Hyperthyreose – Fokus Immunthyreopathie Basedow

Die Hyperthyreose hat mannigfaltige Ursachen, variiert in ihrer klinischen Präsentation und hat unterschiedliche therapeutische Implikationen. Eine akkurate Diagnosestellung und Erkundung der Ursache der Hyperthyreose ist für die optimale Behandlungsstrategie unerlässlich. Die häufigsten Ursachen sind die Immunthyreopathie Basedow und die Schilddrüsenautonomie, gefolgt von weniger häufigen Ursachen wie beispielsweise der subakuten Thyreoiditis der Quervain oder von medikamenteninduzierten Hyperthyreosen (siehe **Tab. 1**). Im folgenden Beitrag möchten wir auf die Abklärung und Therapie der häufigsten Ursachen genauer eingehen und einen speziellen Fokus auf die Immunthyreopathie Basedow legen.

Labor

Laborchemisch wird zwischen einer latenten und einer manifesten Hyperthyreose unterschieden – Erstere ist durch ein supprimiertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) definiert, wobei freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) im Normbereich liegen. Die latente Hyperthyreose kann je nach Schweregrad in 2 Kategorien eingeteilt werden: Grad 1 mit niedrigem, aber noch nachweisbarem TSH (TSH 0,1–0,39 mIU/l) und Grad 2 mit supprimiertem TSH (<0,1 mIU/l) [1].

Bei der manifesten Hyperthyreose zeigen sich ein supprimiertes TSH sowie ein erhöhtes fT4 und/oder fT3. Ist nur das fT3 erhöht (als Ausdruck einer milden Hyperthyreose, beispielsweise am Beginn eines Morbus Basedow oder im Rahmen eines autonomen Adenoms), spricht man auch von einer T3-Toxikose

[2]. Sowohl die latente als auch die manifeste Hyperthyreose können zu einem charakteristischen klinischen Bild führen, wiewohl die klinische Symptomatik bei der latenten Hyperthyreose meist milder ist.

Weitere Laborveränderungen, die nicht zur Diagnosestellung dienen, aber im Rahmen einer Hyperthyreose auftreten können, beinhalten Parameter des Glukose- [3] und Lipidstoffwechsels, wie beispielsweise verminderte Gesamt-Cholesterin-Werte sowie niedrigere High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin-Werte, die unter einer thyreostatischen Therapie ansteigen [4]. Da eine Hyperthyreose das Cortisol-bindende Globulin (CBG) vermindern kann, ist Vorsicht in der Interpretation der Cortisol-Werte geboten. Diese können aufgrund des verminderten CBG ebenfalls vermindert sein, da üblicherweise Cortisol gesamt im Serum gemessen wird [5].

Klinik

Die zellulären Effekte der Schilddrüsenhormone werden durch T3, die aktive Form der Schilddrüsenhormone, mediert und inkludieren beinahe jedes Organsystem. Weiters werden die Thermogenese, die basale metabolische Rate, der Cholesterinspiegel und der systemische Gefäßwiderstand beeinflusst [2]. Die typischen Symptome beinhalten psychische Veränderungen wie Angstzustände, emotionale Labilität oder Schwäche, weiters Tremor, Palpitationen, Hitzegefühl, vermehrtes Schwitzen, Gewichtsverlust trotz eines gesteigerten Appetits. Dennoch klagen manche PatientInnen, vor allem jüngere, aber eher über Gewichts-

zunahme bedingt durch die exzessive Steigerung des Appetits [6]. Eine adäquate Therapie einer Immunthyreopathie Basedow mit Übergang von Hyperthyreose zu Euthyreose kann nicht nur eine Gewichtszunahme allgemein zur Folge haben, sondern auch eine Zunahme der Fettmasse [7]. Einer anderen Studie zufolge scheinen die Gewichtszunahme und die Zunahme der Fettmasse aber transient zu sein und sind auf längere Sicht gefolgt von einer Zunahme der Muskelkraft und einer Abnahme der Fettmasse [8].

Bis zu ein Viertel der PatientInnen kann unter einer milden bis moderaten Diarrhö leiden, es kann eine erhöhte Defäkationsfrequenz [9] oder sogar eine Steatorrhö vorliegen [9]. In etwa ein Fünftel der prämenopausalen Frauen mit Hyperthyreose weist eine Oligomenorrhö auf, eine Amenorrhö ist bei Hyperthyreose aber selten [10].

Die klassischen Symptome der Hyperthyreose sind generell bei älteren PatientInnen weniger prävalent [11], es überwiegen Gewichtsverlust sowie kardiopulmonale Symptome, wie Tachykardie, Belastungsdyspnoe etc. [12–14]. Das Auftreten einer Vorhofflimmerarrhythmie durch eine Hyperthyreose ist selten bei unter 60-Jährigen, darüber kommt es aber in 10 % der PatientInnen vor [15]. In einem Kollektiv von über 40.000 Hyperthyreose-PatientInnen entwickelten 8 % aller und 15 % der 70- bis 79-Jährigen innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung einer Hyperthyreose eine Vorhofflimmerarrhythmie [16]. Bereits eine latente Hyperthyreose ist mit einem 3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Vorhofflimmerarrhythmie assoziiert [17]. Aber

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Hyperthyreose

<i>Häufige Ursachen</i>
Immunthyreopathie Basedow
Autonomes Adenom und multifokale/disseminierte Autonomie
<i>Weniger häufige Ursachen</i>
Subakute Thyreoiditis de Quervain
Immunthyreopathie-Hashimoto-Initialphase
Postpartum-Thyreoiditis
Schmerzlose (stille) Thyreoiditis
Thyreoiditis nach Bestrahlung
Amiodaron-induzierte Thyreoiditis
Immuncheckpoint-Inhibitor-assoziierte Hyperthyreose
<i>Seltene Ursachen</i>
TSH-produzierende Hypophysenadenome
Schilddrüsenhormonresistenz
Hyperthyreosis factitia
HCG-vermittelt in der Schwangerschaft
<i>Raritäten</i>
Hyperthyreose bei HCG-produzierendem Tumor
Hyperthyreose bei Struma ovarii
<i>TSH</i> Thyroidea-stimulierendes Hormon, <i>HCG</i> humanes Choriongonadotropin

auch das Risiko für die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität, das Risiko für Herzinsuffizienz und Frakturen ist erhöht [1].

Da der Schweregrad der Hyperthyreose sich nicht in der Höhe der Schilddrüsenhormone widerspiegeln muss, kann es in der klinischen Praxis hilfreich sein, einen Score zur Evaluierung des klinischen Status und des Therapieansprechens zu verwenden, wie beispielsweise die „Hyperthyroid Symptom Scale“, die Parameter wie Nervosität, Schwitzen, Hitzetoleranz, Hyperaktivität, Tremor, Schwäche, Tachykardie, Diarrhö, Appetit und Leistungsfähigkeit beinhaltet [18].

Subklinische Hyperthyreose

Die Immunthyreopathie Basedow ist bei < 65-jährigen PatientInnen in Nicht-Jodmangelgebieten die häufigste Ursache für das Auftreten einer latenten Hyperthyreose, die uni- oder multifokale Schilddrüsenautonomie die häufigste Ursache in Jodmangelgebieten oder bei ≥ 65-jährigen Personen [1]. Auch die latente Hy-

perthyreose bedarf immer einer weiteren Abklärung hinsichtlich ihrer Ätiologie [1]. Bei einem TSH von 0,1–0,39 mIU/l wird von den Leitlinien empfohlen, nach 3–6 Monaten eine Kontrolle durchzuführen. Bei transienter latenter Hyperthyreose ist keine Therapie erforderlich. Wenn sich eine persistierende latente Hyperthyreose zeigt, sollte diese weiter ätiologisch zugeordnet werden. Bei Immunthyreopathie Basedow, jungen (d. h. < 65-jährigen PatientInnen) und asymptomatischen PatientInnen wird eine Kontrolle von TSH, fT3, fT4 alle 6–12 Monate empfohlen. Bei Symptomatik wird eine Betablocker-Therapie eingeleitet. Bei PatientInnen älter als 65 Jahre mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Komorbiditäten wird eine thyreostatische Therapie empfohlen.

Bei Schilddrüsenautonomie und jungen (d. h. < 65 Jahre alten), symptomatischen PatientInnen kommt wieder eine Betablocker-Therapie in Frage, junge PatientInnen mit Herzerkrankung, kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorhofflimmerarrhythmie oder Komorbiditäten oder PatientInnen über 65 Jahren sollten einer Radiojodtherapie zugeführt werden.

Bei TSH < 0,1 mIU/l wird keine Kontrolle empfohlen, sondern eine sofortige Abklärung mittels Szintigraphie und TRAK-Bestimmung. Bei Immunthyreopathie Basedow, jungen und asymptomatischen PatientInnen soll observiert und TSH, fT3, fT4 in 3–6 Monaten kontrolliert werden. Betablocker und Thyreostatika kommen bei Persistenz der Erkrankung oder Symptomen zum Einsatz. Liegen Herzerkrankungen oder Komorbiditäten vor oder sind die Patientinnen älter als 65 Jahre, stehen Thyreostatika, Radiojodtherapie oder die Operation therapeutisch zur Verfügung. Bei Schilddrüsenautonomie kommt sowohl bei unter als auch über 65-Jährigen die Radiojodtherapie oder die operative Entfernung der Schilddrüse zum Einsatz.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass ältere (d. h. > 65 Jahre) PatientInnen mit latenter Hyperthyreose Grad 2 behandelt werden sollten, aufgrund der Ergebnisse mehrerer Metaanalysen [19–22]. Eine Behandlung bei älteren PatientInnen mit Grad 1 und bei

jüngeren mit Grad 2 sollte erwogen werden, aufgrund des Progressionsrisikos in eine manifeste Hyperthyreose, vor allem wenn Symptome und/oder Komorbiditäten vorliegen. Bei jüngeren PatientInnen mit Grad 1 scheint kein Benefit einer sofortigen Behandlung vorzuliegen, da diese PatientInnen ein niedriges kardiovaskuläres und skelettales Risiko aufweisen und die Progressionsrate in eine manifeste Hyperthyreose gering ist [1].

Ursachen

Morbus Basedow

Beim Morbus Basedow, oder auch Immunhyperthyreose, handelt es sich nach der Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ um die zweithäufigste autoimmune Schilddrüsenerkrankung und um eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hyperthyreose. Das Lebenszeitrisiko beträgt für Frauen 3 % und für Männer 0,5 %, eine Immunhyperthyreose zu entwickeln [2, 15, 23], die Inzidenz liegt bei 20 bis 50 Fällen pro 100.000 Personen [24]. Benannt ist der Morbus Basedow nach dem Deutschen Carl Adolph von Basedow, der die Erkrankung erstmals 1840 beschrieb.

Klinik bei Morbus Basedow im Speziellen

Zusätzlich zu typischen Symptomen der Hyperthyreose kann es beim Morbus Basedow zum Auftreten einer endokrinen Orbitopathie kommen, die mit Beschwerden eines trockenen Auges, z. B. Augenbrennen oder vermehrtem Tränenfluss, einem retrobulbären Druckgefühl, einer Chemosia bzw. Konjunktivitis oder einem periorbitalen Ödem gekennzeichnet ist. Die endokrine Orbitopathie ist meist mit dem Auftreten eines Morbus Basedow assoziiert, kann jedoch in seltenen Fällen (in etwa 6 % laut einer Studie aus 2016 [25]) auch bei PatientInnen mit Hashimoto vorkommen. Therapeutisch – dieses Thema soll hier aber nur am Rande berührt werden – ist der Einsatz von Glukokortikoiden nach wie vor der Goldstandard für die moderate bis schwere endokrine Orbitopathie, wiewohl die Datenlage hierfür schwach und die Therapie häufig ineffektiv ist

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13:96–105 <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00112-x>
© Der/die Autor(en) 2020

V. Theiler-Schwetz · C. Trummer · S. Pilz

Hyperthyreose – Fokus Immunthyreopathie Basedow

Zusammenfassung

Die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Hyperthyreose sind die Immunthyreopathie Basedow sowie die Schilddrüsenautonomie. Für die Diagnosestellung sind die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nebst Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), freiem Thyroxin (fT4) und freiem Trijodthyronin (fT3) wichtig. Die Bestimmung der T3/T4-Ratio kann in der Abgrenzung einer Immunthyreopathie Basedow zu einer destruktiven Thyreoiditis hilfreich sein. Bei der Immunthyreopathie Basedow sind das typische sonographische Bild einer hypoechogenen Schilddrüse mit erhöhter Vaskularisation und zunehmend auch die quantitative Bestimmung der Durchblutung in Form der „peak systolic velocity“ (PSV) weitere diagnostische

Hilfsmittel. Die Szintigraphie hat bei der Diagnosestellung der Schilddrüsenautonomie nach wie vor ihren Stellenwert. Therapeutisch steht bei der Immunthyreopathie Basedow die medikamentöse, thyreostatische Therapie vorrangig mit Thiamazol in Form des Titrationsschemas im Vordergrund, die für 12–18 Monate durchgeführt wird. Liegen die TRAK dann im Normbereich, kann ein Absetzversuch unternommen werden. Wenn nicht, oder wenn es zum Auftreten eines Rezidivs kommt, sollte eine definitive Therapie mittels Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie erwogen werden. Zur symptomatischen Behandlung können Betablocker wie Propranolol eingesetzt werden. Es gibt Hinweise, dass die lange praktizierte Jodrestriktion im Management

der Immunthyreopathie Basedow vermieden werden sollte. Zum Einsatz von Selen liegen positive, aber noch größtenteils inkonsistente Daten vor, sodass eine Therapieempfehlung derzeit nicht ausgesprochen werden kann. In der Therapie der Schilddrüsenautonomie stehen Radiojodtherapie und die Operation im Vordergrund. Die Diagnose einer thyreotoxischen Krise ist eine klinische und wird anhand des Burch-Wartofsky-Scores gestellt – das Management erfordert meist intensivmedizinische Betreuung.

Schlüsselwörter

Hyperthyreose · Unifokale/multifokale/disseminierte Schilddrüsenautonomie · Thiamazol · Thyreostatika · Titrationsschema

Hyperthyroidism—focus Graves' disease

Abstract

The most common causes of hyperthyroidism include Graves' disease and toxic adenoma/toxic multinodular goiter. Apart from thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), and free triiodothyronine (fT3), determination of TSH-receptor antibodies (TRAb) for confirming the diagnosis is essential. Calculation of the T3/T4 ratio might be useful in the discrimination of Graves' disease from destructive thyroiditis. Further diagnostic tools include thyroid ultrasound with the typical picture of a hypoechoic thyroid gland with increased vascularization and measurement of peak systolic velocity. Scintigraphy is still useful for the diagnosis of toxic adenoma and toxic multinodular goiter.

Graves' hyperthyroidism is treated primarily by antithyroid drugs, usually methimazole, in the form of the titration regimen for a course of 12–18 months. Antithyroid drug treatment can be stopped if TRAb are in the normal range. If not, or in the case of recurrence, definitive therapeutic strategies such as radioiodine therapy or thyroidectomy should be considered. To alleviate symptoms of hyperthyroidism, beta-blockers such as propranolol can be added to antithyroid drug treatment. Recent evidence suggests that iodine restriction in Graves' disease should be avoided. As for selenium, positive studies have been published; the largely inconsistent data, however, currently do not

allow recommendations for routine clinical use. In the treatment of toxic adenoma/toxic multinodular goiter radioiodine therapy and surgery should be suggested. The diagnosis of thyroid storm is based on clinical criteria using the Burch-Wartofsky score. Management of thyroid storm mostly requires admission to intensive care units.

Keywords

Hyperthyroidism · Toxic adenoma/toxic multinodular goiter · Methimazole · Antithyroid drugs · Titration regimen

[26]. Nun scheint es jedoch, basierend auf 2 randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Multicenterstudien, gute Daten zum Einsatz eines humanen monoklonalen Antikörpers gegen den Insulin-like Growth-Factor-1-Rezeptor (IGF-1R), Teprotumumab, zu geben [27, 28].

Pathogenese

Der Morbus Basedow wird durch eine humorale Immunantwort vermittelt mit bislang ungeklärter Ätiologie und polygenetischer Prädisposition. Die Gene, die

zu einer erhöhten Prädisposition führen, sind unter anderem Thyreoglobulin, TSH-Rezeptor [29] – codierend für das Ziel der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) –, *HLA-DRβ-Arg74*, der protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (*PTPN22*), das cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (*CTLA4*), *CD25* und *CD40* [15]. Umweltfaktoren werden diskutiert, wobei Nikotinkonsum nur ein geringer Risikofaktor für den Morbus Basedow zu sein scheint, jedoch das Auftreten und den Schweregrad der

endokrinen Orbitopathie nachteilig beeinflusst [30].

TRAK binden an den N-terminalen Teil des TSH-Rezeptors und ahmen die Wirkung von TSH nach, was zu einer Stimulation der Schilddrüse führt mit Anregung der Thyreozyten, Steigerung der Jodaufnahme, vermehrter Produktion und Sekretion von fT3 und fT4. Selten können auch blockierende TRAK vorkommen mit daraus resultierender Hypothyreose, die Balance zwischen stimulierenden und blockierenden TRAK be-

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 1 ◀ Schilddrüsenultraschall mit Messung der „peak systolic velocity“ (PSV) in cm/s in der A. thyroidea superior (im Bild als „Vel“ bezeichnet)

stimmt letztlich die Schilddrüsenfunktion.

TRAK

Die TRAK sind hochspezifisch für den Morbus Basedow. TRAK-Assays der 2. und 3. Generation haben Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 98 % bzw. 99 % [31], wobei eine Aussage ihre Funktionalität betreffend, d. h. eine Unterscheidung zwischen stimulierenden und blockierenden Antikörpern, nicht möglich ist. Neue hochsensitive, kommerzielle Assays sind aber bereits in der Lage, diese Unterscheidung zu treffen und stimulierende TRAK nachzuweisen [32–34].

T3/T4-Ratio

Da eine überstimulierte Schilddrüse üblicherweise mehr fT3 produziert, haben PatientInnen mit Immunthyreopathie Basedow typischerweise deutlich höhere fT3-Werte und eine höhere fT3/fT4-Ratio verglichen mit PatientInnen mit destruktiver Thyreoiditis, die höhere fT4-Werte aufweisen [2, 35, 36]. So konnte gezeigt werden, dass die fT3/fT4-Ratio eine Verwendung in der Differenzierung zwischen Basedow und destruktiver Thyreoiditis und Postpartum-Thyreoiditis haben könnte [35–37]. In einer Studie an 126 PatientInnen mit untherapierter Immunthyreopathie Basedow, 36 mit schmerzloser Thyreoiditis, 18 mit subakuter Thyreoiditis de Quervain und 63 gesunden Kontrollen konnte ein fT3/fT4-Ratio-Cut-off-Wert (beide in pmol/L, auch unserem Labor in Graz entsprechend) von 0,4056

mit einer Sensitivität von 87,3 %, einer Spezifität von 91,4 %, und einer Area under the Curve von 0,940 (95 % CI: 0,912–0,969) zur Unterscheidung einer Immunthyreopathie Basedow ermittelt werden.

Sonographie und Szintigraphie

Zusätzlich zu TSH, fT3, fT4 und TRAK kann natürlich der Schilddrüsenultraschall rasch zusätzliche wertvolle Informationen liefern, um die Ätiologie der Hyperthyreose schneller zu identifizieren und gegebenenfalls ebenfalls vorhandene Schilddrüsenknoten darzustellen. Sonographisch präsentiert sich die Immunthyreopathie Basedow häufig mit einem vergrößerten Schilddrüsenvolumen. Das Parenchym kann homogen sein, bei länger dauernder Erkrankung aber auch knotig transformiert und inhomogen, typischerweise diffus hypoechogen. Die Vaskularisation ist in typischer Weise verstärkt und zeigt häufig ein Muster, das auch als „Schilddrüseninferno“ bezeichnet wird. Dieses Muster besteht aus vielen kleinen, über die gesamte Schilddrüse verteilten Arealen mit intrathyreoidalem Flow, der sich sowohl in Systole als auch Diastole zeigt [38]. Ein weiteres sonographisches Tool zur quantitativen Bestimmung des Blutflusses – gemeinsam mit der hohen Sensitivität und Spezifität der TRAK – hat die Szintigraphie zur Diagnosestellung des Morbus Basedow in den Hintergrund gedrängt: die Bestimmung der „peak systolic velocity“ (PSV) (▣ Abb. 1). Diese kann sowohl intrathyreoidal als auch in der A. thyroidea inferior oder

superior gemessen werden. Ein großer Vorteil ist auch die Tatsache, dass die PSV hilfreich in Situationen ist, in denen eine Szintigraphie kontraindiziert ist, und innerhalb von Minuten bereits eine differenzialdiagnostische Abgrenzung erlaubt: in Schwangerschaft und Stillzeit. Die Szintigraphie wird jedoch gemäß Richtlinienempfehlung ohnehin meistens nicht benötigt.

Die Messung der PSV kann hilfreich sein zur Abgrenzung des Morbus Basedow von der destruktiven Thyreoiditis [39, 40] – so konnte in einem koreanischen Kollektiv ein optimaler PSV-Cut-off in der A. thyroidea superior von 41,3 cm/s (mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 85 %) zur Unterscheidung der Immunthyreopathie Basedow von der destruktiven Thyreoiditis ermittelt werden. Überdies kann die PSV Hilfestellung bei der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose [41] (siehe den entsprechenden Beitrag von Christian Trummer, <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00109-6>) sowie bei der Diskriminierung zwischen der hyperthyreoten Postpartum-Thyreoiditis und dem Morbus Basedow bieten [42].

Therapiewahl – GREAT-Score

Therapeutisch stehen 3 Verfahren in der Behandlung des Morbus Basedow zur Verfügung: die Radiojodtherapie, die Thyreoidektomie und die medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika, wobei Letztere die primäre Erstlinientherapie darstellt. Die Limitierung der thyreostatischen Therapie ist aber die hohe Rezidivrate des Morbus Basedow, der eine Remissionsrate nach einem Zyklus thyreostatischer Therapie von 30 bis 50 % [43–45] aufweist. Der sogenannte Graves' Recurrent Events After Therapy Score (GREAT-Score) wurde entwickelt und auch in einer weiteren Studie validiert, um bereits vor Therapiebeginn das Risiko eines Rezidiv abschätzen zu können und gegebenenfalls so bereits PatientInnen mit hohem Rezidivrisiko zu identifizieren, mit dem Ziel, diese PatientInnen womöglich frühzeitig einer definitiven Therapie zuzuführen. Der GREAT-Score beinhaltet klinische Parameter, der GREAT+-Score kombiniert klinische Marker (Alter < 40 Jahre [+ 1],

fT4 ≥ 40 pmol/L [+1], TRAK 6–19,9 [+1] oder ≥ 20 IU/L [+2], Strumagröße 0–I [+0], II–III [+2]) mit genetischen Markern. Die Strumagröße wird wie folgt eingeteilt: Grad 0: Schilddrüse gar nicht bis kaum tastbar, meist nicht sichtbar; Grad I: leicht tastbar, sichtbar, wenn Kopf in normaler oder erhöhter Position; Grad II: leicht sichtbar mit Kopf in normaler Position; Grad III: Struma auf Distanz sichtbar. Für den (klinischen) GREAT-Score beträgt die maximale Punktzahl 6, 0–1 entspricht Klasse I, 2–3 Klasse II, 4–6 Klasse III, die jeweils mit einem Rezidivrisiko von 16 %, 44 % bzw. 68 % einhergehen. Gerade in der intermediären Klasse kann die Analyse des HLA-Polymorphismus (HLA = humanes Leukozyten-Antigen) sowie des PTPN22-Gens zur Ermittlung des GREAT+-Scores hilfreich sein, ist jedoch natürlich für den klinischen Alltag erheblich aufwendiger.

Thyreostatische Therapie

Für die thyreostatische Behandlung, d. h. für die Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese, stehen in Österreich die Medikamente Thiamazol (im englischsprachigen Raum häufig als Methimazol bezeichnet) oder Propylthiouracil zur Verfügung, weiters wird international auch noch Carbimazol, ein Prodrug von Methimazol, eingesetzt. Diese Medikamente, die auch als Thionamide bezeichnet werden, hemmen dosisabhängig intrathyreoidal die Jodoxidation und -organifikation durch Inhibierung der Thyreoperoxidase (die für den Einbau von Jod in Tyrosinreste des Thyreoglobulins und die Koppelung von Jodtyrosinresten zu proteingebundenem T3 und T4 zuständig ist). Bereits gebildete und gespeicherte Hormone werden nicht beeinflusst, sodass erst nach deren Verbrauch die volle Wirkung einsetzt. Spannend ist die Tatsache, dass Thyreostatika klinisch relevante immunsuppressive Effekte aufzuweisen scheinen – über die Zeit der Thyreostatika-Einnahme nehmen die TRAK-Konzentrationen der PatientInnen ab. Parallel dazu gibt es aber die Thyreostatika-induzierte Verbesserung der Schilddrüsenfunktion, die an sich auch einen günstigen Effekt auf

den autoimmunen Prozess des Morbus Basedow hat [46].

Die initiale Thiamazol-Dosierung ist abhängig vom Therapie-Schema – hierzulande wird das Titrationsschema dem „Block-and-Replace“-Schema, in dem eine hochdosierte thyreostatische Therapie und Thyroxin zeitgleich verabreicht werden, vorgezogen – und dem Schweregrad der Hyperthyreose. Als grobe Orientierung gilt: 5–10 mg Thiamazol, wenn fT4 1–1,5 $\times$ dem oberen Referenzbereich entspricht, 10–20 mg Thiamazol bei 1,5- bis 2-fachen und 30–40 mg bei 2- bis 3-fachen fT4-Werten [2]. Die erste Kontrolle sollte – je nach Leitlinie variieren diese Empfehlungen – nach 2–6 Wochen [2, 23] durchgeführt werden, wobei viele PatientInnen in Graz bereits nach 2 Wochen kontrolliert werden, vor allem bei ausgeprägten Ausgangslagen, und die Kontrollintervalle in weiterer Folge auf 4 Wochen ausgedehnt werden. Manche ExpertInnen empfehlen eine Dosisreduktion von 30–50 % sobald eine Euthyreose erreicht ist [2, 23]. Abgesehen davon und von der Feststellung, dass typische Erhaltungsdosen für Thiamazol bei 2,5–10 mg täglich und für Propylthiouracil bei 50–100 mg liegen, gibt es keine klare Empfehlung für die weitere Dosisreduktion der thyreostatischen Therapie. Einzig zur Therapiedauer gibt es die Empfehlung, die thyreostatische Therapie für 12 bis 18 Monate durchzuführen [47], ein Absetzversuch soll erst bei im Normbereich gelegenen TRAK unternommen werden, um das Risiko eines Rezidivs gering zu halten [2, 23]. Wenn kein Absetzen möglich ist, sollte eine definitive Therapie erwogen werden oder aber Thiamazol weitergeführt werden mit nochmaliger Bestimmung der TRAK nach 12 Monaten [23]. Diese Empfehlungslücke für die Dosisreduktion, die sicherlich letztlich den individuellen Verläufen jedes einzelnen Patienten mit Morbus Basedow geschuldet ist und die eine allumfassende Handlungsanweisung schlicht unmöglich macht, zeigt auf, dass in diesem Bereich der Basedow-Behandlung noch ein großer Bedarf an Verbesserung vorhanden ist. Aus diesem Grund gibt es bereits Bestrebungen, mittels eines Computer-unterstützten Algorithmus, in den fT4, TSH und TRAK Eingangsfinden,

die Therapiesteuerung von PatientInnen mit Morbus Basedow zu optimieren [48].

Ganz grundsätzlich sollte – mit Ausnahme von Schwangeren (siehe dazu den entsprechenden Beitrag in dieser Ausgabe, <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00107-8>) – Thiamazol Propylthiouracil vorgezogen werden – zum einen aufgrund der längeren Halbwertszeit und der dadurch bedingten nur einmal täglich notwendigen Einnahme (versus der 3 $\times$ täglichen Einnahme bei Propylthiouracil), zum anderen aber vor allem aufgrund des etwas günstigeren Nebenwirkungsprofils. Bei Thiamazol ist in 15 % der PatientInnen, bei Propylthiouracil (PTU) in 20 % mit Nebenwirkungen zu rechnen [23], insbesondere kommen eine Vaskulitis [46] sowie eine Leberschädigung bei PTU häufiger vor als bei Thiamazol/Carbimazol (Letztere in 2,7 % versus 0,4 % der Fälle) vor [2]. Die gravierendste Nebenwirkung der Thyreostatika ist die Agranulozytose, die bei beiden Medikamenten in der gleichen Häufigkeit beobachtet wird (PTU 0,37 %, Thiamazol 0,35 %) [46] und zumeist abrupt innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auftritt [49]. Aufgrund dieses abrupten Eintritts empfehlen die Leitlinien keine routinemäßigen Blutbild- oder Leberwertkontrollen [23], dennoch werden diese in unserer Ambulanz regelmäßig durchgeführt. Das Wichtigste ist in diesem Zusammenhang sicherlich die ausführliche Aufklärung aller PatientInnen zu Behandlungsbeginn über die Symptome der Agranulozytose und die Festlegung einer Strategie: Bei Fieber, Pharyngitis, Ulzera im Mund, Zystitis, etc. sollten die Thyreostatika pausiert und eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden.

Die häufigsten Thyreostatika-Nebenwirkungen sind aber Ausschlag, Urtikaria und Arthralgien (1–5 %). Bei geringen Hautnebenwirkungen reicht es aus, ein Antihistaminikum zu verabreichen und die thyreostatische Therapie weiterzuführen und erst, wenn sich die Nebenwirkungen nicht legen, auf PTU zu wechseln. Der Umrechnungsfaktor liegt hier bei Thiamazol : PTU ca. 1:10. Bei schweren allergischen Reaktionen müssen jegliche Thyreostatika jedoch abgesetzt werden. Grundsätzlich sollte bei schweren

Nebenwirkungen wie z. B. einer Agranulozytose auch nicht von z. B. Thiamazol auf PTU gewechselt werden (cave: Cross-Reaktivität), sondern es sollte dann in erster Linie eine definitive Therapie (Operation oder Radiojodtherapie) angestrebt werden.

Betablocker-Therapie

Vor allem in der Anfangsphase ist es oft notwendig, eine Betablocker-Therapie zur Kontrolle der Symptome wie Tremor, Tachykardie etc. einzusetzen. Propranolol ist hier immer noch die erste Wahl, in hohen Dosen (40 mg 4 × täglich) hemmt Propranolol auch die periphere Konversion von T4 zu T3. Aber auch andere eventuell länger wirksame Betablocker, wie beispielsweise Bisoprolol, haben ihren Stellenwert. Eine vor Diagnostik eingeleitete Betablocker-Therapie aus anderen Gründen kann beibehalten werden.

In einer japanischen retrospektiven Analyse an 356 PatientInnen mit thyreotoxischer Krise konnte eine signifikant erhöhte Mortalität bei jenen PatientInnen gezeigt werden, die nichtselektive Betablocker erhalten hatten, sodass die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass in dieser PatientInnengruppe ein multimodales Management inklusive selektivem Betablocker dem nichtselektiven vorzuziehen wäre [50].

RJT und Thyreoidektomie

Bei TRAK-Persistenz nach 12–18 Monate dauernder Therapie oder bei Rezidiv nach erfolgter Thyreostatika-Therapie – nach Absetzen der medikamentösen Therapie ist das Risiko eines Rezidivs innerhalb der ersten 6–12 Monate am höchsten [51] – sollte eine definitive Therapie erwogen werden, wofür die Radiojodtherapie (RJT) und die Thyreoidektomie zur Verfügung stehen. Wenn keine endokrine Orbitopathie vorliegt, eine Schwangerschaft ausgeschlossen ist und auch in den nächsten 6 Monaten kein Kinderwunsch besteht, ist die RJT eine Option [23]. Schwangerschaft und Kinderwunsch sind deshalb Kontraindikationen, da es im Gegensatz zur Operation nach Radiojodtherapie häufig zu einem TRAK-Anstieg mit dem Risiko einer fetalen/neonatalen Hyperthyreose

kommt. Die Schilddrüsenfunktion normalisiert sich innerhalb von 3–12 Monaten in 50–90 % der PatientInnen [52]. Auf längere Sicht ist eine permanente Hypothyreose bei Morbus Basedow meist unumgänglich, das Risiko bei RJT des autonomen Adenoms ist diesbezüglich geringer [52]. Bei großer Schilddrüse, zusätzlichem Malignitätsverdacht und schwerer endokriner Orbitopathie wird eine Thyreoidektomie bevorzugt [23]. Vorteil ist – neben dem fehlenden Risiko für die Aggravierung einer endokrinen Orbitopathie – auch die rasche Behebung der Hyperthyreose. Grundsätzlich ist aber auch, im Gegensatz zu früheren Richtlinien, eine langjährige Thyreostatika-Therapie eine mögliche Therapieoption. Es konnte gezeigt werden, dass eine Langzeittherapie sicher ist [53]. Daten einer longitudinalen Studie an 1186 Basedow-PatientInnen beleuchten jedoch die mögliche Problematik einer Langzeit-Thyreostatika-Therapie. Die Autoren konnten zeigen, dass ein Patient mit Immunthyreopathie Basedow, der sich für eine thyreostatische Therapie entscheidet, nur eine Chance von 50,3 % hat, eine ablative Therapie zu vermeiden, und nur eine Chance von 40 %, eine Euthyreose ohne medikamentöse Therapie zu erreichen [54]. Zudem fühlten sich 25,3 % der PatientInnen nach 6–10 Jahren nicht vollständig genesen [54]. Das Problem an dieser Situation ist, dass PatientInnen somit den Risiken mehrerer Therapiemodalitäten ausgesetzt werden.

Weitere therapeutische Aspekte

Jod. Lange war unklar, ob Jodkarenz bei Immunthyreopathie Basedow empfohlen werden soll oder ob Jodsupplementierung gar die Prognose einer thyreostatischen Therapie verbessern kann. In einer prospektiven, randomisierten Studie wurden 459 neu diagnostizierte Basedow-PatientInnen unter thyreostatischer Therapie entweder in die Gruppe der Jodsupplementierung oder der Jodrestriktion randomisiert. Die Rezidivrate innerhalb von 12 Monaten nach Absetzen der Thyreostatika betrug in der Jodsupplementierungsgruppe 35,5 % versus 45,5 %, ein signifikanter Unterschied. Jodrestriktion sollte daher im Manage-

ment des Morbus Basedow vermieden werden [55].

Selen. Epidemiologische Studien konnten neben Immunthyreopathie Hashimoto und Struma auch ein erhöhtes Risiko für Immunthyreopathie Basedow mit einem niedrigen Selenstatus in Verbindung bringen. Selen, das vor allem in Fleisch, Meeresfrüchten und Getreide enthalten ist, könnte bei Morbus Basedow zu einer schnelleren Remission, zu einer besseren Lebensqualität und einer Besserung der milden endokrinen Orbitopathie führen, die bis dato vorhandenen Daten sind aber inkonsistent. Zwei prospektive, randomisierte Studien konnten bislang eine schnellere biochemische Besserung bei Zugabe von Selen zu Thiamazol versus Thiamazol alleine sehen [56, 57]. Im Gegensatz dazu liegen Studien vor, in denen Selensupplementierung das Ansprechen oder die Rezidivrate bei Morbus Basedow nicht beeinflussen konnten [58, 59]. Ein Teil der Erklärung könnte in der Selen-suffizienten Population der Studie von Leo et al. liegen [59], gravierende Unterschiede in der Art der Selensupplementierung sowie der Supplementierungsdauer scheinen nicht vorzuliegen. Auch eine Metaanalyse erbrachte inkonsistente Daten (Selen verminderte fT3- und fT4-Konzentrationen nach 3 und 6, aber nicht nach 9 Monaten, verglichen mit Placebo) [60]. Bei PatientInnen mit milder endokriner Orbitopathie konnte die Gabe von Selen in einer randomisierten Multicenterstudie die Lebensqualität und die Augenbeteiligung verbessern und die Progression verlangsamen im Vergleich zu Placebo [61]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass der Selenstatus in diesem PatientInnenkollektiv nicht bestimmt wurde.

Bei Immunthyreopathie Basedow könnte Selen die biochemische Remission unterstützen und auch die Augenbeteiligung vermindern. Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen den Einsatz von Selen bei der milden endokrinen Orbitopathie für einen Zeitraum von 6 Monaten [23, 62].

Autonomes Adenom

Eine 2. häufige Ursache für das Vorliegen einer Hyperthyreose, vor allem ältere Personen betreffend, ist die Schilddrüsenautonomie – die unifokale, d. h. in Form des autonomen Adenoms (auch toxisches Adenom, fokale Autonomie genannt) oder die multifokale bow. disseminierte, auch toxische oder autonome Knotenstruma genannt. Die Prävalenz liegt zwischen 2,7 und 4,4 % [63], kann in Jodmangelgebieten aber rund 30 % bis knapp 50 % der Hyperthyreose-Fälle ausmachen [64, 65]. Jodmangel ist deshalb ein gewichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenautonomie, da er die Schilddrüsenhormonsynthese beeinträchtigt und das Zellwachstum stimuliert [64]. Zusätzlich weisen viele autonome Adenome eine somatische Punktmutation im *TSHR*-Gen auf, was zu einer Aktivierung des TSH-Rezeptors, zum Gewebewachstum und Schilddrüsenüberproduktion führt [66]. Eine Hyperthyreose entwickelt sich bei Schilddrüsenautonomie meist eher langsam mit einer Inzidenz von in etwa 4 %, wie in einer Langzeitbeobachtungsstudie gezeigt werden konnte [67]. In der Diagnosestellung sind Sonographie und Szintigraphie hilfreich. Einschränkend in der Interpretation der Szintigraphie ist eine Kontrastmittelgabe in den letzten 8 Wochen vor Durchführung der Untersuchung [68].

Eine thyreostatische Therapie kann die Grundproblematik nicht beheben, weshalb eine Radiojodtherapie oder Operation angestrebt werden sollte [69]. Im Rahmen einer Radiojodtherapie kann es zu einer transienten Verschlechterung der Hyperthyreose kommen, bei der Schilddrüsenautonomie mehr als bei der Immunthyreopathie Basedow [70]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Schilddrüsenhormone um 20 % am Tag 7 und um 13 % am Tag 14 nach Therapie erhöht waren [71]. Nach der Radiojodtherapie müssen alle PatientInnen regelmäßig nachkontrolliert werden, um die Entwicklung einer Hypothyreose und die Persistenz der Hyperthyreose nicht zu übersehen. Bei der Immunthyreopathie Basedow zeigen die meisten PatientInnen eine Normalisierung der

Schilddrüsenparameter nach 4 bis 10 Wochen [72]. 50–90 % aller hyperthyreoten PatientInnen erreichen innerhalb eines Jahres eine Remission der Hyperthyreose [52]. Das Risiko einer permanenten Hypothyreose ist bei der Immunthyreopathie Basedow deutlich häufiger als bei der Schilddrüsenautonomie [52].

Als Second-line-Möglichkeit bei Kontraindikationen gegen diese Verfahren oder bei PatientInnenwunsch kann auch eine ein minimal-invasives Verfahren wie die Radiofrequenzablation angedacht werden [73].

Thyreotoxische Krise

Auf dem Boden einer Hyperthyreose, zumeist einer Immunthyreopathie Basedow, kann sich durch auslösende Faktoren wie beispielsweise chirurgische Eingriffe, Traumata, Infektionen, Jodexposition, etc. eine thyreotoxische Krise entwickeln, die jedes Organsystem miteinschließen kann. Typischerweise sind kardiovaskuläre, gastrointestinale und zentralnervöse Symptome vorhanden. Die Diagnosestellung ist häufig nicht einfach und basiert auf klinischen Kriterien (Temperatur, zentralnervöse, gastrointestinale Symptome, Tachykardie, Zeichen der Herzinsuffizienz, Vorhandensein von Vorhofflimmern), anhand derer der Burch-Wartofsky-Score [74] bestimmt wird. Als möglich gilt eine thyreotoxische Krise, wenn in der Summe mehr als 25 Punkte, als wahrscheinlich, wenn ≥ 45 Punkte erreicht werden. Das intensivmedizinische Management beinhaltet, nebst Behandlung des zugrundeliegenden Problems, supportive Maßnahmen wie Sauerstoffgabe, Kühlung, Flüssigkeitsgabe, etc. Therapeutisch sollten

- Betablocker (Propranolol i.v. in 1–2 mg Boli alle 10–15 min oder 40–80 mg per os alle 8 h oder Es-molol, 500 µg/kg i.v. Bolus, danach 50–200 µg/kg/min Erhaltung),
- Thyreostatika (Thiamazol 15–20 mg p.o. alle 6 h oder PTU 500–1000 mg als Loadingdosis gefolgt von 250 mg alle 4 h; Thiamazol ist auch i.v. möglich),
- Lugol-Lösung (10 Tropfen alle 6–8 h; Cave: Es gibt leider keine internatio-

nale Standardisierung, wie die Lugol-Lösung in den Apotheken zubereitet werden soll, in Österreich enthält sie eher geringere Mengen Jod im Vergleich zu anderen Ländern) und gegebenenfalls Glukokortikoide (Hydrocortison 100 mg i.v. alle 6–8 h, da die T4-zu-T3-Dejodination reduziert wird)

verabreicht werden. Gegebenenfalls sollte eine definitive Therapie, d. h. eine Thyreoidektomie, angestrebt werden [75, 76]. Um die Entwicklung einer möglichen thyreotoxischen Krise nach Kontrastmittelgabe bei Hyperthyreose zu vermeiden, liegt kein evidenzbasiertes Konzept vor. Das unten angeführte Schema stellt ein mögliches Protokoll vor, wie es auf Basis der bisher vorliegenden Evidenz in vielen österreichischen Institutionen angewandt und auch von der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft empfohlen wird [77]: Bei elektiver Untersuchung sollte vor Kontrastmittelgabe eine Abklärung in einem Schilddrüsenzentrum und bei entsprechender Indikation eine definitive Therapie vor Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Liegt eine dringliche Indikation vor, sollte eine Vorstellung in einem Schilddrüsenzentrum erfolgen, andernfalls eine prophylaktische Therapie begonnen werden. Im Notfall sollte man eine prophylaktische Therapie beginnen wie folgt: Gabe von Perchlorat-Tropfen (Irenat) peroral entsprechend dem Beipacktext:

- Je 40 Tropfen 2–4 h vor und nach Kontrastmittelgabe
- danach 3 × tgl. 21 Tropfen für 7–14 Tage
- Kontrolle der Schilddrüsenfunktion nach spätestens 2–4 Wochen
- Thiamazol nur nach strenger Indikationsstellung

- Zeitnahe Vorstellung in einem Schilddrüsenzentrum

Korrespondenzadresse

PD Dr. Verena Theiler-Schwetz, PhD

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
verena.schwetz@medunigraz.at

Assoz. Prof. PD, Dr. Stefan Pilz, PhD

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
stefan.pilz@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Theiler-Schwetz, C. Trummer und S. Pilz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ (2015) The 2015 European thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 4(3):149–163
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA (2016) 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 26(10):1343–1421
- Andersen OO, Friis T, Ottesen B (1977) Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 84(3):576–587
- O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID (1997) The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46(1):17–20
- Mishra SK, Gupta N, Goswami R (2007) Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 92(5):1693–1696
- Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS (1988) Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 148(3):626–631
- Chng CL, Lim AY, Tan HC, Kovalik JP, Tham KW, Bee YM, Lim W, Acharyya S, Lai OF, Chong MF, Yen PM (2016) Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in graves' disease. *Thyroid* 26(10):1422–1430
- Kim MJ, Cho SW, Choi S, Ju DL, Park DJ, Park YJ (2018) Changes in body compositions and basal metabolic rates during treatment of graves' disease. *Int J Endocrinol* 2018:9863050
- Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA (2015) Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: a state of the art review. *Eur J Intern Med* 26(8):563–571
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopolou P, Batrinos M (1994) Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40(5):641–644
- Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklin JA (2010) Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(6):2715–2726
- Woeber KA (1992) Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 327(2):94–98
- Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN (1982) Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16(1):65–71
- Klein I, Danzi S (2007) Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116(15):1725–1735
- Smith TJ, Hegedus L (2016) Graves' disease. *N Engl J Med* 375(16):1552–1565
- Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L (2004) Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164(15):1675–1678
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1994) Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331(19):1249–1252
- Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, Levey GS (1988) Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 148(2):387–390
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, Iervasi G, Asvold BO, Sgarbi JA, Volzke H, Gencer B, Maciel RM, Molinaro S, Bremner A, Luben RN, Maisonneuve P, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Westendorp RG, Franklyn JA, Vittinghoff E, Walsh JP, Rodondi N (2012) Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 172(10):799–809
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, Nanchen D, den Elzen WP, Balmer P, Luben RN, Iacoviello M, Triggiani V, Cornuz J, Newman AB, Khaw KT, Jukema JW, Westendorp RG, Vittinghoff E, Aujesky D, Rodondi N (2012) Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 126(9):1040–1049
- Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet TH, Medici M, Peeters RP, Aujesky D, Bauer DC, Rodondi N (2014) Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(3):189–199
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. (2015) Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 313(20):2055–2065
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH (2018) 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7(4):167–186
- Zimmermann MB, Boelaert K (2015) Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(4):286–295
- Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kanitz M, Pitz S, König J (2016) Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 101(5):1998–2004
- Smith TJ (2020) Thyroid-associated ophthalmopathy: emergence of teprotumumab as a promising medical therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34(1):101383
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS (2017) Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 376(18):1748–1761
- Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M, Antonelli A, Dailey R, Harris GJ, Eckstein A, Schiffman J, Tang R, Nelson C, Salvi M, Wester S, Sherman JW, Vescio T, Holt RJ, Smith TJ (2020) Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 382(4):341–352
- Pujol-Borrell R, Gimenez-Barcons M, Marin-Sanchez A, Colobran R (2015) Genetics of graves' disease: Special focus on the role of TSHR gene. *Horm Metab Res* 47(10):753–766
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, Pariani N, Bartalena L (2009) Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res* 41(6):436–442
- Schott M, Feldkamp J, Bathan C, Fritzen R, Scherbaum WA, Seissler J (2000) Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 32(10):429–435
- Frank CU, Braeth S, Dietrich JW, Wanjura D, Loos U (2015) Bridge technology with TSH receptor chimera for sensitive direct detection of TSH receptor antibodies causing graves' disease: analytical and clinical evaluation. *Horm Metab Res* 47(12):880–888
- Diana T, Wuster C, Kanitz M, Kahaly GJ (2016) Highly variable sensitivity of five binding and two bioassays for TSH-receptor antibodies. *J Endocrinol Invest* 39(10):1159–1165

34. Diana T, Wuster C, Olivo PD, Unterrainer A, König J, Kanitz M, Bossowski A, Decallonne B, Kahaly GJ (2017) Performance and specificity of 6 immunoassays for TSH receptor antibodies: a multicenter study. *Eur Thyroid J* 6(5):243–249
35. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, Urabe K, Tanaka T, Yoshida A, Mashiba H (1987) Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 65(2):359–363
36. Carle A, Knudsen N, Pedersen IB, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P (2013) Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 169(5):537–545
37. Sriprapradang C, Bhasipol A (2016) Differentiating graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg (Lond)* 10:69–72
38. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM (1988) Color-flow doppler sonography in graves disease: "thyroid inferno". *AJR Am J Roentgenol* 150(4):781–784
39. Bogazzi F, Vitti P (2008) Could improved ultrasound and power doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(2):70–71
40. Kim TK, Lee EJ (2015) The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography* 34(4):292–296
41. Eaton SE, Euntion HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM (2002) Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: Role of colour-flow doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(1):33–38
42. Gaberscek S, Osolnik J, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S (2016) An advantageous role of spectral doppler sonography in the evaluation of thyroid dysfunction during the postpartum period. *J Ultrasound Med* 35(7):1429–1436
43. Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, Hensen J, Finke R, Bogner U, Mayr WR (1989) Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120(6):689–701
44. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA (2000) Age and gender predict the outcome of treatment for graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85(3):1038–1042
45. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A (1997) Clinical features of patients with graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7(3):369–375
46. Cooper DS (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352(9):905–917
47. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS (2010) Antithyroid drug regimen for treating graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD3420
48. Reichhartinger M, Banninger T, Theiler-Schwetz V, Pandis M, Malle O, Trummer C, Pilz S (2020) Mathematical modeling of thyroid hormone levels during the course of methimazole therapy in graves disease
49. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J (2013) Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 98(12):4776–4783
50. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T (2016) Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the japan thyroid association and japan endocrine society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84(6):912–918
51. Mohlin E, Filipsson Nystrom H, Eliasson M (2014) Long-term prognosis after medical treatment of graves' disease in a northern swedish population 2000–2010. *Eur J Endocrinol* 170(3):419–427
52. Bonnema SJ, Hegedus L (2012) Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: Effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 33(6):920–980
53. Azizi F, Malboosbaf R (2017) Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 27(10):1223–1231
54. Sjolín G, Holmberg M, Torring O, Bystrom K, Khamisi S, de Laval D, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, Lantz M, Hallengren B, Filipsson Nystrom H, Wallin G (2019) The long-term outcome of treatment for graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 29(11):1545–1557
55. Huang H, Shi Y, Liang B, Cai H, Cai Q, Lin R (2018) Optimal iodine supplementation during antithyroid drug therapy for graves' disease is associated with lower recurrence rates than iodine restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 88(3):473–478
56. Wang L, Wang B, Chen SR, Hou X, Wang XF, Zhao SH, Song JQ, Wang YG (2016) Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by graves' disease: a prospective pilot study. *Horm Metab Res* 48(9):559–564
57. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, Moller M (2015) A prospective investigation of graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur Thyroid J* 4(2):93–98
58. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Diana T, Schomburg L (2017) Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of selenium in graves hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 102(11):4333–4341
59. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, Piantanida E, Premoli P, Ianni I, Di Cera M, Masiello E, Sassi L, Tanda ML, Latrofa F, Vitti P, Marzocchi C, Marino M (2017) Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest* 40(3):281–287
60. Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, Wei F (2018) Effects of selenium supplementation on graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018:3763565
61. Marzocchi C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W (2011) Selenium and the course of mild graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 364(20):1920–1931
62. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marzocchi C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM (2016) The 2016 European thyroid Association/ European group on graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 5(1):9–26
63. Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R (1983) Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 56(2):283–287
64. Baltisberger BL, Minder CE, Burgi H (1995) Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 132(5):546–549
65. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB, Carle A (2010) Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(1):13–27
66. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R (2005) Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 26(4):504–524
67. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D (1993) Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128(1):51–55
68. RANZCR (2018) RANZCR iodinated contrast guidelines. <https://www.ranzcr.com/college/document-library/ranzcr-iodinated-contrast-guidelines>. Zugriffen: 29.7.2020
69. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. (2016) 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26(1):1–133
70. Koornstra JJ, Kerstens MN, Hoving J, Visscher KJ, Schade JH, Gort HB, Leemhuis MP (1999) Clinical and biochemical changes following 131I therapy for hyperthyroidism in patients not pretreated with antithyroid drugs. *Neth J Med* 55(5):215–221
71. Nygaard B, Faber J, Hegedus L (1994) Acute changes in thyroid volume and function following 131I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41(6):715–718
72. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS (2013) Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: Implications for graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid* 23(5):620–625
73. Cesario R, Palermo A, Pasqualini V, Manfrini S, Trimboli P, Stacul F, Fabris B, Bernardi S (2020) Radiofrequency ablation on autonomously functioning thyroid nodules: A critical appraisal and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:317
74. Burch HB, Wartofsky L (1993) Life-threatening thyrotoxicosis. thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22(2):263–277
75. Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A (2014) Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5:102
76. Idroes AM (2015) Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg* 2(3):147–157
77. Österreichische Schilddrüsengesellschaft (2016) Röntgenkontrastmittel und Schilddrüse. <https://www.schilddruesengesellschaft.at/röntgenkontrastmittel-und-schilddrüse-0>. Zugriffen: 29.7.2020

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.