

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Studie zum Therapieerfolg
der block-and-replace Thyreostatikatherapie
pädiatrischer Morbus Basedow Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Marianne Poller

geboren in Oberhausen

Datum der Promotion: 09.09.2016

Widmung

Meinen Eltern Annette und Wolfgang Poller gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abstrakt	1
Abstract	3
1 Einleitung: Morbus Basedow	5
1.1 Historischer Überblick	5
1.2 Pathophysiologie.....	5
1.3 Epidemiologie	6
1.4 Klinik	6
1.5 Diagnostik	8
1.6 Therapie.....	8
1.6.1 Thyreostatika.....	10
1.6.1.1 Nebenwirkungen.....	10
1.6.1.2 Therapieschemata.....	11
1.6.1.3 Probleme der medikamentösen Therapie.....	12
1.6.2 Radiojodtherapie	13
1.6.3 Chirurgie.....	13
1.6.4 Neue Therapieansätze	14
1.7 Übersicht zur aktuellen Datenlage	15
1.7.1 Remissionsraten.....	15
1.7.2 Therapieregime- Kontroversen.....	16
2 Fragestellung.....	17
3 Patienten und Methoden	19
3.1 Datenerhebung	19
3.2 Datenauswertung.....	20
3.3 Statistische Methoden.....	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Das Patientenkollektiv- Kohortenbildung	25
4.2 Deskription der Kohorte	28
4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung	28
4.2.2 Symptome bei Erstmanifestation.....	28
4.2.3 Schwere der Hyperthyreose und TRAK-Titer	31

4.2.4	Therapie	31
4.2.5	Nebenwirkungen	35
4.3	Remissionsrate	37
4.3.1	Zeitpunkt des Rezidivs	37
4.4	Einflussfaktoren auf die Remissionsrate	40
4.4.1	Einfluss von Alter, Geschlecht, Schilddrüsenvolumen und Schwere der Hyperthyreose	40
4.4.2	Einfluss von Dauer und Dosis der Thyreostatikatherapie	42
5	Diskussion	47
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
5.2	Interpretation der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Datenlage	48
5.2.1	Remissionsrate	48
5.2.2	Therapiedauer	51
5.2.3	Nebenwirkungen	52
5.2.4	Therapieregime- Kontroversen	55
5.2.4.1	Einfluss der Dosis der Thyreostatikatherapie	56
5.2.4.2	Die Rolle des L-Thyroxins	58
5.2.5	Prädiktoren für die Remissionswahrscheinlichkeit	59
5.3	Kritische Reflektion des Vorgehens	60
5.3.1	Geltungsbereich der Ergebnisse	60
5.3.2	Methodenkritik	61
5.3.3	Ergebniskritik	62
5.4	Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick	65
	Literaturverzeichnis	67
	Internetquellen	73
	Anhang	74
	Abbildungsverzeichnis	74
	Tabellenverzeichnis	76
	Eidesstattliche Versicherung	77
	Lebenslauf	78
	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ag	Antigen
AIE	Autoimmunerkrankung
Ak	Antikörper
ATA	American Thyroid Association
ATD	antithyroid drugs (Thyreostatika)
ATD-Block 1	erster thyreostatischer Therapieblock
ATD-Block 2	zweiter thyreostatischer Therapieblock (nach Rezidiv)
Auto-Ak	Autoantikörper
BE	Blutentnahme
BMI	body mass index
BRR	block-and-replace Regime
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBZ	Carbimazol
Ci	Curie
d	day (Tag)
d.h.	das heißt
ED	Erstdiagnose
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
Gy	Gray
I	Jod
IL-6	Interleukin-6
IU	international units
l	Liter
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L-Thyroxin	Levothyroxin (T4)
MB	Morbus Basedow
mg	Milligramm

min	Minute
ml	Milliliter
MMI	Methimazol
OGW	oberer Grenzwert
PTU	Propylthiouracil
Rez.	Rezeptor
RJT	Radiojodtherapie
SD	Schilddrüse
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyroxinperoxidase
TR	Titrationregime
TRAK	TSH-Rezeptor Autoantikörper
TRH	Thyreoliberin
TSH	Thyreotropin
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
µg	Mikrogramm
Z-Wert	SDS (Standard Deviation Score)

Abstrakt

Einleitung

Der Morbus Basedow ist eine im Kindesalter sehr seltene Autoimmunerkrankung die zu einer Hyperthyreose führt. Bis heute ist keine ursächliche Therapie verfügbar. Die medikamentöse Thyreostatikatherapie ist als first-line-treatment etabliert und führt in allen Patienten zu einer euthyreoten Stoffwechsellage. Über die optimale Dauer und Dosis wird kontrovers diskutiert. Die Thyreostatika werden nach Erreichen einer normalen Schilddrüsenfunktion (Euthyreose) entweder bis zur Erhaltungsdosis reduziert (Titrationregime), oder in höherer Dosierung und Kombination mit L-Thyroxin weiter verabreicht (block-and-replace Regime). Nach Absetzen der Thyreostatika kommt es bei rund 70% der Kinder zu einem Rezidiv, was häufig eine Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie notwendig macht. Einheitliche Therapierichtlinien fehlen aufgrund mangelnder Daten. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte erstmals der Therapieerfolg einer langjährigen block-and-replace Thyreostatikatherapie in einer monozentrischen retrospektiven Analyse untersucht werden.

Methodik

Zunächst wurden die Daten aller an der Charité erstdiagnostizierten und zwischen 1995 und 2013 mit einer block-and-replace Thyreostatikatherapie behandelten Kinder retrospektiv erhoben. Von insgesamt 51 behandelten Kindern erfüllten 27 die Einschlusskriterien eines erfolgten Auslassversuchs und einer diesem folgenden Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten. Für diese Kohorte wurde im nächsten Schritt die Remissionsrate 18 Monate nach Therapieende sowie die Nebenwirkungsrate und der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Outcome untersucht.

Ergebnisse

In der Kohorte von 27 Kindern zeigte sich 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika mit 56% eine im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlich langer Therapiedauer sehr hohe Remissionsrate. Ebenfalls höher war mit 26% die beobachtete Nebenwirkungsrate; schwere Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf. Bei dem Vergleich der Kinder mit versus ohne Rezidiv zeigte sich ein signifikant jüngeres Alter bei Erstdiagnose ($p=0,047$)

als positiver Einflussfaktoren auf das Outcome. Ebenfalls zeigte sich ein Trend ($p=0,074$) zu höheren initialen Thiamazoldosen in der Remissionsgruppe; die Dauer der Behandlung und die durchschnittliche Erhaltungsdosis unterschied sich nicht.

Schlussfolgerung

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der hohen Remissionsrate und dem angewandten Regime besteht, lässt sich aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht definitiv beantworten. Hierfür müsste eine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Therapieregime erfolgen. Angesichts des guten Outcomes und des Fehlens schwerer Nebenwirkungen kann aber zunächst aufgrund der hier vorgelegten Daten die block-and-replace-Therapie im Kindesalter als gute Therapieoption gewertet werden. Dieses Therapieregime könnte insbesondere bei jüngeren Patienten und instabiler Stoffwechsellage von Vorteil sein. Welche Faktoren das bessere Outcome bedingen konnte in der Arbeit nicht geklärt werden. Vorteilhaft könnte eine deutlichere Reduktion der endogenen Schilddrüsenfunktion durch die höhere Thyreostatikadosis und die zusätzliche L-Thyroxin Substitution sein. Auch könnte die durchschnittlich längere initiale Behandlung einen positiven Einfluss auf die günstige Rezidivrate gehabt haben.

Abstract

Background

Graves' disease is a very rare autoimmune disease in pediatrics. To date, no causal therapy is available and all therapeutic options carry risks. Most children are treated with antithyroid drugs (ATD) as the initial modality although the persistent remission following discontinuation is only about 30%. The optimal duration and administration of ATD are discussed controversially. In the titration regime the dose of ATD is progressively reduced and maintained at a minimum dose required to maintain euthyroidism. In the block-and-replace regime (BRR) higher doses of ATD are combination with thyroxine. Evidence based guidelines are missing due to a lack of data. In this study, for the first time, the therapeutic success rate of long-term BRR ATD in pediatrics was investigated in a retrospective monocentric analysis.

Methods

The records of 51 children primary diagnosed and treated in the BRR between 1995 and 2013 were retrospectively studied. 27 fulfilled the additional criteria of ATD discontinuation and an 18 months follow-up after. The remission rate 18 months after the end of ATD administration, the rate of side effects and the influence of several factors potentially modifying the outcome in this cohort was analyzed.

Results

In the cohort (n=27), the remission rate of 56% 18 months after stopping ATD was higher than in most other studies. The rate of side effects observed (26%) was also higher but no correlation between side effect rate and ATD dose was found. Favorable factors regarding outcome were young age at diagnosis ($p=0,047$) and a higher initial thiamazol dose ($p=0,074$).

Conclusion

Due to lack of a matched control group, however, a causal relationship between the favorable outcome and the therapeutic regime employed cannot be derived. Therefore prospective randomized clinical trials, directly comparing both regimes, are needed.

Until then, given the good remission rate and the lack of severe side effects in this study, the BRR should be considered a good treatment option in pediatrics. Increased reduction of endogenous thyroid function by higher ATD doses in combination with thyroxine might be beneficial. Likewise the long initial treatment might have had a positive impact on the good remission rate in this cohort. At least two years of ATD therapy seem reasonable. Younger patients with unstable metabolic situation could benefit from long-term BRR ATD. Concern about increasing side effect is partly justified but may be accepted given the rather high remission rate.

1 Einleitung: Morbus Basedow

1.1 Historischer Überblick

Die vermutlich erste Beschreibung des Morbus Basedow (MB) liegt mehr als 800 Jahre zurück. Zu dieser Zeit stellte der persische Arzt Sayyid Ismail Al-Jujani eine Verbindung zwischen Schilddrüsenvergrößerung und dem Hervortreten der Augen fest. Dokumentiert wurde dies im Thesaurus des Schah von Khwaraz, dem wichtigsten medizinischen Lehrbuch seiner Zeit (Link 1). Nach weiteren Beschreibungen des klinischen Bildes durch Caleb Hillary Parry, Giuseppe Flajani und Antonio Giuseppe Testa veröffentlichte der irische Arzt Robert James Graves Untersuchungen zu dieser Erkrankung und wurde zum Namensgeber der im englischen Sprachraum bezeichneten Graves' disease. Der in Deutschland lebende praktische Arzt und Chirurg Carl von Basedow beschrieb im Jahr 1840 die als Merseburger Trias bekannte Symptomkonstellation aus Exophthalmus, Struma und Tachykardie. Nach ihm wurde die Krankheit im deutschsprachigen Raum benannt. Während er diese entsprechend des damaligen Krankheitskonzepts noch als „maskierte skrofulöse Dyskrasie des Blutes“ (Dyskrasie: nach Hippokrates die falsche Zusammensetzung der Körpersäfte) beschrieb und versuchte, sie mit jodhaltigem Mineralwasser zu behandeln, stellte der deutsche Neurologe und Psychiater Paul Julius Möbius 1886 den direkten Bezug zur Schilddrüse her (Link 2).

Trotz aller Errungenschaften der modernen Medizin ist die genaue Pathogenese der Erkrankung nach wie vor nicht vollständig geklärt, und auch so lange Zeit nach Erstbeschreibung noch immer keine kausale Therapie möglich.

1.2 Pathophysiologie

Es wird angenommen, dass es durch eine komplexe Interaktion aus genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren und dem Immunsystem zur Entstehung des typischen Krankheitsbildes kommt. Dabei produziert das Immunsystem Autoantikörper (Auto-Ak), die sogenannten TSH-Rezeptor-stimulierenden Autoantikörper (TRAK), welche an die Thyreotropin- Rezeptoren (TSH-Rezeptoren) der Schilddrüse (SD) binden und zu einer exzessiven Produktion der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) führen. Diese unkontrollierte Hormonausschüttung unterliegt nicht mehr dem hypothalamo-hypophysären Regelkreis und führt über eine Hyperplasie der Schilddrüsenzellen

zur Ausbildung der Struma [1]. Zwillingsstudien zeigen eine gegenüber Kontrollgruppen deutlich höhere Prävalenz des MB, weshalb angenommen wird, dass die Erkrankung zu etwa 80% durch genetische Faktoren determiniert wird. Hierbei wird ein polygenetisches Zusammenspiel vermutet [2, 3]. Es wurden Assoziationen mit dem humanen Leukozyten Antigen auf Chromosom 6p, dem zytotoxischen T-Lymphozyten Antigen 4 auf Chromosom 2q33 und dem PTPN22 (lymphoide Thyrosin Phosphatase) Gen auf Chromosom 1p13 gezeigt [4].

1.3 Epidemiologie

Der MB ist die häufigste Ursache einer Hyperthyreose im Kindesalter. Insgesamt ist der MB mit einer Häufigkeit von ca. 1/50.000 im Kindesalter dennoch eine seltene Erkrankung. Im Erwachsenenalter hingegen erkranken etwa 2% der Frauen [5]. Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter sind Frauen fünf bis zehnmal häufiger betroffen als Männer [6]. Die pädiatrischen Patienten machen nur etwa 1-5% aller Patienten mit MB aus [7]. Diese Zahlen erklären, dass es zur Therapie im Erwachsenenalter aufgrund der sehr viel höheren Fallzahlen eine deutlich bessere Datenlage gibt. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten. Die Häufigkeit nimmt allerdings mit zunehmendem Lebensalter zu und die Inzidenz steigt von 0,1/100.000 bei jungen Kindern auf etwa 3/100.000 im jugendlichen Alter [8].

Zudem gibt es große regionale Unterschiede zwischen Nordamerika, Europa und Asien [4, 9, 10]. Der MB tritt bei Kindern mit anderen Autoimmunerkrankungen (AIE) oder familiärer Vorbelastung von Schilddrüsenerkrankungen häufiger auf [11-14].

1.4 Klinik

Die meisten Patienten mit MB zeigen die klassischen Symptome einer Hyperthyreose. Diese sind zu Beginn der Erkrankung oft nur schwach ausgeprägt und werden deshalb nicht sofort erkannt. Bei Kindern stehen initial häufig subtile und unspezifische Symptome wie Verhaltensänderungen, gesteigerte Reizbarkeit, emotionale Labilität und eine nachlassende Konzentrationsfähigkeit mit schulischem Leistungsknick im Vordergrund [4]. Vor allem im jugendlichen Alter werden diese Probleme anfangs oft einer „normalen Pubertät“ zugeschrieben. Des Weiteren klagen die Patienten, beziehungsweise deren Eltern, über Müdigkeit, motorische Unruhe, Palpitationen, Tremor, Schlaflosigkeit, Nyk-

turie, eine Hitzeintoleranz mit feuchtwarmen Händen und einen gesteigerten Appetit ohne Gewichtszunahme, oft sogar mit Gewichtsverlust und Durchfall. Auch das Auftreten tachykarder Herzrhythmusstörungen als Zufallsbefund geht nicht selten der MB-Diagnostik voraus. Als kardiale Symptome können neben der Tachykardie auch eine Hypertonie, ein präkordiales Schwirren sowie ein systolisches Herzgeräusch, bedingt durch eine Mitralklappeninsuffizienz, auftreten.

Die endokrine Orbitopathie ist eine Erkrankung der Orbita, die sich klinisch durch einen Exophthalmus äußert. Diesem Hervortreten der Augen liegen Veränderungen des retrobulbären Muskel-, Fett-, und Bindegewebes zugrunde. In der Regel ist ein Exophthalmus bei Kindern weniger stark ausgeprägt als bei erwachsenen Patienten mit MB [15].

Die Patienten stellen sich meistens aufgrund einer neu aufgetretenen Halsschwellung vor. Diese kann je nach Ausprägungsgrad „nur“ als kosmetisch störend empfunden werden oder aber zu Heiserkeit, Dysphagie und Dyspnoe führen. Die Größe der Schilddrüse kann stark variieren und eine Struma erst bei Palpation oder in der Sonographie auffallen. Normalerweise findet sich eine symmetrisch vergrößerte, feste, glatte und nicht druckschmerzhaft Schilddrüse. Ein Schwirren kann in einigen Fällen palpatorisch oder auskultatorisch als Korrelat der Hyperperfusion beobachtet werden. Ein vermehrtes Längenwachstum mit avanciertem Knochenalter ist abhängig von der Dauer der Hyperthyreose. Ebenso wie Erwachsene können Kinder mit MB eine Verminderung der Knochenmasse zeigen, die sich aber häufig nach zweijähriger Thyreostatikatherapie mit euthyreoter Stoffwechsellage wieder normalisiert [16]. Die thyreotoxische Krise als eine akute und lebensbedrohliche Stoffwechsellage tritt im Kindesalter sehr selten auf [17]. Aufgrund des sehr weiten und unspezifischen Spektrums der Symptome bei Erstmanifestation kommt es oft vor, dass die Kinder zunächst bei Kardiologen, Ophthalmologen, Psychiatern oder Gastroenterologen vorgestellt werden, bevor sie in eine Kinderendokrinologie überwiesen werden [17]. Dies führt zu einer Verzögerung von Diagnostik und Therapie und kann zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs führen.

1.5 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer Hyperthyreose beim Morbus Basedow wird durch die Messung der Schilddrüsenhormonspiegel bestätigt. Hierbei ist das TSH im Serum aller Patienten unterhalb der Nachweisgrenze, da die meisten sehr hohe T3 und T4 Konzentrationen aufweisen; es kann vorkommen, dass Patienten normale T4, aber sehr hohe T3 Werte haben.

Wegweisend für die Diagnosestellung des MB als Ursache der Hyperthyreose ist das Vorhandensein der TRAK, die bei nahezu allen Patienten, allerdings in sehr unterschiedlicher Höhe, nachweisbar sind. Routinemäßig erfolgt auch eine Bestimmung der Thyroxinperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) und der Thyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak), da diese eine Abgrenzung zur Hashimoto-Thyreoiditis sowie zur Autoimmunthyreoiditis als wichtige Differentialdiagnosen ermöglichen. Die Bildgebung der Schilddrüse mittels Radioisotopen wurde weitestgehend vom Ultraschall abgelöst. Bei Patienten mit MB zeigt sich sonographisch meist eine diffus vergrößerte, oft inhomogene Schilddrüse. Die Echogenität kann der einer normalen gesunden Schilddrüse entsprechen oder aber etwas vermindert sein. Die Strumagröße variiert stark und etwa 10% der Patienten haben ein normales Schilddrüsenvolumen [18].

1.6 Therapie

Eine kausale Therapie des MB ist derzeit nicht möglich. Die Behandlung erfolgt deshalb symptomatisch mit dem Ziel einer möglichst dauerhaften euthyreoten Stoffwechsellage. Hierfür stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung:

- die medikamentöse Thyreostatikatherapie
- die Radiojodtherapie (RJT)
- die operative Behandlung in Form einer Thyreoidektomie

Jede derzeit mögliche Therapieoption ist mit Nebenwirkungen oder Komplikationen verbunden [19-23]. Ein initialer Thyreostatikatherapieversuch ist sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter die Methode der ersten Wahl. Unter diesem kommt es durch eine Unterdrückung der Schilddrüsenfunktion zu einer Normalisierung der Schilddrüsenhormonwerte und i.d.R. innerhalb der ersten Monate zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Ziel dieses „first-line-treatments“ ist es, die Patienten rein medikamentös in eine euthyreote Stoffwechsellage zu bringen, die im Idealfall über die Dauer der Therapie hinaus bestehen bleibt. In den meisten Fällen kommt es nach Absetzen der Thyreostatika jedoch zum Rezidiv. Durch die Spontanaktivität der Erkrankung zeigt sich beim Morbus Basedow, wie auch bei anderen autoimmunologischen Erkrankungen, ein phasenhafter Krankheitsverlauf. Nach dem Absetzen der Medikamente kann es zu einem Wiederaufflammen der autoimmunologischen Prozesse kommen. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit, mit der ein solches Rezidiv nach Therapieende auftritt, sind nicht vorhersehbar.

Bei Auftreten eines Rezidivs, bei mangelnder Compliance von Kindes- oder Elternseite, bei schwerer kardialer Symptomatik oder Augenbeteiligung, bei massiver Struma oder einer Medikamentenunverträglichkeit besteht trotz Risiken häufig die Indikation für eine Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie [18, 24-26].

Vor allem junge Patienten möchte man möglichst lange vor den Komplikationen und Problemen dieser zwei Therapieoptionen schützen. Hierzu zählen die lebenslang substituitionsbedürftige Hypothyreose sowie die Gefahr einer Nervus laryngeus recurrens Parese und eines sekundären Hypoparathyreoidismus bei Thyreoidektomie und die Strahlenbelastung durch eine Radiojodtherapie. Diese beiden Therapieoptionen stellen jedoch derzeit die einzigen Möglichkeiten einer definitiven Behandlung des MB dar.

Die Rezidivraten nach Absetzen der Thyreostatika sind leider sehr hoch. Nach dem ersten medikamentösen Therapieversuch (ATD-Block 1) verbleiben nur etwa 30% der Kinder in Remission [18, 26-32]. Demgegenüber sind es etwa 40-60% der erwachsenen Patienten mit MB [33-35].

Für den MB im Kindesalter gibt es, wie häufig im Falle seltener Erkrankungen, derzeit keine ausreichenden und evidenzbasierten Therapierichtlinien [33, 36, 37]. Im Therapievorgehen zeigen sich je nach Tradition, Vorlieben und Erfahrung des behandelnden Arztes, zur Verfügung stehenden Mitteln, Wünschen des Patienten und Schwere der Erkrankung national und international große Unterschiede. Über die optimale Therapie des MB im Kindesalter herrscht unter Experten geteilte Meinung und es fehlt an prospektiven und randomisierten Studien, welche die Rezidivhäufigkeit sowie die Kurz- und Langzeitwirkungen der derzeitigen Therapien vergleichen [7, 38, 39].

1.6.1 Thyreostatika

Die Thyreostatika (ATD) sind die Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des MB [40, 41]. Am weitesten verbreitet sind das Carbimazol (CBZ) und dessen aktiver Metabolit Methimazol (MMI). Beide blockieren effektiv die Schilddrüsenhormonproduktion und scheinen in ihrer Wirkung vergleichbar [42]. Daneben steht noch das Propylthiouracil (PTU) zur Verfügung. Es handelt sich bei diesen Medikamenten um Iodisationshemmer, welche die Thyroxinperoxidase (TPO) und somit einen wichtigen Schritte der T3- und T4-Synthese hemmen [33]. Die Wahl des Medikamentes hängt von der Verfügbarkeit sowie den Erfahrungen und Vorlieben des behandelnden Arztes ab. So wird für die Therapie erwachsener Patienten mit MB in Großbritannien vor allem CBZ, in den USA vor allem MMI und PTU und in Europa und Asien meist MMI verwendet [33].

In der Pädiatrie beträgt die initiale PTU-Dosis 5-10mg/kgKG/d mit einer Tageshöchstmenge von 300 mg. Diese sollte auf drei Einnahmen verteilt werden [43]. CBZ und MMI werden mit einer Anfangsdosis von 0,5-1mg/kgKG/d und einer Tageshöchstdosis von 30mg nur einmal täglich eingenommen [44, 45]. Das Auftreten von Nebenwirkungen scheint dosisabhängig und das Risiko schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei einer Tagesdosis CBZ oder MMI <10mg/d ist sehr gering [33]. CBZ und MMI führen auf Grund ihrer längeren Halbwertszeit und der nur einmal täglichen Einnahme zu weniger Complianceproblemen [46, 47].

1.6.1.1 Nebenwirkungen

Unter Thyreostatikatherapie können in 5-25% der Fälle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten [33, 48-50]. Kinder scheinen im Vergleich zu Erwachsenen sowie präpubertäre im Vergleich zu pubertären Patienten häufiger betroffen zu sein [51]. Rivkees et al. zeigen in ihrer Arbeit, die die Nebenwirkungsraten mehrere Studien untersucht, dass es bei durchschnittlich 28% der Kinder zu einem leichten Anstieg der Leberenzyme kam. 25% der Patienten zeigten eine milde Neutropenie, 9% Ausschläge, 4,5% eine Granulozytopenie, 0,4% eine Agranulozytose, 0,4% eine Hepatitis, 2,4% eine Arthritis und 1,1% klagten über Übelkeit [52].

Die meisten dieser Nebenwirkungen sind selbstlimitierend oder medikamentös, z.B. durch Gabe von Antihistaminika, zu kontrollieren. Bei anderen muss ein Therapiewechsel erfolgen.

Eine sehr schwere und gefürchtete Komplikation der Thyreostatikatherapie ist die Agranulozytose, die mit einer Häufigkeit von 0,2-0,5% beobachtet wird [7]. Studien bei Erwachsenen zeigen, dass das Risiko mit steigender Dosis zunimmt [53]. Eine Routinekontrolle der Granulozytenzahl wird deshalb von den meisten Experten als sinnvoll erachtet. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Fieber und Halsschmerzen erste Anzeichen einer Agranulozytose sein können und sie in diesem Fall dringend ihren Arzt aufsuchen müssen. Bei zu niedrigen Granulozytenzahlen sollte das Medikament abgesetzt und umgehend eine intravenöse antibiotische- sowie eine GCSF- (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) Therapie eingeleitet werden. Des Weiteren können die Thyreostatika eine Hepatitis oder Vaskulitits auslösen. Unter PTU kann eine Hepatitis in bis zu 25% der Fälle auftreten, wobei sie in vermutlich weniger als 1% der Fälle schwere Verläufe nimmt [54]. Bei Kindern sollte PTU nicht mehr eingesetzt werden [50].

1.6.1.2 Therapieschemata

Grundsätzlich werden zwei thyreostatische Therapiekonzepte unterschieden:

- das Titrations- oder low-dose Regime (TR) und
- das block-and-replace- oder high-dose Regime (BRR)

Im Erwachsenenalter sind diese im Rahmen vieler Studien vergleichend untersucht und beurteilt worden [6, 55-64]. In der Pädiatrie fehlen Studien, welche den Therapieerfolg und die Nebenwirkungsraten beider Regime bei Kindern vergleichen.

Titrationregime (TR)

Bei diesem Therapiekonzept wird mit einer der Schwere der Hyperthyreose entsprechend hohen Dosis des Thyreostatikums begonnen. Wenn die überschießende Hormonsekretion nach etwa zwei bis vier Wochen effektiv geblockt ist und sich die Hormonspiegel normalisiert haben, wird die Initialdosis nach und nach um etwa 30-50% bis zur Erhaltungsdosis einer euthyreoten Stoffwechsellage reduziert [51].

Hinsichtlich der Compliance stellt die Einnahme nur einer Tablette täglich im Titrationsregime einen Vorteil dar. Studien an erwachsenen Patienten mit MB lassen zudem

vermuten, dass Nebenwirkungen dosisabhängig auftreten, was ebenfalls als Vorteil des Regimes anzusehen ist [65].

Block-and-replace Regime (BRR)

Dem BRR liegt das Konzept einer Substituierung von L-Thyroxin während einer hochdosierten Thyreostatikatherapie mit kompletter Blockade der körpereigenen Schilddrüsenhormonproduktion zugrunde. Auch hier wird die initiale Thyreostatikadosis der Stoffwechsellage angepasst. Befindet sich der Patient in einem euthyreoten Stoffwechselfeldbereich, wird mit einer gewichtsadaptierten L-Thyroxin Substitution begonnen und die Thyreostatikagabe in höherer Dosis beibehalten.

Ein Vorteil dieses Regimes ist die Herstellung einer stabileren Stoffwechsellage. Der L-Thyroxin Bedarf korreliert eng mit dem Körpergewicht, was eine einfache Dosierung ermöglicht. Das Risiko einer Hypothyreose, deren Symptome ebenfalls zu Complianceproblemen führen können, scheint hier geringer als beim Abtitrieren der Thyreostatika. Die komplette Blockade der Schilddrüsenfunktion durch höhere Thyreostatikadosen und eine L-Thyroxin Substitution könnten zu einer deutlicheren Abnahme der autoimmunologischen Prozesse und damit effizienteren Verminderung der Krankheitsaktivität führen. Durch diese „Auszeit“ für die Schilddrüse während einer Thyreostatikatherapie im block-and-replace Regime könnte das Risiko eines Wiederaufflammens der autoimmunologischen Prozesse nach Absetzen der Medikamente reduziert werden. Nachteile sind die Einnahme von zwei Tabletten täglich sowie ein eventuell höheres Nebenwirkungsrisiko durch höhere Thyreostatikadosen.

1.6.1.3 Probleme der medikamentösen Therapie

Die Thyreostatikatherapie ist als „first-line-treatment“ etabliert, birgt jedoch verschiedene Schwierigkeiten. Eines der Hauptprobleme ist es, bei der oft jahrelangen Behandlung mit häufigen Arztbesuchen, Kontrollblutentnahmen und auftretenden Nebenwirkungen, eine Langzeitcompliance der jungen Patienten zu erreichen. Diese ist von Patienten- und/oder Elternseite teilweise nur unzureichend gewährleistet, für den Therapieerfolg aber von ganz entscheidender Bedeutung. Die Rezidivraten sind unter anderem wegen unzuverlässiger oder unregelmäßiger Medikamenteneinnahmen erhöht. Organisatorische und strukturelle Schwierigkeiten beim Erlangen der Volljährigkeit mit Transi-

tion in die Erwachsenenmedizin führen zudem oft zu einer inadäquaten Weiterbetreuung der Patienten, was die Prognose negativ beeinflusst. In Deutschland mangelt es an Referenzzentren, die eine nahtlose und gute Weiterbetreuung gewährleisten. Für den Therapieerfolg bei längerer Thyreostatikatherapie ist deshalb eine gute Aufklärung von Patienten und Eltern, eine Reduktion der Arztbesuche auf ein Minimum sowie eine frühzeitige Behandlung von Arzneimittelnebenwirkungen von entscheidender Bedeutung und kann das Langzeitoutcome der Patienten positiv beeinflussen.

1.6.2 Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie (RJT) ist eine definitive Behandlungsmethode des MB, bei der radioaktives Jod zur Zerstörung der Thyreozyten führt. Sie wird häufig bei Rezidiv nach initialer Thyreostatikatherapie angewandt. Die meisten Patienten können mit einer einmaligen oralen Dosis, die zur Zerstörung der Schilddrüse führt, erfolgreich therapiert werden. Höhere Dosen (220-275 $\mu\text{Ci/g} \triangleq \text{ca. } 250 \text{ Gy}$) sind dabei niedrigeren Dosen ^{131}I vorzuziehen [66]. Es gibt keine Evidenz für ein häufigeres Auftreten reproduktiver Dysfunktionen oder Fehlbildungen bei Nachkommen von behandelten Patienten [22]. Bei schwangeren und stillenden Frauen ist eine RJT hingegen streng kontraindiziert. Ebenso sollte auf Grund fehlender Erfahrung bei sehr jungen Patienten zunächst von einer RJT abgesehen werden [49, 67, 68]. Bedenken bezüglich des Risikos maligner Veränderungen sind der Grund für höhere Operationsraten bei pädiatrischen MB Patienten. In weiteren, großen randomisierten Studien zum Langzeitverlauf bei Kindern und Jugendlichen sollte das Auftreten solcher Veränderungen durch ^{131}I untersucht werden [69].

1.6.3 Chirurgie

Mit der operativen Entfernung der Schilddrüse steht eine weitere definitive Therapieoption zur Verfügung, um Patienten bei Rezidiv nach Thyreostatikabehandlung oder Kontraindikationen für eine RJT zu behandeln. Hierbei ist eine totale Thyreoidektomie einer subtotalen vorzuziehen, da mit verbleibendem Schilddrüsengewebe ein erneutes Rezidivrisiko einhergeht [39]. Die Gabe von L-Thyroxin sollte zusammen mit der Operation beginnen und der Patient postoperativ über einen langen Zeitraum betreut werden. Das Risiko für Komplikationen wie Hypoparathyreoidismus oder Stimmbandparese durch

Schädigung des Nervus laryngeus recurrens besteht, kann durch einen erfahrenen Operateur jedoch deutlich reduziert werden. Die Inzidenz dieser Komplikationen liegt bei etwa 15% [70]. Besteht nach der Operation weiterhin eine Hyperthyreose, empfiehlt sich eine anschließende RJT, da sich das Komplikationsrisiko bei einer erneuten Operation deutlich erhöht [39]. Eine Thyreoidektomie wird zudem bei massiver Struma oder ausgeprägter endokriner Orbitopathie empfohlen. In anderen Fällen besteht weiterhin Uneinigkeit, ob eine RJT oder eine Operation als definitive Therapie im Kindesalter vorzuziehen ist [38, 39].

1.6.4 Neue Therapieansätze

Studien an erwachsenen Patienten mit MB führten zu der Annahme, dass Thyreostatika das Immunsystem zumindest indirekt zu beeinflussen scheinen [71]. Die Studien zeigten eine Reduktion immunmodulatorischer Proteine wie dem intrazellulären Adhäsionsmolekül 1 und dem löslichen Interleukin 2 sowie eine Abnahme der TRAK [72, 73]. Inwieweit diese immunologische Besserung mit einer Besserung der Schilddrüsenfunktion zusammenhängt, ist jedoch weiterhin unklar. Die Thyreostatika zielen weder auf die B-Lymphozyten noch auf die Auto-Ak direkt ab. Die B-Lymphozyten sind jedoch entscheidend bei der Präsentation körpereigener Antigene (Ag). In der temporären Depletion dieser Zellen mit Hilfe monoklonaler Antikörper wie dem CD-20-Ak Rituximab könnte eine Möglichkeit der effizienten Verminderung der TRAK-Produktion bestehen. Rituximab wird heute erfolgreich in der Therapie zahlreicher Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Es ist das einzige derartige Medikament, das bisher in klinischen Phase 2 Studien zur Therapie des MB am Erwachsenen untersucht wurde. Rituximab führt sowohl in der Zirkulation als auch im Zielorgan wie zum Beispiel der Schilddrüse zu einer B-Zell-Depletion. Zwei kleine Studien an erwachsenen Patienten mit MB konnten einen positiven Effekt auf den Verlauf der endokrinen Orbitopathie, nicht aber auf die Schilddrüsenfunktion selbst zeigen [74] [75]. In einer kontrollierten Studie blieben vier von zehn Patienten mit Rituximab ein Jahr nach Therapieende in Remission, während alle zehn Patienten der Kontrollgruppe bereits ein Rezidiv entwickelt hatten [76]. Auf Grund mangelnder Erfahrungen und hoher Therapiekosten sind weitere große klinische Studien nötig [76-78].

1.7 Übersicht zur aktuellen Datenlage

1.7.1 Remissionsraten

Als stabile Remission wird eine euthyreote Stoffwechsellage nach Absetzen der Thyreostatika bezeichnet. Die vorausgesetzte Dauer einer solchen Rezidivfreiheit, ab der von einer dauerhaften Remission gesprochen wird, schwankt je nach Studie. Die Angaben zu den Langzeitremissionraten bei erwachsenen Patienten mit MB variieren stark und betragen in amerikanischen Studien zwischen 20% und 30% [48]. Eine europäische Langzeitstudie gibt Remissionsraten von bis zu 60% an [48, 79].

Die Erkenntnisse über die Wahrscheinlichkeit einer Remission nach Thyreostatikatherapie im Kindes- und Jugendalter basieren bislang auf Daten meist kleiner Patientenkollektive. Die Studien waren mit wenigen Ausnahmen [31, 80, 81] alle retrospektiv und haben häufig einen ungenügend langen Zeitraum untersucht.

Die Chancen auf eine Remission nach zweijähriger Thyreostatikatherapie liegen in der Pädiatrie je nach Studienlage bei nur rund 30% [18, 26, 28-31, 80]. In den Studien wurden neben verschiedenen Medikamenten (MMI, PTU, CBZ) und Therapieregimen (TR, BRR) auch unterschiedlich lange Thyreostatika-Therapieblöcke angewandt und untersucht. Der Zeitpunkt der Bestimmung der Remissionsraten variierte ebenfalls von Studie zu Studie, was einen direkten Vergleich erschwert.

Einen sehr wichtigen Beitrag zur Therapieoptimierung des MB im Kindesalter hat die französische Arbeitsgruppe um Léger et al. mit den 2008 und 2013 publizierten Ergebnissen einer großen, multizentrischen prospektiven Langzeitstudie geleistet [80-82]. Mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von über zehn Jahren ist diese prospektive Studie bislang einzigartig und die wichtigste Referenzarbeit bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fragestellung. Légers Patientenkollektiv umfasste 154 Patienten, die wiederholt mit zweijährigen Carbimazolzyklen im Titrationsregime und sich diesen anschließenden Auslassversuchen (Therapiepausen) behandelt wurden. In ihrer Kohorte stieg die Remissionsrate im 18 Monate follow-up nach Absetzen bei Therapie über 4,6,8 und 10 Jahre von 20% auf 37%, 45% und 49%. Die multivariate Analyse ergab, dass ein initial niedriger fT4 Spiegel und das Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen bei Erstdiagnose mit einer besseren Remissionsrate assoziiert zu sein schienen [81]. Andere Studien geben initial niedrige Schilddrüsenhormonlevel und

TRAK-Titer, ein höheres Alter und kleineres Schilddrüsenvolumen bei Erstdiagnose sowie eine längere Thyreostatikatherapie als mögliche Prädiktoren für eine bessere Remissionschance an [18, 27, 30-32, 80, 83, 84].

In der mit 1138 Patienten mit Abstand größten, retrospektiven Studie zur MB Therapie im Kindesalter zeigte sich bei japanischen Kindern eine Remissionsrate von rund 46%. Die kumulative Remissionsrate stieg auch hier mit zunehmender Thyreostatikatherapiedauer bis zu fünf Jahren. Signifikante Prädiktoren für eine Remission wurden in dieser großen Kohorte nicht identifiziert [85].

Eine Metaanalyse zeigte, dass die Remissionsrate bei Erwachsenen mit einer Therapiedauer über 18 Monate hinaus nicht verbessert wurde [32, 34, 80, 86, 87]. Dies lässt sich auf Grund der oben genannten Studienergebnisse nicht in die Pädiatrie übertragen und scheint für Kinder- und Jugendliche offenbar nicht zuzutreffen [51, 67].

1.7.2 Therapieregime- Kontroversen

Die aktuelle Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) empfiehlt, das block-and-replace Regime bei Kindern üblicherweise zu vermeiden und spricht sich für das Titrationsregime aus [48]. Neben der Einnahme nur einer Tablette pro Tag wird das angeblich dosisabhängige und bei Kindern häufigere Auftreten von Nebenwirkungen angeführt [30, 33, 53].

Andere Arbeiten unterstreichen die Vorteile des noch häufig angewandten BRR [31, 88, 89]. Das BRR ermöglicht durch die Blockade der körpereigenen Hormonproduktion und die L-Thyroxin Substitution die Möglichkeit einer größeren hormonellen Stabilität. Eine damit verbundene Reduktion von Arztbesuchen und Blutentnahmen kann sich positiv auf die Compliance auswirken [88].

Es wird kontrovers diskutiert, welches Regime zu einer höheren und stabileren Remissionsrate führen könnte, prospektive pädiatrische Studien, die den Therapieerfolg sowie die Nebenwirkungsraten beider Therapieregime vergleichen, fehlen bislang.

2 Fragestellung

Die Behandlung des Morbus Basedow im Kindes- und Jugendalter erfolgt primär durch eine thyreostatische Therapie. Während fast alle Patienten hierdurch zunächst eine euthyreote Stoffwechsellage erreichen, tritt in rund 70% der Fälle nach Absetzen der Medikamente ein Rezidiv auf. Dieses macht eine erneute thyreostatische Therapie oder definitive Behandlung in Form einer Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie nötig. Einheitliche Therapierichtlinien zur Behandlung des MB im Kindes- und Jugendalter gibt es aufgrund mangelnder Daten bislang nicht. Neben der optimalen Dauer einer medikamentösen Therapie werden vor allem zwei Therapieregime kontrovers diskutiert:

- Im Titrationsregime wird das Thyreostatikum nach Normalisierung der Schilddrüsenhormonspiegel bis zur Erhaltungsdosis einer euthyreoten Stoffwechsellage schrittweise reduziert.
- Im block-and-replace Regime erfolgt ab dem Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage eine L-Thyroxin Substitution unter Beibehaltung höherer Thyreostatikadosen zur Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion.

Das block-and-replace Regime ist das in der Kinderendokrinologie der Charité seit vielen Jahren angewandte Standardtherapiekonzept.

Das Therapievorgehen in der Kinderendokrinologie der Charité sieht vor, dass die Kinder mit einer meist langen und durchgängigen Thyreostatikatherapie zusammen mit L-Thyroxin behandelt werden, bevor ein Auslassversuch erfolgt. Das Kollektiv dieser Klinik bietet daher die Möglichkeit, den Einfluss von Dauer und Dosis einer block-and-replace Thyreostatikatherapie auf die Remissionsrate im Kindesalter zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Remissionsrate nach Absetzen der Medikamente im block-and-replace Regime sowie die beobachtete Nebenwirkungsrate zu bestimmen und diese mit den publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen zu vergleichen.

Zudem wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Remissionsrate untersucht, wobei die folgenden Variablen betrachtet wurden: Geschlecht, Alter, Schilddrüsenvolumen und Schwere der laborchemischen Hyperthyreose bei Erstdiagnose sowie Dauer, Dosis und Nebenwirkungen der Thyreostatikatherapie.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere hinsichtlich des Einflusses von Dauer und Dosis der Thyreostatika im block-and-replace Regime auf das Outcome, sollten zu einer Optimierung der Therapie des MB im Kindesalter beitragen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Um die Patienten zu identifizieren, die im Laufe der letzten Jahrzehnte in der kinderen-dokrinologischen Klinik und Ambulanz des Virchow Klinikums der Charité Berlin behandelt wurden, konnte auf eine Liste mit Namen und Diagnosen aller Patienten zugegriffen werden. Zunächst wurden die Akten aller zwischen 1995 und 2013 behandelten Patienten mit der Diagnose MB aus dem Archiv angefordert.

Nach Studium der Krankenakten inklusive klinischer Verlaufsbögen, Arztbriefe, Laboranalysen sowie Bildgebungs- und OP-Befunde wurden die Daten aller Patienten retrospektiv erhoben und in eine speziell dafür angelegte Microsoft-Access-Datenbank eingetragen. Es wurde eine Tabelle mit umfangreichen Patienteninformationen bei Erstvorstellung in der Klinik sowie eine weitere mit wichtigen Angaben bei jeder Kontrolluntersuchung über den gesamten Behandlungszeitraum erstellt. Als Orientierungshilfe für die Gestaltung der Tabellen dienten im Vorfeld die in der Klinik eingesetzten Erhebungsbögen sowie nach Literaturrecherche sinnvoll erscheinende Parameter und Befunde. Da die Akten eine sehr große Variabilität an Informationen boten, stellten diese Tabellen im ersten Schritt die beste Möglichkeit der zuverlässigen, detaillierten und vollständigen Datenerfassung dar. Im Weiteren wurden die für die Fragestellung entscheidenden Informationen herausgefiltert und in einer SPSS-Datei codiert, die die Grundlage der statistischen Auswertung darstellt.

Auf Grund der großen Heterogenität des Patientenkollektivs war für die Beantwortung der Fragestellung und eine Vergleichbarkeit mit publizierten Studien eine genaue Definition der Kohorte notwendig. Einschlusskriterien für die Zugehörigkeit zu der im Folgenden beschriebenen und analysierten Kohorte waren:

- eine TRAK-positive Hyperthyreose,
- die vor vollendetem 18. Lebensjahr an der Charité erstdiagnostiziert und
- mit dem block-and-replace Therapieregime behandelt wurde,
- bei der zudem seit Erstdiagnose bereits mindestens ein Auslassversuch erfolgt war (spätestens zum 31.12.2011 also 18 Monate vor Ende der Datenerhebung am 31.06.2013)

- und die nach diesem für einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten an der Charité nachbeobachtet und betreut wurde.

Ausgeschlossen wurden demnach alle Patienten, die nicht im BRR behandelt wurden, die bereits extern vortherapiert waren und zu deren Krankheitsverlauf daher keine Informationen vorlagen, die sich zuletzt im ersten medikamentösen Therapieversuch (ATD Block 1) befanden oder nach einem Auslassversuch weniger als 18 Monate nachbeobachtet wurden.

Die Festlegung dieses Mindestnachbeobachtungszeitraums und die Bestimmung der Remissionsrate 18 Monate nach Therapieende erfolgten in Anlehnung an die Kriterien der Referenzarbeit von Léger et al. Ihr Kollektiv zeigte eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung und erlaubte aufgrund des prospektiven Studiendesigns mit einem standardisierten Therapievorgehen sowie gut nachvollziehbare Kriterien eine gute Vergleichbarkeit.

3.2 Datenauswertung

Anhand der Daten aus den Patientenakten konnten für jeden Patienten wichtige Informationen wie die Dauer und Dosierung der Thyreostatikatherapie, die Dauer einer Remission nach Auslassversuch oder der Zeitpunkt eines Rezidivs genau ermittelt werden. Die Schwere der laborchemischen Hyperthyreose, das Schilddrüsenvolumen sowie die Vitalparameter wurden wie im Folgenden beschrieben ausgewertet.

Schilddrüsenhormone

Zur Beurteilung des Schilddrüsenstoffwechsels wurden die bei jedem Besuch gemessenen Schilddrüsenhormonparameter dokumentiert. In der Kinderendokrinologie der Charité werden neben dem TSH häufiger T4 und T3 als fT3 und fT4 bestimmt. Die Schilddrüsenfunktion eines Patienten gilt als hyperthyreot, wenn T4/fT4 oder T3/fT3 über und TSH unter dem Normbereich lagen. Bei umgekehrten Verhältnissen wird die Stoffwechsellage als hypothyreot definiert. Die Stoffwechsellage wird als euthyreot eingestuft, wenn sich die Hormonparameter im jeweiligen Normbereich befanden. Bei un-signifikanten altersabhängigen Normalwertschwankungen wurde der obere Grenzwert in Anlehnung an die Normalwerte der Schilddrüsenhormone im Serum von Berliner Kin-

dem wie folgt festgelegt: 157 nmol/l für T4 und 2,85 nmol/l für T3. Für eine bessere Auswert- und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die Parameter der Kinder als Vielfaches des oberen Grenzwertes angegeben.

Tabelle 1: Normalwerte der Schilddrüsenhormone im Serum von Berliner Kindern. Referenzwerte des Labors der Charité

Alter	T4 nmol/l Median	Streu- breite	fT4 pmol/l Median	Streu- breite	T3 nmol/l Median	Streu- breite
< 1 Monat	193	122-276	41	23-54	3,3	1,95-4,1
< 1 Jahr	138	106-169	22	18,8-31	2,4	1,5-3,3
1-5 Jahre	126	95-164	21	15-32	2,3	1,4-3,3
5-10 Jahre	115	78-156	19,8	12-30	2,2	1,28-3,1
>10 Jahre	104	68- 157	16,8	11,5-26	1,95	1,05- 2,85

Umrechnungsfaktoren: T4 nmol/l x 0,08=g/dl ; T3 nmol/l x 66,7=ng/dl

Antikörper

Zusätzlich wurden die TRAK, TPO- und TG-Ak-Titer bei jeder Vorstellung dokumentiert. Das Labor der Charité ermittelt die TRAK-Titer mittels kommerzieller Assays. Im untersuchten Zeitraum gab es im Hinblick auf die Normalwerte einen entscheidenden Wechsel vom Normwert <10 IU/l auf <1 IU/l. Zur besseren Vergleich- und Auswertbarkeit wurden auch die TRAK-Titer als Vielfaches des jeweils geltenden oberen Grenzwertes angegeben.

Medikamente

Bis auf einen wurden alle Patienten initial mit Thiamazol behandelt. Aus Alter, Gewicht, Medikamentendosierung und jeweiliger Therapiedauer ließ sich neben der initialen Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) die durchschnittliche Tagesdosis (in mg/kgKG/d) im ersten Therapieblock sowie die kumulative Dosis (in mg/kgKG) für selbigen berechnen. Dies erfolgte mit der Intention, mögliche Aussagen bezüglich dosisabhängiger Nebenwirkungen als ein Hauptkritikpunkt am block-and-replace Regime treffen zu können. Zusätzlich wurde die Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn berechnet, um diese mit den Ergebnissen der französischen Arbeit vergleichen zu können.

Auch die Frequenz der erfolgten Blutentnahmen im ersten Therapieblock wurde berechnet.

Sonographie

Die sonographischen Befunde der Schilddrüse wurden von erfahrenen Kinderradiologen der Klinik erhoben. Zur Auswertung des bestimmten Schilddrüsenvolumens galten die in der Tabelle 2 dargestellten Referenzwerte. Abhängig von den altersspezifischen Normwerten wurden die Befunde als Struma oder normal große Schilddrüse eingestuft. Auch hier wurden die Werte als Vielfaches des oberen Grenzwertes angegeben.

Tabelle 2: Altersabhängige Normalwerte des Schilddrüsenvolumens (in ml). (Referenz: Blankenstein et al.)

Alter (in Jahren)	männlich	2SD	weiblich	2SD	total	2SD
<6	1,2	2,0	1,5	2,8	1,4	1,2
6-7	2,1	1,6	2,5	2,0	2,3	1,8
7-8	2,3	1,6	2,5	2,0	2,4	1,8
8-9	2,4	1,4	2,5	2,0	2,4	1,8
9-10	3,0	1,4	2,7	2,2	2,8	1,8
10-11	3,8	3,0	4,2	2,8	4,0	3,4
11-12	3,9	3,0	4,4	4,2	4,2	3,6
12-13	4,1	2,8	4,9	4,6	4,5	3,8
13-14	4,4	3,8	4,6	5,4	4,5	4,6
14-15	4,4	2,8	4,9	4,6	4,6	5,4

Körpergröße und Gewicht

Diese Daten wurden mit Hilfe des Rechners für die Perzentilenwerte von Größe, Gewicht (US-NORM 2000) und Körpermasseindex (BRD-NORM 2001) ausgewertet. Ein vermehrtes Längenwachstum mit einem avancierten Knochenalter ist abhängig von der Dauer der bestehenden Hyperthyreose. Diese kann ebenfalls zu einem Gewichtsverlust

führen, weshalb Körpergröße und Gewicht vor und nach Behandlung ausgewertet wurden.

Kardiale Beteiligung

Die Referenzwerte für die Herzfrequenz wurden den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie entnommen. Tabelle 3 zeigt das Herzfrequenzspektrum in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ein Wert oberhalb des oberen Grenzwertes wurde als Tachykardie gewertet.

Tabelle 3: Herzfrequenzspektrum im Ruhe-EKG in Abhängigkeit vom Lebensalter. (Link 3)

Alter	Herzfrequenz (Mittelwert)/min
<1 Tag	93 – 154 (123)
1-2 Tage	93 – 154 (123)
3-6 Tage	91-166 (129)
1-3 Wochen	107 – 182 (148)
1-2 Monate	121-179 (149)
3-5 Monate	106-186 (141)
6-11 Monate	109-169 (134)
1-2 Jahre	89- 151 (119)
3-4 Jahre	73-137 (108)
5-7 Jahre	65-133 (100)
8-11 Jahre	62- 130 (91)
12-15 Jahre	60-119 (85)
>16Jahre	Erwachsenen Grenzwerte

Definition von Remission und Rezidiv

Als „dauerhafte Remission“ wurde in Anlehnung an die Studie von Léger et al. eine euthyreote Stoffwechsellage ("disease-free“) in den 18 Monaten nach Absetzen der Thyreostatika definiert. Die Wiederaufnahme einer Thyreostatikatherapie oder eine definiti-

ve Therapie bei Hyperthyreose wurde als therapiebedürftiges Rezidiv nach Auslassversuch gewertet. Die Kohorte wurde entsprechend des Kriteriums einer Remission bzw. eines Rezidivs 18 Monate nach Absetzen der Medikamente in zwei Gruppen unterteilt. So konnten beide Gruppen auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der in der Frage aufgelisteten potentiellen Einflussfaktoren auf das Outcome untersucht werden.

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Computerprogramme IBM SPSS Statistics 21 sowie Microsoft Office für Windows 7 (Access und Excel 2013). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Werte der einzelnen Parameter tabellarisch sowie als Diagramme und in Boxplots zur Darstellung gebracht.

Neben der Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen kam als Testverfahren beim Vergleich der Remissions- und Rezidivgruppe meist der T-Test für unabhängige Variable zum Einsatz. Beim Vergleich von Parametern vor und nach Behandlung wurde der T-Test für abhängige Variable genutzt. Bei den Testverfahren wurden Unterschiede mit einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Falls nicht anders vermerkt, sind alle numerischen Werte als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv- Kohortenbildung

Aufgrund der großen Heterogenität des Patientenkollektivs war für die Beantwortung der Fragestellung und die Vergleichbarkeit mit publizierten Studien eine genaue Definition der Kohorte notwendig. Einschlusskriterien für die Zugehörigkeit zu der im Folgenden beschriebenen und analysierten Kohorte waren daher:

- eine TRAK-positive Hyperthyreose,
- die vor vollendetem 18. Lebensjahr in der Charité erstdiagnostiziert und
- mit dem block-and-replace Therapieregime behandelt wurde,
- bei der zudem seit Erstdiagnose bereits mindestens ein Auslassversuch erfolgt war
- und die nach diesem für einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten an der Charité nachbeobachtet und betreut wurde.

Durch diese Kriterien wurde das verfügbare Patientenkollektiv der Charité annähernd halbiert. Die oft lange und durchgängige initiale Thyreostatikatherapiedauer und der typische Erkrankungsgipfel in der Adoleszenz mit dem in der Pädiatrie häufigen Problem der Transition in die Erwachsenenmedizin waren Hauptgründe dafür.

Das folgende Flussdiagramm zeigt das Zustandekommen der untersuchten Kohorte aus dem Gesamtkollektiv (Abbildung 1).

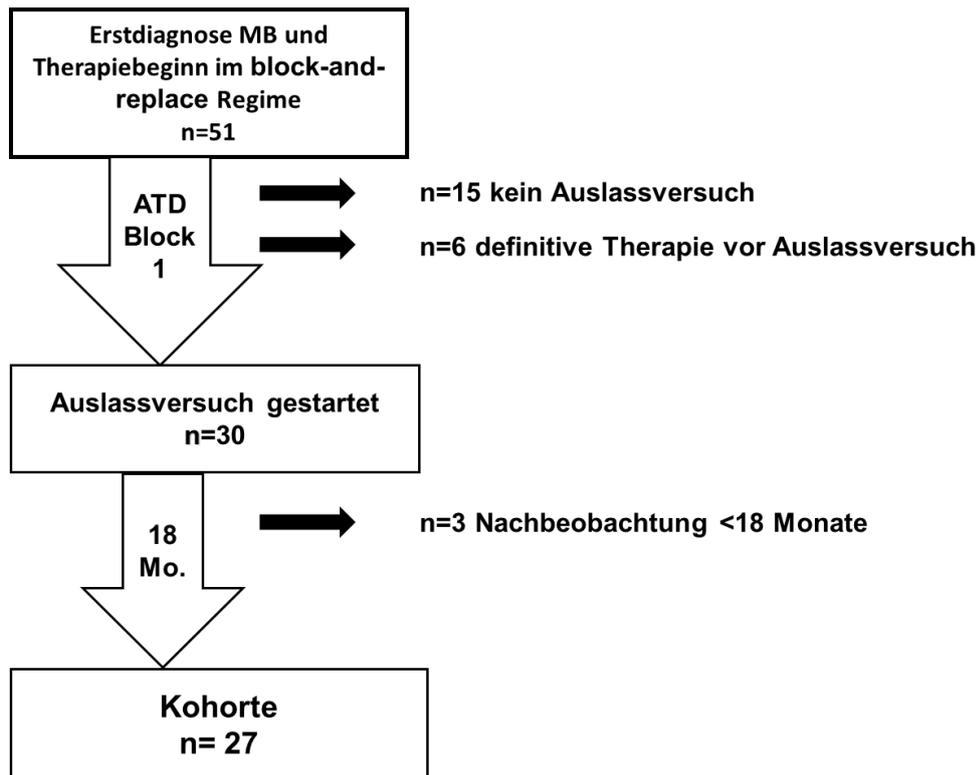


Abb. 1: Flussdiagramm zur Kohortenbildung.

51 Kinder (n=51) wurden an der Charité erstdiagnostiziert und haben dort einen medikamentösen Therapieversuch im block-and-replace Regime begonnen. Bei sechs (n=6) von ihnen war noch vor Auslassversuch eine definitive Therapie in Form von OP (n= 5) bzw. RJT (n=1) erforderlich. Gründe hierfür waren eine massive Struma (n=4) bzw. eine ausgeprägte Augenbeteiligung (n=2). Bei 15 (n=15) der übrigen Patienten erfolgte kein Auslassversuch. Sie befanden sich am Ende der Datenerhebung noch im ersten Therapieblock oder es war während diesem die Transition in die Erwachsenenmedizin erfolgt. Bei nur 30 Patienten (n=30) erfolgte während der Betreuung an der Charité ein Auslassversuch, wobei drei der Kinder (n=3) nach Absetzen der Thyreostatika weniger als 18 Monate nachbeobachtet wurden.

Hieraus ergab sich für die zu untersuchende Fragestellung eine Kohorte mit 27 Patienten (n=27), die alle oben genannten Kriterien erfüllten (Abbildung 2).

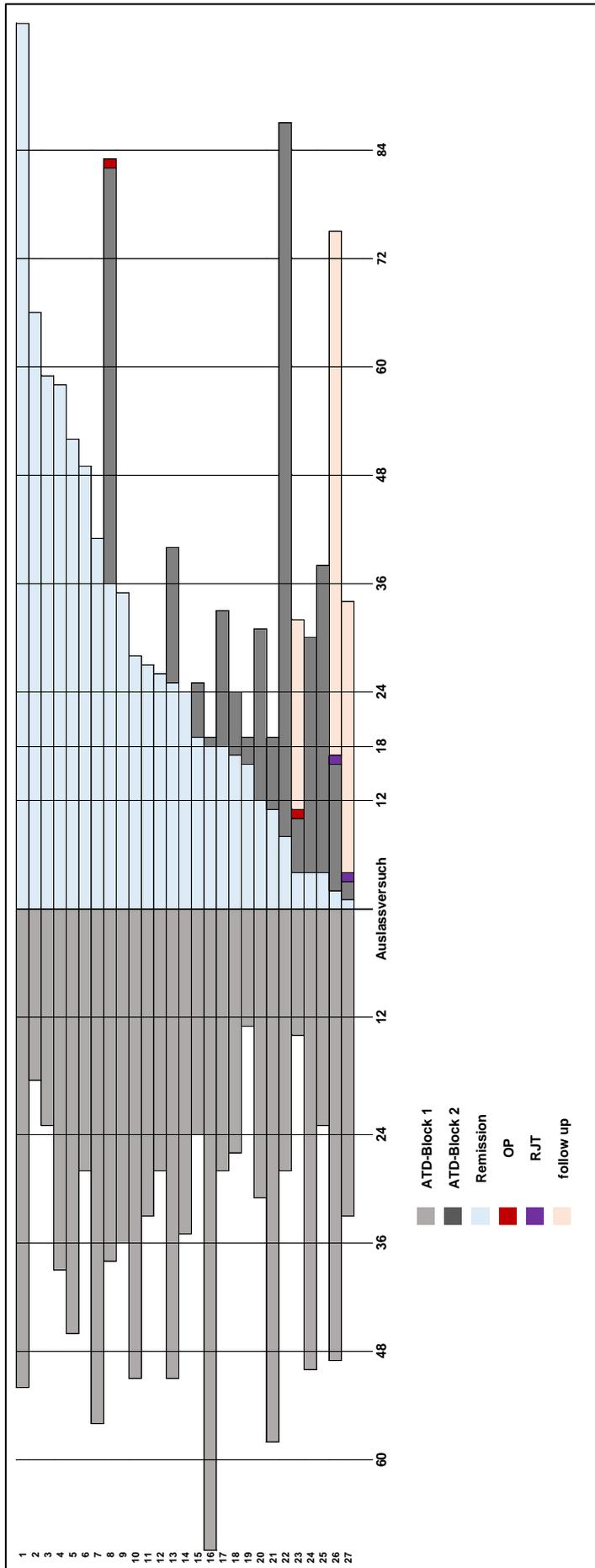


Abb. 2: Darstellung der individuellen Therapieverläufe der n=27 Patienten der Kohorte.
 senkrecht: Patienten 1-27
 waagrecht: Zeitachse vor und nach Auslassversuch (in Monaten)

4.2 Deskription der Kohorte

4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Kohorte bestand aus vier Jungen (15 %) und 22 Mädchen (85%) (Abbildung 3). Das Geschlecht eines Kindes war nicht bekannt. Dies entspricht der geschlechtsabhängigen Häufigkeitsverteilung des MB. Die Kinder erkrankten im Schnitt um das zehnte Lebensjahr ($10,63 \pm 3,24$), Mädchen mit 10,77 Jahren ($\pm 3,21$) etwas später als Jungen mit 9,50 Jahren ($\pm 4,04$) (Abbildung 4). Die erhöhte Inzidenz in der Adoleszenz ist krankheitstypisch.

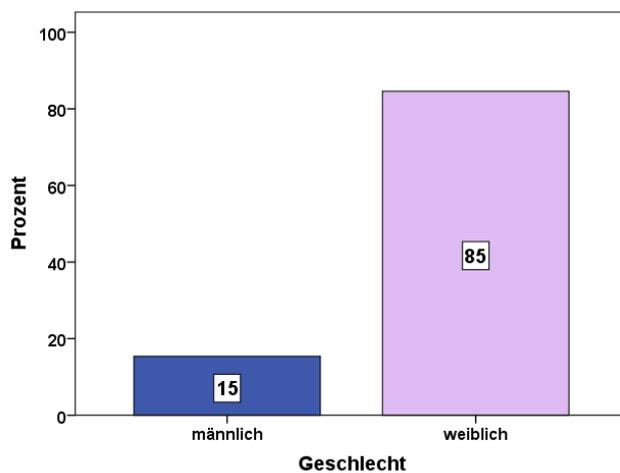


Abb. 3: Geschlechterverteilung in der Kohorte.

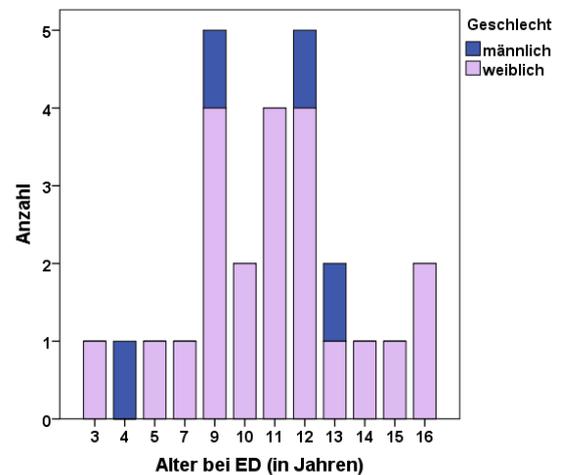


Abb. 4: Altersverteilung in der Kohorte.

4.2.2 Symptome bei Erstmanifestation

Bis auf ein Kind zeigten alle eine sonographische Vergrößerung der Schilddrüse, wobei der Ausprägungsgrad der Struma deutlichen Schwankungen unterlag. Das Schilddrüsenvolumen bei ED war mit 16,94 ml ($\pm 7,66$) um das 2,42 fache ($\pm 0,93$) erhöht (Abbildung 5a-b).

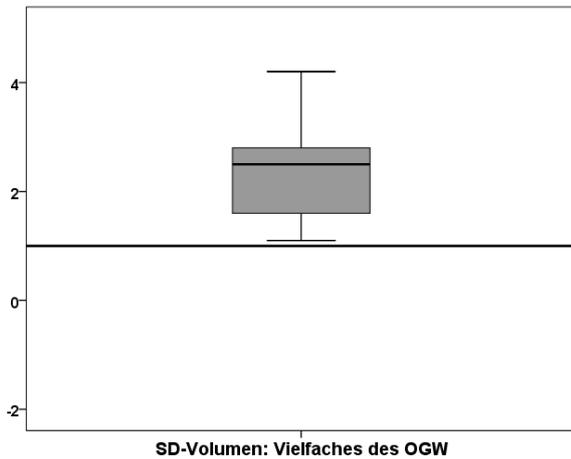


Abb. 5a

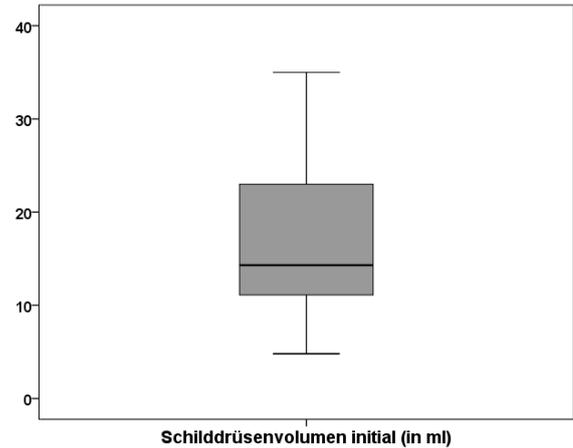


Abb. 5b

Abb. 5 a-b: Schilddrüsenvolumen (SD-Volumen) bei Erstdiagnose. Vielfaches des oberen Grenzwertes (OGW) (a) ; absoluter Wert (in ml) (b)

29 % der Patienten zeigten initial eine Tachykardie. Etwa 60 % der Kinder litten unter Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer vermehrten Unruhe, Nervosität oder Gereiztheit. 41% beschrieben eine Leistungsminderung in der Schule und 11% der Patienten klagten bei Erstvorstellung über Kopfschmerzen, 15% über Ein- und Durchschlafstörungen. 22% der Kinder zeigten Miktionsstörungen, 63% einen Tremor und 56% eine Protrusio bulbi unterschiedlicher Ausprägung. Bei etwa der Hälfte der Kinder (51,9%) wurde bei Erstvorstellung ein Gewichtsverlust angegeben.

Die Auswertung von Körpergröße und Gewicht zeigte, dass die Patienten bei Diagnosestellung mit einer Körpergrößenperzentile von 74,38 ($\pm 27,34$) größer als der Altersdurchschnitt waren (Abbildung 6b). Im Hinblick auf das Körpergewicht bewegten sie sich auf der 50,08 Perzentile ($\pm 23,52$), waren also für ihre Größe zu leicht. Durch beide ergab sich eine BMI-Perzentile von 27,67 ($\pm 25,88$) (Abbildung 6a).

Der Z-Wert (SDS) der Körpergröße bei ED lag bei 0,97 ($\pm 1,22$), am Ende der Datenerhebung bei 0,92 ($\pm 1,06$). Der Z-Wert des Gewichts bei ED lag bei -0,12 ($\pm 0,82$), am Ende der Datenerhebung bei 0,56 ($\pm 1,02$). Für den BMI ergab sich hieraus ein Z-Wert von -0,81 ($\pm 0,81$) bei ED und von 0,32 ($\pm 1,28$) nach Behandlung. Bezüglich der Körpergröße zeigten sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach Therapie (Abbildung 7a). Für das Körpergewicht ($p=0,007$) und den BMI ($p=0,009$) hingegen war eine signifikante Zunahme unter Behandlung zu verzeichnen (Abbildung 7b-c).

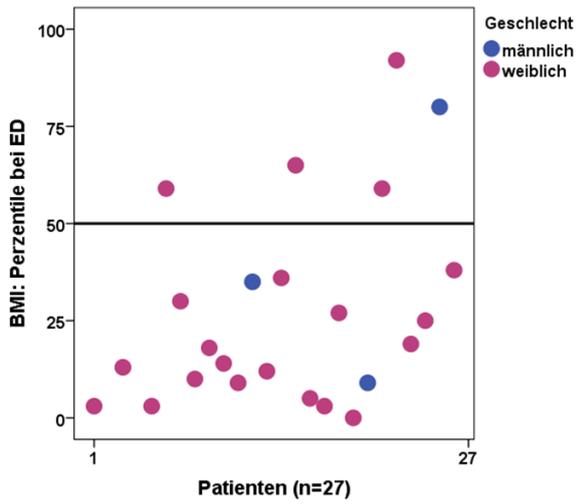


Abb. 6a

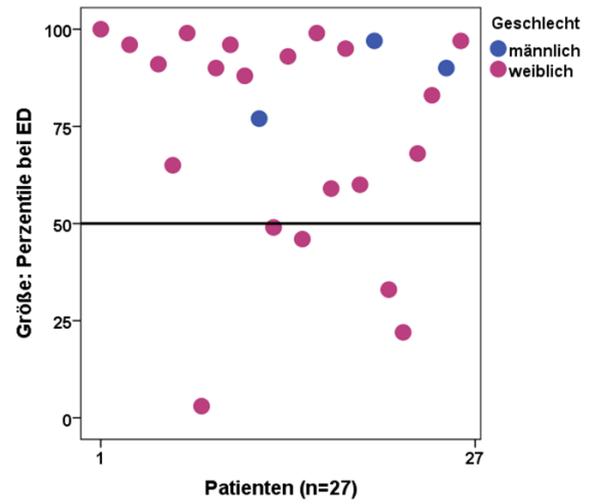


Abb. 6b

Abb. 6 a-b: Streupunktdiagramme zur Darstellung der Perzentilen von BMI (a) und Größe (b) bei Erstdiagnose für alle 27 Patienten der Kohorte.

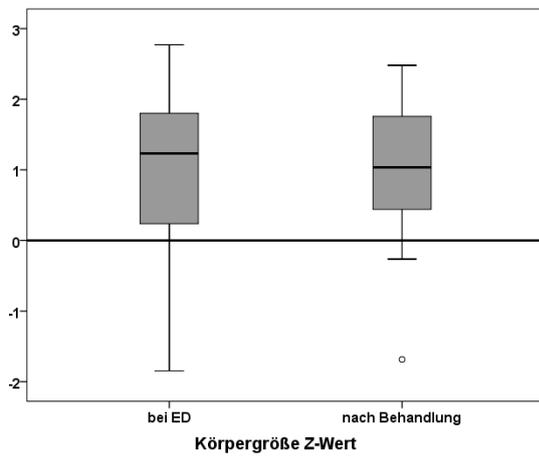


Abb. 7a

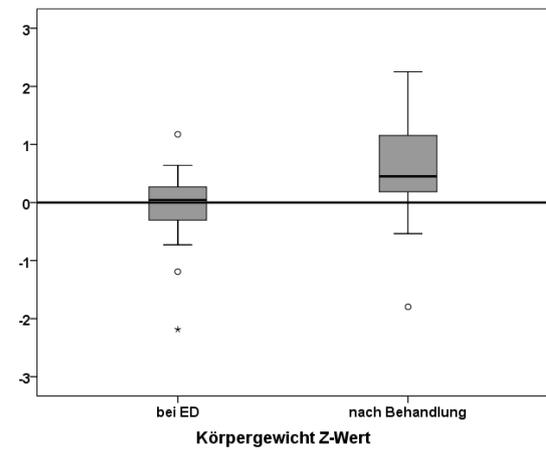


Abb. 7b

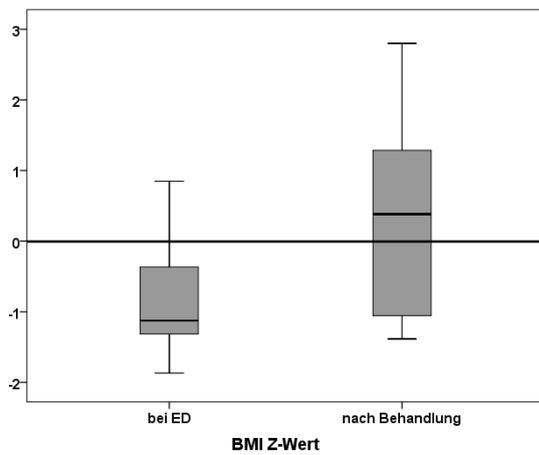


Abb. 7c

Abb. 7 a-c: Boxplots zum Vergleich der Z-Werte von Körpergröße (a), Gewicht (b) und BMI (c) der n=27 Patienten mit signifikanter Zunahme von Gewicht und BMI unter der Behandlung.

4.2.3 Schwere der Hyperthyreose und TRAK-Titer

Die Schwere der initialen Hyperthyreose variierte in der Kohorte stark. Die Laborparameter bei Erstvorstellung lagen für T3 2,54-fach ($\pm 0,87$) und für T4 1,57-fach ($\pm 0,32$) oberhalb des jeweiligen oberen Grenzwertes (Abbildung 8b). Bei den TRAK-Titern zeigten sich noch größere Schwankungen und Werte, die den oberen Grenzwert um das 13,87-fache ($\pm 20,97$) überschritten (Abbildung 8a).

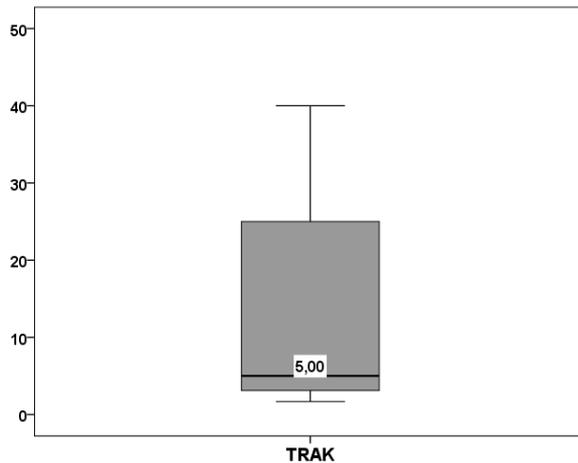


Abb. 8a

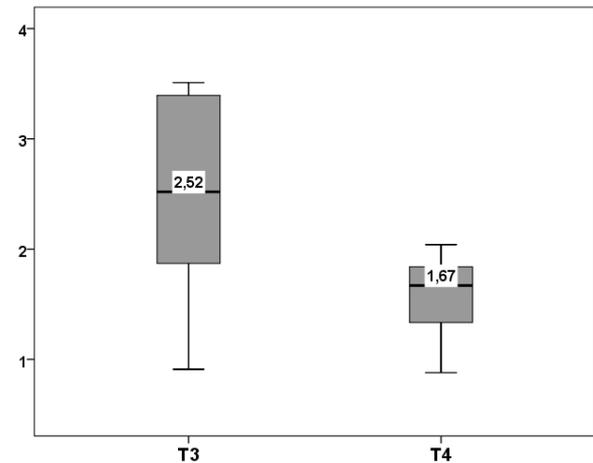


Abb. 8b

Abb. 8 a-b: Initiale Laborparameter. TRAK-Titer (a) sowie T3 und T4-Werte (b) bei Erstdiagnose als Vielfache des jeweiligen oberen Grenzwertes.

4.2.4 Therapie

Die Kinder wurden zwischen zwei und zwölf Jahre in der Kinderendokrinologie der Charité betreut, woraus sich ein mittlerer Krankheitsbeobachtungszeitraum von 6,52 Jahren ($\pm 2,33$) ergab. Die Dauer des ersten Thyreostatikatherapieversuchs schwankte zwischen knapp einem und sechs Jahren und betrug im Durchschnitt etwas über drei Jahre ($37,26 \pm 14,59$ Monate) (Abbildung 9).

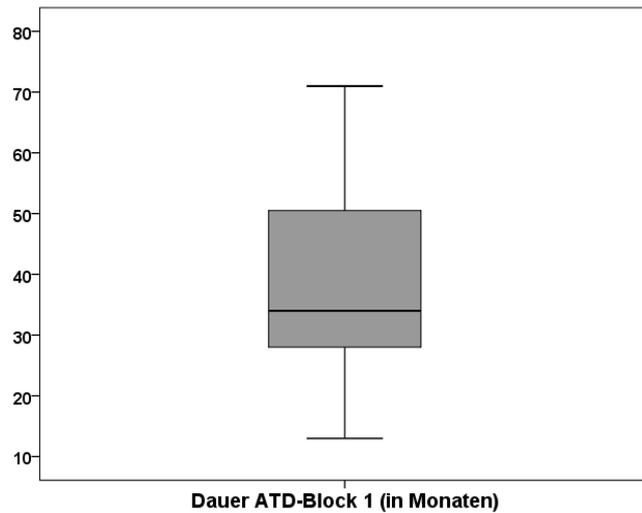


Abb. 9: Boxplot für die Dauer des ATD-Block 1 (in Monaten).

Bis auf ein Kind wurden alle mit Thiamazol anbehandelt. In vier Fällen (14,8%) erfolgte während des ersten Therapieblocks ein Medikamentenwechsel, dreimal von Thiamazol zu PTU und einmal umgekehrt. Gründe hierfür waren bei einem Kind Arthralgien, bei einem anderen Arthralgien und Exanthem. In den übrigen zwei Fällen waren die Gründe für den Therapiewechsel nicht dokumentiert.

Die initiale Thiamazoldosis betrug $0,45\text{mg/kgKG/d}$ ($\pm 0,24$), die mittlere Tagesdosis der durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten lag im ATD-Block 1 bei $0,27\text{mg/kgKG/d}$ ($\pm 0,09$) (Abbildung 10, Abbildung 11a). Die kumulative Thiamazoldosis für diesen Zeitraum schwankte aufgrund der sehr unterschiedlich langen Therapiedauer stark und betrug $308,20\text{mg/kgKG}$ ($\pm 213,78$) (Abbildung 11b).

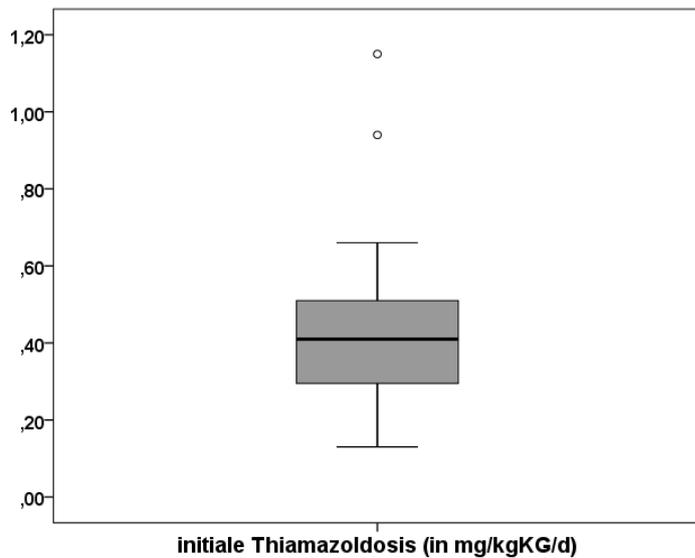


Abb. 10: Boxplot für die initiale Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) der ($n=23$) durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten.

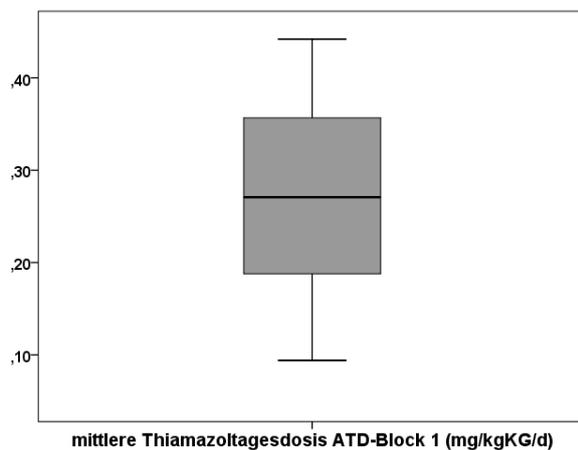


Abb. 11a

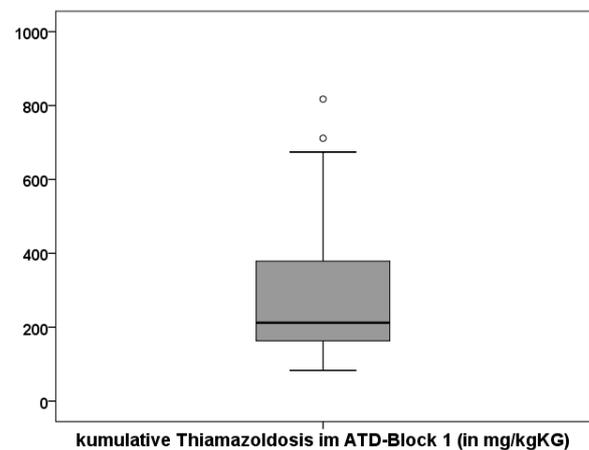


Abb. 11b

Abb. 11 a-b: Boxplot für die mittlere (a) und kumulative (b) Thiamazoldosis im ATD-Block 1 der durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten ($n=23$).

Für einen Vergleich mit der französischen Referenzarbeit wurde zudem die durchschnittliche Thiamazoldosis 12 und 24 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 bestimmt. Auch hier wurden wie in der Berechnung der initialen, mittleren und kumulativen Thiamazoldosis nur die Werte der ausschließlich mit Thiamazol behandelten Patienten ($n=23$) ausgewertet.

Die Thiamazoldosis 12 Monate nach Therapiebeginn betrug $0,23 \text{ mg/kgKG/d}$ ($\pm 0,11$), die Dosis 24 Monate nach Therapiebeginn lag bei $0,22 \text{ mg/kgKG/d}$ ($\pm 0,11$) (Abbildung 12).

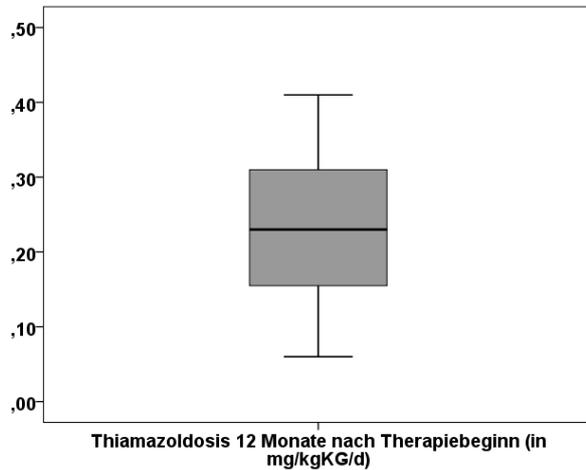


Abb. 12a

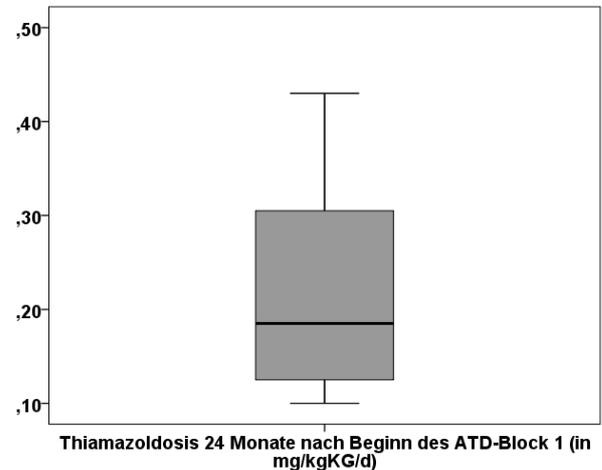


Abb. 12b

Abb. 12 a-b: Boxplot für die Thiamazoldosis 12 Monate (a) und 24 Monate (b) nach Beginn des ATD-Block 1 der durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten ($n=23$).

Der Zeitpunkt des Beginns der L-Thyroxin Substitution war abhängig von der Stoffwechsellage des Patienten und zeigte extreme Schwankungen. Durchschnittlich begann die gewichtsadaptierte L-Thyroxin Substitution im sechsten Therapiemonat (173 ± 159 Tage) (Abbildung 13a). Die L-Thyroxin Dosis 12 Monate nach Beginn der Thyreostatikatherapie betrug $1,52 \mu\text{g/kgKG/d}$ ($\pm 0,49$) (Abbildung 13b). Während des ersten Therapieblocks erfolgte alle 60 Tage (± 20) eine Blutentnahme (Abbildung 14).

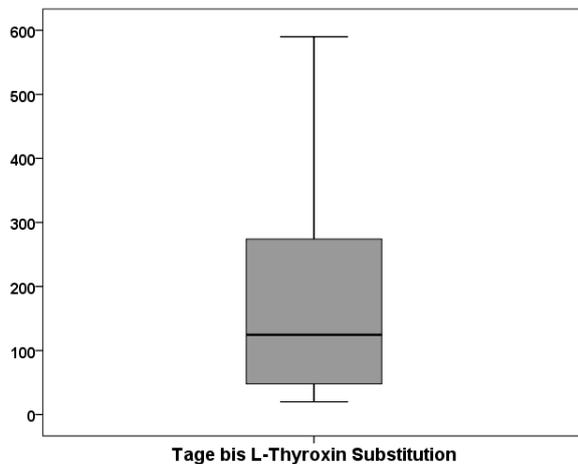


Abb. 13a

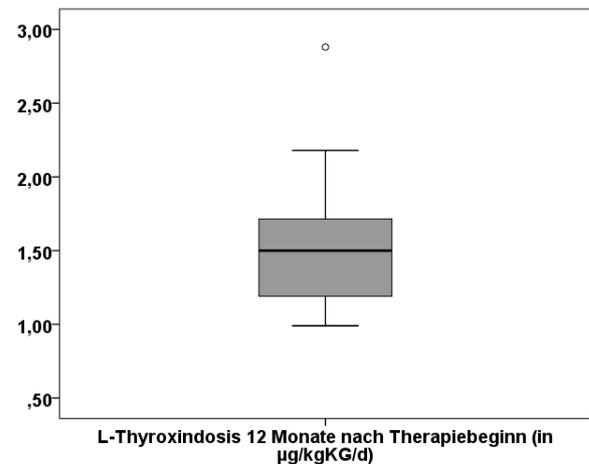


Abb. 13b

Abb. 13 a-b: Boxplot für den Beginn der L-Thyroxin Substitution (in Tagen nach Start des ATD-Block 1) (a) sowie für die L-Thyroxin Dosis 12 Monate nach Therapiebeginn (b).

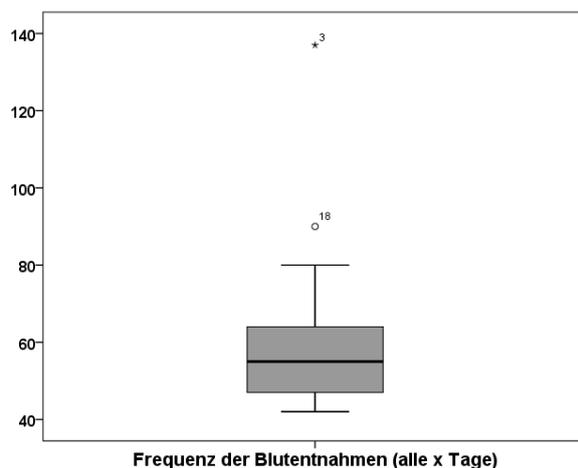


Abb. 14: Frequenz der Blutentnahmen im ATD-Block 1.

4.2.5 Nebenwirkungen

Im ATD-Block 1 traten Nebenwirkungen unterschiedlicher Art, Schwere und therapeutischer Relevanz bei 26% der Patienten auf (Abbildung 15). Einige Kinder hatten mehrere UAW. Vier Patienten (14,8%) zeigten unter Thiamazol Hautveränderungen im Sinne eines urtikariellen Exanthems, bei einem erfolgte aus diesem Grund ein Therapiewechsel zu PTU. Die anderen wurden mit Antihistaminika behandelt. Bei zwei Kindern (7,4%) kam es zu einem leichten Anstieg der Leberenzyme ohne therapeutische Konsequenzen. Fälle einer Agranulozytose als schwere Komplikation traten nicht auf. Vier Kinder

(14,8%) klagten im Verlauf der Therapie über Arthralgien, bei zwei von Ihnen erfolgte deshalb ein Thyreostatikawechsel.

Unterteilt man die ausschließlich mit Thiamazol behandelten Patienten in Gruppen mit und ohne Nebenwirkungen, so zeigte sich in der initialen Dosis kein signifikanter Unterschied ($p=0,749$), in der mittleren Tagesdosis im ATD-Block 1 sogar ein Trend zu höheren Dosen bei Patienten ohne Nebenwirkungen ($p=0,061$) (Abbildung 16a-b).

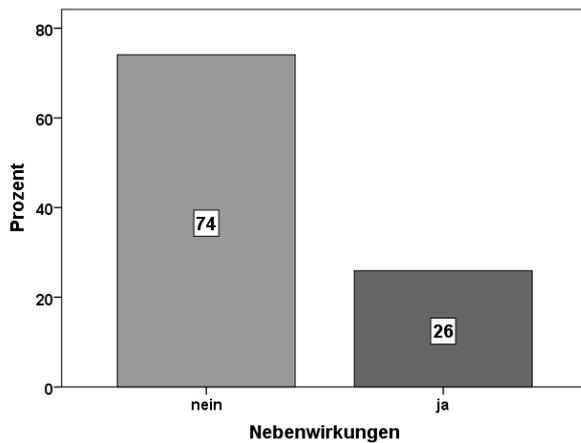


Abb. 15: Nebenwirkungsrate unter Thyreostatikatherapie.

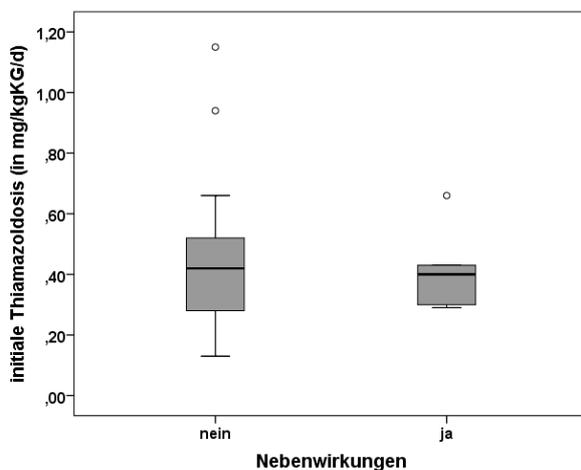


Abb. 16a

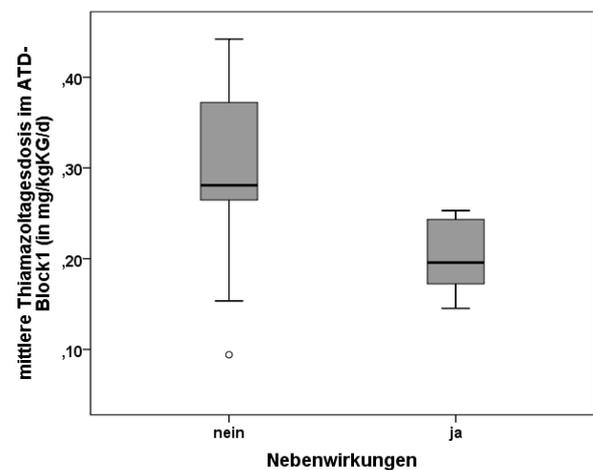


Abb. 16b

Abb. 16 a-b: Boxplot zum Vergleich der initialen (a) und mittleren (b) Thiamazoldosis bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen.

4.3 Remissionsrate

Das Ziel einer Remission, definiert als Rezidivfreiheit 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika, erreichten mit 55,6% etwas mehr als die Hälfte der Patienten der Kohorte (Abbildung 17). 15 Patienten der Kohorte befanden sich 18 Monate nach Auslassversuch in Remission, 12 hatten ein Rezidiv erlitten.

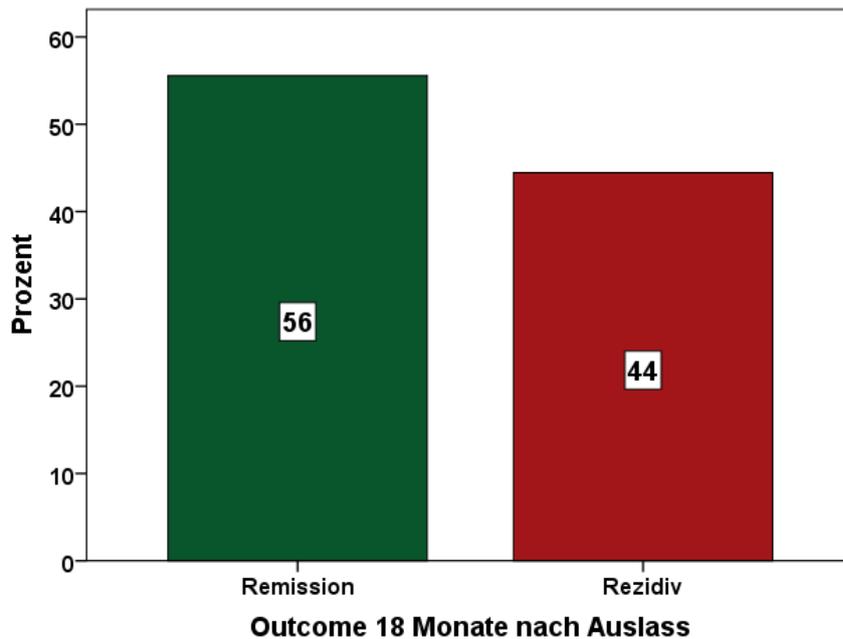


Abb. 17: Remissionsrate 18 Monate nach Ende des ATD-Block 1, $n=15$ Patienten (56%) befanden sich in Remission, $n=12$ (44%) Patienten hatten ein Rezidiv erlitten.

4.3.1 Zeitpunkt des Rezidivs

Die Rezidive in der Kohorte traten 12,80 Monate ($\pm 9,94$) nach Absetzen der Medikamente auf, wobei rund die Hälfte der Rezidive (53,3%) innerhalb der ersten zwölf und 80% der Rezidive innerhalb der ersten 18 Monate zu beobachten waren. Rund 20 % der Rezidive traten später als 18 Monate nach Beginn des Auslassversuchs auf (Tabelle 4, Abbildung 18).

Tabelle 4: Rezidivzeitpunkt

Monate bis zum Rezidiv nach Ende des ATD-Block 1	Häufigkeit	Prozentualer Anteil	Kumulierte Prozente
1	2	13,3	13,3
2	1	6,7	20,0
4	2	13,3	33,3
8	1	6,7	40,0
11	1	6,7	46,7
12	1	6,7	53,3
16	1	6,7	60,0
17	1	6,7	66,7
18	2	13,3	80,0
19	1	6,7	86,7
25	1	6,7	93,3
36	1	6,7	100,0
Gesamt	15	100,0	

Dauer bis zum Rezidiv bei insgesamt $n=15$ Rezidivpatienten ($n=12$ siehe Abb. 17 + $n=3$ mit Spätrezidiv >18 Monate nach Auslassversuch), sowie prozentualer Anteil und kumulierte Prozente an der Gesamtheit aller Kinder mit Rezidiv ($n=15$).

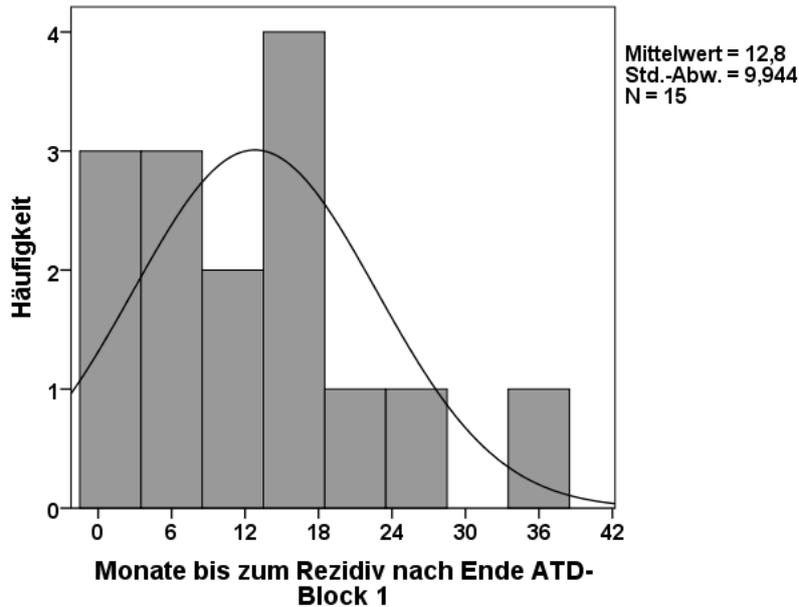


Abb. 18: Histogramm und Normalverteilungskurve der Rezidivzeitpunkte (in Monaten nach Absetzen der ATD) der $n=15$ Patienten mit Rezidiv. (Vergleiche Tab.4)

Wie auch der Verlaufsübersicht (Abbildung 2) zu entnehmen ist, starteten alle zwölf Patienten, die innerhalb der 18 Monate nach Ende des ersten Therapieblocks ein Rezidiv erlitten, einen weiteren medikamentösen Therapieversuch. In diesem befanden sich am Ende der Datenerhebung noch sieben der zwölf Kinder. Zwei weiteren Patienten befanden sich nach erneutem Auslassversuch seit je zwölf Monaten in Remission, und drei Kinder unterzogen sich im Verlauf einer definitiven Therapie (RJT $n=2$; OP $n=1$). Drei der 15 Patienten, die 18 Monate nach Absetzen der Medikamente in Remission waren, zeigten ein Spätrezidiv. Dieses trat nach 19, 25, bzw. 36 monatiger Therapiefreiheit auf und machte bei allen eine erneute medikamentöse Therapie notwendig. Eines der Kinder unterzog sich im weiteren Verlauf einer Thyreoidektomie, die anderen zwei befanden sich am Ende der Datenerhebung noch im zweiten Therapieversuch (ATD-Block 2).

4.4 Einflussfaktoren auf die Remissionsrate

4.4.1 Einfluss von Alter, Geschlecht, Schilddrüsenvolumen und Schwere der Hyperthyreose

Die Kinder in der Remissionsgruppe waren bei Erstdiagnose 9,53 Jahre ($\pm 2,95$), die der Rezidivgruppe 12,00 Jahre ($\pm 3,16$) alt. Die beiden Gruppen zeigten bezüglich des Alters bei Erstdiagnose einen signifikanten Unterschied ($p=0,047$) (Abbildung 19). In der Geschlechterverteilung zeigten sich keine Unterschiede (Abbildung 20).

Das Schilddrüsenvolumen bei ED lag in der Remissionsgruppe 2,38-fach ($\pm 0,83$), in der Rezidivgruppe 2,46-fach ($\pm 1,07$) über dem oberen Grenzwert. Das initiale Schilddrüsenvolumen (in ml) betrug in der Remissiongruppe 16,03ml ($\pm 5,81$), in der Rezidivgruppe 19,81ml ($\pm 8,94$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Ausprägungsgrad der Struma, für das Schilddrüsenvolumen (in ml) jedoch ein Trend zu höheren Schilddrüsenvolumina in der Rezidivgruppe ($p=0,211$) (Abbildung 21).

Hinsichtlich der Höhe der initialen TRAK-Titer ($p=0,977$) sowie der T3- ($p=0,932$) und T4- ($p=0,844$) Spiegel bei Erstdiagnose bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

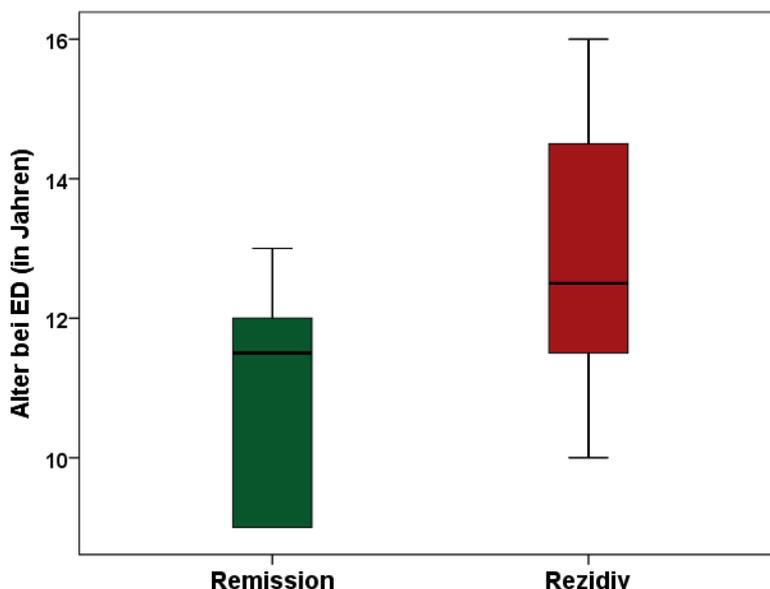


Abb. 19: Boxplot zum Vergleich des Alters bei Erstdiagnose (ED) mit signifikantem Unterschied ($p=0,047$) in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte ($n=27$).

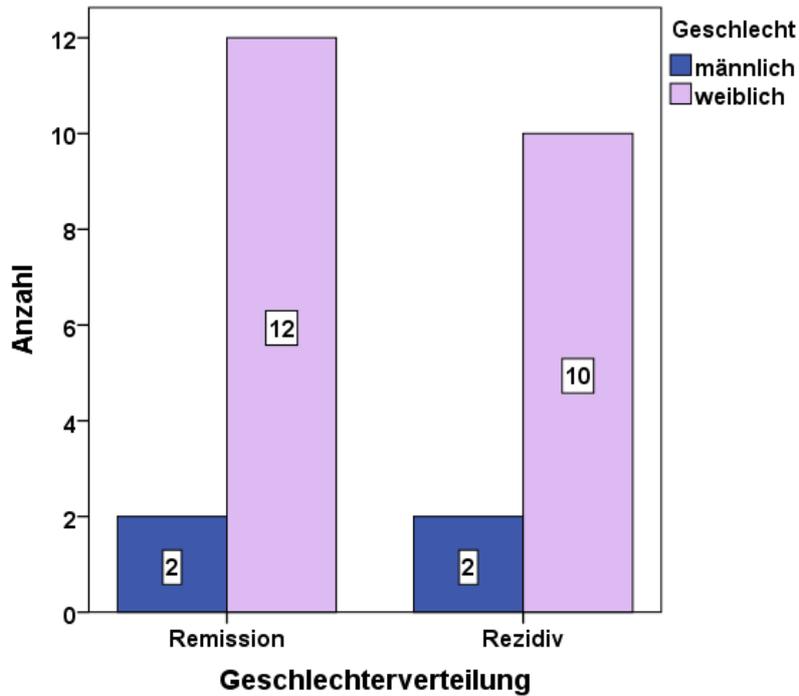


Abb. 20: Geschlechterverteilung in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte. (n=26, da Geschlecht eines Patienten nicht bekannt)

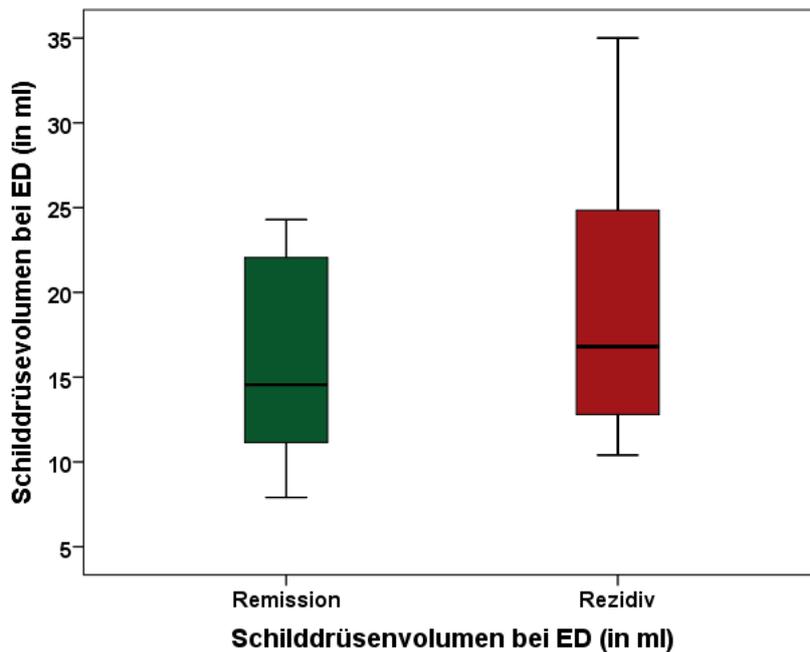


Abb. 21: Boxplot zum Vergleich des initialen Schilddrüsenvolumens (in ml) mit Trend ($p=0,211$) zu höheren Volumina in der Rezidivgruppe der Kohorte (n=27).

4.4.2 Einfluss von Dauer und Dosis der Thyreostatikatherapie

Die mittleren sowie die kumulative Thiamazoldosis über den gesamten ATD-Block 1 konnte nur für ausschließlich mit Thiamazol behandelte Kinder berechnet werden. Diese beiden Werte hängen direkt mit der Initialdosis sowie der Therapiedauer zusammen. In der Untersuchung der Remissions- und Rezidivgruppe wurden deshalb in der Auswertung dieser vier Parameter nur die Daten der 23 Patienten ohne Therapiewechsel berücksichtigt.

Die Kinder der Remissionsgruppe wurden im ersten Therapieblock 36,08 Monate ($\pm 11,12$) und in der Rezidivgruppe 32,30 Monate ($\pm 17,13$) thyreostatisch behandelt. In beiden Gruppen zeigte sich hinsichtlich der Therapiedauer kein signifikanter Unterschied ($p=0,529$) (Abbildung 22).

Die initiale Thiamazoldosis betrug in der Remissionsgruppe 0,52mg/kgKG/d ($\pm 0,26$), in der Rezidivgruppe 0,35mg/kgKG/d ($\pm 0,16$). Die initiale Thiamazoldosis in beiden Gruppen unterschied sich somit nicht signifikant ($p=0,074$), zeigte jedoch einen Trend zu höheren Anfangsdosen in der Remissionsgruppe (Abbildung 23).

Die mittlere Thiamazoltagesdosis im ATD-Block 1 betrug in der Remissionsgruppe 0,28mg/kgKG/d ($\pm 0,10$), in der Rezidivgruppe 0,26mg/kgKG/d ($\pm 0,10$) (Abbildung 24a).

Die kumulative Thiamazoldosis im ATD-Block 1 betrug in der Remissionsgruppe 326,28mg/kgKG ($\pm 203,90$) in der Rezidivgruppe 284,71mg/kgKG ($\pm 234,94$) (Abbildung 24b).

Sowohl in der mittleren Tagesdosis ($p=0,738$) als auch der kumulativen Dosis ($p=0,655$) zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

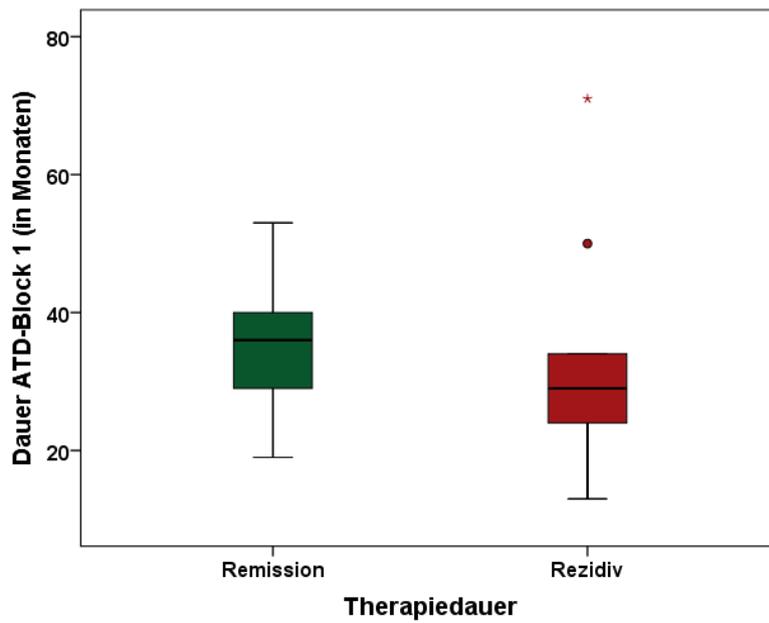


Abb. 22: Boxplot zum Vergleich der Therapiedauer (in Monaten) des ATD-Block 1 in Remissions- und Rezidivgruppe der $n=23$ ausschließlich mit Thiamazol behandelten Patienten.

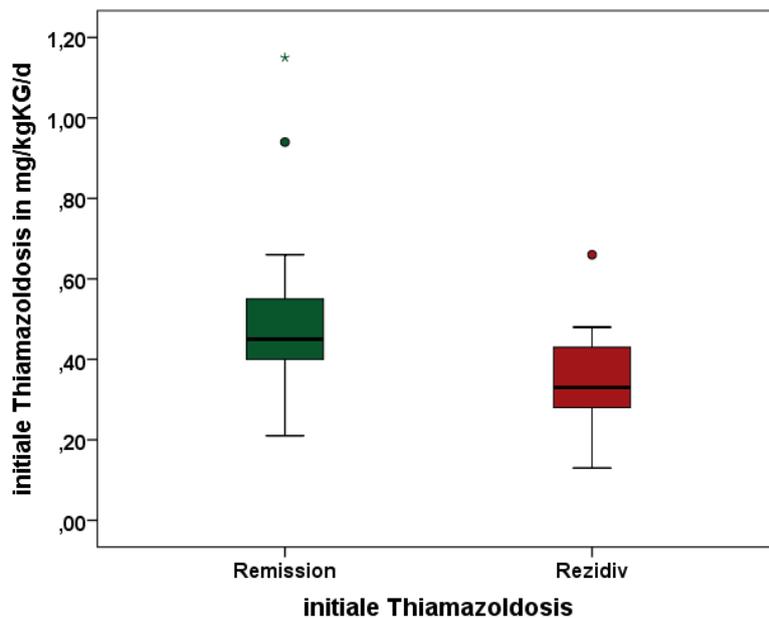


Abb. 23: Boxplot zum Vergleich der initiale Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) der $n=23$ nur mit Thiamazol behandelten Patienten in Remissions- und Rezidivgruppe. Es zeigt sich ein Trend ($p=0,074$) zu höheren Thiamazoldosen in der Remissionsgruppe.

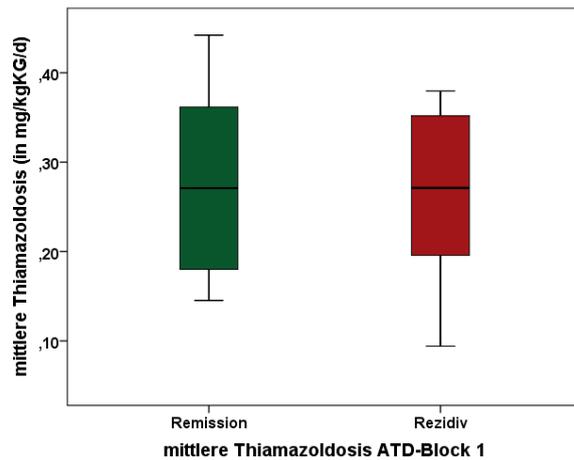


Abb. 24a

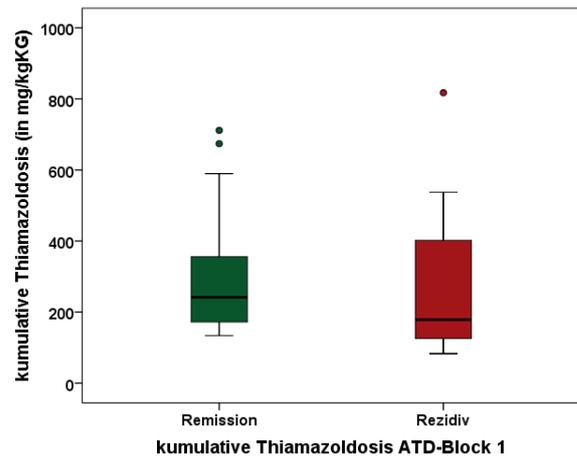


Abb. 24b

Abb. 24 a-b: Boxplot zum Vergleich der mittleren Thiamazoltagesdosis (in mg/kgKG/d) (a) sowie der kumulativen Thiamazoldosis (in mg/kgKG) in Remissions- und Rezidivgruppe der im ATD-Block 1 nur mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).

Die Thiamazoldosis der nur mit diesem Medikament behandelten Patienten (n=23) zum Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 unterschied sich mit 0,24mg/kgKG/d ($\pm 0,11$) in der Remissionsgruppe nicht signifikant ($p=0,737$) von der in der Rezidivgruppe mit 0,22mg/kgKG/d ($\pm 0,11$) (Abbildung 25a).

Die Thiamazoldosis 24 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 unterschied sich mit 0,21mg/kgKG/d ($\pm 0,11$) in der Remissionsgruppe ebenfalls nicht signifikant ($p=0,557$) von der in der Rezidivgruppe mit 0,25mg/kgKG/d ($\pm 0,12$) (Abbildung 25b).

Die L-Thyroxindosis 12 Monate nach Therapiebeginn betrug für diese Kinder in der Remissionsgruppe 1,48 μ g/kgKG/d ($\pm 0,52$), in der Rezidivgruppe 1,59 μ g/kgKG/d ($\pm 0,45$) (Abbildung 26).

Für den Zeitpunkt des Beginns der L-Thyroxin Substitution ($p=0,796$), für die L-Thyroxin Dosis 12 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 ($p=0,589$) sowie für die Frequenz der Blutentnahmen ($p=0,830$) in selbigem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Remissions- und Rezidivgruppe.

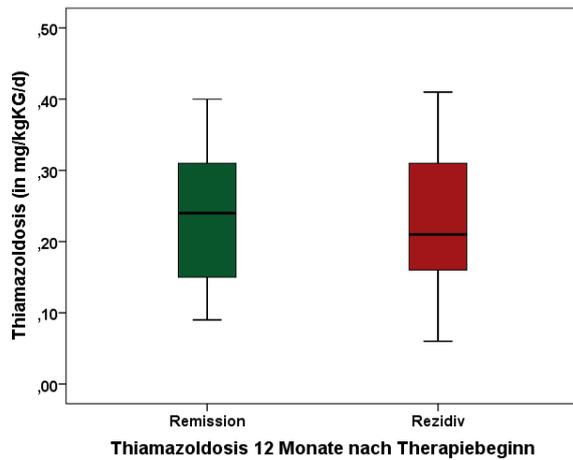


Abb. 25a

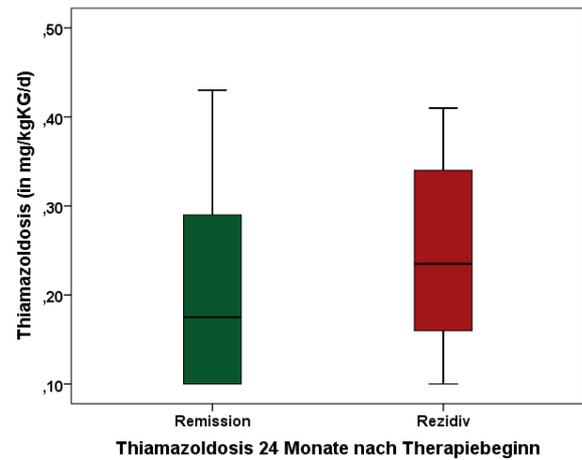


Abb. 25b

Abb. 25 a-b: Boxplot zum Vergleich der Thiamazoltagesdosis (in mg/kgKG/d) 12 Monate (a) sowie 24 Monate (b) nach Beginn des ATD-Block 1 in Remissions- und Rezidivgruppe der nur mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).

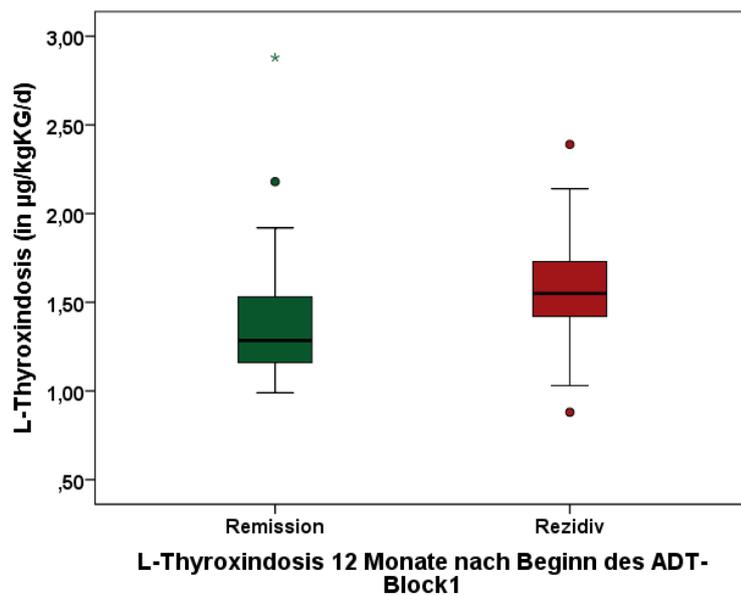


Abb. 26: Boxplot zu Vergleich der L-Thyroxindosis 12 Monate nach Therapiebeginn in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte.

In der Remissionsgruppe zeigten drei der 15 Kinder (20%) im Verlauf des ATD-Block 1 Nebenwirkungen, in der Rezidivgruppe waren es mit vier von zwölf Kinder rund 33% (Abbildung 27).

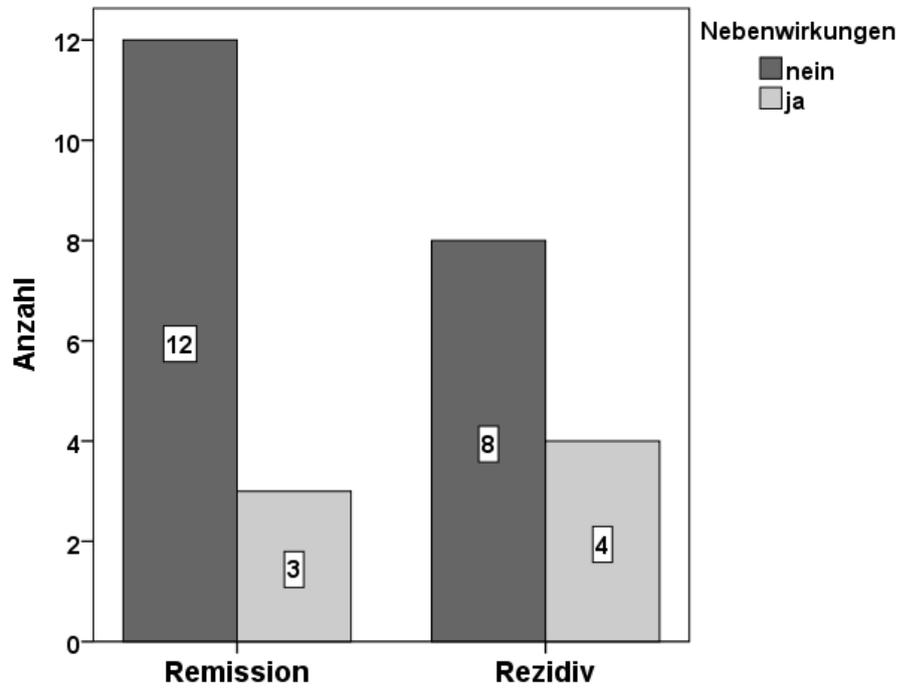


Abb. 27: Fälle von Nebenwirkungen in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Behandlung des MB im Kindes- und Jugendalter erfolgt primär durch eine thyreostatische Therapie. Auf Grund der hohen Rezidivrate nach Absetzen der Medikamente ist häufig ein erneuter medikamentöser Therapieversuch oder eine definitive Therapie in Form einer Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie nötig. Die heutigen Erkenntnisse über die Wahrscheinlichkeit einer Remission nach Thyreostatikatherapie im Kindesalter basieren auf den Daten weniger, meist retrospektiver Studien. Insbesondere die optimale Dauer und Dosierung der Thyreostatikatherapie wird unter Experten kontrovers diskutiert und einheitliche evidenzbasierte Therapierichtlinien fehlen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte der Therapieerfolg einer initialen, langjährigen block-and-replace Thyreostatikatherapie im Kollektiv pädiatrischer MB Patienten der Charité retrospektiv untersucht und mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome identifiziert werden.

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurde die Remissionsrate 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika bestimmt, was einen Vergleich mit Literaturdaten erlaubt.

27 Kinder erfüllten die Einschlusskriterien dieser Studie. Diese Kohorte wurde nach den Kriterien einer Remission bzw. eines Rezidivs in zwei Gruppen unterteilt. Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob sich für Parameter wie Schwere der Erkrankung oder Dauer und Dosierung der Thyreostatika zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede zeigen und sich somit mögliche Prädiktoren für ein besseres Outcome identifizieren lassen. Zudem wurde die Nebenwirkungsrate in dieser im block-and-replace Regime behandelten Kohorte bestimmt.

Die Remissionsrate 18 Monate nach Absetzen der Medikamente betrug 56%.

In der Schwere der Hyperthyreose, der Höhe der TRAK-Titer sowie dem Schilddrüsenvolumen bei Erstdiagnose zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Gleiches galt für die Dauer der durchschnittlich dreijährigen medikamentösen Therapie.

Für das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose hingegen ergaben sich signifikante Unterschiede in Remissions- und Rezidivgruppe ($p=0,047$). Ein jüngeres Erkrankungsalter schien in der Kohorte mit einer besseren Remissionsrate assoziiert zu sein.

Für die initiale Thiamazoldosis zeigte sich ein Trend zu höheren Dosen in der Remissionsgruppe ($p=0,074$). Für die mittlere sowie kumulative Thiamazoldosis im ATD-Block 1 waren in Remissions- und Rezidivgruppe keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Die Nebenwirkungsrate betrug in der Kohorte 26% wobei 20% der Kinder der Remissions- und 33% der Kinder der Rezidivgruppe solche zeigten. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Ein Zusammenhang zwischen höheren Thiamazoldosen und mehr Nebenwirkungen als ein Hauptkritikpunkt am block-and-replace Regime wurde in der untersuchten Kohorte nicht beobachtet. Im Gegenteil, es zeigte sich der Trend zu einer höheren mittleren Thiamazoltagesdosis bei Patienten ohne Nebenwirkungen ($p=0,061$).

5.2 Interpretation der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Datenlage

5.2.1 Remissionsrate

Die Daten über die Wahrscheinlichkeit einer Remission nach Thyreostatikatherapie im Kindesalter basieren auf Studien mit meist kleiner Patientenzahl. Nach zweijähriger ATD-Therapie liegen die Remissionschancen bei Kindern je nach Studienlage bei nur rund 30% [18, 26, 28-31, 80]. Die Ergebnisse der Remissionsraten einiger Arbeiten sind in folgender Übersichtstabelle dargestellt:

Tabelle 5: Remissionsraten pädiatrischer MB-Studien

Autor	Patienten	Medikamente	Therapiedauer in Jahren	Remissionsrate in %
Hamburger	262	PTU/MMI	1-3 (variabel)	14
Glaser and Styne 1997	191	PTU: 80% MMI: 20%	2	14
Glaser and Styne 2008	70	PTU und MMI im BRR	2	29
Kaguelidou et al. 2008	154	Carbimazol	2	28
Léger et al. 2012	154	Carbimazol	10,4 (gesamt)	20 (nach 4Jahren) 49% (nach 10 Jahren)
Ohye et al.	1138	MMI und PTU	3,8	46,2
Poyrazoglu et al.	143	PTU und MMI	Mindestens 2	14
Gruneiro-Papendieck et al.	116	MMI	2-4	29
Lippe et al.	63	MMI und PTU	Median: 4,3	25
Lazar et al.	40	PTU und MMI	2- 7,5	28
Kon et al.	42	MMI	4,3 ± 2,5	52,4
Song et al.	113	MMI: 93,8% PTU: 6,2%	4,5	46
Bhadada et al.	56	Carbimazol	2,8 ± 1,8	47
Gastaldi et al.	115	MMI	2	33

Modifiziert nach [51] Autor, Patientenzahl, Medikamente durchschnittliche Therapiedauer und Remissionsraten

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der in Tabelle 5 aufgeführten Studien, ist festzustellen, dass mit 56% eine überdurchschnittlich gute Remissionsrate erzielt wurde.

Wegen des Einsatzes verschiedener Medikamente (MMI, PTU, CBZ) sowie unterschiedlicher Therapieregime (TR, BRR) ist ein Vergleich der Studienergebnisse mit Literaturdaten schwierig. Unterschiedlich lange Therapieblöcke und uneinheitliche Zeitpunkte zur Bestimmung der Remissionsrate erschweren dies zusätzlich.

Auf Grund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie und wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe wurden die Kriterien zur Auswertung der Daten soweit wie möglich an denen der prospektiven Studie von Léger et al. orientiert [80, 81].

Das französische Kollektiv zeigt eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung wie das der Charité und erlaubt auf Grund des prospektiven Studiendesigns mit einem standardisierten Therapievorgehen sowie gut nachvollziehbaren Kriterien eine gute Vergleichbarkeit. In der französischen Studie wurden 154 Patienten mehrfach mit zweijährigen Carbimazolzyklen im Titrationsregime behandelt und die Remissionsraten je 18 Monate nach Absetzen der Medikamente ermittelt.

Vergleicht man die Remissionsraten nach dem Ende des ersten medikamentösen Therapieversuchs (ATD-Block 1), zeigt sich im Vergleich mit der französischen Studie in der hier untersuchten Kohorte mit 56% ein deutlich besseres Outcome.

Die Kinder der in der vorliegenden Studie untersuchten Kohorte wurden durchschnittlich 37 Monate mit dem block-and-replace Regime behandelt, die der französischen Studie 24 Monate im Titrationsregime. Die Remissionsrate der französischen Kinder lag bei Léger et al. mit 20% auch nach vierjähriger Therapie noch deutlich unter der hier erzielten. Ob das bessere Outcome hier dem anderen Therapieregime oder der durchschnittlich 13 Monate längeren Thyreostatikatherapie vor Auslass zuzuschreiben ist, kann nicht endgültig gesagt werden.

In der einzigen anderen prospektiven Studie von Glaser et al. [31] wurden die Patienten wie auch in der vorliegenden im block-and-replace Regime behandelt. Nach einem zweijährigen Thyreostatikatherapieversuch zeigte sich bei ihnen zwölf Monate nach Absetzen der Medikamente eine Remissionsrate von 29%. Diese liegt deutlich unter der Remissionsrate dieser Arbeit, obwohl sie einen sechs Monate kürzeren Remissionzeitraum voraussetzten. Die durchschnittliche Dauer des ersten Therapieblocks war im

Vergleich zum Kollektiv von Glaser et al. ebenfalls 13 Monate länger. Dies lässt den Schluss zu, dass die Dauer der Thyreostatikabehandlung bei gleichem Therapieregime einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Remissionsrate haben könnte.

Eine Bestimmung der Remissionsrate zwölf Monate nach Therapieende erscheint deutlich verfrüht. Die Auswertung des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs zeigte, dass nur die Hälfte (53,3%) der Rezidive innerhalb dieses Zeitraums auftraten. Selbst eine Auswertung 18 Monate nach Absetzen der Medikamente sollte rückblickend kritisch betrachtet werden, da 20% der Rezidive nach diesem Beobachtungszeitraum auftraten.

5.2.2 Therapiedauer

Eine Metaanalyse zeigte, dass die Remissionsraten bei erwachsenen Patienten mit MB durch eine Therapiedauer über 18 Monate hinaus nicht verbessert werden [32, 34, 80, 86, 87].

Die meisten pädiatrischen Studien haben zweijährige Thyreostatikablöcke untersucht. Es liegen jedoch Daten vor, die die Annahme stützen, dass eine längere initiale Therapie bei Kindern die Remissionschance verbessern könnte [31, 85] und kurze Therapieblöcke mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sind [51, 67, 68, 80]. Diese Ergebnisse widersprechen denen anderer retrospektiver Studien mit kleineren Kollektiven pädiatrischer Patienten, die über längere Zeiträume mit Thyreostatika behandelt wurden [18, 26, 30, 36].

Im von Léger et al. untersuchten Kollektiv stieg die Remissionsrate 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika im 4, 6, 8 und 10 Jahres follow-up von 20% auf 37%, 45% und 49%, bis sie nach ca. acht bis zehn Jahren ein „Plateau der Remissionsraten“ beobachteten [81].

In der mit Abstand größten retrospektiven Studie, in der die Daten von über tausend Kindern mit MB ausgewertet wurden, zeigte sich eine Remissionsrate von 46,2%, wobei auch hier die kumulative Remissionsrate mit zunehmender Dauer der Thyreostatikatherapie bis zu fünf Jahre stieg [85].

In der hier untersuchten Kohorte betrug die durchschnittliche Dauer des ersten Therapieblocks rund 37 Monate und lag damit über der in vielen Studien untersuchten Therapiedauer von zwei Jahren. Bezüglich der Länge des ATD-Block 1 zeigten sich in der

Remissions- und Rezidivgruppe der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede. Die mit 56% gegenüber dem nur zwei Jahre im BRR behandelten Kollektiv von Glaser et al. hier höhere Remissionsrate legt einen positiven Einfluss einer längeren Therapiedauer dennoch nahe.

Die bei langer Therapiedauer oft mangelnde Compliance, vor allem bei jugendlichen Patienten [26], und das Absetzen der Medikamente bei mehrfachen Zyklen statt einer durchgehenden Therapie, hat möglicherweise einen Einfluss auf die Remissionsraten. Letzteres wurde in einer retrospektiven Studie erwachsener Patienten gezeigt [79]. Die hier beobachtete Remissionsrate nach durchschnittlich dreijähriger Therapie lag über der nach zwei zweijährigen Zyklen bei Léger et al.

Neben der Dauer und Dosis der Therapie könnte sich also auch deren Kontinuität in der hier untersuchten Kohorte positiv auf das Outcome ausgewirkt haben. Eine längere und durchgängige initiale Thyreostatikatherapie erscheint auf Grund der aktuellen Datenlage sinnvoll und findet in unseren Ergebnissen Bestätigung.

5.2.3 Nebenwirkungen

Unter Thyreostatikatherapie können in 5-25% der Fälle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten, wobei Kinder im Vergleich zu erwachsenen Patienten häufiger betroffen zu sein scheinen [33, 48-50]. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die ermittelte Häufigkeit von Nebenwirkungen in pädiatrischen MB- Studien:

Tabelle 6: Nebenwirkungsraten pädiatrischer MB-Studien

Studie	Medikament	Initiale Dosis	Therapiedauer (Jahre)	Nebenwirkung
Hamburger	PTU/MMI	Keine Angabe	1-3	17%
Glaser and Styne 1997	PTU und MMI	PTU: 7,7mg/kg MMI: 0,54mg/kg	2	16%
Kaguelidou et al. 2008	Carbimazole	0,5-0,7mg/kg	2	6%
Léger et al. 2012	Carbimazole	0,5-0,7mg/kg	10,4	3 Patienten
Ohye et al.	MMI und PTU	MMI: 30mg/d PTU: 300mg/d	3,8	MMI: 21,4% PTU: 18,8%
Poyrazoglu et al.	PTU und MMI	MMI: 0,5±0,2mg/kg PTU:5,6±2,1mg/kg	Mindestens 2	12%
Gruneiro-Papendieck et al.	MMI	0,5-1 mg/kg/d	2-4	12,9%
Lippe et al.	MMI und PTU	MMI: 15mg/d(<38kgKG) 30mg/d(>30kgKG) PTU: 300mg/d	Median 4,3	1,6%
Lazar et al.	PTU und MMI	MMI:0,74±0,2mg/kg PTU:6,4±1,9 mg/kg	2-7,5	35%
Kon et al.	MMI	0,5mg/kg	4,3 ± 2,5	4 Patienten
Song et al.	MMI und PTU	Keine Angabe	4,5	11%

Studie	Medikament	Initiale Dosis	Therapiedauer (Jahre)	Nebenwirkung
Bhadada et al.	Carbimazole	0,6-0,8 mg/kg	2,8 ± 1,8	1,8%
Gastaldi et al.	MMI	0,5-0,7 mg/kg	2	keine Angaben

Modifiziert nach [51] Autor, Thyreostatikum und dessen initiale Dosierung, durchschnittliche Therapiedauer sowie Nebenwirkungsraten

Der Hauptkritikpunkt am block-and-replace Regime ist das vermutlich dosisabhängig häufigere Auftreten von Nebenwirkungen. In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit diesem Therapieregime behandelt und bei 26% der Kinder Nebenwirkungen beobachtet, wobei 20% der Kinder der Remissions- und 33% der Kinder der Rezidivgruppe solche zeigten.

Diese Nebenwirkungsrate von 26% ist höher als die in den meisten anderen Studien erfasste. Die UAW waren meist selbstlimitierend oder medikamentös, z.B. mit Hilfe von Antihistaminika, gut zu kontrollieren. Schwere Nebenwirkungen wie eine Agranulozytose traten nicht auf. Signifikante Unterschiede in der initialen Thiamazoldosis bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen ließen sich nicht finden. Es zeigte sich in der Kohorte sogar ein Trend zu höheren mittleren Thiamazoltagesdosen im ATD-Block 1 bei Patienten ohne Nebenwirkungen ($p=0,061$).

Von wenigen Ausnahmen abgesehen sind die meisten Studien, ebenso wie die vorliegende, retrospektiv. Ein solches Studiendesign stellt jedoch einen klaren Nachteil in Bezug auf die Auswertbarkeit und Aussagekraft der ermittelten Nebenwirkungsraten dar. Ob eine zuverlässige und vollständige Dokumentation aller Nebenwirkungen in den Krankenakten erfolgte, kann retrospektiv nicht eruiert werden.

Die oben aufgelisteten Studien erfassen mit scheinbar sehr unterschiedlicher Genauigkeit die aufgetretenen Nebenwirkungen. Wie auch in der vorliegenden Studie wurden allergische Reaktionen, Gelenkbeschwerden und Blutbildveränderungen beobachtet, nur sehr selten finden sich Fälle schwerer UAW [51].

Nicht nur zwischen Kollektiven die mit verschiedenen Therapieregimen und damit unterschiedlichen Thyreostatikadosen behandelt wurden, sondern auch zwischen solchen mit gleichem Regime, zeigen sich sehr unterschiedliche Nebenwirkungsraten. Die in der vorliegenden Studie beobachtete Nebenwirkungsrate von rund 26% liegt beispielsweise deutlich über der des ebenfalls im block-and-replace Regime behandelten Kollektivs von Glaser et al. In der französischen Studie von Léger et al. zeigten scheinbar nur drei Patienten ihres großen Kollektivs Nebenwirkungen.

Diese Zahlen stützen die Annahme einer sehr unterschiedlichen Sensitivität der Dokumentation der Nebenwirkungen.

Auch in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv ist theoretisch eine niedrigere Nebenwirkungsrate denkbar. Viele der dokumentierten, teils unspezifischen Symptome (Exanthem, Arthralgien) wurden als Nebenwirkungen gewertet. Einige dieser Beschwerden könnten aber auch im Rahmen anderer Erkrankungen aufgetreten sein und zu einer falsch hohen Nebenwirkungsrate geführt haben. Mit Hilfe der Daten retrospektiver Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen Therapieregime, Thyreostatikadosis und Nebenwirkungsrate herzustellen erscheint schwierig.

Die vergleichsweise gute Remissionsrate in dieser im block-and-replace Regime behandelten Kohorte scheint auf Kosten einer höheren Nebenwirkungsrate zu gehen. Ob eine höhere Nebenwirkungsrate zugunsten einer besseren Remissionschance in Kauf genommen werden sollte muss diskutiert werden, vor allem unter Berücksichtigung der Tatsache, dass keine schweren Nebenwirkungen beobachtet wurden.

5.2.4 Therapieregime- Kontroversen

Das block-and-replace Regime ist das in der Kinderendokrinologie der Charité seit vielen Jahren angewandte Standardtherapiekonzept. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Kohorte wurde ausschließlich mit diesem behandelt und zeigte mit 56% eine gute Remissionsrate.

Die aktuelle Leitlinie der *American Thyroid Association* (ATA) empfiehlt, das block-and-replace Regime bei Kindern üblicherweise zu vermeiden [48]. In ihren Referenzen findet sich eine 2005 veröffentlichte und 2010 überarbeitete Metaanalyse [6, 87]. Das Durchschnittsalter der Patienten lag in der vierten Lebensdekade und nur zwei der Studien

hatten pädiatrische Patienten eingeschlossen. Dennoch wird für Kinder das Titrationsregime empfohlen.

Das Titrationsregime bietet Vorteile gegenüber dem block-and-replace Regime. So kann die Einnahme nur einer Tablette täglich und die vermutlich niedrigere Nebenwirkungsrate die Compliance positiv beeinflussen. Diese ist ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg und sollte in der Therapieplanung berücksichtigt werden [30, 33, 53].

Angesichts der hier beobachteten und überdurchschnittlich guten Remissionsrate nach einer Thyreostatikatherapie im block-and-replace Regime scheint die von Ravzi et al. geäußerten Kritik an den Empfehlungen der ATA gerechtfertigt [89].

Die Vorteile des nach wie vor noch häufig angewandten BRR sind nicht von der Hand zu weisen [31, 88]. Der L-Thyroxin Bedarf korreliert eng mit dem Körpergewicht, was eine einfache Dosierung ermöglicht. Das Risiko einer Hypothyreose scheint dadurch geringer als beim Abtitrieren der Thyreostatika im Titrationsregime. Die Symptomatik einer Hypothyreose kann ebenso wie möglicherweise vermehrte Nebenwirkungen zu Complianceproblemen führen. In einigen Studien mussten bis zu 43% von im Titrationsregime behandelten Patienten auf Grund einer solchen Stoffwechsellage zumindest zeitweise L-Thyroxin substituiert bekommen [80]. Das block-and-replace Regime scheint also ein geringeres Risiko der hormonellen Instabilität zu bergen und kann durch seltenere Arztbesuche und Blutentnahmen die Compliance positiv beeinflusst [88]. Das BRR könnte insbesondere bei jüngeren Patienten mit schwerer Erkrankung und fluktuierenden AK-Titern von Vorteil sein, da eine stabile Stoffwechsellage prognostisch von entscheidender Bedeutung ist [89].

5.2.4.1 Einfluss der Dosis der Thyreostatikatherapie

Die initiale Thiamazoldosis in der vorliegenden Arbeit lag mit 0,45mg/kgKG/d ($\pm 0,24$) im Bereich der initialen Thyreostatikadosen der in Tabelle 6 genannten Studien.

In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich ein Trend zu höheren initialen Thiamazoldosen in der Remissionsgruppe. Dies könnte als positiver Einfluss einer höheren Initialdosis auf die Remissionswahrscheinlichkeit gewertet werden, ein kausaler Zusammenhang kann jedoch nicht hergestellt werden.

Die großen Schwankungen der initialen Thiamazoldosis in der Kohorte lassen sich nur teilweise durch eine unterschiedliche Schwere der Hyperthyreose erklären. Die Ergebnisse könnten auch dahingehend interpretiert werden, dass die initiale Thiamazoldosis in der Rezidivgruppe zu niedrig war. Eine Unterdosierung und dadurch bedingt langsamere Normalisierung der Stoffwechsellage könnte sich nachteilig auf das Outcome ausgewirkt haben.

Für die durchschnittliche sowie kumulative Thiamazoldosis im ATD-Block 1 zeigte sich in der Remissions- und Rezidivgruppe der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied. In dem ebenfalls mit dem block-and-replace Regime behandelten Kollektiv von Glaser et al. wurde hinsichtlich der durchschnittlichen PTU-Dosis in ihrer Remissions- und Rezidivgruppe ebenfalls kein signifikanter Unterschied beobachtet [31].

Für die mittlere sowie kumulative Thyreostatikadosis im ATD-Block 1 findet sich in der französischen Studie leider kein Vergleichswert. Für einen Vergleich mit dieser wurde daher in der vorliegenden Arbeit die durchschnittliche Thiamazoltagesdosis 12 und 24 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 bestimmt. Diese betrug 12 Monate nach Therapiebeginn durchschnittlich 0,23mg/kgKG/d und 24 Monate nach Therapiebeginn noch immer durchschnittlich 0,22mg/kgKG/d. Signifikante Unterschiede der beiden Dosen in Remissions- und Rezidivgruppe bestanden nicht.

In der französischen Studie wurden durchschnittliche Carbimazoldosen von 0,34mg/kgKG/d 12 Monate, und von 0,27mg/kgKG/d 24 Monate nach Therapiebeginn bestimmt [80].

Carbimazol ist ein «Prodrug» von Thiamazol. Es wird im Körper vollständig zu Thiamazol umgewandelt wobei 15 mg Carbimazol ungefähr 10 mg Thiamazol entsprechen (Link 4). Eine Umrechnung der Thiamazoldosis in ein Carbimazoläquivalent ist demnach mit dem Faktor 1,5 ist möglich. Das Carbimazoläquivalent in der hier untersuchten Kohorte beträgt entsprechend des Umrechnungsfaktors 12 Monate nach Therapiebeginn 0,35mg/kgKG/d und 24 Monate nach Beginn der Therapie 0,33mg/kgKG/d. Für den Zeitpunkt von 12 Monaten entspricht dies fast genau der Dosis der französischen Studie. Der Wert nach 24 Monaten hingegen liegt über dem der französischen Arbeit. Diese höhere Thyreostatikadosis auch noch 24 Monate nach Therapiebeginn könnte die höhere Remissionsrate im hier untersuchten Kollektiv teilweise erklären und dadurch die Vorteile des höher dosierten block-and-replace Regimes unterstreichen.

Die Sorge vor einer höheren Nebenwirkungsrate im block-and-replace Regime scheint angesichts der Nebenwirkungsrate von 26% in der vorliegenden Arbeit zwar teilweise gerechtfertigt, eine Dosisabhängigkeit wurde jedoch nicht beobachtet. Für die mittlere Thiamazoldosis im ATD-Block 1 zeigte sich sogar ein Trend zu höheren Thiamazoldosen bei Patienten ohne Nebenwirkungen.

5.2.4.2 Die Rolle des L-Thyroxins

Die ermittelte Carbimazoläquivalent-Dosisdifferenz zwischen dieser und der französischen Studie ist mit 0,06mg/kgKG/d 24 Monate nach Therapiebeginn zwar nachweisbar, insgesamt aber eher gering. Neben dem Einfluss einer längeren Therapiedauer und höheren Thyreostatikadosis sollte deshalb der Einfluss des L-Thyroxins auf die Remissionschance diskutiert werden.

Für die L-Thyroxindosis 12 Monate nach Beginn des ATD-Block 1 zeigte sich in Remissions- und Rezidivgruppe der hier untersuchten Kohorte kein signifikanter Unterschied.

Dieses zweite und wichtige Medikament des block-and-replace Regimes hatte möglicherweise dennoch einen positiven Einfluss auf das Outcome.

Höhere Thyreostatikadosen können eine stärkere Reduktion der Schilddrüsenfunktion bewirken. In einer solchen „Auszeit“ oder Regenerationsphase mit sehr geringer Aktivität der Schilddrüse nehmen vermutlich auch deren autoimmunologische Prozesse ab [90]. Eine zusätzliche L-Thyroxingabe könnte zudem beruhigend auf die Schilddrüse wirken, da diese keine eigenen Hormone produzieren muss.

Es wäre denkbar, dass die Kombination beider Medikamente nicht nur zu einer stärkeren „Downregulation“ des physiologischen Schilddrüsenstoffwechsels, sondern auch zu einer deutlicheren Reduktion der autoimmunologischen Prozesse in der Schilddrüse führt. Diese könnte eine Abnahme der Spontanaktivität des Morbus Basedow bedeuten und bewirken, dass eine längere oder dauerhafte Remission auch nach Absetzen der Medikamente begünstigt wird.

Neben der Dauer und Dosis der Thyreostatikatherapie könnte also auch die L-Thyroxin Substitution an sich ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der beiden Therapieregime darstellen und einen positiven Einfluss auf die Remissionsrate gehabt haben.

Ob ein Zusammenhang zwischen der guten Remissionsrate in der Kohorte und dem angewandten Therapieregime besteht, lässt sich auf Grund einer fehlenden Vergleichsgruppe nicht abschließend sagen. Prospektive Studien zum direkten Vergleich der Remissions- und Nebenwirkungsraten im Titrations- und block-and-replace Regime im Kindesalter fehlen bislang. Aktuell läuft in Großbritannien eine prospektive Studie mit 80 pädiatrischen Patienten, die diesbezüglich mehr Klarheit verschaffen soll. Erste Ergebnisse sind 2016 zu erwarten [91].

5.2.5 Prädiktoren für die Remissionswahrscheinlichkeit

Der Einfluss vieler Faktoren auf das Outcome nach Thyreostatikatherapie im Kindes- und Jugendalter wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Dabei waren initial niedrige Schilddrüsenhormonwerte und TRAK-Titer, ein höheres Alter und kleineres Schilddrüsenvolumen bei ED sowie eine längere Thyreostatikatherapiedauer mit einer besseren Remissionsrate assoziiert [18, 27, 30-32, 80, 83, 84]. In der japanischen, mit Abstand größten retrospektiven Studie zur Therapie des MB im Kindesalter, konnten keine signifikanten Prädiktoren für eine Remission identifiziert werden [85].

Die Analysen der einzigen prospektiven Langzeitstudie von Léger et al. zeigten, dass ein initial niedriger fT4-Spiegel und das Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen (AIE) mit einer besseren Remissionsrate einherzugehen scheinen [81]. Das „alleinige“ Vorliegen anderer AIE als positiven Faktor zu werten sollte kritisch hinterfragt werden. Eine insgesamt engmaschigere Betreuung durch Kollegen verschiedener Fachrichtungen, eine dadurch möglicherweise frühzeitigere Erstdiagnose, ein besseres Krankheitsverständnis und eine damit höhere Compliance von Eltern- und Kindesseite, all dies könnte einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die bessere Remissionsrate dieser Kinder mit anderen AIE als „Komorbiditäten“ gehabt haben.

In der vorliegenden Studie konnte nur für das Alter bei Erstdiagnose ein signifikanter Unterschied in der Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte gefunden werden ($p=0,047$). Das signifikant jüngere Alter in der Remissionsgruppe widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, in denen dieses mit einer schlechteren Remissionschance assoziiert wurde [31, 80].

Ob das Alter „allein“ einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat sollte diskutiert werden. Es ist vorstellbar, dass eine größere Verantwortung der Eltern jüngerer Kinder ei-

nen positiven Einfluss, eine mangelnde Compliance bei pubertären Kindern hingegen einen negative Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Bei jugendlichen Kindern kommt es z.B. auf Grund einer Unzufriedenheit mit einer Gewichtszunahme nach Therapiebeginn nicht selten zu einer unzuverlässigen Medikamenteneinnahme. Zusätzlich kann man bei älteren Kindern von einer etwas geringeren Remissionschance ausgehen, die der Tatsache der Transition in die Erwachsenenmedizin geschuldet ist. Eine adäquate Weiterbetreuung ist häufig schwierig. Ebenso wäre denkbar, dass es sich bei jüngeren Kindern um eine „mildere Variante“ der Erkrankung handelt und ein besseres Outcome nicht alleine therapiebedingt ist. Beim Alter handelt es sich um einen Faktor, der zwar die Therapieplanung mitbestimmen kann und soll, anders als Dauer und Dosierung der Thyreostatika aber nicht modifizierbar ist.

Eine gute Aufklärung von Patienten und Eltern, eine Reduktion der Arztbesuche auf ein Minimum sowie eine frühzeitige Behandlung von Arzneimittelnebenwirkungen ist von entscheidender Bedeutung und kann das Langzeit-Outcome der Patienten positiv beeinflussen.

5.3 Kritische Reflektion des Vorgehens

5.3.1 Geltungsbereich der Ergebnisse

In der Kohorte zeigte sich die typische Geschlechter- und Altersverteilung des MB im Kindes- und Jugendalter [5, 6, 8]. Diesbezüglich ist sie als repräsentativ für das Kollektiv pädiatrischer Patienten mit dieser Erkrankung anzusehen. Die Größe des Kollektivs erstdiagnostizierter Kinder, die eine BRR- Thyreostatikatherapie an der Charité begonnen haben, ist mit 51 Patienten vergleichbar mit der der meisten Studien, einige wenige waren allerdings deutlich größer [81, 85]. Die hier untersuchte Kohorte (n=27) ist jedoch deutlich kleiner, weshalb die Ergebnisse eine eingeschränkte Aussagekraft haben.

Studien wie die von Léger et al. zeigen auf Grund des prospektiven Studiendesigns und kürzerer Therapieblöcke ein wesentlich geringeres drop-out, andere retrospektive Studien eine der vorliegenden Arbeit vergleichbare Reduktionen der Fallzahl [18].

5.3.2 Methodenkritik

Datenerhebung

Im ersten Schritt wurden die Daten aller zwischen 1995 und 2013 an der Charité betreuten Kinder mit MB erhoben. In dieser explorative Phase konkretisierte sich die Fragestellung. Ein Großteil der erhobenen Daten konnte in die Auswertung zur Beantwortung der Fragestellung nicht eingehen. Bei vielen Patienten handelte es sich nicht um erstdiagnostizierte Kinder. Bei ihnen fehlten Informationen zum teilweise jahrelangen Krankheitsverlauf vor Erstvorstellung in der Kinderendokrinologie der Charité.

Auf Grund der uns bekannten Heterogenität des Kollektivs waren das Potential der Daten sowie deren Auswertungsmöglichkeiten im Voraus jedoch nicht absehbar. Die Rohdaten aller in der Klinik behandelten Kinder mit MB liegen nach Abschluss dieser Studie vor und können im Rahmen weiterer Untersuchungen im Hinblick auf interessante Fragestellungen genutzt werden.

Da die Akten eine sehr große Variabilität an Informationen boten, stellten die Access-Tabellen mit frei formulierbaren Textfeldern im ersten Schritt die beste Möglichkeit einer zuverlässigen, detaillierten und vollständigen Datenerfassung dar. Die anschließende Codierung in einer SPSS- Datenbank stellte trotz großer Sorgfalt bei der Übertragung der Daten eine potentielle Fehlerquelle dar.

In den Patientenakten waren Informationen zu ethnischer Herkunft sowie Eigen- und Familienanamnese anderer Autoimmun- oder Schilddrüsenerkrankungen unzureichend dokumentiert. Sie konnten deshalb nicht ausgewertet und Aussagen zu deren möglichem Einfluss auf das Outcome unserer Kohorte nicht getroffen werden.

In den Akten war erkennbar, dass es vereinzelt zu Missverständnissen bei der Medikation oder zu Unregelmäßigkeiten in der Tabletteneinnahme gekommen war. Retrospektiv konnte jedoch nicht eruiert werden, in wie weit die dokumentierte und tatsächlich erfolgte Medikation übereinstimmte.

Kohortenbildung

Die große Heterogenität des Kollektivs sowie die Variabilität der Therapieverläufe stellte die größte Herausforderung bei der Bildung einer Kohorte dar. Für fundierte und zulässige Aussagen sowie eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen war nach

der Datenerhebung eine strenge Definition von Ein-/Ausschlusskriterien für die Zugehörigkeit in die Kohorte notwendig. Dies führte zu einer deutlichen Reduktion der Fallzahl von 51 auf 27. Bei vielen der erstdiagnostizierten Kinder die eine Therapie im block-and-replace Regime begannen erfolgte während der Betreuungszeit in der Klinik kein Auslassversuch. Eine Bestimmung der Remissionsrate bei diesen Kindern war folglich nicht möglich. Hauptgründe für das Fehlen eines Auslassversuchs waren die zumeist lange und durchgängige Thyreostatikatherapie sowie die erhöhte Inzidenz in der Adoleszenz mit Transition in die internistische Betreuung.

Ein weiteres Kriterium zur Aufnahme der Patienten in die Studienkohorte war ein minimaler Nachbeobachtungszeitraum nach Auslassversuch, um die Remissionsrate an einem einheitlichen Zeitpunkt bestimmen zu können. Dieser wurde in Anlehnung an Légers prospektive Studie auf 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika festgelegt. Bei drei der in unserer Kohorte der Remissionsgruppe zugeordneten Patienten traten nach dieser Zeitspanne Rezidive auf. Diese wurden aufgrund der in diesen Fällen langen Nachbeobachtungszeit in unserer Klinik erfasst. Es ist durchaus möglich, dass auch andere Patienten der Remissionsgruppe im Verlauf ein solches „Spätrezidiv“ erlitten haben, zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht mehr an der Charité betreut wurden. Beachtet man, dass in der Kohorte 20% der Rezidive später als 18 Monate nach Absetzen der Medikamente auftraten, muss die Annahme einer dauerhaften Remission bei Rezidivfreiheit in diesem Zeitraum rückblickend revidiert werden. Eine Bestimmung der Remissionsrate nur zwölf Monate nach Absetzen der ATD, wie bei Glaser et al., erschien bereits bei der Festlegung der Kriterien deutlich zu früh. Ein noch längerer Nachbeobachtungszeitraum als der hier gewählte wäre sehr wünschenswert, hätte aber im Falle der vorliegenden Studie zu einer noch größeren Reduktion der Patientenzahl geführt.

5.3.3 Ergebniskritik

Remissionsrate

Bei der Berechnung der Remissionsrate 18 Monate nach Therapieende zeigte sich in der Kohorte mit einer Remissionsrate von rund 56 % ein sehr gutes Therapieergebnis. Erklären lässt sich dieses gute Outcome teilweise durch den bereits diskutierten Ein-

fluss der längeren Therapiedauer sowie der höheren Thyreostatikadosis und zusätzlichen L-Thyroxingabe im block-and-replace Regime. Die Kriterien zur Bildung der Kohorte spielen jedoch ebenfalls eine Rolle.

Der Anteil der Patienten der nach Erstdiagnose eine block-and-replace Thyreostatikatherapie begann, aus dargelegten Gründen aber nicht Teil der Kohorte war, sollte der Vollständigkeit halber berücksichtigt und diskutiert werden.

Für die Kinder, die keinen Auslassversuch erhielten ($n=15$) oder nach diesem zu kurz nachbeobachtet wurden ($n=3$), kann man eine ähnliche Verteilung in Remissions- und Rezidivgruppe wie in der hier untersuchten Kohorte annehmen. Die sechs Patienten, die während des ATD-Block 1 wegen massiver Struma und schwerer Augenbeteiligung eine definitive Therapie erhielten, müssen hingegen gesondert betrachtet werden. Sie machen einen Anteil von 11,8% am Gesamtkollektiv ($n=51$) aus.

Die hier analysierte Kohorte mit 27 Kindern zuzüglich der 18 Kinder ($n=15+3$) mit annähernd gleicher Remissionswahrscheinlichkeit im Verlauf machen 88,2% des Kollektivs ($n=51$) aus. Berechnet man eine „theoretische Gesamtremissionsrate“ des Kollektivs, so ergibt sich eine geringfügig schlechtere Remissionschance, die sich wie folgt erklärt.

Sechs Kinder (11,8%) erhalten noch vor Auslassversuch eine definitive Therapie. Die übrigen 45 Patienten (88,2%) verteilen sich entsprechend der ermittelten Remissionsrate von 56,4% auf die zwei Gruppen. Bei dieser Berechnung ergibt sich ein Anteil von 49% der Kinder in Remission, von 39,2% mit Rezidiv und von 11,8% mit definitiver Therapie noch vor Auslass. Ein medikamentöser Therapieversuch schlägt auf dieser Berechnungsgrundlage in rund 51% der Fälle fehl.

Weitere Ergebnisse

In der Auswertung des Körpergewichts bei Erstdiagnose ergaben sich Hinweise auf einen durch die hyperthyreote Stoffwechsellage bedingten Gewichtsverlust. Die Hyperthyreose könnte ebenfalls ursächlich für die überdurchschnittliche Körpergröße bei Erstvorstellung gewesen sein. Im Vergleich der Körpergröße vor und nach Behandlung zeigte sich keine Veränderung. Dies lässt sich durch eine nur sehr langsamer Normalisierung der Körpergröße nach Therapie erklären, die in dem beobachteten Zeitraum nicht erfasst wurde. Das Körpergewicht sowie der BMI nach Behandlung hingegen lagen signifikant über dem bei Erstdiagnose. Eine Normalisierung der hyperthyreoten

Stoffwechsellage, Nebenwirkungen der Medikamente oder alimentäre Ursachen könnten Gründe für die Gewichtszunahme gewesen sein. Im Nachhinein war dies nicht zu eruieren.

In der Auswertung der Nebenwirkungsrate ergaben sich ebenfalls Probleme. Es musste angenommen werden, dass Nebenwirkungen in einigen Fällen vom Patienten nicht geäußert, vom Arzt nicht erfragt oder nicht schriftlich festgehalten wurden. Für Aussagen bezüglich einer Nebenwirkungsrate musste jedoch davon ausgegangen werden, dass alle Patienten, für die keine Nebenwirkungen dokumentiert waren, diese auch nicht hatten. Viele der dokumentierten teils unspezifischen Symptome (Exanthem, Arthralgien) wurden als Nebenwirkungen gewertet. Da diese im Rahmen anderer Erkrankungen aufgetreten sein könnten ist eine falsch hohe Nebenwirkungsrate denkbar. Umgekehrt ist es möglich, dass Patienten mit vermehrten Nebenwirkungen und dadurch bedingter Therapieunzufriedenheit die Betreuung verlassen haben und somit nicht Teil der Kohorte wurden. Dies könnte zu einer falsch niedrigen Nebenwirkungsrate geführt haben.

Eine systematische Evaluation und Dokumentation der Compliance fehlte in den Patientenakten. Deshalb konnte dieser wichtige Einflussfaktor auf die Remissionschance in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt und diskutiert werden.

Es wurde erwogen, die Regelmäßigkeit der Arztbesuche und Blutentnahmen dieser im block-and-replace Regime behandelten Kohorte für Aussagen zur Patientenfreundlichkeit dieses Therapieregimes heranzuziehen. Die Frequenz beider spiegelt jedoch nicht nur die Compliance von Kind und Eltern wieder, sondern hängt maßgeblich von der Schwere der Erkrankung und Stabilität der Stoffwechsellage ab. Aufgrund der teils weiten Wohnortentfernung zur Klinik haben einige Kinder eventuell zusätzliche Kontrollen durch den Kinder-oder Hausarzt erhalten, die nicht dokumentiert wurden. Die in der Studie angegebenen Werte zur Blutentnahmefrequenz haben also eine eingeschränkte Aussagekraft, insbesondere da Vergleichswerte in der Literatur fehlen.

Aussagen zur Remissionschance von Kindern mit massiver Struma oder schwerer Augenbeteiligung konnten anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht getroffen werden. Alle sechs Kinder, bei denen noch vor einem Auslassversuch eine definitive Therapie erfolgte, und die deshalb nicht Teil der Kohorte waren, zeigten einen solch ausgeprägten Befund. Diese Daten sprechen dafür, dass in solchen Fällen ein langer medikamentöser Therapieversuch wenig sinnvoll erscheint und frühzeitig eine definitive

Therapie erfolgen sollte. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Arbeiten überein, in denen eine massive Struma mit schlechteren Remissionschancen assoziiert war [4].

5.4 Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Therapieerfolg einer langjährigen block-and-replace Thyreostatikatherapie im Kindesalter untersucht. In der Kohorte aus 27 Kindern zeigte sich 18 Monate nach Absetzen der Thyreostatika mit 56% eine im Vergleich mit anderen Studien (20-30%) bei vergleichbarer Therapiedauer relativ hohe Remissionsrate.

Aufgrund der eher kleinen Patientenzahl und einer fehlenden Kontrollgruppe haben die retrospektiven Ergebnisse der vorliegenden Studie eine eingeschränkte Aussagekraft. Das block-and-replace Regime kann angesichts des guten Outcomes und des Fehlens schwerer Nebenwirkungen in der Kohorte bis zum Vorliegen prospektiver Daten aber dennoch als eine gute Therapieoption gewertet werden. Neben einer höheren Thyreostatikadosis könnte auch die L-Thyroxin Substitution in diesem Regime den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Das block-and-replace Regime könnte insbesondere bei jüngeren Patienten und instabiler Schilddrüsenstoffwechsellage von Vorteil sein.

Mit 26% war die beobachtete Nebenwirkungsrate höher als in den meisten anderen Studien. Ein Zusammenhang zwischen höheren Thyreostatikadosen und dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Hauptkritikpunkt am block-and-replace Regime wurde in der untersuchten Kohorte jedoch nicht beobachtet. Zwar ist die Sorge vor einer höheren Nebenwirkungsrate teilweise gerechtfertigt, jedoch könnte diese zugunsten einer besseren Remissionsrate in Kauf genommen werden.

Zwei große aktuelle Studien zeigen ebenfalls bessere Ergebnisse bei längerer Therapiedauer [81, 85]. Dies lässt einen durchgängigen medikamentösen Therapieversuch über die Dauer von zwei Jahren hinaus sinnvoll erscheinen. In diesem Zusammenhang könnte sich die lange initiale Therapiedauer der vorliegenden Kohorte (37 Monate) ebenfalls günstig auf die Remissionsrate ausgewirkt haben. Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen müssen im Einzelfall abgewogen werden.

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem guten Outcome in der hier untersuchten Kohorte und dem angewandten Therapieregime besteht, lässt sich aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht definitiv beantworten. Prospektive Studien zum Ver-

gleich der Remissions- und Nebenwirkungsraten unter Thyreostatikatherapie im Titrations- und block-and-replace Regime im Kindesalter sind daher dringend indiziert. Aktuell wird in Großbritannien eine solche prospektive Studie mit 80 pädiatrischen Morbus Basedow Patienten durchgeführt, erste Ergebnisse sind 2016 zu erwarten [91].

Literaturverzeichnis

1. Weetman, A.P., *Graves' disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(17): p. 1236-48.
2. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, What is the evidence of genetic factors in the etiology of *Graves' disease? A brief review*. Thyroid, 1998. **8**(8): p. 727-34.
3. Brix, T.H., et al., Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 930-4.
4. Leger, J., et al., *Graves' disease in children*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014. **28**(2): p. 233-43.
5. Cooper, D.S., *Hyperthyroidism*. Lancet, 2003. **362**(9382): p. 459-68.
6. Abraham, P. and S. Acharya, Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. Ther Clin Risk Manag. **6**: p. 29-40.
7. Kaguelidou, F., J.C. Carel, and J. Leger, Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. Horm Res, 2009. **71**(6): p. 310-7.
8. Lavard, L., et al., Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. Eur J Endocrinol, 1994. **130**(6): p. 565-8.
9. Wong, G.W. and P.S. Cheng, Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **54**(4): p. 547-50.
10. Yang, F., et al., Chronic iodine excess does not increase the incidence of hyperthyroidism: a prospective community-based epidemiological survey in China. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(4): p. 403-8.
11. De Luca, F., et al., Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 591-5.
12. Michels, A.W. and G.S. Eisenbarth, *Immunologic endocrine disorders*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S226-37.
13. Wasniewska, M., et al., Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. Horm Res Paediatr, 2010. **73**(6): p. 473-6.
14. Wasniewska, M., et al., *Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome*. J Endocrinol Invest, 2010. **33**(1): p. 69-70.
15. Goldstein, S.M., et al., Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review. Thyroid, 2008. **18**(9): p. 997-9.
16. Lucidarme, N., et al., Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. J Pediatr, 2000. **137**(1): p. 56-62.

17. Birrell, G. and T. Cheetham, *Juvenile thyrotoxicosis; can we do better?* Arch Dis Child, 2004. **89**(8): p. 745-50.
18. Glaser, N.S. and D.M. Styne, *Predictors of early remission of hyperthyroidism in children.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(6): p. 1719-26.
19. Baker, B., et al., Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. Thyroidology, 1989. **1**(1): p. 17-26.
20. Ogunsola, O.I. and P.C. Williams, *Particle size effects on compositional analyses of Nigerian tarsands.* Journal of African Earth Sciences and the Middle East, 1998. **8**(2): p. 40-42.
21. Moreno, P., et al., Subtotal thyroidectomy: a reliable method to achieve euthyroidism in Graves' disease. Prognostic factors. World J Surg, 2006. **30**(11): p. 1950-6.
22. Read, C.H., Jr., M.J. Tansey, and Y. Menda, A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4229-33.
23. Rivkees, S.A. and E.A. Cornelius, *Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children.* Pediatrics, 2003. **111**(4 Pt 1): p. 745-9.
24. Gruneiro-Papendieck, L., et al., *Pediatric Graves' disease: outcome and treatment.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. **16**(9): p. 1249-55.
25. Buckingham, B.A., et al., *Hyperthyroidism in children. A reevaluation of treatment.* Am J Dis Child, 1981. **135**(2): p. 112-7.
26. Hamburger, J.I., *Management of hyperthyroidism in children and adolescents.* J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(5): p. 1019-24.
27. Collen, R.J., et al., Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. Pediatrics, 1980. **65**(3): p. 550-6.
28. Zimmerman, D. and M. Gan-Gaisano, *Hyperthyroidism in children and adolescents.* Pediatr Clin North Am, 1990. **37**(6): p. 1273-95.
29. Boiko, J., et al., [Basedow disease in children: clinical and evolutive aspects]. Arch Pediatr, 1998. **5**(7): p. 722-30.
30. Lazar, L., et al., Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(10): p. 3678-82.
31. Glaser, N.S. and D.M. Styne, Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e481-8.
32. Lippe, B.M., E.M. Landaw, and S.A. Kaplan, Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(6): p. 1241-5.
33. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs.* N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 905-17.

34. Weetman, A.P., Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006. **2**(1): p. 2-3.
35. Quadbeck, B., et al., Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*, 2005. **15**(9): p. 1047-54.
36. Cooper, D.S., Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(8): p. 3474-81.
37. Brent, G.A., *Clinical practice. Graves' disease*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24): p. 2594-605.
38. Rivkees, S.A. and C. Dinauer, *An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(3): p. 797-800.
39. Lee, J.A., M.M. Grumbach, and O.H. Clark, *The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(3): p. 801-3.
40. Krassas, G.E. and Z. Laron, A questionnaire survey concerning the most favourable treatment for Graves' disease in children and adolescents. *Eur J Endocrinol*, 2004. **151**(1): p. 155-6.
41. Webster, J., et al., *Graves' disease in children*. *Cmaj*, 2003. **169**(2): p. 104-5.
42. Nayak, B. and S.P. Hodak, *Hyperthyroidism*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007. **36**(3): p. 617-56, v.
43. He, C.T., et al., Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. **60**(6): p. 676-81.
44. Shiroozu, A., et al., Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. **63**(1): p. 125-8.
45. Bouma, D.J. and H. Kammer, *Single daily dose methimazole treatment of hyperthyroidism*. *West J Med*, 1980. **132**(1): p. 13-5.
46. Nakamura, H., et al., Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(6): p. 2157-62.
47. Nicholas, W.C., et al., Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J*, 1995. **88**(9): p. 973-6.
48. Bahn, R.S., et al., Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*, 2011. **17**(3): p. 456-520.

49. Bauer, A.J., Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab.* **96**(3): p. 580-8.
50. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009. **2009**: p. 132041.
51. John, M., R. Sundrarajan, and S.S. Gomadam, *Anti-thyroid drugs in pediatric Graves' disease*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015. **19**(3): p. 340-6.
52. Rivkees, S.A., C. Sklar, and M. Freemark, Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(11): p. 3767-76.
53. Takata, K., et al., Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*, 2009. **19**(6): p. 559-63.
54. Sato, H., et al., High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(11): p. 4270-3.
55. Benker, G., et al., Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. **49**(4): p. 451-7.
56. Edmonds, C.J. and M. Tellez, Treatment of Graves' disease by carbimazole: high dose with thyroxine compared to titration dose. *Eur J Endocrinol*, 1994. **131**(2): p. 120-4.
57. Goni Iriarte, M.J., et al., [Recurrence of Graves-Basedow disease: the influence of treatment schedule]. *Med Clin (Barc)*, 1995. **104**(1): p. 11-4.
58. Jorde, R., et al., Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *J Intern Med*, 1995. **238**(2): p. 161-5.
59. Leclere, J., [Treatment of Basedow disease with synthetic antithyroid drugs. Evaluation of the dose on the efficacy of the long term treatment]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1994. **55**(1): p. 11-4.
60. Lucas, A., et al., Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(8): p. 2410-3.
61. Grebe, S.K., et al., A randomized trial of short-term treatment of Graves' disease with high-dose carbimazole plus thyroxine versus low-dose carbimazole. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. **48**(5): p. 585-92.
62. McIver, B., et al., Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med*, 1996. **334**(4): p. 220-4.

63. Nedrebo, B.G., et al., Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 2002. **147**(5): p. 583-9.
64. Rittmaster, R.S., et al., Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(3): p. 814-8.
65. Abraham, P., et al., *A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **153**(4): p. 489-98.
66. Rivkees, S.A., The management of hyperthyroidism in children with emphasis on the use of radioactive iodine. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2003. **1 Suppl 2**: p. 212-21; discussion 221-2.
67. Rivkees, S.A., *Pediatric Graves' disease: controversies in management*. *Horm Res Paediatr*, 2010. **74**(5): p. 305-11.
68. Rivkees, S.A., Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2014. **2014**(1): p. 10.
69. Metso, S., et al., Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(6): p. 2190-6.
70. Sosa, J.A., et al., Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(8): p. 3058-65.
71. Weetman, A.P., A.M. McGregor, and R. Hall, *Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1984. **21**(2): p. 163-72.
72. Sonnet, E., et al., Longitudinal study of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*, 1999. **22**(6): p. 430-5.
73. McGregor, A.M., et al., *Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease*. *N Engl J Med*, 1980. **303**(6): p. 302-7.
74. Salvi, M., et al., Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol*, 2007. **156**(1): p. 33-40.
75. El Fassi, D., et al., Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid*, 2006. **16**(7): p. 709-10.
76. El Fassi, D., et al., B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(5): p. 1769-72.
77. Wang, S.H. and J.R. Baker, Jr., *Targeting B cells in Graves' disease*. *Endocrinology*, 2006. **147**(10): p. 4559-60.

78. El Fassi, D., et al., The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol*, 2006. **154**(5): p. 623-32.
79. Mazza, E., et al., Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. *J Endocrinol Invest*, 2008. **31**(10): p. 866-72.
80. Kaguelidou, F., et al., Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(10): p. 3817-26.
81. Leger, J., et al., Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. **97**(1): p. 110-9.
82. Leger, J. and J.C. Carel, *Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. **5 Suppl 1**: p. 50-6.
83. Shulman, D.I., et al., Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*, 1997. **7**(5): p. 755-60.
84. Mussa, G.C., et al., Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999. **12**(4): p. 537-41.
85. Ohye, H., et al., Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid*, 2014. **24**(2): p. 200-7.
86. Maugendre, D., et al., Antithyroid drugs and Graves' disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. **50**(1): p. 127-32.
87. Abraham, P., et al., *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism*. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): p. CD003420.
88. Raza, J., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience*. *Acta Paediatr*, 1999. **88**(9): p. 937-41.
89. Razvi, S., et al., What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 2006. **154**(6): p. 783-6.
90. Laurberg, P., Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*, 2006. **155**(6): p. 783-6.
91. Schenk, D., M. Donaldson, and T. Cheetham, *Which antithyroid drug regimen in paediatric Graves' disease?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **77**(6): p. 806-7.

Internetquellen

Link 1: <http://www.morbusbasedow.de/index.php/geschichte>

Link 2: https://de.wikipedia.org/wiki/Morbus_Basedow

Link 3: <http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/12%20LL%20Bradykarde%20HerzrhythmusstoerungenAS.pdf>

Link 4: http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=436

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Flussdiagramm zur Kohortenbildung.....	26
Abb. 2:	Darstellung der individuellen Therapieverläufe der n=27 Patienten der Kohorte.....	27
Abb. 3:	Geschlechterverteilung in der Kohorte.	28
Abb. 4:	Altersverteilung in der Kohorte.	28
Abb. 5 a-b:	Schilddrüsenvolumen (SD-Volumen) bei Erstdiagnose. Vielfaches des oberen Grenzwertes (OGW) (a) ; absoluter Wert (in ml) (b).....	29
Abb. 6 a-b:	Streupunktdiagramme zur Darstellung der Perzentilen von BMI (a) und Größe (b) bei Erstdiagnose für alle 27 Patienten der Kohorte.....	30
Abb. 7 a-c:	Boxplots zum Vergleich der Z-Werte von Körpergröße (a), Gewicht (b) und BMI (c) der n=27 Patienten mit signifikanter Zunahme von Gewicht und BMI unter der Behandlung.....	30
Abb. 8 a-b:	Initiale Laborparameter. TRAK-Titer (a) sowie T3 und T4-Werte (b) bei Erstdiagnose als Vielfache des jeweiligen oberen Grenzwertes.....	31
Abb. 9:	Boxplot für die Dauer des ATD-Block 1 (in Monaten).....	32
Abb. 10:	Boxplot für die initiale Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) der (n=23) durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten.....	33
Abb. 11 a-b:	Boxplot für die mittlere (a) und kumulative (b) Thiamazoldosis im ATD-Block 1 der durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).....	33
Abb. 12 a-b:	Boxplot für die Thiamazoldosis 12 Monate (a) und 24 Monate (b) nach Beginn des ATD-Block 1 der durchgängig mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).	34
Abb. 13 a-b:	Boxplot für den Beginn der L-Thyroxin Substitution (in Tagen nach Start des ATD-Block 1) (a) sowie für die L-Thyroxin Dosis 12 Monate nach Therapiebeginn (b).	35
Abb. 14:	Frequenz der Blutentnahmen im ATD-Block 1.	35
Abb. 15:	Nebenwirkungsrate unter Thyreostatikatherapie.	36
Abb. 16 a-b:	Boxplot zum Vergleich der initialen (a) und mittleren (b) Thiamazoldosis bei Patienten mit und ohne Nebenwirkungen.	36
Abb. 17:	Remissionsrate 18 Monate nach Ende des ATD-Block 1, n=15 Patienten (56%) befanden sich in Remission, n=12 (44%) Patienten hatten ein Rezidiv erlitten.	37

Abb. 18:	Histogramm und Normalverteilungskurve der Rezidivzeitpunkte (in Monaten nach Absetzen der ATD) der n=15 Patienten mit Rezidiv. (Vergleiche Tab.4).....	39
Abb. 19:	Boxplot zum Vergleich des Alters bei Erstdiagnose (ED) mit signifikantem Unterschied ($p=0,047$) in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte (n=27).	40
Abb. 20:	Geschlechterverteilung in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte. (n=26, da Geschlecht eines Patienten nicht bekannt).....	41
Abb. 21:	Boxplot zum Vergleich des initialen Schilddrüsenvolumens (in ml) mit Trend ($p=0,211$) zu höheren Volumina in der Rezidivgruppe der Kohorte (n=27).	41
Abb. 22:	Boxplot zum Vergleich der Therapiedauer (in Monaten) des ATD-Block 1 in Remissions- und Rezidivgruppe der n=23 ausschließlich mit Thiamazol behandelten Patienten.	43
Abb. 23:	Boxplot zum Vergleich der initiale Thiamazoldosis (in mg/kgKG/d) der n=23 nur mit Thiamazol behandelter Patienten in Remissions- und Rezidivgruppe. Es zeigt sich ein Trend ($p=0,074$) zu höheren Thiamazoldosen in der Remissionsgruppe.	43
Abb. 24 a-b:	Boxplot zum Vergleich der mittleren Thiamazoltagesdosis (in mg/kgKG/d) (a) sowie der kumulativen Thiamazoldosis (in mg/kgKG) in Remissions- und Rezidivgruppe der im ATD-Block 1 nur mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).....	44
Abb. 25 a-b:	Boxplot zum Vergleich der Thiamazoltagesdosis (in mg/kgKG/d) 12 Monate (a) sowie 24 Monate (b) nach Beginn des ATD-Block 1 in Remissions- und Rezidivgruppe der nur mit Thiamazol behandelten Patienten (n=23).....	45
Abb. 26:	Boxplot zu Vergleich der L-Thyroxindosis 12 Monate nach Therapiebeginn in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte.....	45
Abb. 27:	Fälle von Nebenwirkungen in Remissions- und Rezidivgruppe der Kohorte.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Normalwerte der Schilddrüsenhormone im Serum von Berliner Kindern. Referenzwerte des Labors der Charité	21
Tabelle 2:	Altersabhängige Normalwerte des Schilddrüsenvolumens (in ml). (Referenz: Blankenstein et al.)	22
Tabelle 3:	Herzfrequenzspektrum im Ruhe-EKG in Abhängigkeit vom Lebensalter. (Link 3).....	23
Tabelle 4:	Rezidivzeitpunkt	38
Tabelle 5:	Remissionsraten pädiatrischer MB-Studien.....	49
Tabelle 6:	Nebenwirkungsraten pädiatrischer MB-Studien	53

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marianne Poller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Studie zum Therapieerfolg der block-and-replace Thyreostatikatherapie pädiatrischer Morbus Basedow Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herzlichen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Krude für die Möglichkeit der Durchführung einer Dissertation im Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie richten. Darüber hinaus möchte ich mich für die Einarbeitung in wissenschaftliche Fragestellungen, die freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Dissertation sowie seine Geduld bedanken.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der kinderendokrinologischen Ambulanz der Charité, insbesondere Erwin Lankes, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meiner Familie und meinem Freund Victor Gomes für Ihre grenzenlose Unterstützung betreffend dieser Arbeit sowie meines bisherigen beruflichen Werdegangs.