A) behandelt wurde, wenn auch statistisch nicht signifikant. 40 % der Patienten entwickelten unter Therapie eine latente Hypothyreose, < 10 % eine manifeste Hypothyreose. 3 von 36 Patienten erlitten ein Rezidiv der Thyreotoxikose. Bei einem Patienten aus Gruppe A konnte unter Prednison und Methimazol innerhalb von 8 Wochen wieder eine Euthyreose erzielt werden. Ein Patient aus Gruppe C (euthyreot nach 8 Wochen, Rezidiv nach weiteren 4 Wochen) wurde mit Methimazol behandelt und entwickelte eine Agranulozytose, weshalb Amiodaron und Methimazol abgesetzt wurden. Ein weiterer Patient aus Gruppe C erlitt nach 1,5 Jahren ein Rezidiv, das mit einer 3-Fach-Kombination behandelt wurde, die nach 4 Wochen zu einer Euthyreose führte.

Es handelt sich hier um die erste prospektiv und kontrolliert durchgeführte Studie zur Behandlung der AIT-2. Trotz Fortführung der Amiodaron-Behandlung konnte bei allen inkludierten Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage erzielt werden. Die effektivste Therapie der AIT-2 stellt die Gabe von Prednison dar. Die Tatsache, dass es in der Gruppe der Dreifachtherapie länger bis zum Erreichen einer Euthyreose dauerte, als in der Gruppe mit Prednison und Methimazol, legt die Vermutung nahe, dass Perchlorat möglicherweise den Effekt der Kortikoidtherapie verringert, wenn auch die geringe Größe der Studienpopulation derartige Schlussfolgerungen

nicht zulässt. Interessant ist der Umstand, dass doch bei immerhin 71 % der mit Perchlorat behandelten Patienten in Gruppe B eine Remission erzielt werden konnte. Unbeantwortet muss hier bleiben, inwieweit es sich hier um einen pharmakologischen Effekt von Perchlorat oder um die spontane Remissionsrate im natürlichen Verlauf der AIT-2 handelt. In diesem Fall müsste man allerdings auch den Einfluss von Prednison auf den Krankheitsverlauf hinterfragen. In einer rezent publizierten retrospektiven Studie konnte jedoch ein positiver Effekt der Kortikoidtherapie gezeigt werden. Während nach 6 Wochen Monotherapie mit Thionamiden noch > 85 % der Patienten hyperthyreote Werte aufwiesen, waren dies in der Gruppe der mit Prednison behandelten Patienten nur noch 24 %.

Relevanz für die Praxis

Im Falle des Auftretens einer Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose Typ 2 (direkt toxischer Effekt der Substanz auf Thyreozyten) ist eine Unterbrechung der für die Patienten oft unverzichtbaren Amiodaron-Therapie nicht zwingend erforderlich. Die effektivste Therapie der AIT-2 ist eine Behandlung mit Prednison und Methimazol, um in angemessener Zeit unter Fortführung der Amiodaron-Therapie eine euthyreote Stoffwechsellaage zu erzielen. Inwieweit die Fortführung der Amiodaron-Therapie die Rezidivrate einer Thyreotoxikose erhöht bzw. das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs verkürzt, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Klaus Kapelari
Endokrinologische Ambulanz
Department für Kinder- und
Jugendheilkunde
Universitätsklinik für Pädiatrie I
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: klaus.kapelari@i-med.ac.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