

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

## News-Screen

Schmoll-Hauer B, Kurtaran A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (1), 21-24*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://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

B. Schmoll-Hauer, A. Kurtaran

### ■ The Onset Time of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis (AIT) Depends on AIT Type

Tomisti L, et al. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 363–8.

#### Abstract

**Objective:** Considering the different pathogenic mechanisms of the two main forms of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT), we ascertained whether this results in a different onset time as well.

**Design and Methods:** We retrospectively analyzed the clinical records of 200 consecutive AIT patients (157 men and 43 women; mean age  $62.2 \pm 12.6$  years) referred to our department from 1987 to 2012. The onset time of AIT was defined as the time elapsed from the beginning of amiodarone therapy and the first diagnosis of thyrotoxicosis, expressed in months. Factors associated with the onset time of AIT were evaluated by univariate and multivariate analyses.

**Results:** The median onset time of thyrotoxicosis was 3.5 months (95-% CI 2–6 months) in patients with type 1 AIT (AIT1) and 30 months (95-% CI 27–32 months;  $p < 0.001$ ) in those with type 2 AIT (AIT2). Of the total number of patients, 5 % with AIT1 and 23 % with AIT2 ( $p = 0.007$ ) developed thyrotoxicosis after amiodarone withdrawal. Factors affecting the onset time of thyrotoxicosis were the type of AIT and thyroid volume (TV).

**Conclusions:** The different pathogenic mechanisms of the two forms of AIT account for different onset times of thyrotoxicosis in the two groups. Patients with preexisting thyroid abnormalities (candidate to develop AIT1) may require a stricter follow-up during amiodarone therapy than those usually recommended. In AIT1, the onset of thyrotoxicosis after amiodarone withdrawal is rare, while AIT2 patients may require periodic tests for thyroid function longer after withdrawing amiodarone.

#### Hintergrund

Bei bis zu 15 % der Patienten, die wegen Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron behandelt werden, kann eine Hyperthyreose auftreten. Es wird angenommen, dass 2 Typen von

Amiodaron-induzierter Hyperthyreose (AIH) möglich sind. Typ-I-AIH entsteht, wenn das vom Amiodaron abgegebene Jod bei einer präexistenten Thyreopathie (Morbus Basedow, funktionelle Autonomie) eine Hyperthyreose hervorruft, während Typ-II-AIH möglicherweise durch eine inflammatorische Destruktion entsteht. Die Abgrenzung der beiden Hyperthyreoseformen voneinander ist wichtig für die richtige Therapiewahl. Es ist auch bekannt, dass AIH entweder während oder erst nach Ende der Amiodaron-Therapie auftreten kann. Die vorliegende Studie versucht eine Antwort darauf zu finden, ob das Zeitintervall zwischen Einleitung der Amiodaron-Therapie und Auftreten einer Hyperthyreose für die Abgrenzung einer AIH I von AIH II verwendet werden kann.

#### Studiendesign

- Retrospektive univariante und multivariante Analyse.
- Insgesamt wurden 200 Patienten (157 Männer, 43 Frauen) mit AIH eingeschlossen, die in der Zeit zwischen 1987 und 2012 klinisch betreut wurden. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt (mittleres Alter: 62).
- 42 Patienten (21 %) hatten AIH Typ I, 158 Patienten (79 %) hatten AIH Typ II.
- In der Typ-I-Gruppe waren Patienten mit Immunhyperthyreose vom Typ Basedow ( $n = 8$ ), unifokaler Autonomie ( $n = 6$ ) oder multifokaler Autonomie ( $n = 28$ ).

#### Ergebnisse

- 19 % der Patienten mit AIH ( $n = 38$ ) entwickelten die Hyperthyreose erst nach Absetzen der Amiodaron-Therapie (5 % der Typ-I- und 23 % der Typ-II-AIH;  $p = 0,007$ ). Bis auf 2 Patienten haben alle Patienten (36/38), die erst nach dem Absetzen des Amiodaron eine AIH entwickelten, eine Typ-II-AIH. Das durchschnittliche Zeitintervall bis zur Entwicklung einer AIH betrug 5,5 Monate nach Ende der Therapie. Darüber hinaus waren diese 36 Patienten jünger im Vergleich zu jenen, die bereits während der Amiodaron-Therapie eine Hyperthyreose entwickelten.
- Patienten mit größerem Schilddrüsenvolumen wurden früher hyperthyreot als jene mit kleinerem Volumen.
- Die peripheren Schilddrüsenhormone (fT4, fT3) beim Typ I waren im Vergleich zum Typ II höher.

- Der Zeitpunkt des Auftretens der Hyperthyreose lag beim Typ I durchschnittlich bei 3,5 Monaten (95%-CI: 2–6 Monate), während die Hyperthyreose beim Typ II erst deutlich später (nach 30 Monaten) auftrat (95%-CI: 27–32 Monate;  $p < 0,001$ ).

#### Relevanz der Studie

- Diese Studie mit der relativ großen Anzahl von 200 Patienten bestätigt einmal mehr, dass beide AIH-Formen (Typ I und Typ II) klinisch unterschiedlich sind.
- Typ-I-AIH tritt im Vergleich zu Typ-II-AIH früher auf. Diese Erkenntnis hat therapierelevante Bedeutung.
- Typ-II-AIH-Patienten entwickeln schwerere Hyperthyreosen und zwar mehrheitlich nach Beendigung der Therapie.
- Patienten mit Typ-I-AIH würden nach dieser Studie eine intensivere Betreuung zu Beginn und während der Therapie mit Amiodaron benötigen, Typ-II-Patienten eine längere Nachsorge nach dem Absetzen der Therapie. Bei Patienten ohne präexistente Thyreopathie ist eine Nachsorgekontrolle bis 2 Jahre nach Therapieende sinnvoll.

### ■ Sorafenib in Radioactive Iodine-Refractory, Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial

Brose MS, et al. *Lancet* 2014; 384: 319–28.

#### Abstract

**Background:** Patients with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ )-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer have a poor prognosis because of the absence of effective treatment options. In this study, we assessed the efficacy and safety of orally administered sorafenib in the treatment of patients with this type of cancer.

**Methods:** In this multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (DECISION), we investigated sorafenib (400 mg orally twice daily) in patients with radioactive iodine-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer that had progressed within the past 14 months. Adult patients ( $\geq 18$  years of age) with this type of cancer were enrolled from 77 centres in 18 countries. To be eligible for inclusion, participants had to have at least 1 measurable lesion by CT or MRI according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST); Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; adequate bone marrow, liver, and renal function; and serum thyroid-stimulating hormone concentration lower than 0.5 mIU/l. An interactive voice response system was used to randomly allocate participants in a 1:1 ratio to either sorafenib or matching placebo. Patients, investigators, and the study sponsor were masked to treatment assignment. The primary endpoint was progression-free survival, assessed every 8 weeks by central independent review. Analysis was by intention to treat. Pa-

tients in the placebo group could cross over to open-label sorafenib upon disease progression. Archival tumour tissue was examined for BRAF and RAS mutations, and serum thyroglobulin was measured at baseline and at each visit. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00984282, and with the EU Clinical Trials Register, number EudraCT 2009-012007-25.

**Findings:** Patients were randomly allocated on a 1:1 basis to sorafenib or placebo. The intention-to-treat population comprised 417 patients (207 in the sorafenib group and 210 in the placebo group) and the safety population was 416 patients (207 in the sorafenib group and 209 in the placebo group). Median progression-free survival was significantly longer in the sorafenib group (10.8 months) than in the placebo group (5.8 months; hazard ratio [HR] 0.59; 95% CI 0.45–0.76;  $p < 0.0001$ ). Progression-free survival improved in all prespecified clinical and genetic biomarker subgroups, irrespective of mutation status. Adverse events occurred in 204 of 207 (98.6%) patients receiving sorafenib during the double-blind period and in 183 of 209 (87.6%) patients receiving placebo. Most adverse events were grade 1 or 2. The most frequent treatment-emergent adverse events in the sorafenib group were hand-foot skin reaction (76.3%), diarrhoea (68.6%), alopecia (67.1%), and rash or desquamation (50.2%).

**Interpretation:** Sorafenib significantly improved progression-free survival compared with placebo in patients with progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Adverse events were consistent with the known safety profile of sorafenib. These results suggest that sorafenib is a new treatment option for patients with progressive radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

#### Hintergrund

Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms nach der Standardtherapie (Thyreoidektomie, Radiojodtherapie und Suppressionstherapie) ist im Allgemeinen ausgezeichnet. Leider werden bis zu 10% der Patienten im Laufe der Nachsorge radiojodrefraktär und können deshalb keiner Radiojodtherapie mehr unterzogen werden. Die klassische Chemotherapie ist hier bekanntlich ineffektiv und wird nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Es ist daher unbestritten, dass bei radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom neue Therapiemethoden benötigt werden. Nach den Phase-I- und -II-Studien mit dem Tyrosinkinasehemmer (TKI) Sorafenib bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde nun durch die Phase-III-Studie der Stellenwert von Sorafenib für die Behandlung von metastasiertem und lokal progressivem Schilddrüsenkarzinom bestimmt.

#### Methode

- In diese Studie wurden 414 Patienten aus 77 Zentren und 18 Ländern eingeschlossen.
- Die Patienten waren  $> 18$  Jahre und hatten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom.
- Die Patienten mussten in den letzten 14 Monaten eine Progression gehabt und bisher keine Chemotherapie erhalten haben.

- Alle Patienten hatten Fernmetastasen (86 % pulmonale, 51 % Lymphknoten-, 27 % ossäre Metastasen). Die Patienten (n = 409) wurden randomisiert:
  - Gruppe 1 erhielt 400 mg Sorafenib 2×1 täglich (n = 207).
  - Gruppe 2 erhielt Placebo (n = 209).
- Die Behandlung wurde im Falle von Progression oder schweren Nebenwirkungen beendet.
- Serum-Thyreoglobulin diente als Tumormarker.
- Primärer Endpunkt:
  - Progressionsfreies Überleben. Dieses wurde alle 8 Wochen evaluiert.
- Sekundäre Endpunkte:
  - Gesamtüberleben
  - Zeit bis zur Progression
  - „Disease control rate“
  - Komplette oder partielle Response
  - „Stable disease“ für ≥ 4 Wochen und Dauer der Therapiereponse

### Ergebnisse

- Die Sorafenib-Gruppe hatte ein progressionsfreies Überleben von 10,8 Monaten gegenüber 5,8 Monaten in der Placebogruppe.
- Eine partielle Remission wurde bei 12 % der Patienten erreicht.
- Bei 71 % der Patienten der Placebogruppe musste wegen Progression der Erkrankung eine Sorafenib-Therapie eingeleitet werden (Open-label-Sorafenib).
- Auch 20 % der Patienten der Sorafenib-Gruppe mussten nach der Studie mit anderen Therapien behandelt werden.
- Die objektivierbare Responderate (durch CT oder MR) war in der Sorafenib-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe.
- „Stable disease“ für mindestens 6 Monate trat bei der Sorafenib-Gruppe öfter als bei der Placebogruppe auf (42 % vs. 33 %).
- Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 11,1 Monate für Sorafenib gegenüber 5,7 Monaten in der Placebogruppe.
- Der Thyreoglobulinspiegel sank in der Sorafenib-Gruppe signifikant, nicht jedoch in der Placebogruppe.

### Nebenwirkungen

Bei insgesamt 31 von 207 Patienten (15 %) der Sorafenib-Gruppe musste die Therapie wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Hand-Fuß-Syndrom (76 %), Durchfall (69 %), Haarausfall (67 %), Hautausschlag (50 %), Gewichtsverlust (47 %), Hypertonie (41 %), Anorexia (32 %), orale Schleimhautentzündung (23 %), Juckreiz (20 %).

### Relevanz der Studie

- Sorafenib verbessert bei Patienten mit progressivem radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant.
- Das Gesamtüberleben hat sich durch Sorafenib nicht verbessert.
- Sorafenib hat Nebenwirkungen, die vor einer möglichen Therapie zu berücksichtigen sind, vor allem bei älteren Patienten, die trotz Metastasierung eine relativ gute Lebensqualität haben.

- Die Therapie mit Sorafenib ist jedoch zweifelsohne bei Patienten mit signifikanter Progression bzw. lebensbedrohlicher Erkrankung sinnvoll. Die genauen Kriterien für den Therapiebeginn mit Sorafenib wurden nicht ganz klar definiert.

## ■ Obesity and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Pooled Analysis of Three Case-Control Studies

Xu L, et al. *Thyroid* 2014; 24: 966–74.

### Abstract

**Background:** There is a correlation between temporal trends of obesity prevalence and papillary thyroid cancer (PTC) incidence in the United States. Obesity is a well-recognized risk factor for many cancers, but there are few studies on the association between obesity and PTC risk. We investigated the association between anthropometric measurements and PTC risk using pooled individual data from 3 case-control populations.

**Methods:** Height and weight information were obtained from 3 independent case-control studies, including 1917 patients with PTC (1360 women and 557 men) and 2127 cancer-free controls from the United States, Italy, and Germany. Body mass index (BMI), body fat percentage, and body surface area (BSA) were calculated. An unconditional logistic regression model was used to calculate odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs) with respect to risk of PTC, adjusted by age, sex, race/ethnicity, and study site.

**Results:** In the pooled population, for both men and women, an increased risk of PTC was found to be associated with greater weight, BMI, body fat percentage, and BSA, whereas a reduced risk of PTC was associated with greater height, in the pooled population for both men and women. Compared with normal-weight subjects (BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), the ORs for overweight (BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obese (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) subjects were 1.72 [CI 1.48–2.00] and 4.17 [CI 3.41–5.10] respectively. Compared with the lowest quartile of BFP, the ORs for the highest quartile were 3.83 [CI 2.85–5.15] in women and 4.05 [CI 2.67–6.15] in men.

**Conclusion:** Anthropometric factors, especially BMI and body fat percentage, were significantly associated with increased risk of PTC. Future studies of anthropometric factors and PTC that incorporate intermediate factors, including adiposity and hormone biomarkers, are essential to help clarify potential mechanisms of the relationship.

### Hintergrund

In den letzten Jahren wird eine Zunahme der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in den USA beobachtet und es ist davon auszugehen, dass dieser Trend auch in den nächsten Jahren weiter erhalten bleibt. Es wird angenommen, dass ein Drittel der amerikanischen Erwachsenen übergewichtig ist. Übergewicht ist bekanntlich mit einem Risiko für zahlreiche Karzinome behaftet. Bisher gibt es wenig Daten, die einen Zu-

sammenhang zwischen Adipositas und dem papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC) belegen. Die vorliegende Studie versucht, einen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Risiko für PTC zu evaluieren.

#### Methode

- Die Autoren kombinierten die Daten von 3 separaten Fall-Kontroll-Studien in der Literatur.
- Insgesamt wurden Daten von 1917 Patienten mit PTC (1360 männlich, 557 weiblich) gesammelt.
- Als Kontrollgruppe dienten (n = 2127) karzinomfreie Personen aus den USA, Italien und Deutschland.
- Für die Klassifizierung der teilnehmenden Personen wurden Körpergröße und -gewicht berücksichtigt sowie für alle Patienten der Body-Mass-Index (BMI), der Körperfettanteil („body fat percentage“ [BFP]) und die Körperoberfläche („body surface area“ [BSA]) berechnet.

#### Relevanz der Studie

- Es besteht eine positive Korrelation zwischen höherem Body-Mass-Index (BMI) und höherem Körperfettanteil (BFP) und dem Risiko für PTC. Die genaue Ursache für diesen Zusammenhang ist nicht bekannt. Weitere Studien mit anthropometrischen Faktoren sowie Biomarkern sind notwendig, um den exakten Mechanismus zu klären.
- Diese Studie beweist einmal mehr die Relevanz der Normalgewichtigkeit.
- Die Frage, ob durch eine Gewichtsreduktion eine Risikoreduktion möglich ist, kann nach dieser Studie derzeit nicht beantwortet werden.

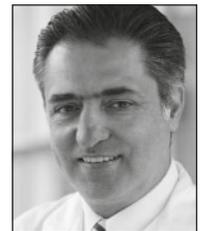
- Ein statistisches Rechenmodell wurde verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen Adipositas und PTC zu berechnen; Alter, Geschlecht, Ethnik usw. wurden berücksichtigt.

#### Ergebnisse

- Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) oder Adipositas (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) sind im Vergleich zu Personen mit Untergewicht oder Normalgewicht (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) mit einem höheren Risiko für PTC behaftet.
- Auch größere BSA ist mit höherem Risiko für PTC assoziiert.

#### Korrespondenzadressen:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Amir Kurtaran*  
*Vorstand des Instituts für Nuklear-*  
*medizin*  
*Krankenanstalt Rudolfstiftung*  
*A-1030 Wien, Juchgasse 25*  
*E-Mail: amir.kurtaran@wienkav.at*



*Dr. Brigitta Schmoll-Hauer*  
*Institut für Nuklearmedizin*  
*Krankenanstalt Rudolfstiftung*  
*A-1030 Wien, Juchgasse 25*  
*E-Mail:*  
*brigitta.schmoll-hauer@wienkav.at*



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)