

Von der Diagnose zur Therapie

Morbus Basedow – Fallvignette

In Ihrer Sprechstunde stellt sich eine 36-jährige Patientin vor. Sie berichtet, seit mehreren Monaten unter Zittern zu leiden. Angefangen habe es an den Händen und sei dann auf die Beine übergegangen. Zuletzt habe sie den Eindruck, dass der ganze Körper zittere. Auch könne sie schlechter schlafen, sie fühle sich innerlich wie aufgedreht. Bezüglich ihres Stuhlgangs berichtet sie, dass dieser vermehrt breiig sei und sie 2–3 x pro Tag auf die Toilette müsse. Ferner habe sie in den letzten 3 Monaten 3 kg an Gewicht verloren.

Mit solchen oder ähnlichen Beschwerden stellen sich täglich Patienten in den Schweizer Hausarztpraxen vor und der Verdacht auf eine Hyperthyreose ist schnell gestellt. Doch welche weiteren anamnestischen Fragen, welche Labor- und Bilddiagnostik können in der Behandlung weiterhelfen? Als Differentialdiagnosen sind ein Morbus Basedow, eine initiale Hyperthyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis, eine Postpartumthyreoiditis, eine Schwangerschaftshyperthyreose, eine Thyreoiditis de Quervain, eine Hyperthyreose in Folge einer Autonomisierung in der Schilddrüse (unifokal vs. multifokal), eine medikamentös induzierte Hyperthyreose (Amiodaron, L-Thyroxin) oder eine Kontrastmittel-/Jod-induzierte Hyperthyreose möglich (1). Die Klärung der zu Grunde liegenden Pathogenese ist für die initiale Therapie entscheidend, da eine Therapie mit Thyreostatika nicht in jedem Falle Sinn macht. Thyreostatika hemmen die Produktion von Schilddrüsenhormonen, in dem sie die Bindung von Jod an das Enzym Thyreoperoxidase unterbinden und so die Bildung der aktiven Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin reduzieren. Der Einsatz dieser Medikamentengruppe (Vertreter in der Schweiz: Néo-Mercazole® und Propycil®) macht also nur Sinn, wenn die Überfunktion aus einer gesteigerten Produktion heraus resultiert, wie z. B. bei Morbus Basedow oder dem autonomen Adenom. Eine andere Pathogenese liegt bei der initialen Hyperthyreose bei Hashimoto oder Thyreoiditis de Quervain vor. Da die Schilddrüse selbst nicht nur Schilddrüsenhormone synthetisiert und freisetzt, sondern auch speichert, kann naturgemäss auch eine Leerung bzw. Destruktion dieser Speicher, z. B. durch ein Trauma oder einen entzündlichen Prozess, zu einer Überfunktion führen (2). Eine Therapie mit Thyreostatika ist in diesem

Falle dann nutzlos und ggf. nur mit Nebenwirkungen verbunden. Tabelle 1 zeigt eine Unterteilung in Hyperthyreoseformen, die sich durch eine gesteigerte Produktion oder eine gesteigerte Freisetzung kennzeichnen.

Eine gewisse Sonderform dabei stellt die Gestationshyperthyreose dar. Im ersten Trimenon ist ein Abfallen der TSH-Werte im Normbereich bei noch normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten als physiologische Reaktion auf das Schwangerschaftshormon β HCG zu beobachten (4). In einigen Fällen, v.a. bei sehr hohen β HCG-Werten, kann eine transiente Hyperthyreose auftreten, die mit einer verringerten Schwangerschaftsdauer einhergeht, aber scheinbar nicht zu einem vermehrten Risiko für Frühgeburtlichkeit, Totgeburt, Präeklampsie oder anderen Geburtskomplikationen führt (5). Oftmals ist sie mit einer Hyperemesis gravidarum vergesellschaftet (6). Diese Form der Hyperthyreose ist zwar auf eine gesteigerte Produktion zurückzuführen, sollte aber nur in den seltensten Fällen mit Thyreostatika behandelt werden. Die Produktion wird bei dieser Form durch das bis zum Ende des ersten Trimenons ansteigende β HCG angetrieben, welches an den TSH-Rezeptor bindet und so die Schilddrüse stimuliert.

Wie kann nun aber die Pathogenese näher eingegrenzt werden? Hierbei helfen Anamnese, Labor und Sonographie. Eine Szintigraphie ist zur weiteren Differenzierung nur selten notwendig (7).

Anamnese

Die folgenden Punkte sollten neben den vorliegenden typischen Symptomen bei der Abklärung einer Hyperthyreose im Gespräch abgefragt werden, da sie eine initiale Verdachtsdiagnose erleichtern, die im Weiteren allerdings noch bestätigt werden sollte:

Augenbeschwerden, wie z. B. Fremdkörpergefühl, Doppelbilder, Schmerzen bei Augenbewegungen, können Hinweise auf eine begleitende endokrine Orbitopathie im Rahmen eines Morbus Basedows ergeben (Tab.2). Stattgehabte Schilddrüsenerkrankungen in der Vergangenheit oder eine positive Familienanamnese für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen können für eine autoimmune Genese und, bei Vorliegen von Augenproblemen, am ehesten für einen Morbus Basedow sprechen. Wichtig hierbei ist auch das



Dr. med. Lenka Radoš

Olten



Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky

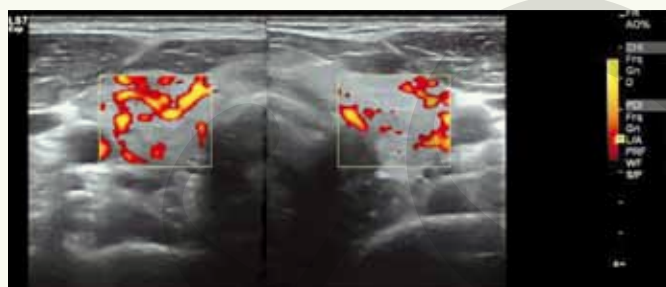
Olten

TAB. 1 Unterscheidung der Hyperthyreose in Zerfalls- oder Produktionshyperthyreosen (3).	
Zerfallshyperthyreose	Produktionshyperthyreose
Hashimoto-Thyreoiditis	Morbus Basedow
Thyreoiditis de Quervain	Uni- oder multifokale Autonomie
Amiodaron-induzierte Hyperthyreose Typ 2	Amiodaron-induzierte Hyperthyreose Typ 1
Postpartumhyperthyreose	Kontrastmittel-/Jodinduzierte Hyperthyreose
	Gestationshyperthyreose

ABB. 1 Schilddrüsenultraschall



A: Stark aufgelockertes, inhomogenes Parenchym ohne Knotennachweis. Hier ist der rechte Schilddrüsenlappen dargestellt.



B: Deutliche Hyperperfusion des rechten und linken Schilddrüsenlappens.

Erheben des Nikotin-Status, da dieser v. a. für die Remissionswahrscheinlichkeit und die Prognose der endokrinen Orbitopathie relevant ist bzw. ein Konsum diese negativ beeinflusst.

Schmerzen im Hals, die typischerweise in den Kieferwinkel ziehen, wären ggf. bei einer Thyreoiditis de Quervain zu erheben, wobei die meisten Fälle eher oligosymptomatisch ablaufen oder die Schmerzen sich ausschliesslich auf den Hals begrenzen.

Eine Geburt innerhalb der letzten 12 Monate sollte differentialdiagnostisch an eine Postpartumthyreoiditis denken lassen. Die Patientinnen sind aber vorwiegend beschwerdefrei (1).

Die Einnahme von Amiodaron oder die Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln in den letzten Wochen bis Monaten vor der Erstdiagnose, machen diese exogene Ursache als Differentialdiagnose möglich (1).

Labor

In der Diagnostik bzw. zur Therapieplanung macht die Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 Sinn. Zwar kann die Diagnose einer Hyperthyreose schon alleine durch eine TSH-Bestimmung ohne Messung der freien Schilddrüsenhormone gestellt werden. Sollte aber eine thyreostatische Therapie notwendig sein, kann die Höhe der freien Hormone helfen, die geeignete initiale Startdosis festzulegen. An weiteren Laborparametern ist es sinnvoll, die Schilddrüsen Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die Thyreoperoxidase (TPO) und das Thyreoglobulin zu bestimmen. Sie helfen zur Differenzierung einer Autoimmunthyreoiditis, also eines M. Basedow oder einer Hashimoto-Erkrankung, gegenüber anderen nicht-autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen. Wiederholte Bestimmungen der Antikörper machen höchstens beim Morbus Basedow Sinn, um eine mögliche Remission abzuklären. TPO-

und TG-Antikörper sollten nicht erneut bestimmt werden. Ergänzend sollte die Bestimmung eines kleinen Blutbildes und des CRPs bei dem Verdacht auf eine Thyreoiditis de Quervain erfolgen. Eine Messung des Thyreoglobulins selbst dagegen ist kostenintensiv und unnötig und sollte daher unterbleiben (1,7).

Bildgebung

Bei einer Antikörper-positiven Hyperthyreose ist eine weitere Bildgebung nicht zwingend notwendig. Die Sonographie kann allerdings Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit einer Remission bei Morbus Basedow geben, da diese bei grossvolumigen Organen in der Regel geringer gelegen ist (8). Eine Bildgebung mittels Szintigraphie hingegen ist beim Verdacht auf einen selten vorkommenden TRAK-negativen Morbus Basedow, bei TRAK-negativen Patienten mit multiplen Knoten zur Lokalisation der Autonomie oder bei unklaren Hyperthyreosen zur Differenzierung einer Freisetzungshyperthyreose (stumme Szintigraphie bzw. verminderte Speicherung) oder vermehrte Produktion (gesteigertes Uptake des Radionuklids) indiziert (1).

Im vorliegenden Fall findet sich im Ultraschall das Bild einer klassisch hyperperfundierten, echoarmen, inhomogenen Schilddrüse, wie sie für den Morbus Basedow typisch ist (Abb. 1).

In der weiteren Anamnese berichtet die Patientin auf nachfragen, dass sie das Gefühl habe, ständig Staub in den Augen zu haben. Eine Schwangerschaft sei nicht wahrscheinlich, Medikamente oder Kontrastmittel habe sie nicht eingenommen bzw. bekommen. In der durchgeführten Laboranalyse (Tab. 3) zeigt sich eine ausgeprägte Hyperthyreose mit erhöhten TRAK. Es bestätigt sich hiermit auch laborchemisch die schon im Ultraschall gestellte Verdachtsdiagnose eines floriden Morbus Basedow.

TAB. 2 Symptome einer endokrinen Orbitopathie

Exophthalmus
Ungenügender Lidschluss
Augenrötung, Augenbrennen
Geschwollene, gerötete Augenlider
Druckgefühl hinter den Augen oft mit Zunahme bei Blick nach oben und zur Seite
Verschwommen sehen
Sehverschlechterung
Doppelbilder
Lichtempfindlichkeit
Fremdkörpergefühl «wie Sand in den Augen»
Tränende und brennende Augen

TAB. 3 Fallvignette: Tabelle der bei Erstvorstellung bestimmten Blutwerte.

	Norm	Aktuell
TSH (mU/L)	0.35–4.94	<0.01
Freies T3 (pmol/L)	2.6–5.7	13.8
Freies T4 (pmol/L)	9–19	48.3
TSH-Rezeptor-Antikörper (IU/L)	<1.75	13.8
Thyreoperoxidase-Antikörper (IU/mL)	<5.6	2.99
Thyreoglobulin-Antikörper (IU/mL)	<4.11	1.43

Therapie

Im Folgenden wird ausführlicher auf die Behandlungsalgorithmen bei Morbus Basedow eingegangen. Bei einer manifesten Hyperthyreose ist die Therapieindikation klar gegeben und sollte einen medikamentösen Therapieversuch beinhalten. Hier können Thyreostatika von Thioamidtyp (Carbimazol) oder Propylthiouracil (PTU) Verwendung finden. Beide Medikamente hemmen die Thyreoperoxidase, die den ersten Schritt der Schilddrüsenhormonsynthese katalysiert. Carbimazol wird einmal täglich in einer initialen Dosis von 5-40 mg und PTU wegen der kürzeren Halbwertszeit 2- bis 3-mal täglich in einer initialen Gesamtdosis von 100 bis 300 mg gegeben (6). Die Dosis der initialen Therapie richtet sich hierbei nach der laborchemischen Schwere der Hyperthyreose gemessen an Hand des fT3 und fT4. Bei nur moderaten Werteauslenkungen knapp über dem Normbereich reicht meist eine Dosis von 5–10 mg Carbimazol aus, während bei Werten 3–4-fach oberhalb des oberen Normwerts eine Dosis von 30–40 mg notwendig sein kann. Eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte kann nach 4 Wochen erfolgen, da die Halbwertszeit von fT4 bei 14 Tagen liegt. Bei der Steuerung der weiteren Therapie kann man die TSH-Werte in der Anfangszeit ausser Acht lassen, da diese oft noch Monate supprimiert sein können, obwohl fT3 und fT4 wieder normwertig sind. Die Hypophyse hinkt in der Normalisierung also etwas hinterher. Eine Reduktion der Thyreostatika kann erfolgen, wenn die Werte merklich abgefallen sind, fT3 und fT4 müssen dafür nicht im Normbereich sein. Diese frühzeitige Reduktion verhindert, dass die Patienten in eine Hypothyreose geraten. Meist kann die Dosis im weiteren Behandlungsverlauf auf 5–10 mg Carbimazol bzw. 50–100 mg PTU reduziert werden und als Erhaltungsdosis für die Behandlungsdauer von 12 bis 18 Monaten fortgeführt werden (10). Eine frühzeitigere Beendigung sollte nicht erfolgen, da sie mit höheren Rezidivraten verbunden ist (1). Eine neuerliche TRAK-Bestimmung kann nach 6 und 12 Monaten erfolgen. Sie gibt Auskunft über die Aktivität des Autoimmunprozesses und die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Erkrankung bzw. eines frühen Rezidivs (11). Eine ergänzende Therapie mit Selen zur Immunmodulation verbessert die Remissions- oder Rezidivraten nicht (12). Häufigste Nebenwirkung der Thyreostatika sind allergische Hautreaktionen mit Ausschlag und Juckreiz bis hin zur Vaskulitis. Gefürchtete, aber sehr seltene Nebenwirkungen sind die schwere Hepatitis, die bis zum Leberversagen führen kann, und die Agranulozytose. Leichte Leberwerterhöhungen bis 2–3-fach über der oberen Norm können toleriert, müssen aber engmaschig in 2-wöchentlichem Abstand kontrolliert werden. Patienten, bei denen eine Thyreostatikatherapie initiiert wird, sollten über Symptome dieser Nebenwirkungen aufgeklärt werden (Tab. 4). Bei leichteren Nebenwirkungen kann eine Umstellung auf das andere Thyreostatikum versucht werden. Bei schwereren Nebenwirkungen ist die Gefahr einer Kreuzreaktivität zu gross. In diesen Fällen muss dann eine allfällige definitive Sanierung vorgezogen werden (1).

TAB. 4	Symptome, die auf ein akutes Leberversagen oder eine Agranulozytose hinweisen können
Ikterus	
Acholischer Stuhl	
Dunkelbrauner Urin	
Gelenk- oder Bauchschmerzen	
Übelkeit	
Fieber	
Pharyngitis (ev. Aphten)	

Sollten Symptome vorliegen, die auf eine ein- oder beidseitige Augenmitbeteiligung im Sinne einer endokrinen Orbitopathie hindeuten (Tab. 2), ist eine Zuweisung zum Endokrinologen anzuraten. Dieser arbeitet in der Regel mit einem auf diese Augenkomplikation spezialisierten Ophthalmologen zusammen. Besondere Qualität liefern hier sog. joint clinics nach Standard der EUGOGO (EUropean Group On Graves' Orbitopathy; www.eugogo.eu), die interdisziplinär Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie betreuen (13).

Als ergänzende Massnahme macht eine nachdrückliche Anregung zur Beendigung eines ggf. betriebenen Nikotinkonsums Sinn, da dieser das Rezidivrisiko erhöht und auch mit dem Auftreten einer endokrinen Orbitopathie vergesellschaftet ist (14).

Zur Behandlung der initialen Symptomatik kann bei Vorliegen einer als störend empfundenen Tachykardie, inneren Unruhe oder Nervosität sowie eines Tremors eine Therapie mit einem nichtkardioselektiven Betablocker (z. B. Propranolol 3x 20–40 mg) begonnen werden. Diese Therapie kann für gewöhnlich in den ersten zwei Monaten wieder beendet werden, wenn sich fT3 und fT4 beginnend normalisieren (15).

Nach Absetzen der Thyreostatika sollten nach 4 Wochen und dann im ersten Jahr in 3-monatigem Abstand die Schilddrüsenwerte kontrolliert werden um ein (Früh-)Rezidiv rechtzeitig zu erkennen. Sollte es zu einer Entwicklung einer erneuten Hyperthyreose kommen, ist eine definitive Sanierung der Schilddrüse angezeigt, die mittels Radiojodtherapie oder totaler Thyreoidektomie erfolgt. Bei nur mässig vergrösserter Schilddrüse mit einem Volumen unter 40 ml, fehlender endokriner Orbitopathie und sonographisch fehlendem Malignitätsverdacht wird eine Radiojodtherapie bevorzugt. Wichtig ist hier aber die Einbeziehung etwaiger Präferenzen des Patienten. Ein objektives Beratungsgespräch durch einen Endokrinologen kann hier ggf. bei der Entscheidungsfindung helfen (1).

Dr. med. Lenka Radoš

Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky

Endokrinologie und metabolische Erkrankungen, Kantonsspital Olten
Fährweg 6, 4600 Olten
gottfried.rudofsky@spital.so.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Initiale medikamentöse Therapie des Morbus Basedow: Carbimazoltherapie für 12 bis 18 Monate
- ◆ Höhe der initialen Carbimazoltherapie an Hand der initialen Werte festlegen (5-40 mg)
- ◆ Schilddrüsenwerte alle 4-6 Wochen kontrollieren bis stabile Einstellung erreicht
- ◆ Thyreostatika reduzieren, wenn fT3 und fT4 fallend und nicht erst, wenn normal; TSH unter Therapie in den ersten Monaten nutzlos
- ◆ Betablocker (Propranolol 3 x 20 mg bis 3 x 40 mg) bei entsprechender Symptomatik für die ersten 2 Monate, aber nicht generell.
- ◆ Bei Rezidiv definitive Sanierung mittels Radiojodtherapie oder totaler Thyreoidektomie planen

Literatur:

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343-1421, 2016
2. Rudofsky G, Tsioga M, Reismann P, Leowardi C, Kopf S, Grafe IA, Nawroth PP, Isermann B. Transient hyperthyroidism after surgery for secondary hyperparathyroidism: a common problem. *Eur J Med Res* 16:375-380, 2011
3. Zetting G, Buchinger W. Schilddrüse – kurz und bündig. facultas.wuv und Krause & Pachernegg, 3. Auflage 2014
4. Fraenkel M, Shafat T, Erez O, Lichtenstein Y, Awesat J, Novack V, Tsur A. Maternal First Trimester TSH Concentrations: Do They Affect Perinatal and Endocrine Outcomes? *Horm Metab Res.* 48:427-432, 2016
5. Kinomoto-Kondo S, Umehara N, Sato S, Ogawa K, Fujiwara T, Arata N, Sago H. The effects of gestational transient thyrotoxicosis on the perinatal outcomes: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 295:87-93, 2017
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27:315-389, 2017
7. Schott M. [Hyperthyroidism]. *Internist (Berl)* 54:315-326, 2013
8. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. [Autoimmune diseases of the thyroid gland]. *Internist (Berl)* 58:47-58, 2017
9. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352: 905–917, 2005
10. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 153:489–498, 2005
11. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, Seissler J. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 36:92-96, 2004
12. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Diana T, Schomburg L. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 102:4333-4341, 2017
13. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarkovic M, Wiersinga WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 12:72, 2017
14. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:145-151, 2013
15. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, Kaise K, Higashi K, Tanabe M, Shimazu S, Usui T, Shimatsu A, Naruse M, BBGD Study Group. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 51:2285–2290, 2012