

Neue Entscheidungshilfe bei der Behandlung des Morbus Basedow

Dr. med. Seline Zurfluh, Dr. med. Tristan Struja, Dr. med. Joel Capraro, Prof. Dr. med. Beat Mueller, Prof. Dr. med. Philipp Schuetz

Endokrinologie/Diabetes/klinische Ernährung, Medizinische Universitätsklinik der Universität Basel, Kantonsspital Aarau



Trotz generell grosser Fortschritte bei anderen Autoimmunerkrankungen hat sich die Therapie des Morbus Basedow in den letzten Jahren wenig verändert. Die Erstlinientherapie beruht weiterhin auf der medikamentösen thyreostatischen Therapie, obwohl die Rezidivrate nach Absetzen hoch ist. Ein neuer «personalisierter» Ansatz nutzt die initiale Abschätzung des Rezidivrisikos. Die zusätzliche Gabe von immunmodulierenden Therapeutika soll zudem das Rezidivrisiko vermindern können.

Einführung

Die autoimmun-vermittelte Hyperthyreose mit dem englischen Eigennamen «Graves' disease» (benannt nach dem irischen Erstbeschreiber Robert James Graves, 1835) und dem deutschen Eigennamen Morbus (M.) Basedow (benannt nach dem Deutschen Karl Adolph von Basedow, der 1840 fast zeitgleich dieses Krankheitsbild beschrieben hat) ist in Regionen mit ausreichender Jodzufuhr mit einer Prävalenz von ca. 0,5% die häufigste Ursache für eine primäre Hyperthyreose [1]. Am häufigsten betroffen sind junge Frauen (F:M = 4:1). Klinisch stehen Symptome und Zeichen des gesteigerten

Grundumsatzes (Heiss hunger, Gewichtsverlust, Nervosität, Müdigkeit, Wärmeintoleranz), Palpitationen, die endokrine Orbitopathie (EOP) und die Struma im Vordergrund (Übersicht über Symptome und Zeichen siehe Tab. 1).

Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegt der Erkrankung eine autoimmune Genese zugrunde. Stimulierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die bei 90% der Patienten nachweisbar sind, führen zur erhöhten Produktion und Sekretion von peripheren Schilddrüsen-

Tabelle 1: Symptome und Zeichen der Hyperthyreose (siehe auch Zulewski-Score [8]).

	Symptome	Zeichen
ZNS/Psyche	Müdigkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, Gereiztheit	Hyperaktivität, Psychose
Haare	Haarausfall	Ausdünnung, Haarausfall
Augen (endokrine Orbitopathie)	Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Doppelbilder, Visusstörungen	Starrer Blick, Retraktion des Augenlids, periorbitales Ödem, konjunktivale Injektion
Schilddrüse	Schmerzlose Schwellung, Dysphagie	Struma
Muskeln	Kraftlosigkeit	Muskelverlust
Haut	Wärmeintoleranz, verstärktes Schwitzen	Warme, feuchte Haut, verstärktes Schwitzen
Kardiovaskulär	Palpitationen, Kurzatmigkeit	Tachykardie, atriale Arrhythmien, systolische Hypertonie, Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction
Gastrointestinal	Heiss hunger, Durchfälle	Gewichtsverlust
PNS	Hyperaktivität, Tremor	Hyperreflexie, feinschlägiger Tremor
Reproduktion	Reduzierte Libido, Zyklusunregelmässigkeiten	Oligomenorrhoe, Infertilität

Abkürzungen: ZNS = zentrales Nervensystem; PNS = peripheres Nervensystem.



Seline Zurfluh

hormonen. Somit erübrigt sich in den allermeisten Fällen auch eine Szintigrafie zur Diagnosestellung. Mitunter typisch für den M. Basedow sind stark erhöhte T3-Werte bei mässig erhöhten T4-Werten [2]. Dies kommt einerseits durch die erhöhte T3-Sekretion direkt aus der Schilddrüse, andererseits durch die in der Peripherie gesteigerte Konversion von T4 zu T3 zustande [3]. Interessanterweise können die TRAK auch inhibierende oder neutrale Eigenschaften aufweisen, was das Auftreten von EOP bei Patienten ohne Hyperthyreose erklärt, da die TRAK bei der EOP pathophysiologisch eine entscheidende Rolle spielen. Das häufige gemeinsame Auftreten mit anderen autoimmunen Erkrankungen lässt einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund annehmen. Etwa die Hälfte der erkrankten Patienten hat eine positive Familienanamnese und Zwillingsstudien zeigten, dass ca. 80% durch genetische Prädisposition und ca. 20% durch Umweltfaktoren zur Krankheit beigetragen wird [4, 5]. Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* könnten möglicherweise bei der Pathogenese des M. Basedow durch eine molekulare Mimikry des TSH-Rezeptors eine Rolle spielen [6]. Auch Rauchen ist ein bekannter Faktor, mit deutlich erhöhtem Risiko für M. Basedow und vor allem auch einem schwereren Verlauf mit mehr Rezidiven und EOP [7]. Zudem wurden belastende Lebensereignisse (Todesfälle in Verwandtschaft, Burn-out) als Risikofaktor debattiert. Weitere Umweltfaktoren müssen noch identifiziert werden.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des M. Basedow umfasst alle Formen der Hyperthyreosen. Eine fundierte Medikamentenanamnese ist dabei wichtig, um beispielsweise Jod-induzierte Hyperthyreosen durch Amiodaron zu erkennen. Bei Patienten mit Schmerzen im Halsbereich und erhöhter Blutsenkung sowie bei zeitlichem Auftreten nach einer Infektion der Atemwege ist es wichtig, eine Thyreoiditis auszuschliessen, weil bei der Destruktionsthyreoiditis der entzündungshemmende Therapieansatz (nichtsteroidale Antirheumatika oder Steroide) zu wählen ist und Thyreostatika keinen Erfolg bringen.

Medikamentöse thyreostatische Therapie

Als initiale Therapie wird üblicherweise eine medikamentöse thyreostatische Therapie für 12–18 Monate gewählt [1]. Wobei je nach Schwere der Hyperthyreose und des Patientengewichts Startdosen zwischen 20 und 40 mg Carbimazol gewählt werden können. Die Dosierung sollte in den ersten drei Monaten vier-

wöchentlich und danach sicherlich alle 8–12 Wochen überprüft und wenn möglich reduziert werden. Bis sich das TSH normalisiert hat, richtet sich die Thyreostatikadosis nach dem fT4, wobei erfahrungsgemäss tief normale fT4-Werte angestrebt werden müssen, um das TSH in die Norm anzuheben. Sobald sich das TSH normalisiert hat, kann dieses zur Therapiesteuerung mit verwendet werden. Bei trotz tief normalem fT4 persistierend supprimiertem TSH lohnt es sich, die fT3-Werte zu bestimmen, um einen T3-dominanten M. Basedow zu entlarven. Dann hilft es allenfalls, auf Propylthiouracil umzustellen, das die periphere Konversion von T4 zu T3 hemmen kann, alternativ sollte eine definitive Therapie evaluiert werden. Nach Stopp der thyreostatischen Therapie erleiden 40–60% der Patienten einen Rückfall der Hyperthyreose [9], wobei längere oder höher dosierte Schemata mit T4-Substitution (sog. «Block and Replace») keine Reduktion der Rezidivrate bewirken. Bei diesen Patienten ist eine definitive Therapie im Sinne einer Radiojod- oder operativen Therapie sinnvoll. Aufgrund der hohen Rezidivrate stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko direkt eine definitive Therapie als primäre Therapie gewählt werden soll. In Tabelle 2 ist eine Übersicht der Therapiemöglichkeiten zusammengestellt.

Schwangerschaft

Eine besonders heikle Situation stellt eine Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft dar, weshalb hier eine Betreuung durch Spezialisten, sowohl auf endokrinologischer als auch auf gynäkologischer Ebene, sinnvoll ist. Propylthiouracil ist insbesondere im ersten Trimester das Thyreostatikum der Wahl, da das Risiko von teratogenen Effekten wahrscheinlich geringer ist als unter Carbimazol. Betablocker können begleitend eingesetzt werden. Bei medikamentös nicht kontrollierbarer Hyperthyreose oder Unverträglichkeit ist die Thyreoidektomie die Ultima Ratio. Die Radiojodtherapie ist bei Schwangeren kontraindiziert. Wichtig zu wissen ist auch, dass die Autoantikörper (TRAK) plazentagängig sind und somit beim Fetus eine Hyperthyreose auslösen können. Dies kann auch bei Patientinnen mit persistent erhöhten Autoantikörpern vorkommen, die nach einer ablativen Behandlung unter eine Substitutionsdosis (mit normalen Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Labor) stehen.

Abschätzen des Rezidivrisikos

In der Literatur sind verschiedene Risikofaktoren für einen Rückfall nach Absetzen der thyreostatischen

Tabelle 2: Übersicht Therapiemöglichkeiten Morbus Basedow.

	Indikationen	Vorteile	Nachteile	Kontraindikationen
Thyreostatische Medikamente (z.B. Carbimazol, Propylthiouracil)	– Erstdiagnose M. Basedow – Kinder, Schwangere (Betreuung durch Spezialisten empfohlen) – Vorbereitung vor RJT oder Operation	– Nichtinvasiv – Ambulant – Tiefe initiale Kosten – Geringes Risiko für permanente Hypothyreose – Möglicher zusätzlicher immunsuppressiver Effekt – Konversionshemmung (T4 zu T3) bei PTU	– Tiefe Heilungsrate (50%) – Agranulozytose als schwere Nebenwirkung – Mögliches Leberversagen (PTU) – Häufige Nachkontrollen – Compliance-abhängig	– Bekannte Unverträglichkeit
Radiojodtherapie	– Erstdiagnose M. Basedow – Zweitlinientherapie bei Rezidiv nach Stopp medikamentöser Therapie	– Effektive Heilung – Umgehen der chirurgischen Risiken, keine Narbe – Reduktion Grösse der Struma	– Erreichen der Euthyreose erst über 6–12 Wochen – Häufig Hypothyreose mit lebenslangem Substitutionsbedarf – Erhöhtes Risiko für Karies	– Schwangerschaft (bzw. in den nächsten 12 Monaten geplant) oder Stillen – Orbitopathie (relative Kontraindikation) – Grosse Struma
Thyreoidektomie	– Grosse Struma – Schwangerschaft (bei Unverträglichkeit Thyreostatika) – Schwere Orbitopathie – Schwere Nebenwirkungen der Thyreostatika – Gleichzeitige Malignität	– Schnelle Kontrolle der Hyperthyreose – Rezidive sehr selten nach totaler Thyreoidektomie – Histologische Aufarbeitung der Schilddrüse möglich (Ausschluss Malignom)	– Invasiv – Teuer – Permanente Hypothyreose – Passagere und persistierende Komplikationen (Nervus-Recurrens-Parese, Hypoparathyreoidismus)	
Betablockertherapie (unselektive)	– Symptomatische Patienten	– Symptomkontrolle – Zusätzliche Konversionshemmung (T4 zu T3)	– Keine prognostische Relevanz für den Verlauf und Rezidivrisiko	Höhergradige AV-Blockierungen
Selenase	– Endokrine Orbitopathie mit akuter Entzündung	– Billige und recht effektive Therapie	– 2× tägliche Einnahme	Keine

Abkürzungen: PTU = Propylthiouracil; RJT = Radiojod-Therapie; AV = atrioventikulär.

Therapie beschrieben [1]. Eine vor Kurzem publizierte Metaanalyse, die 54 Studien mit insgesamt 7595 Patienten eingeschlossen hat, fand Rauchen, Strumagrösse, Vorliegen einer EOP, hohe fT4-, T3- und TRAK-Werte assoziiert mit einem erhöhten Rückfallrisiko. Alter und männliches Geschlecht waren entgegen älteren Studien nicht mit signifikant erhöhtem Rezidivrisiko verbunden [10].

Zur Abschätzung des Rückfallrisikos nach Stopp der medikamentösen thyreostatischen Therapie entwickelte eine holländische Studiengruppe 2016 den «Graves' Recurrent Events After Therapy»- (GREAT) beziehungsweise den erweiterten GREAT+-Score. Der Score berücksichtigt Alter (<40 Jahren), fT4-Spiegel (>40 pmol/l), TRAK-Titer und Struma-Grad vor Therapiebeginn. Beim GREAT+-Score werden die genannten Parameter noch durch zwei genetische Merkmale (HLA-Polymorphismen, PPTN22-Mutation) ergänzt (Tab. 3). Mithilfe des Scores können die Patienten in drei Risikoklassen eingeteilt werden. Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Validierung dieses Scores an vier Schweizer Zentren fand in einer Population mit einer Rückfall-

rate von insgesamt 50% eine Zuverlässigkeit des GREAT-Scores: Das Rezidivrisiko stieg von 33,8% bei Patienten der GREAT-Klasse I, auf 59,4% in der Klasse II und 73,6% in der Klasse III [11] (Abb. 1). Bei Patienten der GREAT-Klasse III ist es somit sinnvoll, bereits initial eine definitive Therapie zu diskutieren. Eine zusätzliche genetische Untersuchung zur Risikoabschätzung erscheint nur bei der GREAT-Klasse II sinnvoll [12]. Dieser Score erlaubt somit eine individuelle Risikoabschätzung und Beratung von Patienten bezüglich Erstlinientherapie.

Immunmodulierende Therapie

Seit den 1920er Jahren ist die medikamentöse thyreostatische Therapie ein Hauptpfeiler der Therapie des M. Basedow. Obwohl eine autoimmune Genese in der Pathophysiologie des M. Basedow bereits seit 1956 bekannt ist und Therapien von anderen Autoimmunerkrankungen schon in den 1960er Jahren mit der Einführung von Glukokortikoiden starke Fortschritte machten, ist in der immunmodulierenden Therapie

Tabelle 3: GREAT und GREAT+-Score (adaptiert nach [12]).

Marker	GREAT	GREAT+
Alter [Jahre]		
≥40	0	0
<40	+1	+1
Serum fT4 [pmol/l]		
<40	0	0
≥40	+1	+1
Serum TRAK [IU/l]		
<6	0	0
6–19,9	+1	+1
≥20	+2	+2
Struma-Grad		
0–I	0	0
II–III	+2	+2
HLA-Polymorphismen		
0		0
1–2		+2
3(LD)		+3
PTPN22		
Wildtyp		0
C/T		+1
Maximale Punktzahl	6	10
Risikoklasse gemäss totaler Punktzahl	0–1 → Klasse I 2–3 → Klasse II 4–6 → Klasse III	0–1 → Klasse I+ 3–4 → Klasse II+ 5–6 → Klasse III+ 7–10 → Klasse IV+

des M. Basedow lange wenig passiert. Den Thyreostatika selbst wird aufgrund In-vitro-Daten ein gewisser immunsuppressiver Effekt zugeschrieben. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des M. Basedow sind immunsuppressive Therapien nicht enthalten. Dies gründet hauptsächlich auf fehlenden Daten aus prospektiv angelegten Studien. Ein 2016 durchgeführter systematischer Review mit gepoolten Daten zeigte aber eine deutlich Risikoreduktion für einen Rückfall («risk ratio» 0,55, 95% CI 0,41–0,75) für Patienten, die zusätzlich eine immunsuppressive Therapie erhalten haben [13]. In den untersuchten Studien wurden hauptsächlich Kortikosteroide als immunsuppressive Therapie verwendet, in zwei Studien Rituximab, in einer Studie Azathioprin und in einer Studie eine Kombination aus Dexamethason, Cyclophosphamid und Octreotid. Diese Daten zeigen, dass durch eine begleitende immunsupprimierende Therapie zur Standardtherapie die Rezidivrate möglicherweise gesenkt werden könnte. Jedoch sind die Studien klein, heterogen (bezüglich Therapieschemata, Patientenkollektive) und unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. Diese dürften wohl mitentscheidend sein, ob entsprechende Schemata in Leitlinien übernommen werden (z.B. Osteoporose bei Hyperthyreose und Steroiden). Somit sind grössere, prospektive Studien notwendig, um dies abschliessend zu beurteilen.

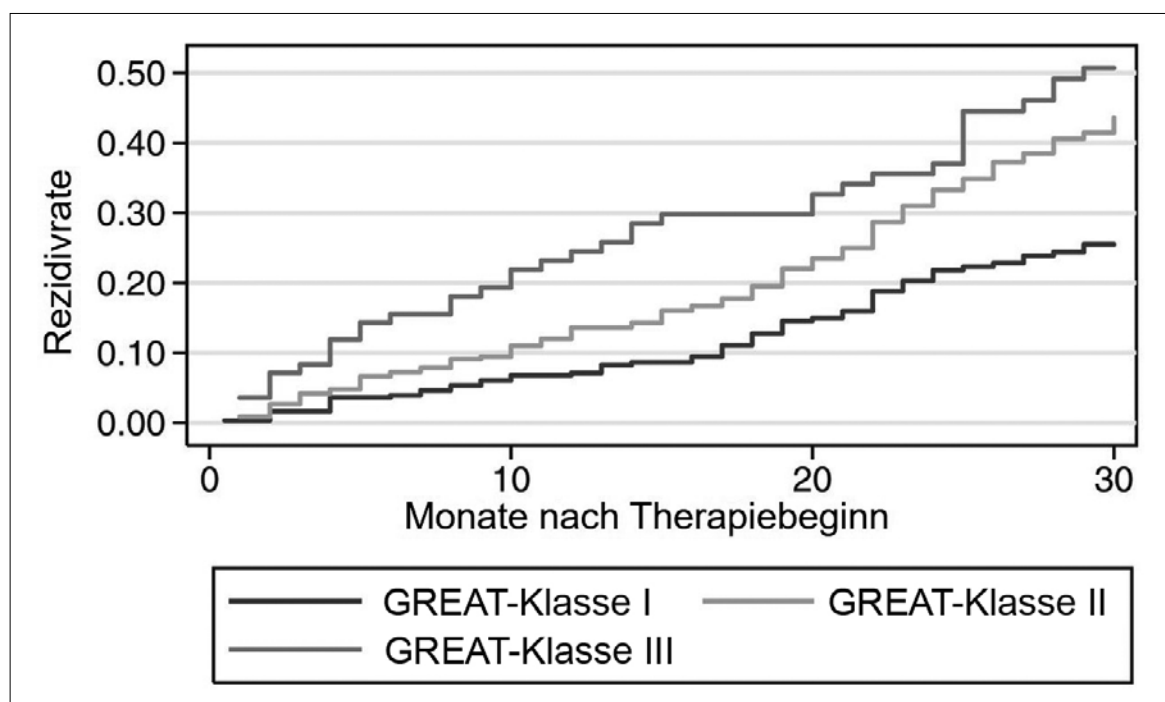


Abbildung 1: Rezidivrate über die Zeit, nach GREAT-Klassen in einer Schweizerischen Kohorte (adaptiert aus [11]: Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. Eur J Endocrinol. 2017;176(4):413–9. Mit freundlicher Genehmigung von Bioscientifica Ltd.).

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Philipp Schuetz, MPH
Endokrinologie/Diabetes/
klinische Ernährung
Medizinische Universitäts-
klinik der Universität Basel
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
Philipp.Schuetz[at]unibas.ch

Zusammenfassung, Ausblick

Die Therapie des M. Basedow mit ihren drei Hauptpfeilern (medikamentöse Therapie, Radiojodtherapie, Thyreoidektomie) hat sich in den letzten 60 Jahren kaum

verändert. Der Therapieansatz beruht aktuell entweder auf der Hemmung der Schilddrüsenfunktion oder der definitiven Sanierung der Schilddrüse. Der GREAT-Score kann im klinischen Setting helfen, das Rezidivrisiko vor Therapiebeginn abzuschätzen und allenfalls gewissen Patienten direkt eine definitive Therapie als Erstlinientherapie zu empfehlen. Die Therapie sollte immer im Gespräch mit dem Patienten nach Abwägen von Vor- und Nachteilen gewählt werden.

Weitere Forschung bezüglich genetischer Prädisposition erscheint sinnvoll, da eine genetische Komponente beobachtet werden konnte. Auch betreffend die autoimmune Genese sind in naher Zukunft neue, effiziente Therapieansätze zu erwarten. Grosse, randomisierte Studien mit immunmodulierenden Therapien sind notwendig, um zu beurteilen, ob dadurch die Remissionsrate für Patienten mit M. Basedow erhöht werden kann, ohne erhöhte Komplikationsrate durch die additive Therapie.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03425>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Erstdiagnose eines Morbus (M.) Basedow ist die medikamentöse thyreostatische Therapie für 12–18 Monate in Europa weiterhin die meistgewählte Therapie, obwohl aufgrund der Datenlage eine primäre Radiojodtherapie (RJT) oder Thyreoidektomie ebenfalls valable Alternativen wären.
- Nach Absetzen der thyreostatischen Therapie erleiden 40–60% ein Hyperthyreoserezidiv und eine definitive Therapie (RJT oder operative Therapie) ist dann meist sinnvoll.
- Der GREAT-Score eignet sich bei Erstdiagnose eines M. Basedow zur Abschätzung des Rezidivrisikos nach Beendigung der thyreostatischen Therapie und hilft somit, individuelle Therapieentscheide zu fällen bezüglich Erstlinientherapie.
- Bei Patienten der GREAT-Klasse III kann bereits initial eine definitive Therapie diskutiert werden.
- Kleinere Studien suggerieren, dass eine zusätzliche Gabe von immunmodulierenden Therapeutika das Rezidivrisiko vermindern kann. Es fehlen dazu zum jetzigen Zeitpunkt aber grosse Bestätigungsstudien.