

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik 1  
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Retrospektive Betrachtung der thyreostatischen Therapie bei Patienten  
mit Morbus Basedow – Identifikation von Risikofaktoren für ein Rezidiv  
und Empfehlung für die Dauer der thyreostatischen Therapie anhand des  
zeitlichen Verlaufs der TRAK**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Diana Schork-Gleser

aus Heidelberg

Frankfurt am Main, 2021

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referentin: Privatdozentin Dr. Gesine Meyer

Korreferentin: Prof. Dr. Marjan van den Akker

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2022

*Meinen Eltern*

*In Liebe und Dankbarkeit*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
1. Einleitung.....	X
1.1 Hyperthyreose.....	X
1.2 Endokrine Orbitopathie .....	XII
1.3 Diagnostik .....	XV
1.3.1 Laborchemische Diagnostik.....	XVI
1.3.2 Bildgebung.....	XVI
1.4 Therapie.....	XVII
1.4.1 Thyreostatika .....	XVII
1.4.2 Radioiodtherapie.....	XIX
1.4.3 Thyreoidektomie .....	XIX
1.5 Rezidiv .....	XX
1.6 Fragestellung und Zielsetzung .....	XXI
2. Patienten und Methoden .....	XXIV
2.1 Patientenkollektiv .....	XXIV
2.2 Datenerhebung .....	XXV
2.3 Statistik .....	XXVIII
3. Ergebnisse .....	XXIX
3.1 Patientendemographie und Rezidivrate .....	XXIX
3.2 Thyreostatische Therapie.....	XXXI
3.3 Anamnestische Daten .....	XXXIII
3.4 Endokrine Orbitopathie .....	XXXIV
3.5 Schilddrüsenvolumen.....	XXXV

3.6 Laborwerte .....	XXXVI
3.6.1 Schilddrüsenfunktionsparameter.....	XXXVI
3.6.2 Antikörper .....	XLII
3.6.3 Vitamin D .....	XLVII
3.7 Logistische Regression .....	XLVII
3.8 Kaplan-Meier-Kurven .....	XLVIII
4. Diskussion .....	LII
4.1 Rezidivrate .....	LII
4.2 Risikofaktoren .....	LV
4.2.1 Demographische Daten .....	LVI
4.2.2 Anamnestische Daten.....	LVIII
4.2.3 Endokrine Orbitopathie .....	LXII
4.2.4 Schilddrüsenvolumen.....	LXIII
4.2.5 Laborchemische Parameter .....	LXIII
4.2.6 Thyreostatische Therapie .....	LXVIII
4.3 Limitationen.....	LXX
4.4 Schlussfolgerung.....	LXX
5. Zusammenfassung .....	LXXII
6. Summary .....	LXXIV
7. Literaturverzeichnis .....	LXXVI
8. Danksagung .....	LXXXIII
9. Lebenslauf.....	LXXXIV
10. Schriftliche Erklärung.....	LXXXV

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
anti-TPO-Ak	Thyreoperoxidase-Antikörper
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
ED	Erstdiagnose
et al.	lateinisch: et alii/ aliae/ alia und andere
fam.	familiär
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
ICD	englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems  Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IU	englisch: international unit  Internationale Einheit
l	Liter
m	englisch: month  Monat
mIU	englisch: milli-international unit  Milli-Internationale Einheit
ml	Milliliter
mm	Millimeter

MRT	Magnetresonanztomographie
mU	englisch: milli-unit milli-Einheit
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OR	englisch: odds ratio Quotenverhältnis
pg	Pikogramm
RIT	Radioiodtherapie
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TgAk	Thyreoglobulin-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
z. B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
<	kleiner als
≤	kleiner-gleich
>	größer als
≥	größer-gleich
%	Prozent

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in der Gesamtkohorte

Abbildung 2: Therapiedauer und jeweilige Patientenzahl in der Gesamtkohorte

Abbildung 3: Quartile, Minimum und Maximum des Schilddrüsenvolumens in der Gesamtkohorte bei Diagnose und im Verlauf der Erkrankung

Abbildung 4: Verlauf des freien Triiodthyronins in der Remissionsgruppe

Abbildung 5: Verlauf des freien Triiodthyronins in der Rezidivgruppe

Abbildung 6: Verlauf des freien Thyroxins in der Remissionsgruppe

Abbildung 7: Verlauf des freien Thyroxins in der Rezidivgruppe

Abbildung 8: Verlauf der TSH-Werte in der Remissionsgruppe

Abbildung 9: Verlauf der TSH-Werte in der Rezidivgruppe

Abbildung 10: Verlauf der TRAK in der Remissionsgruppe

Abbildung 11: Verlauf der TRAK in der Rezidivgruppe

Abbildung 12: Verlauf der anti-TPO-Ak in der Remissionsgruppe

Abbildung 13: Verlauf der anti-TPO-Ak in der Rezidivgruppe

Abbildung 14: Verlauf der TgAk in der Remissionsgruppe

Abbildung 15: Verlauf der TgAk in der Rezidivgruppe

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen Therapiedauer <12 Monate (1), 12-18 Monate (2), >18 Monate (3)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen Schilddrüsenvolumen >18/25ml (1) und ≤18/25ml bei ED (A), nach sechs (B) und zwölf (C) Monaten

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen TRAK >1,75IU/l (1) und ≤1,75IU/l bei ED (A), nach sechs (B) und zwölf (C) Monaten



## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Laborparameter mit Einheit und Referenzbereich

Tabelle 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in Remissions- und Rezidivkohorte

Tabelle 3: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in männlicher und weiblicher Kohorte

Tabelle 4: Therapiedauer in Remissions- und Rezidivkohorte

Tabelle 5: Merkmalsausprägung in Remissions- und Rezidivkohorte und p-Werte

Tabelle 6: Merkmalsausprägung in männlicher und weiblicher Kohorte und p-Werte

Tabelle 7: Lagemaße des Schilddrüsenvolumens und p-Werte für Remissions- und Rezidivgruppe bei Diagnose und im Verlauf

Tabelle 8: Anteil an Patienten der Remissions- und Rezidivgruppe mit pathologischen Schilddrüsenwerten und p-Werte

Tabelle 9: Lagemaße und p-Werte der Schilddrüsenfunktionsparameter bei Diagnose und im Verlauf für Gesamtkohorte, Remissionskohorte und Rezidivkohorte

Tabelle 10: Lagemaße und p-Werte der Schilddrüsenantikörper bei Diagnose und im Verlauf für Gesamtkohorte, Remissionskohorte und Rezidivkohorte

Tabelle 11: logistische Regression

Tabelle 12: medianes rezidivfreies Überleben und p-Werte des Log-Rank-Tests für Schilddrüsenvolumen und TRAK zu den drei Erhebungszeitpunkten

Tabelle 13: Rezidivraten bei Morbus Basedow nach thyreostatischer Therapie, geordnet nach Dauer des Follow-ups in aufsteigender Reihenfolge

# 1. Einleitung

## 1.1 Hyperthyreose

Das Beschwerdebild des Morbus Basedow ist überwiegend durch die Symptome der Hyperthyreose gekennzeichnet (1–4). Dabei handelt es sich um einen pathologischen Zustand mit erhöhter Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen (5). Diese regulieren im fetalen und kindlichen Organismus die geistige Entwicklung und das körperliche Wachstum (6). Bei Erwachsenen spielen sie eine wichtige Rolle in der Regulation des Stoffwechsels (6, 7).

Neben der autoimmunen Genese, die bei einem Morbus Basedow besteht, können auch entzündliche, iatrogene, neoplastische und paraneoplastische Prozesse im Bereich von Schilddrüse, Hypothalamus und Hypophyse sowie die funktionelle Autonomie zu einer Hyperthyreose führen (8, 9). Während in Regionen mit ausreichender Iodversorgung eine Hyperthyreose am häufigsten durch einen Morbus Basedow bedingt ist, führt in Iodmangelgebieten die funktionelle Schilddrüsenautonomie die Ursachenstatistik an (5, 10). Die anderen genannten ätiologischen Differentialdiagnosen sind hingegen selten (8). In Deutschland beträgt die Inzidenz des Morbus Basedow 40 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich beträgt 1:5 (9).

Die Beschwerden der Hyperthyreose entwickeln sich als Folge einer erhöhten Konzentration der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) im Blut. Bei diesen Botenstoffen handelt es sich um Aminosäurederivate, die in der Schilddrüse durch Iodierung von Tyrosinresten gebildet und ins Blut sezerniert werden (11). Nach passiver Diffusion oder aktivem Transport in die Zelle binden sie im Zellkern an Schilddrüsenhormonrezeptoren, die zur Familie der nukleären Rezeptoren gehören (6,12). Triiodthyronin, das auch durch Deiodierung von T4 im peripheren Gewebe entsteht (6), gilt als die aktive Form der Schilddrüsenhormone, da es mit einer höheren Affinität an diesen Rezeptor bindet als Thyroxin (12). Schilddrüsenhormonrezeptoren weisen neben einer Bindungsstelle für ihre Liganden, die Schilddrüsenhormone, eine DNA-

Bindungsstelle auf und fungieren in Kombination mit weiteren Proteinen (Korepressoren beziehungsweise (bzw.) Koaktivatoren) als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren (6). Sie regulieren die Genexpression, indem sie die Transkription eines Gens negativ oder positiv modulieren (6, 7). Die Transkription stellt den initialen Schritt der Proteinbiosynthese dar (13). Auf diesem Weg nehmen die Schilddrüsenhormone bedeutenden Einfluss auf Stoffwechselprozesse, insbesondere in Gehirn, Skelettmuskel, weißem und braunem Fettgewebe, Leber und Pankreas (14, 15). Zusätzlich wirken T3 und T4 über nicht-genomische Signalwege (6). Insgesamt führen die erhöhten Level an freien Schilddrüsenhormonen zu einer Steigerung der Stoffwechselaktivität mit Zunahme des Grundumsatzes und des Energiebedarfs (14).

Zudem interagieren Schilddrüsenhormone mit dem sympathischen Nervensystem; es besteht eine erhöhte Sensibilität für Katecholamine, die sich klinisch besonders am kardiovaskulären System mit Tachykardie, Palpationen und Herzrhythmusstörungen bemerkbar macht (16). Zu den weiteren charakteristischen Symptomen der Hyperthyreose zählen psychomotorische Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtsverlust bei gleichzeitig gesteigertem Appetit, gesteigerte Stuhlfrequenz, Myopathie, Hyperreflexie, Hyperglykämie, warme, feuchte Haut und Wärmeintoleranz (2, 8, 9).

Physiologisch besteht zwischen dem Hypothalamus, der Hypophyse und der Schilddrüse ein Regelkreis mit negativem Feedback-Mechanismus, um die Plasmakonzentration von T3 und T4 konstant zu halten. Das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert die Zellen der Hypophyse zur Synthese und Sekretion von Thyreotropin (Synonym: Thyroidea-stimulierendes-Hormon (TSH)). Dieses bindet an TSH-Rezeptoren auf Follikel epithelzellen (Synonym: Thyreozyten) und bedingt so eine Stimulation der Schilddrüse. Synthese und Sekretion von T3 und T4 nehmen zu. Die Schilddrüsenhormone selbst schließen mit ihrem negativen Feedback-Mechanismus auf den zentralen Stimulus den Regelkreis. (9, 13)

Die Ätiologie der Immunhyperthyreose ist multifaktoriell (5, 17). Einer dänischen Zwillingsstudie aus dem Jahr 2000 zufolge kann den Genen bei der Krankheitsentstehung ein Anteil von 79 % zugerechnet werden (18). Für individuelle exogene Faktoren verbleibt dementsprechend ein Anteil von 21 %

(18). Als prädisponierende Umweltfaktoren werden in verschiedenen Studien Infektionen, Rauchen, Alkohol, Stress, niedrige Selen- und Vitamin D-Spiegel sowie Medikamente wie Östrogene zur Kontrazeption oder Hormonersatztherapie diskutiert (17, 19).

In der Pathogenese des Morbus Basedow spielen Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TSH-Rezeptor-Antikörper, TRAK) eine zentrale Rolle. Diese Immunglobuline der Klasse G binden an den TSH-Rezeptor auf Thyreozyten, aktivieren ihn und imitieren damit die Wirkung von TSH. Da sie allerdings nicht dem negativen Feedbackmechanismus unterliegen, resultiert daraus eine ungehemmte Stimulation der Schilddrüse mit exzessiver Synthese und Sekretion von T3 und T4 ins Blut, die zum Beschwerdebild der Immunhyperthyreose führt. Zusätzlich bedingen die Autoantikörper auch eine Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüsenfollikel, die sich klinisch in einer Struma widerspiegeln. Der zugrundeliegende Pathomechanismus, der zum Verlust der Toleranz gegenüber dem TSH-Rezeptor und der Autoantikörperbildung führt, ist noch nicht vollständig geklärt. (2, 3)

## 1.2 Endokrine Orbitopathie

Unter dem Begriff der endokrinen Orbitopathie werden entzündliche Veränderungen der Augenhöhle zusammengefasst, die mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in Zusammenhang stehen (13, 20). In über 90 % der Fälle ist die Schilddrüsen-assoziierte Ophthalmopathie mit einem Morbus Basedow vergesellschaftet (9). Kennzeichnend für die Erkrankung ist das Hervortreten des Augapfels aus der Augenhöhle (21). Diese Pathologie wird als Exophthalmus bezeichnet und ist die Folge einer Volumenzunahme retrobulbärer Strukturen (21).

Das gemeinsame Auftreten von endokriner Orbitopathie und Immunhyperthyreose, das sowohl simultan als auch zeitlich versetzt möglich ist, lässt annehmen, dass Gemeinsamkeiten in der Pathogenese beider Erkrankungen bestehen (22). Der TSH-Rezeptor, das zentrale Autoantigen des Morbus Basedow, ist nicht nur auf Follikelepithelzellen der Schilddrüse

lokalisiert; auch Adipozyten und Fibroblasten im orbitalen Fett- und Bindegewebe exprimieren den Rezeptor auf ihrer Oberfläche (23–25). Der Erkrankungsprozess, bei dem orbitale Strukturen von Immunzellen infiltriert werden (24), ist sowohl durch die zelluläre als auch humorale Immunreaktion, die sich gegen den TSH-Rezeptor richtet, bedingt (22). Es kommt zu einer Entzündungsreaktion im retrobulbären Gewebe, in deren Folge das Bindegewebe und Fettgewebe proliferiert (22, 26). In der knöchern begrenzten Orbita führt die Gewebeproliferation zu einem erhöhten Druck mit Hervortreten der Augen (21).

Symptome, mit denen sich eine endokrine Orbitopathie bemerkbar machen kann, sind Lichtscheu, Fremdkörpergefühl, ein schmerzhafter Druck retrobulbär, exzessives Tränen der Augen, Schwellung und Rötung von Augenlidern und/oder Konjunktiven, Doppelbilder und Visusverlust (20, 27). In der ophthalmologischen Untersuchung sind ein seltener Lidschlag (Stellwag-Zeichen), ein sichtbarer Streifen der Lederhaut oberhalb der Hornhaut beim Blick geradeaus (Dalrymple-Zeichen), ein Zurückbleiben des Oberlids bei Blicksenkung (Graefe-Zeichen) sowie eine Konvergenzschwäche (Möbius-Zeichen) charakteristische Befunde der endokrinen Orbitopathie. (9) In der Regel sind beide Augen von der endokrinen Orbitopathie betroffen, meist mit asymmetrischem Beschwerdebild (21, 28). Zur Diagnostik kann neben der klinischen Beurteilung eine Bildgebung erfolgen. Wichtig ist diese vor allem zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (20). Auch entzündliche oder vaskuläre Veränderungen in der Orbita ebenso wie ein retrobulbärer Tumor können einen Exophthalmus bedingen (9). Mittel der Wahl sind die Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) (9, 13, 21). Besteht eine endokrine Orbitopathie, erfolgt in den weiteren diagnostischen Schritten die Bestimmung des Aktivitätsgrades und des Schweregrades (29). Der klinische Aktivitätsscore (englisch clinical activity score) ist ein validiertes Testinstrument, der sowohl subjektive (Schmerzen, Druckgefühl) als auch objektive Aktivitätszeichen (Schwellung, Rötung) berücksichtigt (29). Beim Schweregrad unterscheidet man eine milde, eine moderate und eine schwere Form (29).

Eine endokrine Orbitopathie wird bei 25 – 50 % der Patienten mit Morbus Basedow diagnostiziert, wobei eine subklinische Augenbeteiligung mittels sensitiver Bildgebung (CT oder MRT) bei fast allen Patienten mit einer Immunhyperthyreose nachgewiesen werden kann (22, 28).

Der Grundstein in der Behandlung der Schilddrüsen-assoziierten Ophthalmopathie ist die thyreostatische Therapie, um rasch einen euthyreoten Zustand zu erreichen und zu erhalten (21). Sowohl eine hyperthyreote als auch eine hypothyreote Schilddrüsenfunktion können eine endokrine Orbitopathie verschlimmern (9, 21, 28). Da das Risiko für die Entwicklung einer endokrinen Orbitopathie bei Rauchern erhöht ist, wird Patienten bei Diagnose des Morbus Basedow eine Nikotinkarenz angeraten (22, 28, 29). Bei milder Verlaufsform kann Selen in einer täglichen Dosierung von 200µg zur Stabilisierung der endokrinen Orbitopathie beitragen (29). Weiterhin können lokale Maßnahmen wie getönte Brillengläser, das Schlafen mit erhöhtem Kopfende des Bettes oder die Befeuchtung der Augen mit Salben oder künstlicher Tränenflüssigkeit die Beschwerden lindern und Visus-bedrohende Komplikationen vermeiden (9, 29). Eine intravenöse Glukokortikoidtherapie ist moderaten bis schweren aktiven Krankheitsverläufen vorbehalten (29). Bei unzureichendem Therapieansprechen kann zusätzlich eine Retrobulbärbestrahlung der Orbita erfolgen (29). Eine chirurgische Dekompression ist bei aktiver endokriner Orbitopathie nur im Notfall indiziert (29). Bei Inaktivität der Erkrankung kann zur funktionellen und ästhetischen Wiederherstellung des ursprünglichen Zustands die Dekompression um eine Schieloperation und Lidoperation ergänzt werden (29).

Neben der endokrinen Orbitopathie gibt es weitere extrathyreoidale Manifestationen der immunogenen Hyperthyreose (9). Eine Dermopathie, meist in Form eines prätibialen Myxödems, tritt bei weniger als fünf Prozent aller Patienten mit Morbus Basedow auf, eine Akropachie, bei der es zur keulenförmigen Auftreibung der Finger und Zehen kommt, sogar bei weniger als einem Prozent aller Patienten mit Morbus Basedow (9, 13, 27).

## 1.3 Diagnostik

Die Diagnose Morbus Basedow wird gestellt, wenn neben einer Schilddrüsenüberfunktion weitere klinische oder laborchemische Befunde bestehen, die charakteristisch für die Immunhyperthyreose sind und eine Abgrenzung zu anderen Ursachen einer Schilddrüsenüberfunktion erlauben. Zur Diagnosestellung tragen das klinische Beschwerdebild, Laborparameter und die Sonographie der Schilddrüse bei. (9, 30)

Besteht der Verdacht auf einen Morbus Basedow, beginnt die Diagnostik zunächst mit einer detaillierten Anamnese. Die Symptome einer Hyperthyreose sind – wie bereits in Kapitel 1.1 dargestellt – sehr vielfältig; hauptsächlich berichten Patienten über Veränderungen vegetativer Körperfunktionen (11). Auch Veränderungen der Schilddrüse selbst sind möglich; eine Struma kann sich mit Schluckbeschwerden bemerkbar machen (2). Außerdem müssen mögliche Symptome extrathyreoidaler Manifestationen, insbesondere einer endokrinen Orbitopathie, erfragt werden. Bei Hinweisen auf eine Beteiligung der Augen wird eine ophthalmologische Vorstellung empfohlen (2). Des Weiteren ist neben der Erfassung des klinischen Beschwerdebildes die Beurteilung möglicher Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinkonsum für den Krankheitsverlauf des Morbus Basedow und der endokrinen Orbitopathie von Bedeutung.

Die Anamnese wird ergänzt durch die körperliche Untersuchung. Neben den bereits genannten Symptomen der Hyperthyreose und endokrinen Orbitopathie wird besonders auf Zeichen einer Dermopathie (Myxödem) und Akropachie geachtet (11). Bei der Erhebung der Vitalparameter fällt häufig eine erhöhte Herzfrequenz in Ruhe auf (8, 11). Die inspektorische, palpatorische und auskultatorische Beurteilung der Schilddrüse ist ein weiterer wichtiger Teil der Untersuchung (9). Mittels Inspektion und Palpation kann eine Struma entsprechend der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation in vier Grade klassifiziert werden (9). Ein Strömungsgeräusch über der Schilddrüse deutet auf eine erhöhte Durchblutung hin (9).

### 1.3.1 Laborchemische Diagnostik

Wegweisend in der Diagnosefindung ist die Bestimmung von TSH, freiem T3 (fT3) und freiem T4 (fT4) sowie die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper, wobei den TSH-Rezeptor-Antikörpern ein besonderer Stellenwert zukommt (9, 31). Anhand des TSH-Wertes und der Schilddrüsenhormone wird die Stoffwechsellage der Schilddrüse beurteilt. In der Regel besteht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) des Morbus Basedow eine manifeste Hyperthyreose, die sich in einem supprimierten TSH-Wert und erhöhten freien Schilddrüsenhormonen widerspiegelt (1, 3, 9, 31). Der Nachweis von TRAK im Serum ist charakteristisch für die immunogene Hyperthyreose. Aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität ist dies der wichtigste Parameter in der Diagnostik des Morbus Basedow; der Nachweis von TRAK ist aber nicht zwingend für die Diagnosestellung erforderlich (30, 31). Daneben werden in etwa 70 % der Fälle Thyreoperoxidase-Antikörper (anti-TPO-Ak) und in 20 % der Fälle Thyreoglobulin-Antikörper (TgAk) nachgewiesen (9).

Die laborchemischen Werte spielen nicht nur im diagnostischen Prozess eine grundlegende Rolle; sie sind auch im Krankheitsverlauf für die Therapiesteuerung von Bedeutung (30).

### 1.3.2 Bildgebung

Neben der orientierenden Beurteilung der Schilddrüse in der körperlichen Untersuchung, kann mithilfe der Sonographie die Größe des Organs genauer bestimmt werden. Dazu werden beide Schilddrüsenlappen im Längsschnitt sowie Querschnitt gemessen und daraus das Volumen näherungsweise berechnet. Als obere Normwerte gelten hier 18ml für Frauen und 25ml für Männer. Zusätzlich liefert die sonographische Untersuchung Informationen zur Gewebestruktur. Bei einem Morbus Basedow stellt sich das Schilddrüsenparenchym schwächer echogen dar. Typisch ist zudem eine Hypervaskularisation in der Farbduplexsonographie (31). (9)



## 1.4 Therapie

Die Therapie beim Morbus Basedow zielt zunächst auf eine rasche Beschwerdelinderung und Normalisierung der Schilddrüsenfunktion ab (30). Thyreostatische Medikamente hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese, die Wirkung tritt mit einer Latenz von etwa einer Woche ein (9). Eine rasche Linderung der sympathomimetischen Beschwerden kann durch die Gabe von Betablockern erzielt werden (1, 8). Diese hemmen zudem die Konversion von T4 zu T3 in peripheren Geweben (1).

Neben der medikamentösen Therapie mit Thyreostatika stehen zwei weitere Therapieverfahren zur Verfügung: die Radioiodtherapie sowie die Schilddrüsenoperation (9). Allen Therapieverfahren ist gemeinsam, dass sie die Immunerkrankung nicht ursächlich behandeln (9).

Die Wahl der Therapie basiert auf mehreren Faktoren: Schweregrad der Hyperthyreose, Struma, begleitende endokrine Orbitopathie, Komorbiditäten, Schwangerschaft bzw. Kinderwunsch und Patientenwunsch. (3, 8, 30)

### 1.4.1 Thyreostatika

Die Gruppe der thyreostatischen Medikamente umfasst die drei Substanzen Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil (5, 9). Carbimazol ist ein Prodrug, das im Körper zu Thiamazol metabolisiert wird (1, 9). Die genannten Thyreostatika hemmen die Synthese von T3 und T4 in der Schilddrüse, indem sie das Enzym Thyreoperoxidase hemmen (5). Propylthiouracil hemmt zusätzlich im peripheren Gewebe die Deiodierung von T4 zu T3 (4, 11).

Zu Beginn der thyreostatischen Therapie wird eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte in einem Intervall von zwei bis vier Wochen empfohlen, im Verlauf können die Kontrollintervalle bei guter Compliance und stabiler Schilddrüsenfunktion verlängert werden. Die Dosierung des Thyreostatikums muss fortlaufend an die Schilddrüsenhormonwerte angepasst werden. In der Regel reduziert sich die notwendige Dosis des Thyreostatikums sukzessive. Eine Normalisierung der Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 tritt meist innerhalb

von vier bis zwölf Wochen ein. Der TSH-Wert kann länger supprimiert bleiben. (8)

Die europäische Leitlinie empfiehlt die medikamentöse Therapie bei Morbus Basedow für eine Dauer von zwölf bis achtzehn Monaten. Die amerikanische Leitlinie weicht von dieser Empfehlung insofern ab, dass die Normalisierung der TRAK als Kriterium für die zeitliche Dauer der thyreostatischen Behandlung verwendet werden sollte (32). Kommt es nach Absetzen der Thyreostatika zu einem Rezidiv der Erkrankung, ist eine definitive Therapie, bei der die Hyperthyreose durch Reduktion von Schilddrüsengewebe mittels Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie endgültig saniert wird, indiziert. (10)

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Thyreostatikagabe gehören Arthralgien und allergische Hauterscheinungen wie Pruritus, Exanthem und Urtikaria (5, 8, 10). Seltener ist die Agranulozytose, ein Zustand, bei dem die Zahl der Granulozyten unter  $500/\mu\text{l}$  Blut fällt und der mit einer Immundefizienz einhergeht (5). Diese, aufgrund von Infektionen, mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkung tritt bei weniger als 0,5 % der mit Thyreostatika behandelten Patienten auf (8). Vor Beginn einer thyreostatischen Therapie sollte eine Aufklärung über das Krankheitsbild der Agranulozytose erfolgen (5). Bei Auftreten von Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schleimhautveränderungen und deutlichem Krankheitsgefühl ist eine umgehende ärztliche Vorstellung erforderlich (5). Weiterhin sind Thyreostatika auch hepatotoxisch, was sich mit Gelbsucht, hellem Stuhl oder dunklem Urin bemerkbar machen kann (5).

Da Thiamazol und Carbimazol insgesamt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen, wird die Gabe dieser Substanzen gegenüber dem Propylthiouracil bevorzugt (5, 10). Zudem ist sowohl bei Thiamazol als auch bei Carbimazol im Unterschied zu Propylthiouracil, das mehrfach täglich appliziert werden muss, eine einmal tägliche Gabe ausreichend (4, 11, 13). Eine niedrigere Einnahmefrequenz kann die Therapiecompliance erhöhen (4, 8, 11). Eine Ausnahme stellt die Behandlung von Schwangeren dar. Hier wird für die thyreostatische Therapie im ersten Trimester Propylthiouracil empfohlen (1).

## 1.4.2 Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie (RIT) ist ein nuklearmedizinisches Therapieverfahren, bei dem durch ionisierende Strahlung Schäden an der Desoxyribonukleinsäure ausgelöst werden, die zum Zelltod der Thyreozyten führen (1, 11). Die ionisierende Strahlung wird durch das Iod-Isotop I-131 freigesetzt (9, 11) Bis zur Normalisierung der Schilddrüsenfunktion vergehen bis zu sechs Monate (8). Insbesondere Patienten mit Komorbiditäten sollten vor einer Radioiodtherapie thyreostatisch behandelt werden, da eine Strahlenthyreoiditis die Hyperthyreose verschlimmern kann (8). Hier wird explizit die Gabe von Thiamazol oder Carbimazol empfohlen, da Propylthiouracil mit einem höheren Therapieversagen der Radioiodtherapie assoziiert ist (5).

Eine regelhafte Folge der Radioiodtherapie ist die Hypothyreose (11). Bei nahezu allen Patienten ist im weiteren Verlauf eine Substitution mit L-Thyroxin erforderlich (11). Das Karzinomrisiko wird durch eine Radioiodtherapie nicht erhöht (5). Eine bestehende endokrine Orbitopathie kann durch eine RIT allerdings verschlimmert werden (5). Je nach Aktivitäts- und Schweregrad wird die Gabe von Prednisolon im Anschluss an die Radioiodtherapie empfohlen (5).

Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen für eine Radioiodtherapie (3). Zudem sollte im Anschluss an eine RIT für mindestens sechs Monate eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein (2).

## 1.4.3 Thyreoidektomie

Eine Schilddrüsenoperation zur Therapie des Morbus Basedow ist indiziert bei Strumen mit Kompression von umliegenden Strukturen, Malignitätsverdacht und thyreotoxischer Krise. Das Operationsverfahren hängt dabei von der Indikation ab: bei Malignitätsverdacht und thyreotoxischer Krise erfolgt eine totale Thyreoidektomie, ansonsten ist eine fasttotale Thyreoidektomie das Verfahren der Wahl. Der operative Eingriff sollte immer in Euthyreose erfolgen. Eine Ausnahme davon stellt die thyreotoxische Krise dar, da die Operation in diesem Fall als kausale Therapie dient. (9)

Spezielle Risiken der Thyreoidektomie sind eine Parese des Nervus laryngeus recurrens und eine Hypokalzämie aufgrund eines möglichen Hypoparathyreoidismus (5). Da eine Thyreoidektomie ebenso wie die Radioiodtherapie auf eine Reduktion des Schilddrüsengewebes abzielt, ist eine Hypothyreose mit Substitutionsbedürftigkeit hier gleichermaßen zu finden (1).

## 1.5 Rezidiv

Bei jedem der genannten therapeutischen Verfahren besteht, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, das Risiko eines Erkrankungsrezidivs. Die definitiven Therapien haben dabei aufgrund ihrer Wirkungsweise einen niedrigeren Anteil an Rezidiven (Schilddrüsenoperation < 2 % Rezidive, Radioiodtherapie < 20 % Rezidive) im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit einer Rezidivrate über 50 %, wobei je nach Studie dieser Wert zwischen 11 % und 72 % betragen kann (1, 3, 33, 34). Welche anamnestischen, klinischen, sonographischen und laborchemischen Parameter dabei die Entwicklung eines Rezidivs positiv oder negativ beeinflussen, war ebenfalls Gegenstand dieser Studien. Dafür wurden Patienten in Remission und Patienten mit Rezidiv bezüglich des Erkrankungsalters (33, 35–46), des Geschlechts (33, 35, 37–41, 44, 46–48), des Schilddrüsenvolumens (33, 35, 40, 41, 45–47, 49), des Nikotinkonsums (35, 41, 46, 50), einer endokrinen Orbitopathie (35, 40–42, 46, 47, 50), einer familiären (fam.) Schilddrüsenerkrankung (35, 38, 44), der Level der Schilddrüsenantikörper (33, 34, 37, 39–41, 43, 45, 47) sowie der Schilddrüsenfunktionswerte (33, 35, 37, 39, 41, 43, 44, 46, 47) verglichen. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich. Während einige Studien statistisch signifikante Zusammenhänge für einzelne Parameter belegten, gelang dies in anderen Studien nicht. Die Heterogenität der Ergebnisse macht weitere Untersuchungen erforderlich, um eine Konvergenz bezüglich möglicher Risikofaktoren für ein Rezidiv zu erreichen. Hier wird die vorliegende Arbeit anknüpfen.

## 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Patienten mit Morbus Basedow ohne Indikation für die zeitnahe Durchführung einer definitiven Therapie werden entsprechend der europäischen Leitlinienempfehlung von 2018 über einen Zeitraum von zwölf bis achtzehn Monaten medikamentös mit Thyreostatika behandelt. Bei einem Teil der Patienten zeigt sich ein gutes Ansprechen auf diese Therapie. Ihre Schilddrüsenfunktion normalisiert sich, die Titer der TRAK sind regredient und auch nach Absetzen der Medikamente besteht eine stabile Euthyreose, sodass von einer Ausheilung des Morbus Basedow ausgegangen werden kann. Hingegen gibt es auch Patienten mit einem anderen Therapieverlauf unter Thyreostatikagabe. Die Werte der freien Schilddrüsenhormone normalisieren sich in diesen Fällen nur zögerlich, bei den TRAK ist nur eine verhaltene Abnahme festzustellen und umgehend oder mit einer gewissen zeitlichen Latenz nach Absetzen der Medikamente kommt es erneut zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. Daraus ergibt sich die Frage, welche Faktoren Einfluss auf den Therapieverlauf haben, unter welchen Voraussetzungen eine alleinige thyreostatische Therapie dauerhaft erfolgreich ist und inwiefern die thyreostatische Therapie, insbesondere bezüglich ihrer Dauer, an den Krankheitsverlauf der Immunhyperthyreose angepasst werden muss, um die Wirksamkeit zu optimieren und eine höhere Remissionsrate zu erreichen.

Denn die Vorteile einer ausschließlich medikamentösen Behandlung des Morbus Basedow liegen auf der Hand: Thyreostatika sind trotz des bekannten Nebenwirkungsprofils auch bei der Gabe über mehrere Jahre eine sichere Therapieoption, wie die Publikation von Fereidoun Azizi und Ramin Malboosaf zeigte, und stellen somit eine Möglichkeit dar, den Morbus Basedow zu heilen und gleichzeitig das Organ zu erhalten, dessen Hormone lebensnotwendig sind (51).

Infolge einer Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie sind die Patienten aufgrund einer iatrogenen Hypothyreose meist auf eine Schilddrüsenhormonsubstitution angewiesen, die regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion zur Einstellung der Hormondosis erforderlich machen. Dabei ist zu beachten, dass sowohl eine Über- als auch eine Unterversorgung

mit Schilddrüsenhormonen zu diversen gesundheitlichen Problemen führen kann. Eligar et al. zeigten mit ihrer 2016 veröffentlichten Studie, dass bis zu 50 % der Patienten, die eine Substitution mit L-Thyroxin erhalten, entweder über- oder untertherapiert sind. Eine Übersubstitution mit supprimiertem TSH-Wert ( $< 0,04$  mU/l) beeinflusst besonders den Knochenstoffwechsel und erhöht das Risiko für osteoporotische Frakturen, wie eine Beobachtungsstudie an 17.684 Patienten mit L-Thyroxin-Substitution belegte. Zudem war in dieser Studie ein supprimierter TSH-Wert mit einer moderaten Zunahme von Arrhythmien und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Autoren stellten ebenfalls Zusammenhänge mit osteoporotischen Frakturen, Arrhythmien und kardiovaskulären Erkrankungen für Patienten mit einem Mangel an Schilddrüsenhormonen aufgrund einer unzureichenden Substitutionsdosis (TSH  $> 4,0$  mU/l) fest. (1, 11, 52–54) Außerdem ist der Dauer der thyreostatischen Therapie die - in der Regel - lebenslang erforderliche Substitution von L-Thyroxin, insbesondere bei jungen Patienten, gegenüberzustellen (55).

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, in einem Kollektiv von Patienten mit Morbus Basedow Unterschiede bezüglich klinischer, anamnestischer, sonographischer und laborchemischer Charakteristika zwischen Patienten in Remission und Patienten mit Rezidiv zu identifizieren und deren Bedeutung für den Therapieverlauf zu bewerten. Neben Parametern, die zum Diagnosezeitpunkt bestimmt werden können wie Geschlecht, Erkrankungsalter, Nikotinkonsum, Schilddrüsenvolumen, einer positiven Familienanamnese für Schilddrüsenerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen sowie Veränderungen im Hormonhaushalt durch Schwangerschaft, Hormonersatztherapie oder hormonelle Kontrazeptiva, die überwiegend bereits von anderen Autoren bezüglich ihrer Relevanz für das Therapieergebnis analysiert wurden, liegt der Fokus der vorliegenden Arbeit besonders auf Zeitreihenanalysen der laborchemischen Parameter. Diese werden bei Diagnose und in bestimmten festgelegten Intervallen während der thyreostatischen Therapie erhoben und zwischen Remissions- und Rezidivgruppe verglichen. Anhand dieser Vergleiche soll nicht nur ermittelt werden, welcher laborchemische Wert zu welchem Zeitpunkt während der Therapie als Risikofaktor für ein Rezidiv gewertet werden muss. Vor allem soll

anhand der Veränderung der Schilddrüsenfunktionswerte und der Schilddrüsenantikörperwerte über die Zeit und der Befundreplikation abgeleitet werden, welche Charakteristika im Laborverlauf von Patienten mit einer dauerhaften Remission des Morbus Basedow bestehen und welche Werte das Potential haben, zukünftig als Indikator für eine hinreichende Dauer der Thyreostatikagabe zu dienen. Damit soll eine Individualisierung und Optimierung der thyreostatischen Therapie möglich werden. Schließlich soll diese so lange wie nötig und gleichzeitig so kurz wie möglich erfolgen. Dieses Vorgehen soll zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Morbus Basedow-Patienten beitragen.

## 2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde retrospektiv und monozentrisch am Universitätsklinikum Frankfurt am Main durchgeführt. Die Identifikation und Rekrutierung der Patienten für die Studie erfolgte anhand der ICD-10 Klassifikation E05.0 (Hyperthyreose mit diffuser Struma). Die Hauptbeobachtungsgröße war das Rezidiv eines Morbus Basedow nach thyreostatischer Therapie.

### 2.1 Patientenkollektiv

Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie war die Diagnose eines Morbus Basedow. Diese wurde durch die behandelnden Ärzte des Schwerpunktes Endokrinologie – Diabetologie der Medizinischen Klinik 1 entsprechend den bekannten anamnestischen, klinischen, laborchemischen und sonographischen Charakteristika gestellt. Weiterhin mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Die Patienten waren im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2017 ambulant oder stationär in der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt am Main mit dem Schwerpunkt Endokrinologie – Diabetologie medizinisch betreut worden.
- Der digitalen Patientenakte waren Informationen zur Therapie und dem Therapieergebnis zu entnehmen.

Es gab keine Ausschlusskriterien.

Die Diagnosestellung eines Rezidivs erfolgte analog zur ED des Morbus Basedow in Zusammenschau von Klinik und Labor. Dementsprechend war das Wiederauftreten der Immunhyperthyreose gekennzeichnet durch die Beschwerden der hyperthyreoten Stoffwechsellage. Zusätzlich zu Anamnese und körperlicher Untersuchung wurde bei dem Verdacht auf ein Rezidiv des Morbus Basedow ein Laborstatus mit Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter TSH, fT3 und fT4 erhoben. Im Blutserum spiegelte sich die durch die Krankheit bedingte Hyperthyreose in erniedrigten



TSH-Werten bei meist gleichzeitig erhöhten Werten der freien Schilddrüsenhormone T3 und T4 wider. Diese Konstellation der Laborwerte zusammen mit dem Wiederauftreten von Krankheitssymptomen wurde als Rezidiv des Morbus Basedow gewertet.

In dieser Studie wurden Patienten der Remissionsgruppe zugeordnet, wenn die beiden folgenden Bedingungen erfüllt waren:

- Der erste Zyklus einer thyreostatischen Therapie war erfolgreich. Dies äußerte sich in einer Reduktion der klinischen Beschwerden und einer Normalisierung der Schilddrüsenwerte TSH, fT3 und fT4 während der Thyreostatika-Gabe. Nach dem Absetzen der Medikamente hielt der euthyreote Zustand weiter an.
- In der Beobachtungszeit trat kein Rezidiv auf.

Patienten, die nach dem Absetzen der Thyreostatika ein Rezidiv erlitten oder aufgrund fehlender klinischer und laborchemischer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion unter der Thyreostatikagabe eine definitive Therapie erhielten, wurden der Rezidivgruppe zugeordnet.

Die Gruppen wurden bezüglich der erfassten Parameter verglichen. Zusätzlich dazu wurde für die erhobenen kategorialen Parameter geprüft, ob signifikante Unterschiede in der Merkmalsausprägung in Bezug auf Alter und Geschlecht bestehen.

## 2.2 Datenerhebung

Anhand der elektronischen Patientenakten in Orbis, einem Krankenhausinformationssystem von Agfa HealthCare, erfolgte die Erhebung von anamnestischen, klinischen, sonographischen und laborchemischen Daten. Die medizinische Dokumentation in Orbis erfolgte durch Ärzte der Endokrinologie – Diabetologie. Zusätzlich wurden ophthalmologische Befunde ausgewertet, die durch Ärzte der Ophthalmologie erhoben wurden. Für die Datenerfassung wurde mit Windows Microsoft Excel gearbeitet und eine pseudonymisierte Datenbank erstellt.

Die Datenerhebung wurde im Dezember 2020 abgeschlossen.

Die folgenden dichotomen Merkmale der Patienten wurden zum Zeitpunkt der ED erhoben:

- Geschlecht (weiblich oder männlich),
- Rauchgewohnheiten (Raucher oder Nichtraucher),
- Veränderungen im Hormonhaushalt anderer Organe, zum Beispiel (z. B.) Schwangerschaft in zeitlichem Zusammenhang mit der Immunerhyperthyreose, hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie (ja oder nein),
- Autoimmunerkrankung in der Familie (ja oder nein),
- Schilddrüsenerkrankung in der Familie (ja oder nein),
- endokrine Orbitopathie (ja oder nein).

Die Merkmalsausprägung war dabei ohne Rangfolge. Ebenfalls bei ED wurde das Geburtsdatum der Patienten erhoben, um damit das Alter bei ED zu berechnen. Weitere Daten, die zur Berechnung von Zeiträumen mittels Excel genutzt wurden, waren Beginn und Ende der thyreostatischen Therapie sowie das Datum des Rezidivs.

Folgende in dieser Studie untersuchten Merkmale waren metrisch skaliert:

- das Alter bei ED,
- die Therapiedauer der medikamentösen Therapie,
- das Schilddrüsenvolumen,
- alle erhobenen Laborwerte.

Das Erkrankungsalter der Patienten wurde als intervallskaliertes und als ordinalskaliertes Merkmal analysiert. Für die letztgenannte Analyse erfolgte eine Gruppierung der Patienten entsprechend ihrem Erkrankungsalter in Patienten unter 35 Jahre und Patienten ab 35 Jahren. Die Altersgrenze von 35 Jahren wurde gewählt, da für diesen Wert in der Literatur beschrieben ist, dass ein Drittel der Morbus Basedow-Patienten jünger und zwei Drittel älter sind und

diese Altersverteilung ebenso in den Daten der vorliegenden Arbeit zu finden ist (9).

Die Dauer der thyreostatischen Therapie wurde zusätzlich als trichotomisiertes Merkmal ausgewertet. Dafür wurden drei Gruppen gebildet: Patienten mit einer Therapiedauer unter zwölf Monaten, Patienten mit einer Therapiedauer zwischen zwölf und achtzehn Monaten, sowie Patienten mit einer Therapiedauer über achtzehn Monaten.

Ähnlich wurde mit dem Schilddrüsenvolumen verfahren. Hier bildeten Patientinnen mit einem Schilddrüsenvolumen über 18ml und Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen über 25ml eine Gruppe. In der anderen Gruppe lag das Volumen jeweils darunter.

Das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen wurde analog zu den laborchemischen Schilddrüsenwerten bei der initialen Diagnose, sowie sechs Monate und zwölf Monate danach erfasst.

Die Messung der Schilddrüsenfunktionsparameter fT3, fT4 und TSH sowie der Antikörperwerte TRAK, anti-TPO-Ak und TgAk erfolgte im Labor des Universitätsklinikums Frankfurt aus Serum der Patienten. Für die vorliegende Auswertung wurden die Schilddrüsenfunktionsparameter und Antikörperwerte zum Zeitpunkt der ED, sowie sechs und zwölf Monate danach erfasst. Die Messung erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. Die jeweiligen Einheiten und Referenzbereiche der genannten Laborparameter sind in Tabelle (Tab.) 1 dargestellt.

Parameter	Einheit	Referenzbereich
fT3	pg/ml	2,21 – 4,43
fT4	ng/dl	0,82 – 1,77
TSH	mIU/l	0,27 – 4,2
TRAK	IU/l	Cutoff 1,75; Graubereich 1,5 – 1,75
anti-TPO-Ak	IU/ml	< 34
TgAk	IU/ml	< 115

Tab. 1: Laborparameter mit Einheit und Referenzbereich

Der Vitamin D-Wert wurde ohne Bezug zum Datum der ED erfasst. Hier gilt ein Referenzbereich von 20 - 100 ng/ml.

## 2.3 Statistik

Alle statistischen Prozesse in dieser Studie wurden mit Bias Version 11.06 (Dr. rer. med. Hanns Ackermann, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung) durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant festgelegt. Die Auswertung erfolgte durch nicht-parametrische Tests.

Bei qualitativen Merkmalen wurden die absolute und relative Häufigkeit der möglichen Merkmalsausprägungen im vorliegenden Patientenkollektiv bestimmt. Anschließend wurde die Häufigkeitsverteilung eines Merkmals zwischen Remissions- und Rezidivkohorte verglichen. Hierfür verwendeten wir den Chi<sup>2</sup>-Test mit Yates-Korrektur. Bei der Auswertung der quantitativen Merkmale wurden der Median, Minimum, Maximum sowie das erste und dritte Quartil ermittelt. Die Lagemaße wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen Remissions- und Rezidivgruppe geprüft.

Mit einer logistischen Regression konnte die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs unter Einfluss mehrerer Variablen bestimmt werden.

Kaplan-Meier-Kurven dienen zur Ermittlung und Bewertung des Rezidiv-freien Überlebens unter dem Einfluss der verschiedenen Parameter.

Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme, Liniendiagramme und Boxplots verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientendemographie und Rezidivrate

Die Gesamtkohorte dieser Doktorarbeit umfasste 260 Patienten, 203 weibliche (78,1 %) und 57 männliche (21,9 %). Daraus ergab sich ein Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 1:4. In der Remissionsgruppe betrug das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten 23,5 % zu 76,5 %, in der Rezidivgruppe 21,2 % zu 78,8 %. Die Geschlechtsrelation zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,81$ ).

Eine dauerhafte Remission nach medikamentöser Therapie erreichten 81 Patienten (31,2 %). Hingegen war bei 179 Patienten aufgrund einer fehlenden Besserung des Beschwerdebildes oder eines Wiederauftretens der Beschwerden eine definitive Therapie zur Behandlung des Morbus Basedow erforderlich. Für die Gesamtkohorte bedeutete dies eine Rezidivrate von 68,8 %. Die Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidivs nach initialer Remission betrug im Median 9,0 Monate (1. Quartile 5,0 Monate, 3. Quartile 23,3 Monate), die maximale Zeitspanne 91,0 Monate. Die meisten Rezidive (65,9 %) traten innerhalb eines Jahres nach Auslassversuch auf.

Das mediane Alter der Patienten in der Gesamtkohorte bei Diagnose des Morbus Basedow betrug 41,0 Jahre (Spanne 9,0 – 83,0 Jahre, 1. Quartile 31,0 Jahre, 3. Quartile 53,8 Jahre). Abbildung (Abb.) 1 stellt die Altersverteilung zu diesem Zeitpunkt für die Gesamtkohorte dar. Etwa ein Drittel der Patienten (33,5 %) hatten bei Erkrankung das 35. Lebensjahr noch nicht vollendet.

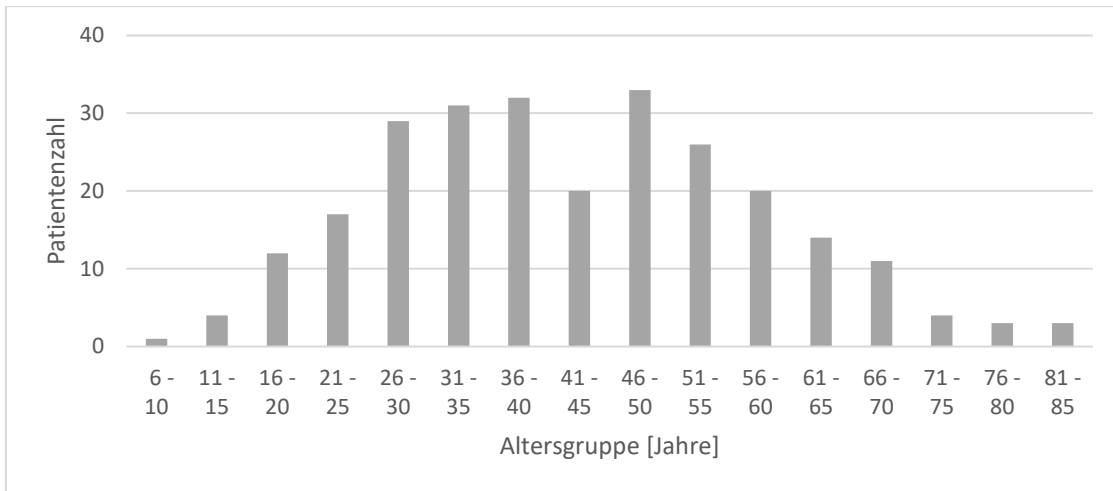


Abb. 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in der Gesamtkohorte

Patienten der Remissionsgruppe waren mit einem Median von 43,0 Jahren bei Diagnosestellung etwas älter im Vergleich zu Patienten der Rezidivgruppe (Median 40,0 Jahre). Dieser Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch bei der Auswertung des Alters als stetiges Merkmal nicht signifikant ( $p = 0,40$ ). Tab. 2 gibt einen Überblick über die Altersverteilung in beiden Kohorten.

Alter	Remission	Rezidiv
Median	43,0 Jahre	40,0 Jahre
1. Quartile	35,0 Jahre	30,0 Jahre
3. Quartile	53,0 Jahre	54,0 Jahre
Minimum	9,0 Jahre	14,0 Jahre
Maximum	83,0 Jahre	81,0 Jahre
p		0,40

Tab. 2: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in Remissions- und Rezidivkohorte

Die Analyse des Erkrankungsalters getrennt nach Geschlecht (Tab. 3) zeigte, dass Patienten der männlichen Kohorte mit einem Median von 47,0 Jahren bei Diagnose des Morbus Basedow acht Jahre älter waren als Patienten der weiblichen Kohorte mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,009$ .

Alter	männliche Kohorte	weibliche Kohorte
Median	47,0 Jahre	39,0 Jahre
1. Quartile	36,0 Jahre	30,0 Jahre
3. Quartile	59,0 Jahre	52,0 Jahre
Minimum	18,0 Jahre	9,0 Jahre
Maximum	78,0 Jahre	83,0 Jahre
p	0,009	

Tab. 3: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose in männlicher und weiblicher Kohorte

Die Auswertung des Alters als dichotomisierte Variable ergab für die unter 35-jährigen Patienten signifikant mehr Rezidive im Vergleich zu Patienten ab 35 Jahren. Von 87 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose das 35. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, erlitten 19 Patienten (78,2 %) ein Rezidiv. In der Altersgruppe ab 35 Jahren fiel die Rezidivrate mit 64,2 % deutlich niedriger aus, was sich in einem p-Wert von 0,03 widerspiegelt. Die weitere Analyse der beiden Alterskohorten zeigte zudem einen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung. Von 57 männlichen Patienten waren bei Erkrankung nur elf Patienten (19,3 %) unter 35 Jahren, in der weiblichen Patientenkohorte dagegen 37,4 % (76 von 203 Patientinnen,  $p = 0,02$ ).

### 3.2 Thyreostatische Therapie

Im Median betrug die Dauer der initialen Thyreostatikagabe 12,0 Monate (1. Quartile 6,0 Monate, 3. Quartile 14,0 Monate) mit einer großen Spanne von einem Monat bis 70 Monate. Die meisten Patienten (44,0 %) lagen mit der Dauer der thyreostatischen Therapie im empfohlenen Bereich zwischen zwölf und achtzehn Monaten. Bei 43,5 % der Patienten fiel die medikamentöse Therapie kürzer aus, bei 12,5 % länger. Abb. 2 präsentiert die Patientenzahlen der gruppierten Therapiedauer. Unterschiede in diesen Gruppen hinsichtlich Erkrankungsalter und Geschlecht zeigten sich nicht.

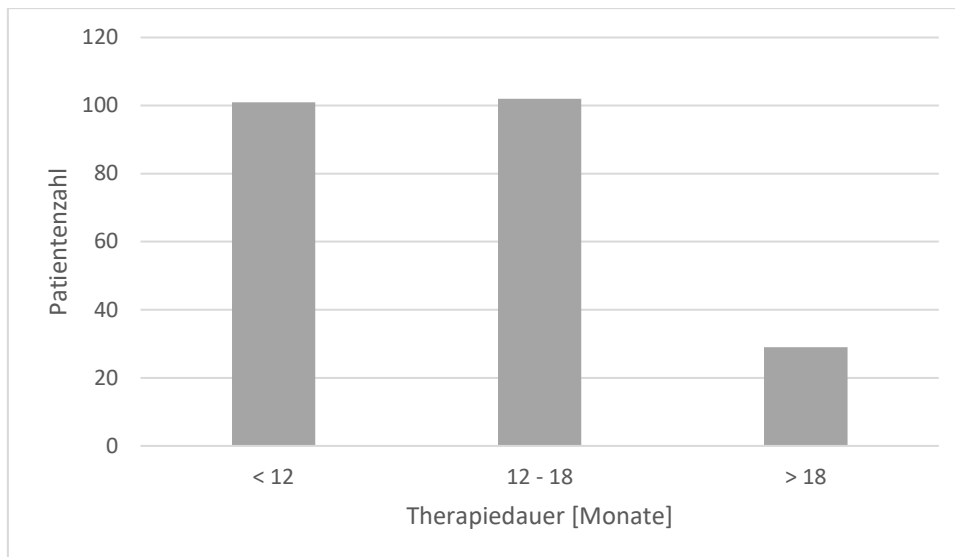


Abb. 2: Therapiedauer und jeweilige Patientenzahl in der Gesamtkohorte

Die Lageparameter der thyreostatischen Therapie gibt Tab. 4 wieder. Patienten, die eine Remission erreicht hatten, wurden zuvor im Median über 12,0 Monate mit Thyreostatika behandelt, Patienten mit Rezidiv über 11,0 Monate mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,002$ .

Therapiedauer	Remission	Rezidiv
Median	12,0 Monate	11,0 Monate
1. Quartile	12,0 Monate	4,0 Monate
3. Quartile	14,0 Monate	14,0 Monate
Minimum	1,0 Monate	1,0 Monate
Maximum	45,0 Monate	70,0 Monate
p		0,002

Tab. 4: Therapiedauer in Remissions- und Rezidivkohorte

Die Auswertung der thyreostatischen Therapie als trichotomisiertes Merkmal zeigte ebenfalls, dass die Dauer der Behandlung mit Thyreostatika Einfluss auf das Erreichen einer Remission hatte. Während am Ende der Beobachtungszeit noch genau die Hälfte der Patienten, die über zwölf bis achtzehn Monate thyreostatisch behandelt wurden, in Remission waren, fiel dieser Anteil sowohl bei Patienten mit kürzerer als auch mit längerer medikamentöser Therapie geringer aus (thyreostatische Therapie unter zwölf Monaten: 16,8 % der Patienten in Remission;  $p = 0,000001$ ; thyreostatische Therapie über achtzehn Monate: 24,1 % der Patienten in Remission;  $p = 0,02$ ).



Die weitere Analyse von Patienten mit einer Therapiedauer über achtzehn Monate erbrachte ein statistisch signifikant höheres Level der TRAK sechs und zwölf Monate nach Diagnose (Median 11,4 IU/l bzw. 8,3 IU/l) im Vergleich zu den Patienten, deren thyreostatische Therapie zwölf bis achtzehn Monate andauerte (Median 3,2 IU/l bzw. 1,6 IU/l;  $p = 0,006$  bzw.  $0,000012$ ).

### 3.3 Anamnestische Daten

36,2 % ( $n = 94$  von 260) der Patienten in der Gesamtkohorte waren Raucher oder ehemalige Raucher. Der prozentuale Anteil an Rauchern in der Remissionsgruppe betrug 33,3 % ( $n = 27$  von 81) und in der Rezidivgruppe 37,4 % ( $n = 67$  von 179).

7,7 % ( $n = 20$  von 260) bzw. 23,8 % ( $n = 62$  von 260) der Patienten berichteten von einer Autoimmunerkrankung bzw. Schilddrüsenerkrankung eines Verwandten. Für beide Kohorten fiel der Anteil an Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einer Schilddrüsenerkrankung in der Familie ähnlich aus (siehe Tab. 5).

Bei 43,1 % ( $n = 112$  von 260) aller Patienten bestand zusätzlich zur hyperthyreoten Stoffwechsellage eine Veränderung anderer hormoneller Achsen zum Beispiel durch eine Schwangerschaft, eine hormonelle Kontrazeption oder eine Hormonersatztherapie peri- oder postmenopausal oder aufgrund anderer Erkrankungen. Diese Patienten hatten im Median ein Alter von 35,5 Jahren bei Diagnose des Morbus Basedow. Das mediane Erkrankungsalter von Patienten ohne diese Einflüsse betrug 47,0 Jahre. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich des Erkrankungsalters zwischen beiden Gruppen ein Signifikanzniveau von  $p = 0,0004$ . Der prozentuale Anteil an Patienten mit hormoneller Veränderung betrug in der Remissionsgruppe 39,5 % ( $n = 32$  von 81) und in der Rezidivgruppe 44,7 % ( $n = 80$  von 179).

Für keinen dieser Parameter ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Remission und Patienten mit Rezidiv. Details zur Merkmalsausprägung in beiden Kohorten und p-Werte bildet Tab. 5 ab.

Merkmal	Remission	Rezidiv	p
	ja/nein (%)	ja/nein (%)	
Raucher	27/54 (33,3/66,7)	67/112 (37,4/62,6)	0,62
fam. Autoimmunerkrankung	5/76 (6,2/93,8)	15/164 (8,4/91,6)	0,71
fam. Schilddrüsenerkrankung	21/60 (25,9/74,1)	41/138 (22,9/77,1)	0,71
hormonelle Veränderung	32/49 (39,5/60,5)	80/99 (44,7/55,3)	0,52

Tab. 5: Merkmalsausprägung in Remissions- und Rezidivkohorte und p-Werte

Die Ergebnisse bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede in den einzelnen anamnestischen Parametern sind in Tab. 6 aufgeführt.

Merkmal	männliche Kohorte	weibliche Kohorte	p
	ja/nein (%)	ja/nein (%)	
Raucher	33/24 (57,9/42,1)	61/142 (30,0/70,0)	0,0002
fam. Autoimmunerkrankung	3/54 (5,3/94,7)	17/186 (8,4/91,6)	0,62
fam. Schilddrüsenerkrankung	9/48 (15,8/84,2)	53/150 (26,1/73,9)	0,15
hormonelle Veränderung	7/50 (12,3/87,7)	105/98 (51,7/48,3)	0,0000

Tab. 6: Merkmalsausprägung in männlicher und weiblicher Kohorte und p-Werte

### 3.4 Endokrine Orbitopathie

Die Befragung der Patienten bezüglich ophthalmologischer Beschwerden und zusätzliche augenärztliche Befunde ergaben bei 29,6 % (n = 77 von 260) aller Patienten die Diagnose einer endokrinen Orbitopathie. In der weiblichen Kohorte war eine Augenbeteiligung mit 31,5 % etwas häufiger zu finden (männliche Kohorte 22,8 %, p = 0,27), ebenso bei Patienten mit Rezidiv (33,0 %, Remission 22,2 %, p = 0,11) und bei Rauchern (36,2 %, Nichtraucher 25,9 %, p = 0,11).

### 3.5 Schilddrüsenvolumen

Initial wurde bei 172 Patienten der Gesamtkohorte die Größe der Schilddrüse sonographisch bestimmt. Das Volumen betrug im Median 16,9 ml (1. Quartile 12,9 ml, 3. Quartile 25,0 ml). Sechs Monate danach ergab die Untersuchung bei 77 Patienten einen Zentralwert von 14,7 ml (1. Quartile 10,1 ml, 3. Quartile 22,2 ml). Zwölf Monate nach Diagnose des Morbus Basedow wurde eine letzte Messung durchgeführt und bei 97 Patienten ein Wert erhoben. Daraus errechnete sich ein medianes Schilddrüsenvolumen von 14,0 ml (1. Quartile 9,7 ml, 3. Quartile 20,8 ml). Zu dem jeweiligen Zeitpunkt stellt Abb. 3 einen Boxplot mit den Quartilen sowie Minimum und Maximum dar. Patienten, die im ersten Jahr nach Diagnose bereits eine chirurgische oder nuklearmedizinische Behandlung erhielten, wurden nur in die Analyse zum Zeitpunkt der Diagnose aufgenommen.

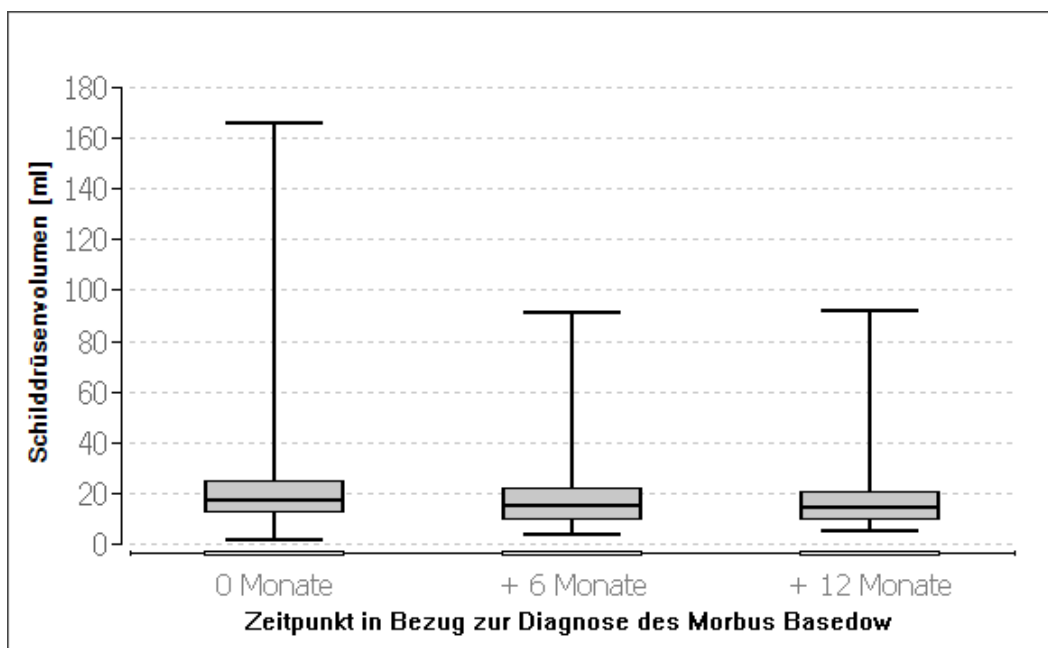


Abb. 3: Quartile, Minimum und Maximum des Schilddrüsenvolumens in der Gesamtkohorte bei Diagnose und im Verlauf der Erkrankung

Zu allen Erhebungszeitpunkten fiel der Median des sonographisch bestimmten Volumens der Schilddrüse in der Rezidivgruppe größer aus als in der Remissionsgruppe, bei Diagnose und zwölf Monate nach Diagnose erwies sich der Unterschied als signifikant. Details zeigt Tab. 7.

	ED		ED + 6 Monate		ED + 12 Monate	
	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv
n	54	118	35	42	47	50
Median [ml]	13,6	19,7	13,9	15,2	11,7	15,9
1. Quartile [ml]	11,1	14,0	9,9	10,9	8,3	12,4
3. Quartile [ml]	17,6	28,7	17,3	25,4	20,7	21,5
Minimum [ml]	6,1	1,9	6,7	4,2	6,4	5,9
Maximum [ml]	51,9	166,0	49,9	91,3	40,8	91,8
p	0,00007		0,27		0,002	

Tab. 7: Lagemaße des Schilddrüsenvolumens und p-Werte für Remissions- und Rezidivgruppe bei Diagnose und im Verlauf

Bei Diagnose des Morbus Basedow hatten 69 Patienten eine über die Norm vergrößerte Schilddrüse. Davon waren 12 Patienten in der Remissionsgruppe und 57 Patienten in der Rezidivgruppe, was einen Anteil von 22,2 % bzw. 48,3 % an Patienten mit vergrößerter Schilddrüse für die jeweilige Gruppe bezogen auf die Gesamtzahl an Messungen bedeutet. Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab einen p-Wert von 0,002. Zu den weiteren Erhebungszeitpunkten ergab sich eine ähnliche Verteilung der Patienten mit vergrößerter Schilddrüse zwischen Remissions- und Rezidivgruppe (sechs Monate: Remissionsgruppe 17,1 %, Rezidivgruppe 38,1 %, p = 0,08; zwölf Monate: Remissionsgruppe 23,4 %, Rezidivgruppe 46,0 %, p = 0,03).

### 3.6 Laborwerte

#### 3.6.1 Schilddrüsenfunktionsparameter

Zum Zeitpunkt der ED zeigte sich die laborchemische Konstellation einer Hyperthyreose mit Erhöhung des freien Triiodthyronins bei 81,5 % aller Patienten, Erhöhung des freien Thyroxins bei 76,6 % aller Patienten und Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons bei 99,0 % aller Patienten. Der weitere Verlauf der Schilddrüsenfunktionsparameter über ein Jahr gestaltete sich für alle drei Werte ähnlich zwischen Remissions- und Rezidivkohorte. Während zum initialen Erhebungszeitpunkt kein signifikanter

Unterschied bezüglich der Ratio an erhöhten (fT3, fT4) bzw. erniedrigten Schilddrüsenwerten (TSH) zwischen beiden Kohorten bestand, normalisierten sich die Schilddrüsenhormone und das TSH bei Patienten mit Remission rascher. Details sind in Tab. 8 dargestellt.

	fT3 erhöht		fT4 erhöht		TSH erniedrigt	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	ED + 6	ED + 12	ED + 6	ED + 12	ED + 6	ED + 12
	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
Remission	6 (8,3)	2 (2,9)	2 (2,7)	1 (1,4)	16 (22,9)	4 (6,1)
Rezidiv	39 (32,0)	24 (19,7)	31 (25,4)	29 (23,6)	77 (64,7)	62 (50,0)
p	0,0003	0,0025	0,0001	0,0001	0,0000	0,0000

Tab. 8: Anteil an Patienten der Remissions- und Rezidivgruppe mit pathologischen Schilddrüsenwerten und p-Werte

Die Lagemaße der absoluten Werte ergaben für das freie T3 und das freie T4 ein ähnliches Bild zur prozentualen Verteilung: Bei Diagnose lag der Median beider Schilddrüsenhormone bei erfolgreich und nicht erfolgreich therapierten Patienten oberhalb des geltenden Referenzbereiches. Der jeweils höhere Wert in der Rezidivkohorte ist statistisch nicht signifikant. Bei den weiteren Kontrollintervallen lag der Median im Normbereich. Die Werte in der Rezidivkohorte fielen zu beiden Zeitpunkten signifikant höher aus.

Die Analyse des Thyreotropins ergab bei Diagnose in Remissions- und Rezidivkohorte identische Lageparameter. Im weiteren Verlauf unterschieden sich die Werte allerdings statistisch signifikant voneinander mit einem anhaltend supprimierten TSH-Wert in der Rezidivkohorte sechs Monate nach Diagnose des Morbus Basedow. Tab. 9 bildet die Ergebnisse der Analyse ab.

Zeitpunkt	ED		ED + 6 Monate		ED + 12 Monate	
	<b>Gesamtkohorte</b>		<b>Gesamtkohorte</b>		<b>Gesamtkohorte</b>	
	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv
<b>fT3 [pg/ml]</b>						
Median	<b>8,8</b>		<b>3,1</b>		<b>3,1</b>	
	7,6	9,0	3,0	3,4	3,0	3,3
1. Quartile	<b>5,3</b>		<b>2,8</b>		<b>2,9</b>	
	5,5	5,3	2,7	2,8	2,7	2,9
3. Quartile	<b>15,8</b>		<b>4,3</b>		<b>3,8</b>	
	12,0	18,1	3,4	4,7	3,3	4,2
p	0,09		0,002		0,0003	
<b>fT4 [ng/dl]</b>						
Median	<b>2,7</b>		<b>1,2</b>		<b>1,3</b>	
	2,5	2,8	1,2	1,3	1,3	1,4
1. Quartile	<b>1,8</b>		<b>1,0</b>		<b>1,1</b>	
	1,8	1,8	1,0	1,1	1,1	1,1
3. Quartile	<b>4,3</b>		<b>1,6</b>		<b>1,6</b>	
	3,3	4,7	1,3	1,8	1,4	1,7
p	0,07		0,01		0,001	
<b>TSH [mIU/l]</b>						
Median	<b>0,01</b>		<b>0,3</b>		<b>0,9</b>	
	0,01	0,01	1,4	0,06	1,7	0,3
1. Quartile	<b>0,01</b>		<b>0,01</b>		<b>0,06</b>	
	0,01	0,01	0,3	0,01	0,9	0,01
3. Quartile	<b>0,01</b>		<b>1,8</b>		<b>1,9</b>	
	0,01	0,01	2,3	0,8	2,4	1,6
p	0,55		0,00		0,00	

Tab. 9: Lagemaße und p-Werte der Schilddrüsenfunktionsparameter bei Diagnose und im Verlauf für Gesamtkohorte, Remissionskohorte und Rezidivkohorte

Die folgenden Abb. 4-7 geben den Verlauf der Schilddrüsenhormonwerte getrennt nach Remission und Rezidiv wieder. Der berechnete Median ist jeweils als rote Linie dargestellt. Der Verlauf ist für fT3 und fT4 ähnlich. Bei der initialen Messung ist eine weite Streuung der Werte erkennbar. Bei der zweiten Messung nach sechs Monaten liegen die meisten Werte in der

Remissionskohorte nahe des Normbereichs, in der Rezidivkohorte ist die Streuung dagegen breiter. Diese reduziert sich zwar zur dritten Messung, fällt aber weiterhin größer aus als in der Remissionskohorte.

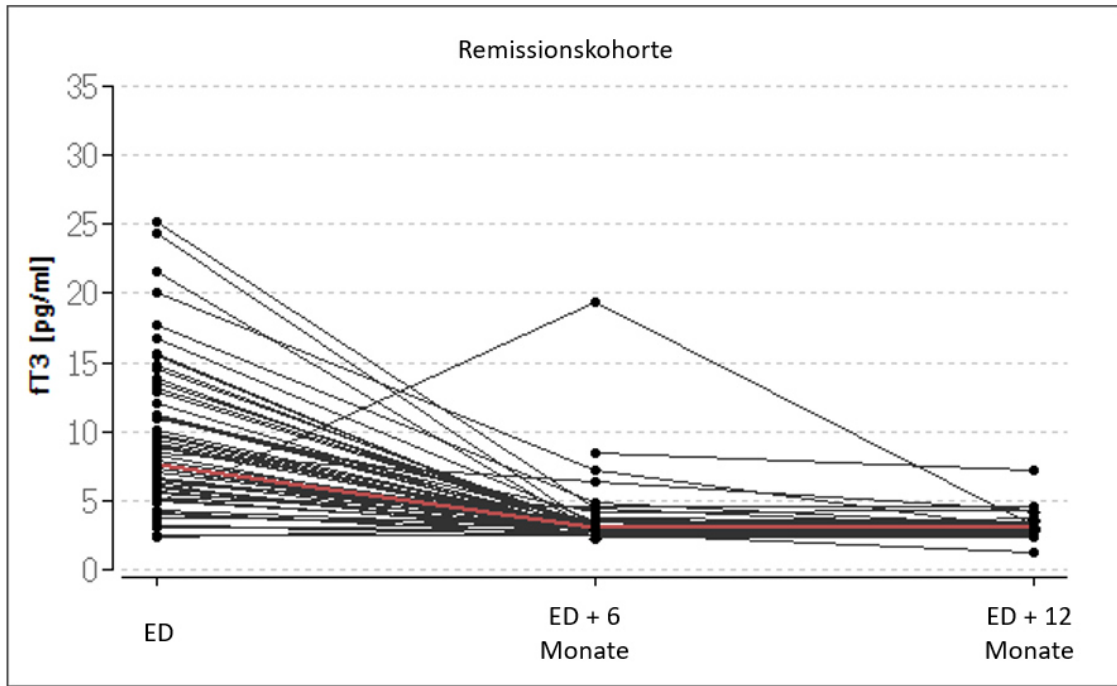


Abb. 4: Verlauf des freien Triiodthyronins in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

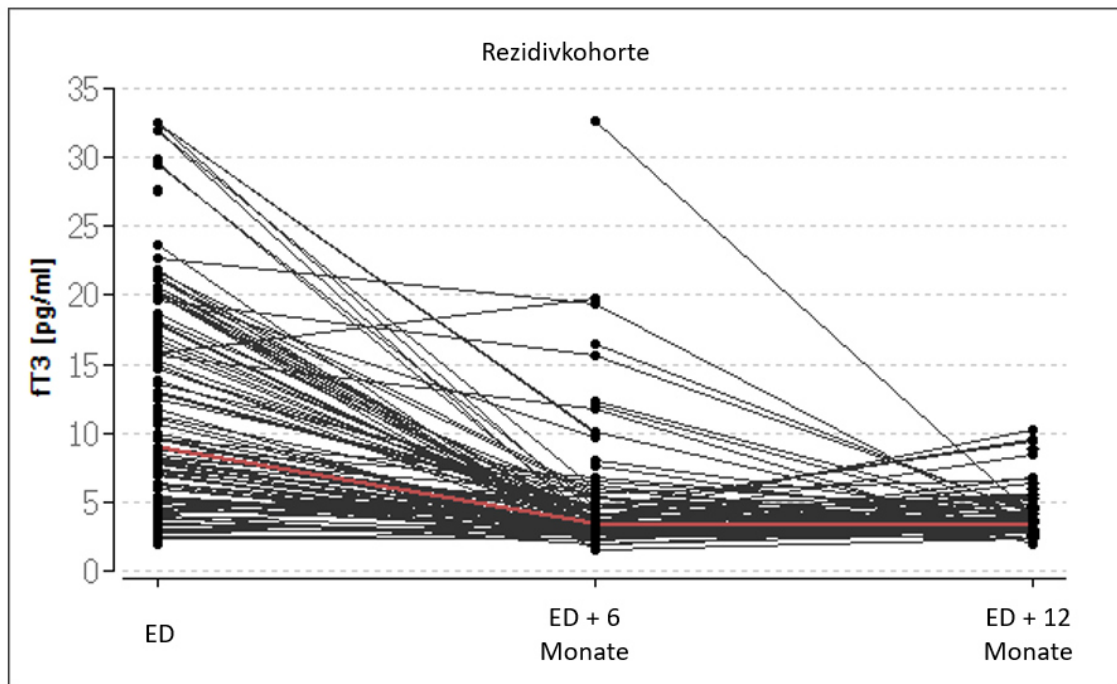


Abb. 5: Verlauf des freien Triiodthyronins in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)



Abb. 6: Verlauf des freien Thyroxins in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

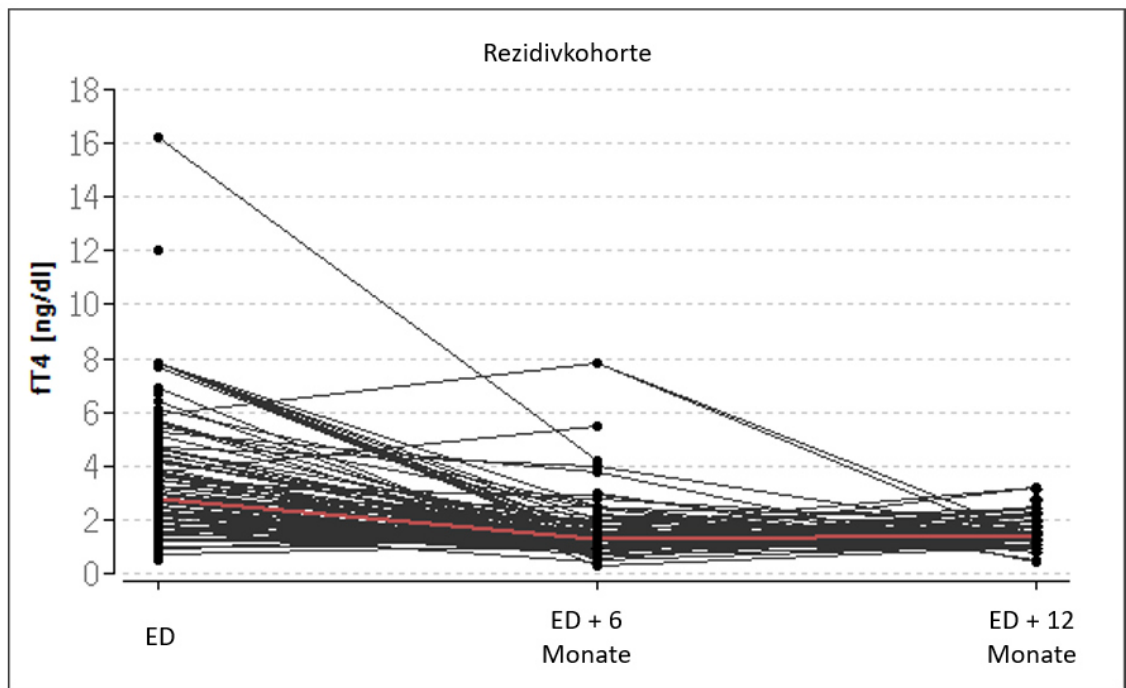


Abb. 7: Verlauf des freien Thyroxins in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

Die Abb. 8 und 9 zeigen den Verlauf der TSH-Werte in Remissions- und Rezidivgruppe inklusive Median (rote Linie). Die Spanne der Werte ist zu den verschiedenen Messzeitpunkten in beiden Gruppen ähnlich, die Mediane nach



sechs und zwölf Monaten unterscheiden sich aber deutlich. Es fällt auf, dass der Median in der Rezidivgruppe nach sechs Monaten noch supprimiert ist und nach zwölf Monaten nur knapp oberhalb der unteren Normgrenze liegt. Dazu passend verteilen sich in der Rezidivgruppe die Einzelwerte nach sechs und zwölf Monaten im Unterschied zur Remissionsgruppe nicht gleichmäßig über den Wertebereich, sondern kumulieren im unteren Normbereich.

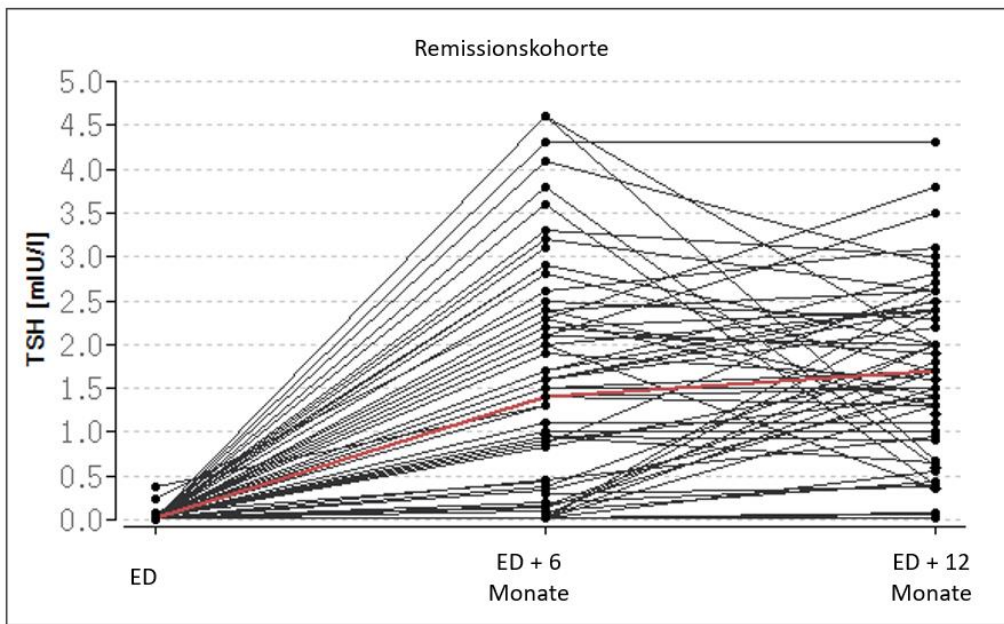


Abb. 8: Verlauf der TSH-Werte in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

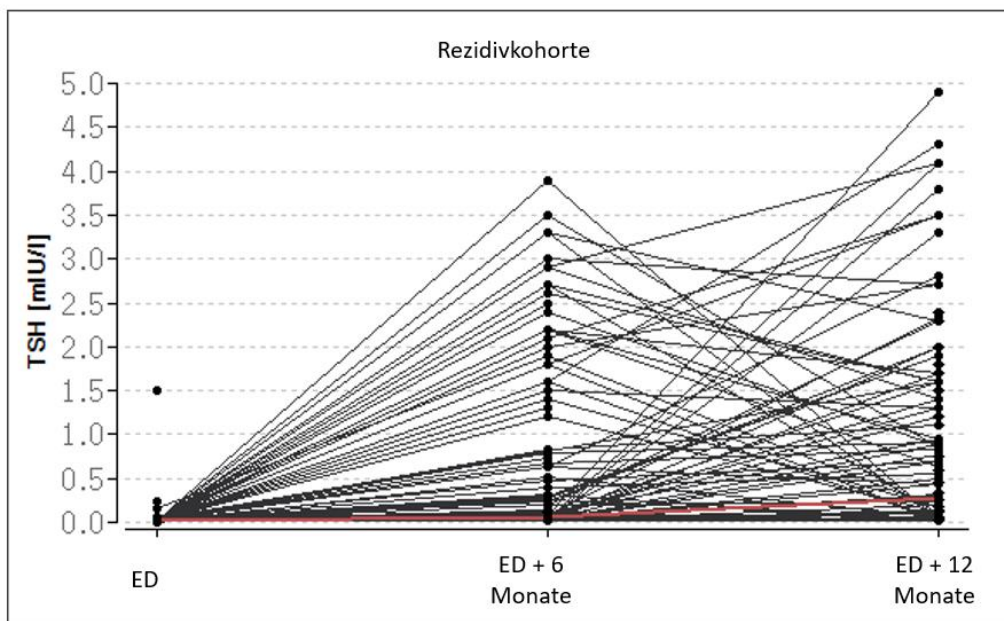


Abb. 9: Verlauf der TSH-Werte in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

### 3.6.2 Antikörper

Die für den Morbus Basedow charakteristischen TSH-Rezeptorautoantikörper waren zum Zeitpunkt der ED in 94,8 % der Fälle erhöht. Bei 67,5 % bzw. 46,2 % der Patienten waren zudem die Thyreoperoxidase-Antikörper bzw. Thyreoglobulin-Antikörper erhöht. Nach sechs Monaten fielen die TRAK noch in 74,5 % der Fälle positiv aus, nach zwölf Monaten noch in 60,6 %. Zum Zeitpunkt der ED ergab der Chi<sup>2</sup>-Test bezüglich des prozentualen Anteils an Patienten mit erhöhten TRAK keinen signifikanten Unterschied zwischen Remissions- und Rezidivgruppe. Dies änderte sich jedoch im Verlauf. Sechs Monate nach ED betrug der prozentuale Anteil von TRAK-positiven Patienten in der Remissionsgruppe 61,4 %, in der Rezidivgruppe 81,7 % mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,01$ . Zwölf Monate nach ED hatte sich der prozentuale Anteil von TRAK-positiven Patienten in der Remissionsgruppe im Vergleich zum vorhergehenden Erhebungszeitpunkt mehr als halbiert (27,7 %), in der Rezidivgruppe geringgradig reduziert auf 79,8 % bei einem p-Wert von 0,00. Der Anteil an Patienten mit erhöhten anti-TPO-Ak in der Gesamtkohorte änderte sich kaum über das Jahr (sechs Monate: 64,5 %, zwölf Monate: 65,1 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen Remissions- und Rezidivkohorte ergab sich zum Zeitpunkt sechs Monate nach ED. Während bei 38,1 % der Patienten mit Remission erhöhte anti-TPO-Ak gemessen wurden, waren es in der Kohorte mit Rezidiv 78,0% ( $p = 0,005$ ). Hingegen zeigte sich der Anteil an Patienten mit erhöhten TgAk in der Gesamtkohorte im Verlauf deutlich rückläufig (sechs Monate: 33,9 %, zwölf Monate: 18,6 %) ohne wesentliche Unterschiede zwischen Remissions- und Rezidivgruppe.

Bei der Betrachtung der Mediane der Antikörper konnte - abgesehen von einer Ausnahme - in allen Gruppen (Gesamtkohorte, Remission, Rezidiv) ein stetiges Absinken der Antikörperwerte über den Zeitraum eines Jahres beobachtet werden. Lediglich in der Remissionsgruppe stieg der Median der anti-TPO-Ak vom zweiten zum dritten Erhebungszeitpunkt an. Signifikante Unterschiede zwischen Remissions- und Rezidivgruppe ergaben sich für die anti-TPO-AK sechs Monate nach ED sowie für die TRAK zu allen Messzeitpunkten. Details sind Tab. 10 zu entnehmen.

Zeitpunkt	ED		ED + 6 Monate		ED + 12 Monate	
	<b>Gesamtkohorte</b>		<b>Gesamtkohorte</b>		<b>Gesamtkohorte</b>	
	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv	Remission	Rezidiv
<b>TRAK [IU/l]</b>						
Median	<b>9,0</b>		<b>4,1</b>		<b>2,4</b>	
	7,0	10,8	2,1	6,9	1,0	5,5
1. Quartile	<b>4,4</b>		<b>1,7</b>		<b>0,9</b>	
	3,5	5,1	1,0	2,4	0,4	2,0
3. Quartile	<b>17,0</b>		<b>10,7</b>		<b>9,2</b>	
	11,2	19,9	4,3	16,0	2,0	12,9
p	0,0004		0,000002		0,000000	
<b>anti-TPO-Ak [IU/ml]</b>						
Median	<b>132,4</b>		<b>106,1</b>		<b>61,0</b>	
	82,1	150,1	24,5	161,0	35,7	63,7
1. Quartile	<b>17,5</b>		<b>15,8</b>		<b>16,0</b>	
	13,5	24,1	5,7	39,7	7,3	26,1
3. Quartile	<b>425,4</b>		<b>250,6</b>		<b>252,0</b>	
	404,4	473,0	178,5	302,5	228,8	281,4
p	0,33		0,04		0,17	
<b>TgAk [IU/ml]</b>						
Median	<b>90,3</b>		<b>51,8</b>		<b>31,0</b>	
	209,0	81,0	35,1	52,0	30,5	34,6
1. Quartile	<b>20,8</b>		<b>12,6</b>		<b>10,0</b>	
	43,3	16,1	20,8	10,0	11,9	10,0
3. Quartile	<b>392,8</b>		<b>230,1</b>		<b>105,0</b>	
	427,3	299,3	170,0	234,5	103,1	106,0
p	0,05		1,00		0,83	

Tab. 10: Lagemaße und p-Werte der Schilddrüsenantikörper bei Diagnose und im Verlauf für Gesamtkohorte, Remissionskohorte und Rezidivkohorte

Die folgenden Abb. 10-15 stellen die Einzelverläufe der Schilddrüsenantikörper zu den drei Erhebungszeitpunkten getrennt nach Remission und Rezidiv dar. Der Verlauf der Mediane ist als rote Linie abgebildet. Bei den TRAK ist erkennbar, dass in der Rezidivkohorte jederzeit eine deutlich größere Streuung der Antikörpertiter in die höheren Wertebereiche besteht. Die Verteilung der

anti-TPO-AK und TgAk ist zu allen Zeitpunkten ähnlich für Remission und Rezidiv. Auffällig ist ein Ausreißer-Wert bei den anti-TPO-Ak sechs Monate nach ED in der Rezidivkohorte.

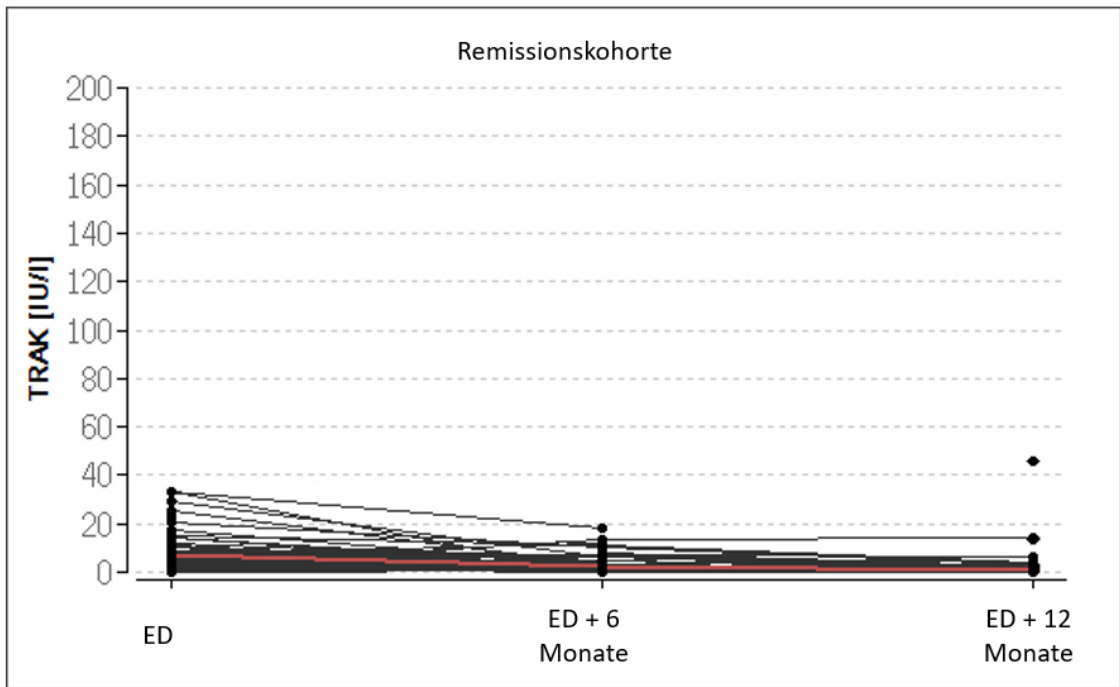


Abb. 10: Verlauf der TRAK in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

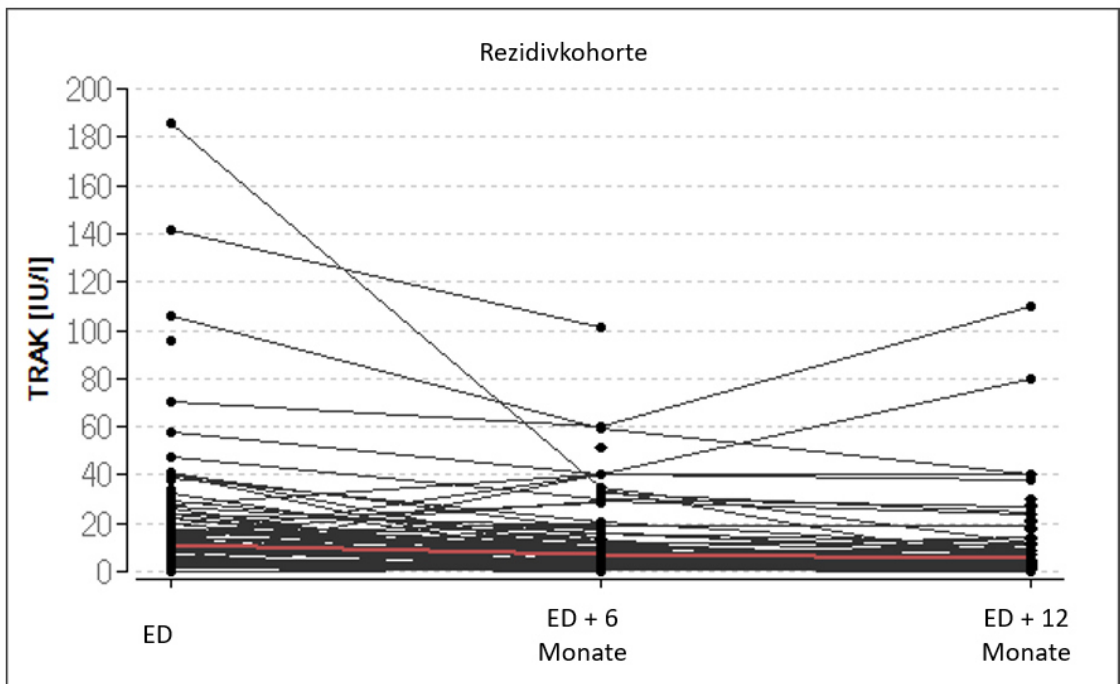


Abb. 11: Verlauf der TRAK in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)



Abb. 12: Verlauf der anti-TPO-Ak in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

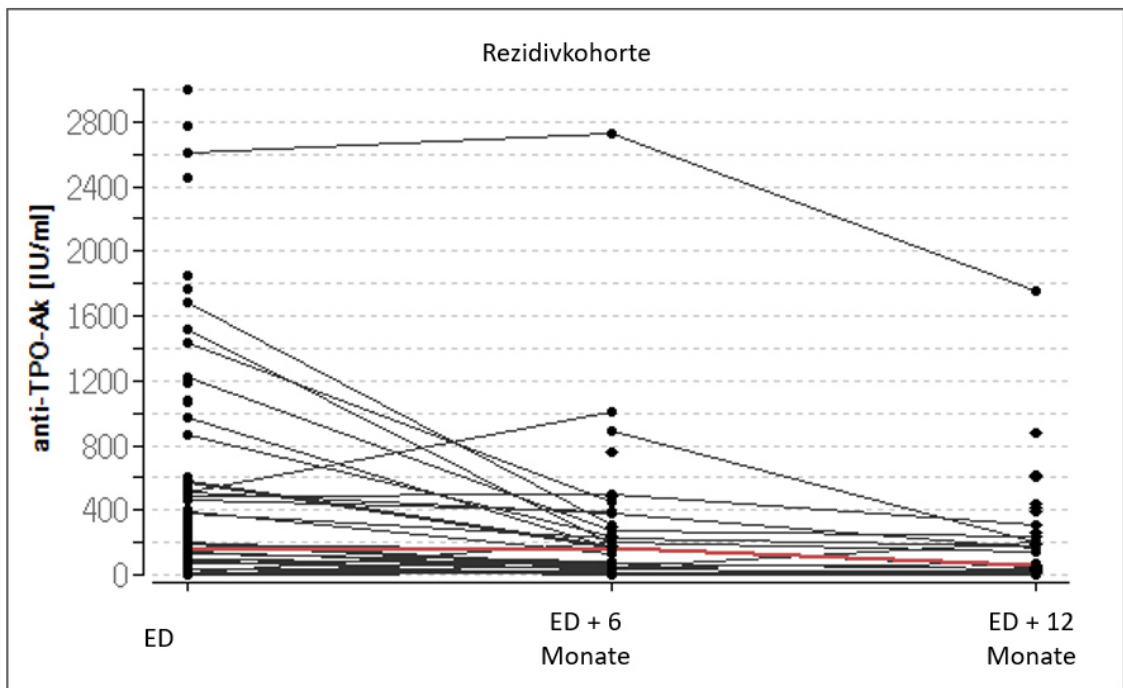


Abb. 13: Verlauf der anti-TPO-Ak in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

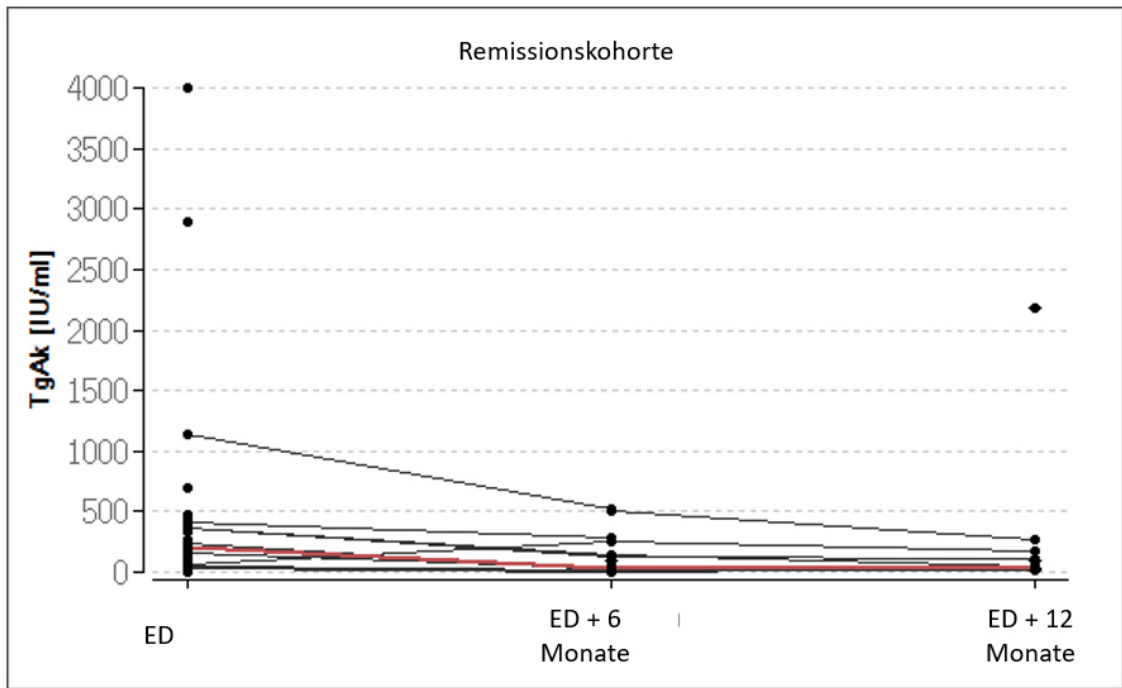


Abb. 14: Verlauf der TgAk in der Remissionsgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

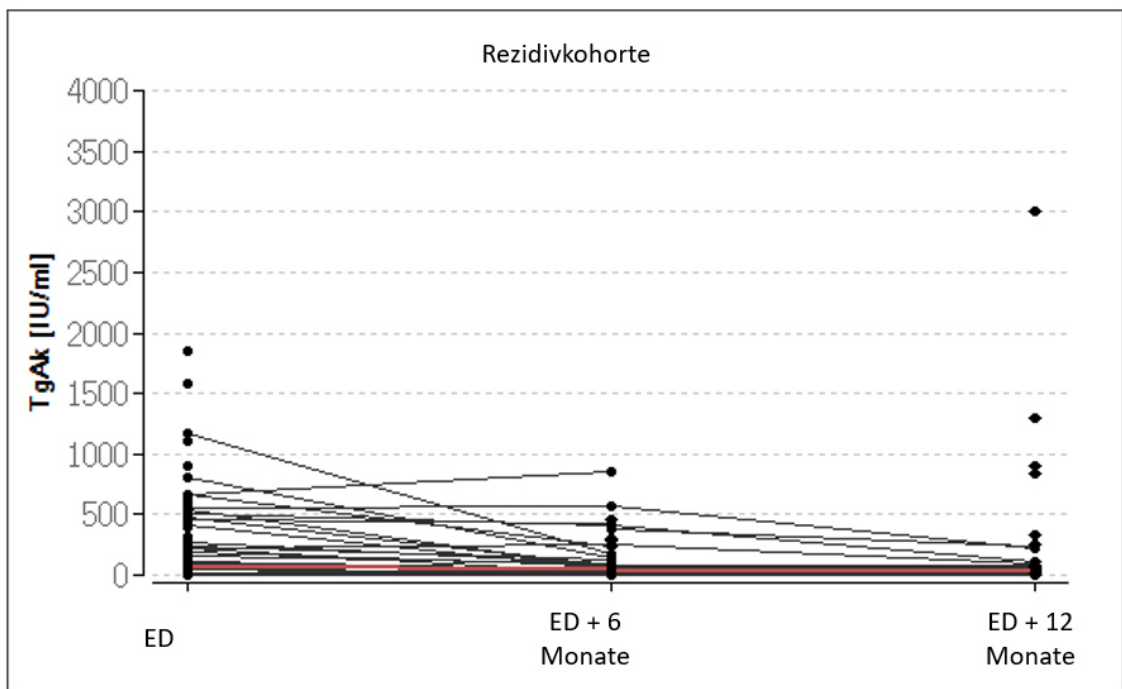


Abb. 15: Verlauf der TgAk in der Rezidivgruppe (links bei Diagnose, Mitte sechs Monate nach Diagnose, rechts zwölf Monate nach Diagnose)

### 3.6.3 Vitamin D

Zwar fiel der Vitamin D-Wert bei Patienten mit einem Rezidiv niedriger aus (Median 19,0 ng/ml) als bei Patienten in Remission (Median 20,0 ng/ml), dies blieb aber ohne Signifikanz für das Therapieergebnis ( $p = 0,19$ ).

## 3.7 Logistische Regression

Um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in Abhängigkeit mehrerer potentieller Einflussgrößen zu untersuchen, wurde eine logistische Regression mit den Parametern Geschlecht (weiblich/ männlich), Erkrankungsalter (< 35 Jahre/  $\geq 35$  Jahre), endokrine Orbitopathie (ja/ nein), Schilddrüsenvolumen bei Diagnose (stetig) und TRAK-Level bei Diagnose (stetig) durchgeführt. Die Odds Ratio (OR), das 95 %-Konfidenzintervall und Wald's p sind in Tab. 11 für alle Parameter abgebildet. Anhand der gewählten Parameter lässt sich entsprechend der Klassifizierungstabelle bei circa 75 % der Patienten das Therapieergebnis einer thyreostatischen Therapie korrekt vorhersagen (Remission 43,1 % korrekt, Rezidiv 89,8 % korrekt). Dabei sind in diesem Modell das Erkrankungsalter und das Schilddrüsenvolumen signifikant mit dem Therapieergebnis assoziiert. Ein größeres Schilddrüsenvolumen bei ED bedingt ebenso wie ein Alter unter 35 Jahren bei ED ein höheres Risiko für ein Rezidiv.

Parameter	OR (95 % Konfidenzintervall)	Wald's p
Geschlecht	1,50 (0,6 – 3,9)	0,40
Erkrankungsalter	0,26 (0,1 – 0,6)	0,003
endokrine Orbitopathie	0,77 (0,3 – 1,9)	0,57
Schilddrüsenvolumen bei Diagnose	1,04 (1,0 – 1,1)	0,047
TRAK-Level bei Diagnose	1,04 (1,0 – 1,1)	0,11

Tab. 11: logistische Regression

### 3.8 Kaplan-Meier-Kurven

Der Log-Rank-Test nach Cox-Mantel und Peto-Pike ergab beim Vergleich der rezidivfreien Überlebensraten einen signifikanten Unterschied für die Parameter Therapiedauer, Schilddrüsenvolumen und TRAK. Patienten, die weniger als zwölf Monate thyreostatisch behandelt wurden, hatten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 8,0 Monaten. War die medikamentöse Therapie über mehr als achtzehn Monate erfolgt, so betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 38,0 Monate. Hingegen erreichten Patienten mit einer Thyreostatikagabe von zwölf bis achtzehn Monaten Dauer ein medianes rezidivfreies Überleben von 103,0 Monaten. Es ergab sich ein Signifikanzwert von  $p = 0,00$  im Vergleich zur Therapiedauer unter zwölf Monaten bzw. von  $p = 0,21$  im Vergleich zur Therapiedauer über achtzehn Monaten. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 16 dargestellt.

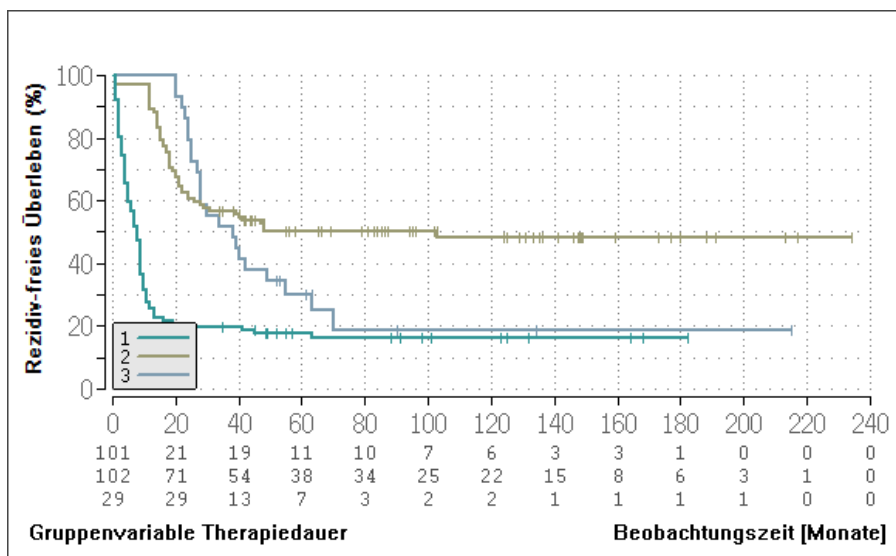


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen Therapiedauer < 12 Monate (1), 12 - 18 Monate (2), > 18 Monate (3)

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit entsprechend dem dichotomisierten Schilddrüsenvolumen bzw. dem dichotomisierten TRAK-Wert zu den drei Erhebungszeitpunkten sowie der Signifikanzwert kann Tab. 12 entnommen werden. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abb. 17 und 18 zu finden.



Parameter	ED	ED + 6 Monate	ED + 12 Monate
Schilddrüse > 18 ml/25 ml	10,0 Monate	19,0 Monate	24,0 Monate
Schilddrüse ≤ 18 ml/25 ml	29,0 Monate	41,0 Monate	63,0 Monate
p	0,00008	0,04	0,05
TRAK > 1,75 IU/l	20,0 Monate	22,0 Monate	17,0 Monate
TRAK ≤ 1,75 IU/l	39,0 Monate	48,0 Monate	59,0 Monate
p	0,11	0,01	0,00

Tab. 12: medianes rezidivfreies Überleben und p-Werte des Log-Rank-Tests für Schilddrüsenvolumen und TRAK zu den drei Erhebungszeitpunkten

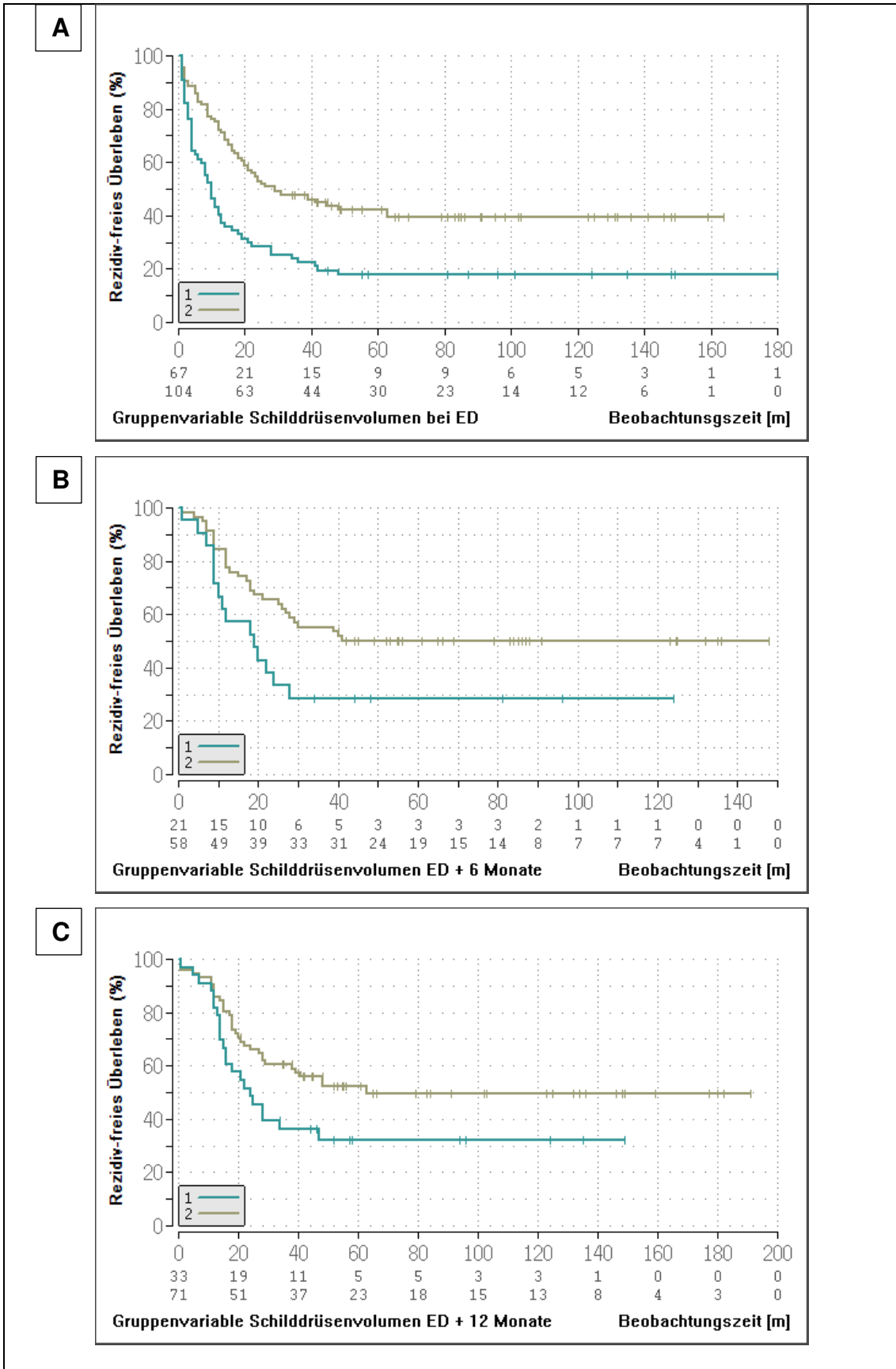


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen Schilddrüsenvolumen > 18 ml/25 ml (1) und ≤ 18 ml/25 ml (2) bei ED (A), nach sechs (B) und zwölf (C) Monaten

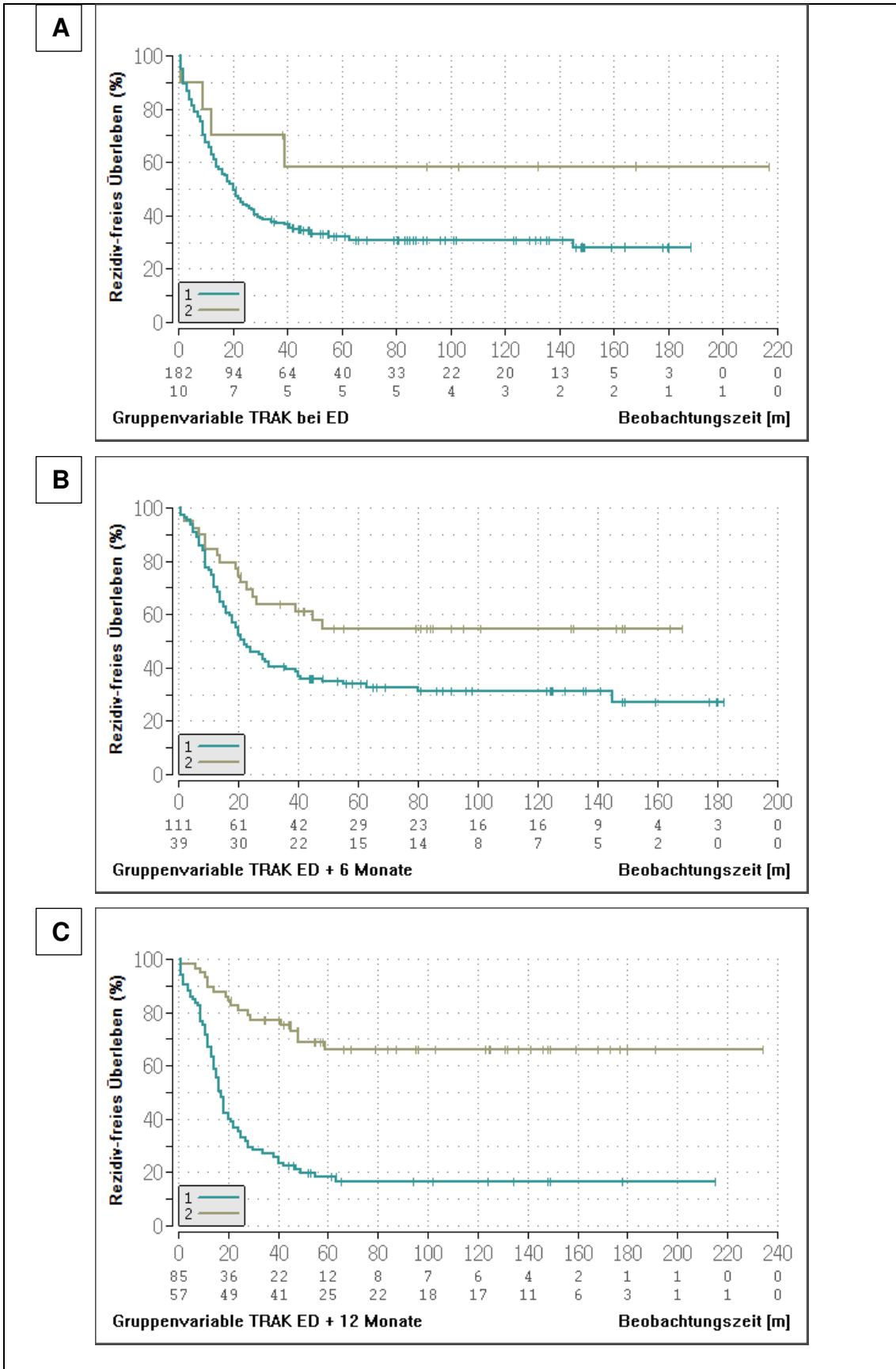


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Gruppen TRAK > 1,75 IU/l (1) und ≤ 1,75 IU/l (2) bei ED (A), nach sechs (B) und zwölf (C) Monaten

## 4. Diskussion

Die retrospektive Analyse von 260 thyreostatisch therapierten Patienten mit Morbus Basedow ergab, dass zwischen der Häufigkeit eines Rezidivs und dem Erkrankungsalter, der Dauer der thyreostatischen Therapie sowie dem Schilddrüsenvolumen zum Zeitpunkt der Diagnose und ein Jahr danach ein direkter und signifikanter Zusammenhang besteht. Gleiches gilt für die Schilddrüsenfunktionswerte fT3, fT4 und TSH sechs Monate nach ED und zwölf Monate nach ED, das Level der TSH-Rezeptor-Antikörper bei ED, sechs Monate nach ED und zwölf Monate nach ED sowie das Level der Thyreoperoxidase-Antikörper sechs Monate nach ED.

Zur Repräsentativität des Patientenkollektivs ist anzumerken, dass das Alter bei ED des Morbus Basedow im Median in der vorliegenden Arbeit 41 Jahre betrug (Spanne 9 - 83 Jahre). Knapp zwei Drittel der Patienten (64 %) waren zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung jenseits des 35. Lebensjahres. Die Altersstruktur des Patientenkollektivs entspricht somit der in der Literatur angegebenen Altersverteilung (9). Das hier vorliegende Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 1:4 spiegelt die geschlechtsspezifische Verteilung des Morbus Basedow in der deutschen Bevölkerung gut wider. Das Standardwerk „Innere Medizin“ von Gerd Herold gibt für den Morbus Basedow ein Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 1:5 an (9).

Wie die Ergebnisse der Datenauswertung zu verstehen und in Bezug zu anderen Studien zu setzen sind, welche Limitationen die vorliegende Arbeit hat und welche Schlussfolgerungen gezogen werden können, ist das Thema dieser Diskussion.

### 4.1 Rezidivrate

In der 2018 erschienenen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft für Schilddrüsenerkrankungen (englisch European Thyroid Association) wird die Häufigkeit eines Rezidivs nach thyreostatischer Therapie mit 52,7 % angegeben (10). Die Leitlinie bezieht sich dabei auf die Ergebnisse einer Meta-

Analyse von Sundaresh et al. aus dem Jahr 2013. Diese Arbeit eruierte anhand von acht Studien aus Europa, Nordamerika, Südamerika, Afrika und Asien mit insgesamt 1400 Patienten die Rezidivraten von thyreostatischer Therapie, Radioiodtherapie und operativer Therapie bei Morbus Basedow. 352 der 667 Patienten, die mit Thyreostatika behandelt wurden, erlitten ein Rezidiv. Das Follow-up betrug im Mittel 57 Monate. Angaben zur Altersverteilung oder dem Geschlechtsverhältnis insgesamt erfolgten nicht. (56)

Ein Blick in die Literatur des 20. und 21. Jahrhunderts zeigt, dass die Rate an Rezidiven nach thyreostatischer Therapie stark variiert. In der 1994 durchgeführten Studie von Yamada et al. wurden 222 thyreostatisch behandelte Morbus Basedow-Patienten retrospektiv untersucht. Das Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten betrug 1:4. Ein Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs wurde nicht berechnet. Lediglich 28 Patienten erlitten innerhalb von 48 Monaten nach Absetzen der Thyreostatika ein Rezidiv der Erkrankung. Dies entspricht einer Rezidivrate von 12,6 %, die gerade in Anbetracht der Beobachtungszeit von vier Jahren, auffällig niedrig ist. (36)

Zum Vergleich: Tun et al. bestimmten 2016 in einer Studie mit ähnlicher Kohortengröße und ähnlichem Geschlechtsverhältnis die Rezidivrate ihres Patientenkollektivs zu verschiedenen Zeitpunkten nach Ende der thyreostatischen Therapie. Ein Jahr nach Absetzen der Thyreostatika erlitten bereits 31 % der Patienten ein Rezidiv, ein Jahr darauf war der Anteil an Rezidiven auf 45 % angestiegen, ein weiteres Jahr später auf 61 % und vier Jahre nach Ende der thyreostatischen Therapie betrug die Rezidivrate 70 %. (37)

Die Rezidivraten weiterer Studien, die zwischen 1966 und 2020 veröffentlicht wurden, sind mit Umfang des Patientenkollektivs und Dauer des Follow-ups in Tab. 13 zusammengefasst. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in diesen Studien betrug zwischen 34 und 51 Jahren und deckt sich mit den epidemiologischen Angaben in der Fachliteratur (13). Im überwiegenden Teil der Studien betrug das Geschlechtsverhältnis männlicher zu weiblicher Patienten zwischen 1:3 und 1:9. Vanderpump et al. veröffentlichte 1999 eine Studie zur Epidemiologie von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Die

Inzidenz einer Hyperthyreose fiel in der weiblichen Kohorte drei- bis achtfach höher aus als in der männlichen Kohorte. (57) In der Fachliteratur finden sich Geschlechtsverhältnisse bis 1:10 (männlich zu weiblich) (13). Davon weichen Choi et al. und Hershman et al. ab, die etwa halb so viele Männer wie Frauen in ihren Studien untersuchten (43, 49).

Autor, Jahr	Kohorte	Follow-up	Rezidivrate
Kimball et al. (50), 2002	221 Pat.	6 Monate (Minimum)	70 %
Allahabadia et al. (38), 1999	314 Pat.	9 Monate (Mittelwert)	63 %
Xingjun Liu et al. (33), 2015	133 Pat.	12 Monate (Minimum)	11 %
Ahn et al. (39), 2017	143 Pat.	12 Monate (Minimum)	66 %
Daukšienė et al. (58), 2013	194 Pat.	12 Monate (Minimum)	66 %
Vos et al. (41), 2016	178 Pat.	24 Monate (Minimum)	37 %
Lin Liu et al. (35), 2016	306 Pat.	24 Monate (Minimum)	54 %
Masiello et al. (45), 2018	387 Pat.	24 Monate (Minimum)	48 %
Schott et al. (34), 2006	131 Pat.	25 Monate (Mittelwert)	72 %
Struja et al. (47), 2017	741 Pat.	26 Monate (Mittelwert)	50 %
Zuhur et al. (48), 2020	717 Pat.	27 Monate (Mittelwert)	62 %
Vitti et al. (40), 1997	306 Pat.	28 Monate (Mittelwert)	64 %
Choi et al. (43), 2019	55 Pat.	33 Monate (Median)	35 %
Mohlin et al. (46), 2014	219 Pat.	34 Monate (Median)	44 %
Magri et al. (44), 2016	294 Pat.	60 Monate (Minimum)	57 %
Hershman et al. (49), 1966	176 Pat.	72 Monate (Minimum)	46 %

Tab. 13: Rezidivraten bei Morbus Basedow nach thyreostatischer Therapie, geordnet nach Dauer des Follow-ups in aufsteigender Reihenfolge

Der Mittelwert der tabellarisch aufgeführten Rezidivraten beträgt 53 %, die Kohorte umfasste durchschnittlich 282 Patienten. In der vorliegenden Arbeit mit 260 Patienten und einem medianen Follow-up von 111 Monaten (9,25 Jahre) betrug der Anteil an Patienten mit Rezidiv 68,8 %. Dieser Wert liegt etwa 16 Prozentpunkte über dem Rezidivwert der Meta-Analyse. Im Vergleich zu den in Tab. 13 aufgeführten Studien ist die Patientenzahl dieser Dissertationsschrift im mittleren Drittel und die Rezidivrate im oberen Drittel der Wertebereiche einzuordnen.

Die deutliche Divergenz der Rezidivraten lässt sich zum einen durch die stark variierenden Kohortengrößen der einzelnen Studien erklären und zum anderen mit den unterschiedlichen Follow-up-Perioden. Auch wenn die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach Ende der thyreostatischen Therapie auftreten, ist ein Rezidiv des Morbus Basedow auch viele Jahre später möglich (46). In der vorliegenden Auswertung betrug die maximale Dauer zwischen Therapieende und Auftreten eines Rezidivs 91 Monate. Daher ist bei Studien mit längerer Beobachtungszeit tendenziell eine höhere Rezidivrate zu erwarten. Hinzu kommt, dass die Follow-up-Dauer in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen statistischen Maßzahlen angegeben wird, was einen Vergleich kompliziert. Außerdem scheint auch die geographische Region einen Teil zur Varianz der Rezidivrate beizutragen (13).

Schließlich muss festgehalten werden, dass bei weniger als der Hälfte der Morbus Basedow-Patienten eine dauerhafte Remission der Erkrankung nach thyreostatischer Therapie zu erwarten ist. Dementsprechend ist die Identifikation von Risikofaktoren für das zukünftige klinische Management des Morbus Basedow insbesondere hinsichtlich der Dauer der thyreostatischen Therapie von zentraler Bedeutung. Welche Parameter dabei eine relevante Rolle spielen, wird im Folgenden diskutiert.

## 4.2 Risikofaktoren

Der Vergleich der einzelnen Ergebnisse zwischen den Studien ist nicht nur aufgrund der bereits gezeigten Divergenz von Patientenzahl und Follow-up-Dauer nur mit Einschränkung möglich, sondern auch aufgrund von Unterschieden in den Ein- und Ausschlusskriterien sowie bei der Zuordnung der Patienten zur Remissions- oder Rezidivgruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten, die nach erstmaliger thyreostatischer Therapie ein Rezidiv erlitten, der Rezidivgruppe zugerechnet, unabhängig davon, ob ein weiterer thyreostatischer Therapiezyklus zu einer dauerhaften Remission führte. Hingegen ordneten Daukšienė et al. und Hershman et al. diese Patienten der Remissionsgruppe zu (49, 58). Während unsere Arbeit ebenso wie die Studien von Allahabadia et al., Hershman et al., Magri et al., Schott et al., Tun et al. und

Vitti et al. keine Ausschlusskriterien hatten, bedingten die folgenden Aspekte in den Studien von Ahn et al., Daukšienė et al., Kimball et al., Lin Liu et al., Xingjun Liu et al., Masiello et al., Mohlin et al., Struja et al., Vos et al. und Zuhur et al. teilweise den Ausschluss von Patienten:

- Schwangerschaft,
- Struma Grad 3,
- nichtkaukasische Herkunft,
- Supplementierung von Vitamin D,
- thyreostatische Therapie unter sechs bzw. zwölf Monaten,
- Therapiewechsel auf ein definitives Verfahren wegen unzureichender Wirkung der Thyreostatika.

Dies führt zu einer Selektion des Patientenkollektivs in den genannten Studien. (33–35, 37–41, 44–50, 58)

#### 4.2.1 Demographische Daten

Zu den in der Literatur am häufigsten bezüglich einer Assoziation mit einem Rezidiv untersuchten Parametern zählen das Erkrankungsalter und das Geschlecht der Patienten, da diese Parameter standardmäßig erfasst werden und somit auch in Studien mit retrospektiven Analysen immer zur Verfügung stehen. Dass das Patientenkollektiv dieser Dissertation bezüglich der demographischen Werte ein gutes Abbild der Bevölkerung darstellt und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit auf die Gesamtbevölkerung übertragbar sind, wurde bereits gezeigt.

Die vorliegende Datenanalyse belegt, dass Patienten, die vor Vollendung des 35. Lebensjahres an einem Morbus Basedow erkranken, signifikant häufiger ein Rezidiv erleiden. Zudem zeigte sich, dass diese Altersgruppe einen statistisch signifikant höheren Anteil an weiblichen Patienten hat. Die Ergebnisse decken sich bezüglich eines relevanten Zusammenhangs zwischen Rezidiv und Erkrankungsalter mit den Arbeiten von Ahn et al., Allahabadia et al., Lin Liu et al., Tun et al., Vitti et al., Vos et al. und Yamada et al. (35–41). Allahabadia et al. zeigten analog zur vorliegenden Studie für das Erkrankungsalter als dichotomisierendes Merkmal einen signifikanten Zusammenhang mit dem



Therapieergebnis. Patienten vor Vollendung des 40. Lebensjahres hatten einen signifikant höheren Anteil an Rezidiven. (38)

Yamada et al. und Vitti et al. unterteilten ihr Patientenkollektiv in mehrere Altersgruppen und ermittelten jeweils für die höchste Altersgruppe (über 60 Jahre bzw. über 40 Jahre) den niedrigsten Anteil an Rezidiven (0 % bzw. 47 %). Zur Altersverteilung der Patientenkollektive lässt sich sagen, dass in der Arbeit von Vitti et al. 27,1 % der Patienten bei Erkrankung über 40 Jahre alt waren, während sich dieser Anteil hier und in der Arbeit von Yamada et al. fast auf das Doppelte belief (51,5 % bzw. 50,0 %). (36, 40)

In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten der Remissionskohorte mit einem medianen Alter von 43 Jahren etwas älter als die der Rezidivkohorte (40 Jahre). Ähnliche Werte finden sich in den retrospektiven Arbeiten von Tun et al. und Ahn et al. ebenso wie in den prospektiven Arbeiten von Vos et al. und Lin Liu et al. In diesen Publikationen betrug das Erkrankungsalter in der Rezidivgruppe zwischen 36 und 40 Jahren (Mittelwert bzw. Median), in der Remissionsgruppe zwischen 42 und 47 Jahren (Mittelwert bzw. Median) mit einer Differenz von vier bis zehn Jahren, die in diesen Studien jeweils ein statistisch signifikantes Niveau erreichte ( $p < 0,05$ ). Diese Tendenz ist zwar auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit zu erkennen, ein statistisch signifikantes Niveau wurde aber, möglicherweise aufgrund der geringeren Differenz der Mediane von drei Jahren, nicht erreicht. (35, 37, 39, 41)

Demgegenüber steht die Studie von Eckstein et al., die 158 Patienten umfasste. Hier waren Patienten der Remissionsgruppe mit durchschnittlich 48 Jahren jünger als Patienten der Rezidivgruppe, deren Erkrankungsalter im Durchschnitt 52 Jahre betrug mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,03$ . Allerdings umfasste diese Studie nur Patienten mit Morbus Basedow, die auch eine endokrine Orbitopathie hatten. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten fand sich für den Schweregrad der endokrinen Orbitopathie. Patienten mit einem milden Verlauf waren mit durchschnittlich 47 Jahren sechs Jahre jünger als Patienten mit einem schweren Verlauf. (42)

Hingegen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter zwischen Remissions- und Rezidivgruppe in den

Publikationen von Choi et al., Xingjun Liu et al., Magri et al., Masiello et al. und Mohlin et al. (33, 43–46).

Insgesamt besteht aber ein mehrheitlicher Konsens darin, dass ein niedrigeres Erkrankungsalter mit einem höheren Rezidivrisiko in Zusammenhang steht, was durch die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift bestätigt wird. Dies kann gerade im Hinblick auf die Dauer der thyreostatischen Therapie ein wichtiger Aspekt sein. Die Abweichung im Erkrankungsalter zwischen Frauen und Männern wie in der vorliegenden Arbeit ermittelt, konnte sonst lediglich bei Yamada et al. gezeigt werden. Dort war in der jüngsten Altersgruppe der höchste Anteil an weiblichen Patienten zu finden; dies erwies sich aber nicht als statistisch signifikant. In der Literatur fand sich ebenfalls kein Hinweis darauf, dass sich das Erkrankungsalter von Männern und Frauen relevant unterscheidet. Es ist davon auszugehen, dass das Ergebnis aufgrund der kleinen männlichen Kohorte von nur 57 Patienten nicht repräsentativ ist. (36)

Ebenso wie in den Publikationen von Ahn et al., Lin Liu et al., Xingjun Liu et al. Mohlin et al., Struja et al., Tun et al. und Vos et al. hatte in der vorliegenden Arbeit das Geschlecht der Patienten keinen direkten Einfluss auf die Rezidivrate (33, 35, 37, 39, 41, 46, 47). Dagegen zeigten Allahabadia et al., Magri et al., Vitti et al. und Zuhur et al. für ihr Patientenkollektiv jeweils signifikant mehr Rezidive bei männlichen Patienten (38, 40, 44, 48). Inwiefern das Geschlecht von Relevanz für den Therapieerfolg ist, kann in Anbetracht der zahlreichen Studien ohne Signifikanz nicht eindeutig beantwortet werden.

#### 4.2.2 Anamnestische Daten

Die positive Anamnese bezüglich einer hormonellen Kontrazeption, einer Hormonersatztherapie oder einer Schwangerschaft in zeitlichem Zusammenhang mit der Immunhyperthyreose blieb in dieser Arbeit ohne Signifikanz mit Blick auf die Entwicklung eines Rezidivs. Dass eine hormonelle Veränderung häufiger bei jüngeren und weiblichen Patienten verzeichnet werden konnte, ist auf deren Ursachen zurückzuführen. Nur wenige andere Studien griffen die genannten Faktoren in ihren Analysen auf. Rotondi et al. untersuchten in einer Publikation von 2008 bei 150 Patientinnen den Einfluss

von Schwangerschaft und postpartaler Phase (definiert als das Jahr nach der Geburt) auf die Rezidivrate, indem sie die Häufigkeit eines Rezidivs in einer Gruppe von Patientinnen ohne Schwangerschaft nach thyreostatischer Therapie mit einer Gruppe von Patientinnen mit mindestens einer Schwangerschaft nach thyreostatischer Therapie verglichen. Ein Rezidiv trat bei 56 % der Patientinnen, die in der Remissionsphase nicht schwanger wurden, auf. In der Gruppe der schwangeren Patientinnen fiel die Rezidivrate mit 84 % signifikant höher aus. Weiterhin auffällig für diese Gruppe war, dass 95 % der Rezidive in der postpartalen Phase auftraten, 5 % nach der postpartalen Phase und kein Rezidiv während der Schwangerschaft. (59)

Allgemein anerkannt ist, dass eine Schwangerschaft eine Veränderung des Immunsystems mit Toleranz gegenüber den paternalen Alloantigenen des Fetus bedingt. Die anschließende Rückkehr der Immunabwehr in den Zustand vor der Schwangerschaft wird mit der Verschlechterung bestimmter Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht. (60)

In diesem Zusammenhang soll auf eine weitere Studie von Rotondi et al. eingegangen werden, in der Patientinnen im gebärfähigen Alter, die entweder postpartal oder unabhängig von der postpartalen Phase ein Rezidiv des Morbus Basedow erlitten hatten, eine erneute thyreostatische Therapie erhielten. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit postpartalem Rezidiv nach dem zweiten Zyklus Thyreostatika eine Remissionsrate von 79 % erreichten im Unterschied zu 32 % in der nicht-postpartalen Rezidivkohorte. Die Autoren folgerten, dass für dieses spezielle Patientenkollektiv eine erneute thyreostatische Therapie einer definitiven Therapie vorgezogen werden sollte. (61)

Zur Bedeutung von hormoneller Kontrazeption und Hormonersatztherapie in Bezug auf das Therapieergebnis einer thyreostatischen Behandlung wurden trotz ausführlicher Literaturrecherche keine Studien gefunden. Jedoch zeigten Strieder et al., dass die Gabe von Östrogenen mit einem niedrigeren Erkrankungsrisiko assoziiert ist (62). Für eine Schwangerschaft konnte in dieser Arbeit, ebenso wie bei Carlé et al., ein umgekehrter Zusammenhang festgestellt werden (62, 63). Der Effekt, dass ein Morbus Basedow bei Patientinnen mit oraler Kontrazeption seltener auftrat, bestätigte die Studie von Vestergaard et

al. (64). Für die postmenopausale Hormonersatztherapie ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied (64). Die Autoren führen den protektiven Effekt der oralen Kontrazeption auf einen indirekten Mechanismus zurück: Frauen mit oraler Kontrazeption werden seltener schwanger (64). Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist an dieser Stelle eingeschränkt, da die Aspekte Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption und Hormonersatztherapie, die in anderen Publikationen zumindest bezüglich des generellen Erkrankungsrisikos gegensätzliche Effekte zeigten, in einem Faktor zusammengefasst wurden. Möglicherweise bestehende konträre Einflüsse auf das Rezidivrisiko können sich dadurch in der Auswertung nivellieren.

Die Familienanamnese hinsichtlich einer Autoimmunerkrankung oder Schilddrüsenerkrankung von Patienten mit Morbus Basedow in Bezug auf ein Rezidiv wurde in der Literatur selten eruiert. In der Genese des Morbus Basedow spielt die genetische Disposition aber eine maßgebliche Rolle (18). Die Erwartung war daher, dass eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen ein Rezidiv des Morbus Basedow wahrscheinlicher macht. Für die untersuchte Kohorte muss diese Hypothese allerdings abgelehnt werden. Patienten, die von Autoimmunerkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen naher Verwandter berichteten, erlitten weder signifikant häufiger noch seltener ein Rezidiv als Patienten, deren Familienanamnese diesbezüglich blande war. Damit übereinstimmen Lin Liu et al. (35).

In den Arbeiten von Allahabadia et al. und Magri et al. ergab sich insofern eine Relevanz für die fam. Krankheitsgeschichte, als dass diese häufiger bei jüngeren Menschen bzw. in der männlichen Kohorte positiv ausfiel und in diesen Arbeiten jüngere bzw. männliche Patienten wiederum eine höhere Rezidivrate hatten. Daraus kann man folgern, dass in diesen Fällen möglicherweise ein größerer genetischer Einfluss zur Erkrankung des Morbus Basedow beitrug und dies die Chancen auf eine Remission der Erkrankung durch eine thyreostatische Therapie reduziert. Allahabadia bezog sich dabei auf fam. Schilddrüsenerkrankungen, Magri auf fam. Autoimmunerkrankungen. Die vorliegende Datenauswertung konnte diese Konnexen nicht bestätigen. Zur Vergleichbarkeit der Arbeiten von Allahabadia et al. und Magri et al. mit der

vorliegenden bleibt anzumerken, dass der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese in diesen beiden Studien jeweils deutlich höher ausfiel. Dieser Unterschied kann auf das retrospektive Design zurückgeführt werden. Die in Orbis vorliegenden Daten waren, insbesondere bezüglich einer Autoimmunerkrankung in der Familie, nicht immer detailliert genug, um daraus zu ermitteln, ob eine positive Familienanamnese besteht. (38, 44) Es bleibt festzuhalten, dass eine positive Familienanamnese für sich genommen keinen Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt.

Nikotin wird als weiterer Parameter in der multifaktoriellen Genese des Morbus Basedow diskutiert (65, 66). Laut dem Bundesministerium für Gesundheit rauchen in Deutschland 27 % der Männer und 21 % der Frauen (67). In der vorliegenden Dissertationsschrift fiel dieser Anteil bei beiden Geschlechtern deutlich höher aus. Dies ist zum einen der Tatsache geschuldet, dass alle Patienten, die jemals geraucht haben, den Rauchern zugeordnet wurden. Zum anderen belegten Holm et al. und Vestergaard et al. mit ihren Arbeiten, dass Rauchen das Risiko, an einer Immunhyperthyreose zu erkranken, zumindest für das weibliche Geschlecht erhöht (64, 68). Dafür werden immunmodulatorische Effekte des Rauchens verantwortlich gemacht (69). Als direkter Risikofaktor für ein Rezidiv wurde das Rauchen in der Studie von Kimball et al. zumindest für das männliche Kollektiv identifiziert, wobei sich das Attribut Rauchen hier nur auf Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt rauchten, bezieht (50). Die Studie ähnelt der vorliegenden bezüglich des Anteils an Rauchern, wobei hier, ebenso wie in den Publikationen von Vos et al. und Lin Liu et al., das Rauchen ohne Signifikanz für ein Rezidiv blieb. Die Aussagekraft der letztgenannten Publikation ist allerdings aufgrund einer sehr geringen Fallzahl von insgesamt nur fünf Rauchern eingeschränkt. (35, 41)

Von besonderem Interesse ist die Arbeit von Mohlin et al., da hier zusätzlich zur Kohorte der Raucher und Nicht-Raucher eine Analyse für die Kohorte der Ex-Raucher durchgeführt wurde und sich für ebendiese eine signifikant niedrigere Rezidivrate ergab (46). Hier können weitere Studien anknüpfen, die den zeitlichen Verlauf und Zusammenhang des Rauchens mit der Immunhyperthyreose intensiver beleuchten und klären, wie lange der positive Effekt einer Nikotinkarenz bestehen bleibt. Unabhängig davon ist eine

Nikotinkarenz, speziell mit Blick auf das Risiko einer Augenbeteiligung, stets zu empfehlen (66).

### 4.2.3 Endokrine Orbitopathie

Die alleinige Erhebung, ob eine endokrine Orbitopathie besteht oder nicht, hatte in der statistischen Analyse keine Konsequenz für das Therapieergebnis.

Diesbezüglich besteht eine Übereinstimmung mit Struja et al. und Mohlin et al. Demgegenüber stehen die Studien von Kimball et al., Lin Liu et al. und Vitti et al. Diese belegten einen Zusammenhang zwischen einer Augenbeteiligung und einem Rezidiv der Immunhyperthyreose. In fast allen dieser Studien betrug der Anteil an Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie an der Gesamtkohorte circa ein Drittel, so auch in der vorliegenden Arbeit. Lediglich bei Kimball et al. waren von einer endokrinen Orbitopathie mehr als die Hälfte der Patienten betroffen. (35, 40, 46, 47, 50)

Vos et al. untersuchten neben der endokrinen Orbitopathie das Auftreten eines prätibialen Myxödems bezüglich einer Relevanz für die Rezidivvorhersage. Für keine der beiden extrathyreoidalen Manifestationen ergab sich eine Signifikanz.

(41) Insgesamt lässt sich aus diesen Studien keine klare Tendenz für die endokrine Orbitopathie als Risikofaktor für ein Rezidiv ableiten. Festzuhalten bleibt dennoch, dass beide Erkrankungen auf das gleiche Antigen zurückzuführen sind, die endokrine Orbitopathie aber nicht bei allen Patienten mit Morbus Basedow auftritt, wobei die Literaturdaten zeigen, dass klinisch nur gering ausgeprägte Formen nicht immer diagnostiziert werden (22, 28).

Möglicherweise ist es daher bei der Beurteilung einer endokrinen Orbitopathie in Bezug auf die Rezidivrate notwendig, den Schweregrad der Erkrankung miteinzubeziehen. Dies ist in der Arbeit von Eckstein et al. erfolgt. Die Autoren verglichen die Remissionsrate von Patienten mit milder Ophthalmopathie mit der von schwergradig betroffenen Patienten. Das Ergebnis fiel eindeutig aus. Patienten mit mild ausgeprägter Augenbeteiligung, klassifiziert anhand des Schwere- und Aktivitätsgrades, erreichten fünfmal häufiger eine Remission. (42)

#### 4.2.4 Schilddrüsenvolumen

Unabhängig davon, ob eine Beurteilung der Schilddrüsengröße klinisch mittels Inspektion und Palpation oder eine genaue Bestimmung des Schilddrüsenvolumens mittels Sonographie erfolgte, zeigten zahlreiche Studien analog zu der vorliegenden, dass eine vergrößerte Schilddrüse mit mehr Rezidiven assoziiert ist (33, 35, 40, 41, 45–47).

Die Sonographie ist ein kostengünstiges, nicht-invasives diagnostisches Verfahren mit breiter Verfügbarkeit. Vor diesem Hintergrund und mit Blick auf die Ergebnisse der Datenanalyse, die zeigt, dass Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen über 25 ml bzw. Patientinnen mit einem Schilddrüsenvolumen über 18 ml zum Zeitpunkt der ED oder ein Jahr darauf ein signifikant höheres Rezidivrisiko haben, wird die sonographische Untersuchung der Schilddrüse bei Diagnosestellung und erneut in einem Intervall von zwölf Monaten empfohlen.

#### 4.2.5 Laborchemische Parameter

Der Verlauf der Schilddrüsenhormone in dieser Arbeit spiegelt gut das ungleiche Ansprechen der Patienten in Remissions- und Rezidivgruppe auf die Thyreostatika wider und stellt damit ein Unterscheidungskriterium für den Verlauf der thyreostatischen Therapie dar. Während der Anteil an Patienten mit hyperthyreoten Schilddrüsenhormonwerten zu Beginn in beiden Gruppen ähnlich war, reduzierte sich dieser Anteil während der thyreostatischen Behandlung in der Remissionsgruppe rascher. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte Remission des Morbus Basedow zu erreichen, wenn der Wert des freien T3 sechs bzw. zwölf Monate nach ED noch über dem oberen Grenzwert des Normbereiches lag, betrug in diesem Patientenkollektiv 13,3 % bzw. 7,7 %. Für den Wert des freien T4 fiel die Wahrscheinlichkeit mit 6,5 % nach sechs Monaten und 3,4 % nach zwölf Monaten noch niedriger aus.

Der Blick in die Literatur zeigt, dass bei der Betrachtung von laborchemischen Parametern, wie den Schilddrüsenhormonen, oft nur ein einzelner Wert, zum Beispiel bei Diagnosestellung oder bei Absetzen der Thyreostatika, erfasst wurde, sodass eine Aussage zu den Veränderungen der Laborwerte im Verlauf

der thyreostatischen Therapie, insbesondere in Bezug auf Remission und Rezidiv, nicht möglich war. Signifikanzen für einzelne Schilddrüsenhormonwerte wiesen Ahn et al., Struja et al., Vos et al. und Liu et al. nach (35, 39, 41, 47). In anderen Studien gelang dies nicht (33, 37, 43, 44, 46).

In der hier vorgenommenen Aufarbeitung der Daten liegt eine Stärke dieser Arbeit im Vergleich zu den Werken anderer Autoren, die diesen Einfluss der pathologischen Werte nicht darstellten. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse scheint es erforderlich und möglich die Dauer der thyreostatischen Therapie individuell an das Therapieansprechen, charakterisiert durch die Schilddrüsenhormonlevel, anzupassen. Diese sollten normwertig sein, ehe ein Auslassversuch unternommen wird.

Mit der Normalisierung der Schilddrüsenhormone unter der thyreostatischen Therapie, sollte sich entsprechend des physiologischen Regelkreises der Schilddrüse, der supprimierte TSH-Wert normalisieren. Dies geschah sowohl in der Remissions- als auch in der Rezidivkohorte mit einer gewissen zeitlichen Latenz zur Normalisierung der freien Schilddrüsenhormonlevel. Bei der Betrachtung des Anteils an Patienten mit supprimiertem TSH zu den Erhebungszeitpunkten sechs Monate und zwölf Monate nach ED fiel eine markante Differenz zwischen Remissions- und Rezidivkohorte auf. Der signifikant niedrigere Anteil an Patienten mit supprimiertem TSH sechs bzw. zwölf Monate nach ED in der Remissionsgruppe deutet daraufhin, dass die Zeit bis zur Normalisierung des TSH-Wertes unter der thyreostatischen Therapie als Maßstab für die Wirksamkeit der Behandlung dienen kann. Die verzögerte Erholung des Thyreotropins mag für eine unzureichende Wirksamkeit der Thyreostatika sprechen und ein Rezidiv ist mit höherer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Für das Patientenkollektiv dieser Arbeit errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 82,8 % bzw. 93,9 % ein Rezidiv zu erleiden, wenn der TSH-Wert nach sechs bzw. zwölf Monaten noch supprimiert war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lin Liu et al., Xingjun Liu et al. und Tun et al. (33, 35, 37). Kein signifikanter Unterschied für Remissions- und Rezidivkohorte bezüglich des Thyreotropins fand sich hingegen in den Publikationen von Ahn et al., Choi et al. und Magri et al. (39, 43, 44).



Die Bedeutung des Thyreotropins für die Therapieentscheidung wird von der 2016 veröffentlichten amerikanischen Leitlinie gestützt. So lautet die Empfehlung, dass der TSH-Wert im Normbereich liegen sollte, ehe ein Auslassversuch erfolgt. (32)

Bei der Betrachtung der absoluten Werte der TRAK zum Zeitpunkt der ED ließ sich bereits ein signifikanter Unterschied zwischen Remissions- und Rezidivkohorte feststellen, der sich zu den weiteren Erhebungszeitpunkten wiederholte. Damit scheint ein Parameter für die zuverlässige Vorhersage eines Rezidivs und als Indikator für die notwendige Therapiedauer gefunden.

Schott et al. legten 2003 einen Grenzwert von 10 IU/l für die TRAK circa sechs Monate nach ED und Beginn der thyreostatischen Therapie fest. Oberhalb dieses Wertes bestand nur eine geringe Chance auf Remission des Morbus Basedow durch eine thyreostatische Therapie. Der positive prädiktive Wert betrug 96,4 %. (34) Tun et al. untersuchten die TRAK-Level bei Diagnose und zum Ende der thyreostatischen Therapie und gruppierten die Patienten jeweils entsprechend des Antikörperwertes. Ein TRAK-Wert über 12 IU/l bei ED ging dabei mit einem Risiko von 84 % innerhalb von 4 Jahren ein Rezidiv zu erleiden einher, im Vergleich zu 68 % bei TRAK zwischen 5 und 12 IU/l und 57 % bei TRAK unter 5 IU/l. Für den Wert bei Therapieende wurden die folgenden Gruppen gebildet: TRAK < 0,9 IU/l, TRAK 0,9 - 1,5 IU/L und TRAK > 1,5 IU/l. Es ergaben sich fast identische Rezidivraten von 58 %, 64 % und 82 % in den drei Gruppen. Selbst gering über die Norm erhöhte TRAK-Werte am Ende des Therapieintervalls sind mit einer hohen Rezidivrate assoziiert. Aus diesen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass eine thyreostatische Therapie mindestens bis zur Normalisierung der TRAK (< 1,5 IU/l) erfolgen sollte. Dies wurde durch die vorliegende Untersuchung bestätigt. Alternativ kann bei hohen TRAK-Levels früher die Entscheidung für ein definitives Therapieverfahren getroffen werden, insbesondere bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten. (37) Die Auffassung, dass der TRAK-Wert zum Therapieende von bedeutender Relevanz für die Prognose einer Remission ist, wird auch von Allanic et al. geteilt (70). Für die Bestimmung der TRAK vor dem Absetzen der Thyreostatika bei einem Morbus Basedow spricht auch die amerikanische Hyperthyreose-Leitlinie eine deutliche Empfehlung aus. Weiterhin sollten sich die TRAK

normalisiert haben, ehe die Thyreostatika nach einem Therapieintervall von zwölf bis achtzehn Monaten abgesetzt werden. Bei Persistieren der TRAK ist eine Fortführung der Thyreostatikagabe ein alternativer Therapieversuch. Die TRAK sollten dabei jährlich bestimmt und die Thyreostatika bei negativen TRAK abgesetzt werden. (32) Eine Fortführung der Behandlung mit Thyreostatika sollte gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden. Dabei ist der Blick auf die laborchemischen Werte sowie deren Veränderung seit Therapiebeginn und die daraus ableitbaren Chancen auf eine Remission unter thyreostatischer Therapie wichtig. Zwar zeigte sich, dass eine Remission bei anhaltend pathologisch veränderten Werten unwahrscheinlicher ist, allerdings ist das Therapieansprechen auf die thyreostatischen Medikamente individuell, sodass eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktionswerte und Schilddrüsenantikörper unter Umständen mehr Zeit benötigt. Eine Fortführung der Thyreostatikagabe ist bei anhaltend erhöhten TRAK sinnvoll und sollte dann bis zu deren Abfall erfolgen.

Die beschriebenen signifikanten Unterschiede zwischen Remissions- und Rezidivkohorte, die für die pathognomonischen TRAK ermittelt wurden, ließen sich weder für die anti-TPO-Ak noch die TgAk beobachten. Das Signifikanzniveau ( $p = 0,04$ ) der anti-TPO-Ak zwischen Remissions- und Rezidivkohorte sechs Monate nach ED des Morbus Basedow scheint aufgrund der geringen Gesamtzahl an erhobenen Werten zu diesem Zeitpunkt ( $n = 62$ ) von untergeordneter Relevanz. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit denen der folgenden Publikationen: Ahn et al., Xingjun Liu et al., Masiello et al., Struja et al, Tun et al., Vitti et al. sowie Vos et al. (33, 37, 39–41, 45, 47).

Schott et al. hingegen zeigten, dass die Kombination des anti-TPO-Ak-Wertes mit dem TRAK-Wert von Bedeutung für die Vorhersage eines Rezidivs sein kann. Ein anti-TPO-Ak-Wert über 500 U/ml in Kombination mit einem TRAK-Wert über 6 IU/l ergab einen positiven prädiktiven Wert von 93,7 % für die korrekte Vorhersage eines Rezidivs, während der positive prädiktive Wert bei alleiniger Bestimmung der TRAK 89,4 % betrug. Von dem Vorhersagemodell mit Kombination der Antikörpertiter profitierten knapp 30 % der Patienten. (34)

Die Studie von Choi et al. demonstrierte für eine Kohorte von 38 Patienten, die bei Diagnosestellung positive anti-TPO-Ak aufwiesen, dass der Verlauf der anti-TPO-Ak und TgAk von signifikanter Bedeutung für die Rezidivrate war. Bei Patienten, deren Antikörperwerte im Verlauf der thyreostatischen Therapie anstiegen, kam es in 61,5 % der Fälle zu einem Rezidiv. Hingegen betrug der Anteil an Rezidiven in der Patientengruppe, deren Antikörperwerte im entsprechenden Zeitraum konstant blieben oder abfielen nur 26,2 %. (43) Aufgrund der kleinen Kohorte ist es fraglich, ob die Erkenntnisse als repräsentativ erachtet werden können.

Abschließend ist daher festzuhalten, dass aufgrund der fehlenden Relevanz der anti-TPO-Ak und TgAk für die Vorhersage eines Rezidivs im überwiegenden Teil der Literatur, eine wiederholte Bestimmung dieser im Verlauf der thyreostatischen Therapie, insbesondere vor dem ökonomischen Hintergrund, nicht empfohlen wird. In der bereits zitierten amerikanischen Leitlinie spielen weder die anti-TPO-Ak noch die TgAk in Bezug auf den Morbus Basedow eine Rolle (32).

Die Relevanz des Vitamin D-Spiegels wurde bezüglich eines Rezidivs des Morbus Basedow bisher nur in wenigen Patientenkohorten untersucht. Ahn et al. wiesen in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Wert und einer hohen Rezidivrate nach (39). Hayes et al. stellten in ihrer Publikation von 2015 die These auf, dass Vitamin D der Umweltfaktor mit dem größten Einfluss auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist. Es wird vermutet, dass Vitamin D die negative Selektion von Lymphozyten im Thymus beeinflusst. (71) Dementsprechend könnte Vitamin D einen günstigen Effekt auf die Remission bei Morbus Basedow haben. In der vorliegenden Arbeit gelang der Nachweis zwischen einem niedrigen Vitamin D-Spiegel und einem höheren Risiko für ein Rezidiv nicht. Der Vitamin D-Spiegel unterliegt allerdings saisonalen Schwankungen und ein Vitamin D-Mangel wird unterschiedlich definiert, sodass die Daten und Ergebnisse verschiedener Studien schwierig miteinander zu vergleichen sind (72).

#### 4.2.6 Thyreostatische Therapie

Die europäische Leitlinie empfiehlt bei Morbus Basedow die medikamentöse Therapie mit Thyreostatika für die Dauer von zwölf bis achtzehn Monaten (10). Für diese Therapiespanne wurden die höchsten Remissionsraten erzielt (10). Die mediane Dauer der thyreostatischen Therapie betrug in der vorliegenden Dissertationsschrift bei Patienten in Remission zwölf Monate, bei Patienten mit Rezidiv elf Monate. Dieser geringfügige Unterschied der Mediane erwies sich als signifikant ( $p = 0,02$ ). Die höchste Remissionsrate von 50 % erreichten Patienten mit einer Therapiedauer von zwölf bis achtzehn Monaten im Vergleich zu Patienten mit einer kürzeren oder längeren Therapie (unter zwölf Monate Thyreostatikagabe: 16,8 % der Patienten in Remission, über achtzehn Monate Thyreostatikagabe: 24,1 % der Patienten in Remission). Dieses Ergebnis muss allerdings mit der Einschränkung betrachtet werden, dass lediglich 29 Patienten der Gruppe mit einer Therapiedauer über achtzehn Monaten zugeordnet waren und diese Gruppe nicht als repräsentativ betrachtet werden darf. Dennoch zeigte der Vergleich der TRAK, dass Patienten mit zwölf- bis achtzehnmonatiger thyreostatischer Therapie sechs Monate und zwölf Monate nach Diagnose signifikant niedrigere TRAK-Level hatten als Patienten, die über achtzehn Monate Thyreostatika erhielten. Diese Patienten sprachen besser auf die Thyreostatika an, weshalb in diesen Fällen eine Gabe von zwölf bis achtzehn Monaten ausreichend war.

Ahn et al., Struja et al. und Tun et al. ermittelten jeweils eine etwas längere Dauer der thyreostatischen Therapie in der Rezidivgruppe (37, 39, 47). Der Unterschied zur Remissionsgruppe betrug zwischen einem Monat und knapp vier Monaten. Der Median bzw. der Mittelwert der Therapiedauer betrug bei Patienten mit Rezidiv dabei stets mehr als achtzehn Monate. Ein signifikantes Niveau wurde nicht erreicht. Ähnliche Werte lieferten die Untersuchung von Lin Liu et al. und Masiello et al. mit einer Therapiedauer von circa 19 Monaten in der Remissionsgruppe und über 20 Monaten in der Rezidivgruppe. Hier fiel die Differenz zum Wert der Remissionsgruppe allerdings signifikant aus. (35, 45)

Im Unterschied zu den genannten Publikationen fiel in der vorliegenden Arbeit die mediane Therapiedauer in der Rezidivkohorte geringer aus als in der

Remissionskohorte. Dieser Umstand ist auf Unterschiede in der Methodik zurückzuführen. Patienten, die aufgrund von unzureichendem klinischem Ansprechen und fehlender Normalisierung der Schilddrüsenhormone unter der Thyreostatikagabe auf einen Wechsel des Therapieverfahrens vor dem Ablauf von zwölf Monaten angewiesen waren, wurden in der vorliegenden Arbeit der Rezidivkohorte zugeordnet, während diese Patienten in anderen Studien ausgeschlossen wurden (35, 45, 47).

Die Publikationen von Allannic et al. und Maugendre et al. verglichen eine Therapiedauer von 18 Monaten mit einer kürzeren bzw. längeren Episode bezüglich der Rezidivrate. In der prospektiven Studie von Allannic et al. wurde eine Gruppe von 48 Patienten mit Morbus Basedow über 6 Monate mit Carbimazol behandelt. Die Vergleichsgruppe umfasste 46 Patienten mit Morbus Basedow. Sie erhielten über 18 Monate das Thyreostatikum. Zwei Jahre nach Ende der thyreostatischen Therapie waren 41,7 % der Patienten mit verkürzter Therapie in Remission und 61,8 % aller Patienten in der Vergleichsgruppe. Die höhere Remissionsrate von Patienten mit 18-monatiger thyreostatischer Therapie war signifikant. Die Autoren halten eine Thyreostatikagabe von mindestens 18 Monaten Dauer daher für ratsam. In der ebenfalls prospektiv durchgeführten Studie von Maugendre et al. wurden 72 Patienten über 42 Monate mit Carbimazol behandelt. Die Vergleichsgruppe umfasste 62 Patienten und erhielt das Medikament über 18 Monate. Der Vergleich der Rezidivraten zwei Jahre nach Ende der thyreostatischen Therapie ergab keinen signifikanten Unterschied. Daraus folgerten die Autoren, dass eine Fortführung der Thyreostatikagabe über 18 Monate hinaus nicht zielführend ist, um eine dauerhafte Remission zu erreichen. Allerdings muss erwähnt werden, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihres Alters signifikant unterschieden. Der Median von Patienten, die über 18 Monate thyreostatisch behandelt wurden, lag mit 43,5 Jahren fünf Jahre über dem Median von Patienten mit einer Therapiedauer über 42 Monaten ( $p = 0,03$ ). Wie bereits gezeigt kann das Erkrankungsalter den Therapieverlauf signifikant beeinflussen. Zudem hatten bei Ende der Thyreostatikagabe noch 18 % der Patienten mit 42-monatigem Therapieintervall positive TRAK. In Anbetracht dessen ist die Aussagekraft der Studie von Maugendre et al. begrenzt. (70, 73)

### 4.3 Limitationen

Eine generelle Limitation dieser Arbeit besteht aufgrund des retrospektiven Studiendesigns. Dieses ermöglicht zwar eine lange Beobachtungszeit der Patienten, wodurch eine Rezidivrate abgebildet werden kann, die den realen Gegebenheiten nahe ist. Allerdings müssen dafür bei der Qualität der Daten Abstriche gemacht werden, da unvollständige Datensätze nicht ergänzt und unklare bzw. ungenaue Angaben nicht verifiziert werden können. Bei unserem Patientenkollektiv traf dies besonders auf das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen, die Familienanamnese, das Rauchen und die Level der anti-TPO-Ak sowie TgAk zu.

Durch die Gruppierung der Patienten in Remissions- und Rezidivkohorte reduzierte sich die pro Gruppe ausgewertete Zahl an Patienten weiter. Sowohl für die anti-TPO-Ak als auch die TgAk muss festgehalten werden, dass die Ergebnisse, die diese Arbeit lieferte, nicht als repräsentativ betrachtet werden dürfen. Dies trifft, wie bereits erwähnt, auch auf die männliche Kohorte und Patienten mit einer Therapiedauer über achtzehn Monate zu.

Weiterhin liefern Beobachtungsstudien zwar Hinweise zu Zusammenhängen und können Hypothesen stützen, beweisen können sie diese in der Regel aber nicht (74).

### 4.4 Schlussfolgerung

Von den drei Behandlungsoptionen, die bei einem Morbus Basedow zur Verfügung stehen, geht die thyreostatische Therapie mit einem vergleichsweise hohen Rezidivrisiko und die definitiven Verfahren mit einem Verlust der lebenswichtigen Schilddrüse einher. Demzufolge kommt der Optimierung der thyreostatischen Therapie ein wichtiger Aspekt zu, um gleichzeitig den Morbus Basedow zu heilen und die Schilddrüse zu erhalten. Insbesondere die Dauer der thyreostatischen Therapie spielt dabei eine zentrale Rolle, da diese dem Verlauf der Erkrankung individuell angepasst werden kann. Wie gezeigt werden konnte, hängen ein Erkrankungsalter unter 35 Jahren, eine vergrößerte

Schilddrüse sowie verschiedene laborchemische Parameter, allen voran die TRAK, signifikant mit dem Rezidivrisiko der Immunhyperthyreose zusammen. Der Rat lautet daher, die Empfehlung der amerikanischen Leitlinie zu übernehmen, die im Gegensatz zur europäischen Leitlinie eine thyreostatische Therapie bis zur Normalisierung der TRAK empfiehlt. Zusätzlich sollten vor dem Absetzen der Thyreostatika auch die Schilddrüsenfunktionswerte fT3, fT4 und TSH im Normbereich liegen.

Besonders wichtig für eine erfolgreiche thyreostatische Therapie ist in erster Linie eine ausreichende Compliance des Patienten. Eine 2008 veröffentlichte Studie zeigte für das Medikament Clopidogrel, dass Unwissenheit bzw. Unsicherheit bezüglich der geplanten Behandlungsdauer ein Faktor ist, der Noncompliance bedingen kann (75). Dementsprechend sollte mit dem Patienten offen kommuniziert werden, dass die notwendige Dauer der Thyreostatikagabe nicht bei Diagnose festgelegt werden kann, sondern vom Therapieansprechen abhängig ist, das sich von Patient zu Patient unterscheidet und anhand des Verlaufs der laborchemischen Werte beurteilt werden kann. Weiterhin sollte mit dem Patienten das individuell bestehenden Risikoprofil für ein Rezidiv (Erkrankungsalter < 35 Jahren, Schilddrüsenvolumen > 18 ml bei Frauen bzw. 25 ml bei Männern) evaluiert werden.

Zukünftig sind weitere Zeitreihenanalysen über einen längeren Zeitraum als ein Jahr erforderlich, um die Schilddrüsenfunktionswerte und TRAK-Level auch in den folgenden Therapiejahren zu beobachten, um weitere Faktoren für die Therapiesteuerung ableiten zu können und die Remissionsrate der thyreostatischen Therapie bei Morbus Basedow weiter zu verbessern. Hier ist auch der Blick auf den Krankheitsverlauf bei jüngeren Patienten und Patienten mit vergrößerter Schilddrüse wichtig, denn es stellt sich die Frage, ob eine längere thyreostatische Therapie das erhöhte Rezidivrisiko ausgleichen kann.

## 5. Zusammenfassung

Der Morbus Basedow zählt zu den häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose. Zur Behandlung stehen neben der medikamentösen thyreostatischen Therapie auch ein operatives sowie ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Verfügung. Die beiden zuletzt genannten Behandlungsmöglichkeiten stellen aufgrund ihrer Wirkungsweise ein definitives Verfahren dar, bei dem Schilddrüsengewebe entfernt bzw. zerstört wird. Dadurch ist in der Regel eine dauerhafte Substitution der lebensnotwendigen Schilddrüsenhormone erforderlich. Im Gegensatz dazu bleibt bei der medikamentösen Therapie mit Thyreostatika die gesamte Schilddrüse erhalten und funktionsfähig. Der Nachteil besteht in der hohen Rezidivrate von über 50 % im Vergleich zur definitiven Therapie. Damit mehr Patienten von den Vorteilen der thyreostatischen Therapie profitieren, ist eine Optimierung dieser zur Reduktion der Rezidivrate notwendig.

Ziel dieser Arbeit war es, mittels einer retrospektiven Analyse zu ermitteln, welche anamnestischen, klinischen, sonographischen und laborchemischen Parameter mit einem Rezidiv des Morbus Basedow bei Patienten mit thyreostatischer Therapie in Zusammenhang stehen. Weiterhin erfolgte eine Analyse von sonographischen und laborchemischen Werten im Krankheitsverlauf, um daraus Indikatoren für eine optimale Dauer der thyreostatischen Therapie abzuleiten. Hierzu wurden die Daten von 260 Patienten bezüglich der folgenden Faktoren zwischen Remissions- und Rezidivgruppe verglichen: Erkrankungsalter, Geschlecht, Dauer der Thyreostatikagabe, Vitamin D-Spiegel, Nikotinkonsum, endokrine Orbitopathie, fam. Autoimmunerkrankung, fam. Schilddrüsenerkrankung und Veränderungen im Hormonhaushalt anderer Hormonachsen. Zudem erfolgte eine Zeitreihenanalyse Schilddrüsen-spezifischer Laborwerte (fT3, fT4, TSH, TRAK, anti-TPO-Ak, TgAk) und des sonographisch bestimmten Schilddrüsenvolumens jeweils zu den Zeitpunkten Diagnosestellung sowie sechs und zwölf Monate darauf. Die Rezidivrate im untersuchten Patientenkollektiv betrug 68,8 %.

Für das Erkrankungsalter, die Therapiedauer, das Schilddrüsenvolumen, die Schilddrüsenfunktionsparameter und die TSH-Rezeptor-Antikörper ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Remissions- und Rezidivkohorte



nachweisen. Patienten, die bei Diagnose das 35. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, erlitten signifikant häufiger ein Rezidiv als ältere Patienten. In der Remissionsgruppe war die Therapiedauer mit zwölf Monaten zudem signifikant länger als in der Rezidivgruppe. Patienten, deren Schilddrüse zum Zeitpunkt der Diagnose oder zwölf Monate darauf in der sonographischen Messung über die Norm vergrößert war, erlitten signifikant häufiger ein Rezidiv des Morbus Basedow, ebenso wie Patienten mit anhaltend pathologischen Schilddrüsenfunktionsparametern sechs und zwölf Monate nach Diagnose. Die Werte der TSH-Rezeptor-Antikörper fielen in der Rezidivgruppe zu allen Erhebungszeitpunkten signifikant höher aus als in der Remissionsgruppe. Diese Ergebnisse lassen für die medikamentöse Behandlung des Morbus Basedow den Schluss zu, dass die Dauer der thyreostatischen Therapie dem Krankheitsverlauf, der sich in den Schilddrüsenfunktionswerten und den Leveln der TSH-Rezeptor-Antikörper widerspiegelt, angepasst werden sollte, um deren Erfolgsrate zu steigern. Weiterhin lässt sich folgern, dass bei jüngeren Patienten und Patienten mit vergrößerter Schilddrüse ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht und diese Patienten möglicherweise von einem verlängerten Therapieintervall profitieren.

Während in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung der Immunhyperthyreose eine feste Spanne von zwölf bis achtzehn Monaten für die Gabe der Thyreostatika empfohlen wird, lautet die Empfehlung der amerikanischen Hyperthyreose-Leitlinie die thyreostatische Therapie bis zur Normalisierung der TSH-Rezeptor-Antikörper fortzuführen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, die europäische Leitlinie dahingehend der amerikanischen Leitlinie anzupassen.

## 6. Summary

Graves' disease is one of the most common causes of hyperthyroidism. Treatment options include antithyroid drugs, radioiodine therapy and surgery. Due to their mode of action by destroying or respectively removing nearly the whole thyroid gland the last two options represent definitive treatment methods. Thus, long-term thyroid hormone replacement therapy is usually required. In contrast, treatment with antithyroid drugs preserves the thyroid gland and its functionality. The disadvantage hereby is the high rate of more than 50 % relapses compared to definitive therapeutic approaches. Optimizing therapy with antithyroid drugs presents the possibility to reduce the rate of relapses, potentially allowing more patients to benefit from the advantages of thyrostatic treatment.

The aim of this study was to determine parameters related to relapse of Graves' disease in patients with thyrostatic treatment by retrospective analyses. Moreover, sonographic and laboratory values in the course of the disease were analysed to derive indicators of an optimal duration of thyrostatic treatment. The data sets of 260 patients were compared between the remission and relapse group regarding the following factors: age at diagnosis, gender, duration of antithyroid drug treatment, vitamin D level, smoking, Graves' orbitopathy, family history of autoimmune disease, family history of thyroid disease and changes in the hormonal balance in other hormonal systems of the body. Furthermore, time series analyses of thyroid specific laboratory values and of the thyroid volume measured by ultrasound were conducted at the time of diagnosis, six months later and twelve months later. The relapse rate in the examined patient collective was 68,8 %.

Age at diagnosis, therapy duration, thyroid volume, free triiodothyronine, free thyroxine, thyrotropin, and thyrotropin receptor antibody levels differed statistically significantly between the remission and relapse group. Patients under the age of 35 years at the time of diagnosis suffered a relapse more often than older patients. In the remission group patients were treated significantly longer with antithyroid drugs. Patients who had an enlarged thyroid gland at the time of diagnosis or a year later suffered a relapse more often, as did patients

with persistently increased free triiodothyronine or free thyroxine or decreased thyrotropin six and twelve months after diagnosis. The levels of thyrotropin receptor antibodies were significantly higher in the relapse group than in the remission group at all time points. These results suggest that the duration of therapy with antithyroid drugs in Graves' disease should be adapted to the course of the disease which is reflected in thyroid function values and thyrotropin receptor antibodies to increase its success rate. Furthermore, it can be concluded that younger patients and patients with enlarged thyroid gland are at risk for relapse and may benefit from a prolonged therapy interval.

While the current European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism recommends a fixed treatment period with antithyroid drugs of twelve to eighteen months, the recommendation in the American Thyroid Association guideline for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis is to continue thyrostatic treatment until normalisation of thyrotropin receptor antibody levels. The results of the present study suggest adapting the European guideline to the American guideline.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves' Disease: A Review. *JAMA* 2015; 314(23):2544–54.
2. Brent GA. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(24):2594–605.
3. Weetman AP. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(17):1236–48.
4. McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV, Shah SM. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):669-685.
5. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet* 2016; 388(10047):906–18.
6. Sinha R, Yen PM. Cellular action of thyroid hormone; 2015 [cited 2021 Mar 2]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285568/>.
7. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annual review of physiology* 2000; 62.
8. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The Lancet* 2003; 362(9382):459–68.
9. Herold G. *Innere Medizin* 2020. Köln: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2020:759-65.
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7(4):167–86.
11. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8):1100–9.
12. Wejaphikul K, Groeneweg S, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Insight Into Molecular Determinants of T3 vs T4 Recognition From Mutations in Thyroid Hormone Receptor  $\alpha$  and  $\beta$ . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 104(8):3491–500.

13. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Education; 2015:2224-47.
14. Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:474.
15. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94(2):355–82.
16. Silva JE, Bianco SDC. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* 2018; 18(2):157–65.
17. Dong YH, Fu D2. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(23):3611–8.
18. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(2):930–4.
19. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism* 2016; 31(2):213–22.
20. Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Medica Indonesiana* 2019; 51(4):364–71.
21. Heufelder AE, Schworm HD, Hofbauer LC. Die endokrine Orbitopathie. *Dtsch Arztebl* 1996; 93(46):46.
22. Bahn RS. Current insights into the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):773–8.
23. Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ, et al. Bedeutung der TSH-Rezeptor-Antikörper für die Diagnose des Morbus Basedow sowie die Prognoseabschätzung der Schilddrüsenüberfunktion und der endokrinen Orbitopathie. Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der DGE. *Medizinische Klinik* 2009; 104(5):343–8.

24. Smith TJ, Janssen JAMJL. Building the case for insulin-like growth factor receptor-I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 7:167.
25. Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):727–34.
26. Neumann S, Place RF, Krieger CC, Gershengorn MC. Future prospects for the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):789–96.
27. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(8):726–38.
28. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12(10):855–60.
29. Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy. *Drugs* 2019; 79(2):109–24.
30. Subekti I, Pramono LA. Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Med Indones* 2018; 50(2):177–82.
31. Allelein S, Schott M. Update Morbus Basedow. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2019; 144(3):152–5.
32. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10):1343–421.
33. Liu X, Shi B, Li H. Valuable predictive features of relapse of Graves' disease after antithyroid drug treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(6):679–83.
34. Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, Nguyen T-B-T, Morgenthaler NG, Scherbaum WA. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Hormone and metabolic research* 2007; 39(1):56–61.
35. Liu L, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med* 2016; 11(4):1453–8.

36. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiya I, Ichikawa K, Hashizume K. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1994; 42(5):513–6.
37. Tun NNZ, Beckett G, Zammitt NN, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin receptor antibody levels at diagnosis and after thionamide course predict Graves' disease relapse. *Thyroid* 2016; 26(8):1004–9.
38. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(3):1038–42.
39. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(31).
40. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7(3):369–75.
41. Vos XG, Enderit E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101(4):1381–9.
42. Eckstein AK, Lax H, Losch C, et al. Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol* 2007; 67(4):607–12.
43. Choi YM, Kwak MK, Hong SM, Hong EG. Changes in thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies might be associated with Graves' disease relapse after antithyroid drug therapy. *Endocrinology and Metabolism* 2019; 34(3):268–74.
44. Magri F, Zerbini F, Gaiti M, et al. Gender influences the clinical presentation and long-term outcome of Graves disease. *Endocrine Practice* 2016; 22(11):1336–42.

45. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(12):1425–32.
46. Mohlin E, Filipsson Nystrom H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(3):419–27.
47. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(4):413–9.
48. Zuhur SS, Yildiz I, Altuntas Y, et al. The effect of gender on response to antithyroid drugs and risk of relapse after discontinuation of the antithyroid drugs in patients with Graves' hyperthyroidism: a multicentre study. *Endokrynol Pol* 2020; 71(3):207–12.
49. Hershman JM, Givens JR, Cassidy C. E., Astwood EB. Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1966; 26(8):803–7.
50. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest* 2002; 25(2):152–7.
51. Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27(10):1223–31.
52. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(4):421–33.
53. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(1):186–93.
54. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine* 2019; 66(1):18–26.



55. Gerstein HC. Risks Associated with Treating Hypothyroidism: Potential hazards of L-thyroxine therapy. *Canadian Family Physician* 1992; 38:1467.
56. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(9):3671–7.
57. Vanderpump MPJ, Michael W, Tunbridge G. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. *Autoimmune endocrinopathies* 1999:141–62.
58. Daukšienė D, Daukša A, Mickuvienė N. Independent Pretreatment Predictors of Graves' Disease Outcome. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49(10):427–34.
59. Rotondi M, Cappelli C, Pirali B, et al. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(10):3985–8.
60. Croce L, Di Dalmazi G, Orsolini F, et al. Graves' Disease and the Post-partum Period: An Intriguing Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:853.
61. Rotondi M, Capelli V, Coperchini F, Pinto S, Croce L, Tonacchera M et al. Post-partum and non-post-partum relapsing Graves' hyperthyroidism display different response to anti-thyroid drugs. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(6):589–94.
62. Strieder TGA, Prummel MF, Tijssen JGP, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59(3):396–401.
63. Carlé A, Knudsen N, Jørgensen T, et al. Previous Live Births and Induced Abortions May Precede Later Development of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2019; 8(2):70–8.
64. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(1):69–75.

65. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders-a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(2):153–61.
66. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269(4):479–82.
67. Bundesgesundheitsministerium. Rauchen; 2021 [cited 2021 Mar 4]. Available from: URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>.
68. Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165(14):1606–11.
69. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature Reviews Immunology* 2002; 2(5):372–7.
70. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990; 70(3):675–9.
71. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, Barta LE, Praska CE, Nashold FE. Vitamin D Actions on CD4+ T Cells in Autoimmune Disease. *Front Immunol* 2015; 6:100.
72. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev* 2015; 14(5):363–9.
73. Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease - prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol* 1999; 50(1):127–32.
74. Sessler DI, Imrey PB. Clinical research methodology 2: observational clinical research. *Anesthesia & Analgesia* 2015; 121(4):1043–51.
75. Decker C, Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA. Clopidogrel-taking behavior by drug-eluting stent patients: discontinuers versus continuers. *Patient Prefer Adherence* 2008; 2:167–75.

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank all denjenigen Personen entgegenbringen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Badenhoop, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und dessen stete inhaltliche und fachliche Beratung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Gesine Meyer für die hervorragende Betreuung und fortwährende Hilfsbereitschaft bei jeglichen Problemen in der Durchführung des Dissertationsprojektes. Außerdem danke ich Frau Dr. phil. nat. Marissa Penna-Martinez für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Eva Herrmann und den Mitarbeitenden des Instituts für Biostatistik und Mathematische Modellierung für die Unterstützung bei der Datenauswertung.

Besonders erwähnen möchte ich Martin Gleser, Michael Gleser und Jasmin Dalgicdir, die mir während der gesamten Zeit des Promotionsverfahrens in besonderem Maße zur Seite standen und meine emotionale Stütze waren.

Zuletzt danke ich meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die zu jeder Zeit für mich da waren und die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name

Anschrift

Telefonnummer

E-Mail

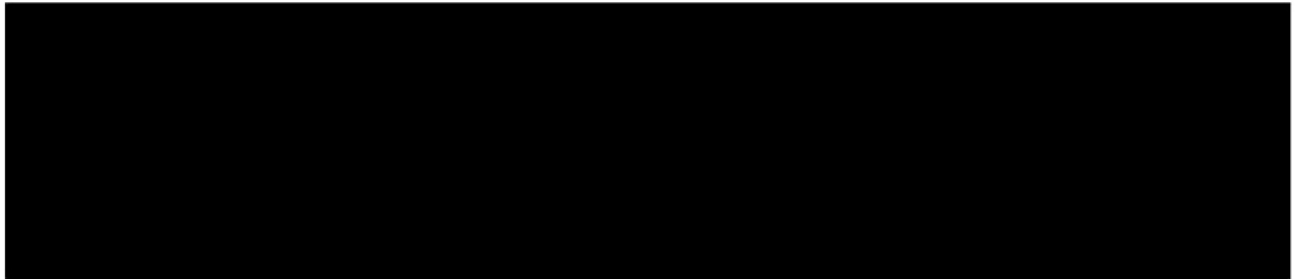
Geburtsdatum, -ort

Familienstand

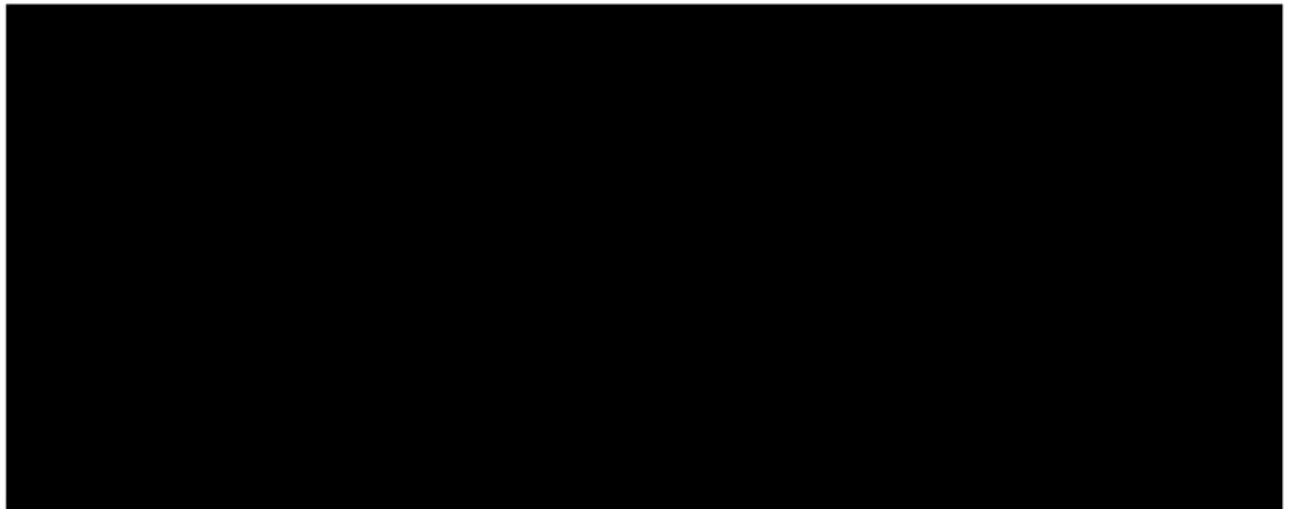
Staatsangehörigkeit



### Schule und Studium



### Weiterbildung



### Ehrenamtliches Engagement



Frankfurt am Main, 02.03.2022

## 10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Retrospektive Betrachtung der thyreostatischen Therapie bei Patienten mit  
Morbus Basedow – Identifikation von Risikofaktoren für ein Rezidiv und  
Empfehlung für die Dauer der thyreostatischen Therapie anhand des zeitlichen  
Verlaufs der TRAK

im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik 1, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Privatdozentin Dr. med. G. Meyer mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. K. Badenhoop ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Langenstein C, Schork D, Badenhoop K, Herrmann E. Relapse prediction in Graves´ disease: Towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers. Rev Endocr Metab Disord. 2016; 17: 571–581.

Frankfurt am Main, 02.03.2022

(Ort, Datum)

(Unterschrift)