

Kun je genezen van de ziekte van Graves? Wilmar Wiersinga

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435849/>

Abstract

Of Graves' hyperthyreoïdie werkelijk genezen kan worden, hangt af van de definitie van "genezen". Als de uitroeiing van de overmaat aan schildklierhormonen volstaat voor het label "genezing", dan kunnen alle patiënten genezen worden omdat totale thyroïdectomie of hoge doses ¹³¹I (radioactief jodium) de hyperthyreoïdie zullen opheffen, zij het ten koste van het ontstaan van een andere ziekte (hypothyreoïdie) waarvoor levenslange medicatie met levothyroxine nodig is. Ik zou dit geen "genezing" willen noemen, die ik zou willen definiëren als een toestand met stabiele schildklierstimulerend hormoon (TSH), vrije thyroxine (FT4), en triiodothyronine (T3) serumconcentraties in het normale bereik in afwezigheid van enige schildkliermedicatie. Chirurgie en radioactief jodium behandeling zullen waarschijnlijk niet leiden tot zogeheten genezing, aangezien zij volgens de richtlijnen bij voorkeur gericht zijn op het veroorzaken van permanente hypothyreoïdie. Het staken van de antityroïdica (schildklierremmers) wordt gevolgd door 50% recidieven binnen 4 jaar; vóór het starten van de therapie kan het risico op recidieven worden ingeschat met de Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) score. Bij 20-jaar follow-up had ongeveer 62% recidiverende hyperthyreoïdie ontwikkeld, 8% had subklinische hypothyreoïdie, en 3% openlijke hypothyreoïdie gerelateerd aan TSH-receptorblokkerende antilichamen en schildklierperoxidase-antilichamen. Slechts 27% was in remissie, en kan als genezen worden beschouwd. Indien de definitie van "genezing" ook het verdwijnen van schildklierantilichamen in serum zou omvatten, zou het percentage genezen patiënten nog lager worden.

Afkortingen/betekenis:

ATD=schildklierremmers (thiamazol, strumazol, PTU, Carbimazol) /

Tx=thyreoïdectomie=schildklierverwijdering / RAJ=radioactief jodium, ¹³¹I, "de slok" / TTx=Totale thyreoïdectomie = gehele schildklierverwijdering / STTx=Subtotale thyreoïdectomie=gedeeltelijke schildklierverwijdering / TSI (stimulerende) antistoffen Graves

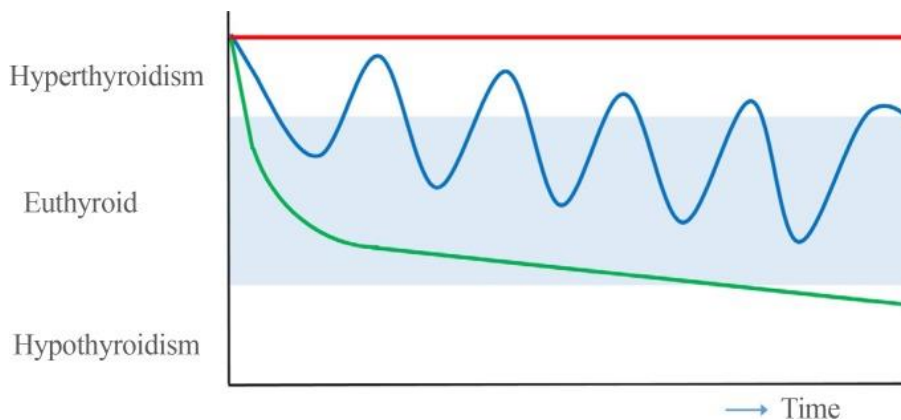
INLEIDING

De ziekte van Graves, kan die genezen worden? Een zeer relevante vraag voor patiënten bij wie de diagnose Graves' hyperthyreoïdie wordt gesteld, die bij een aanzienlijk aantal personen voorkomt aangezien de prevalentie in de algemene bevolking in de orde van 1% tot 1,5% ligt [1]. De incidentie bedraagt 20 tot 30 gevallen per jaar per 100.000 personen [2,3].

Ongeveer 3% van de vrouwen en 0,5% van de mannen ontwikkelen de ziekte van Graves tijdens hun leven [2]. Graves' hyperthyreoïdie is het meest voorkomende fenotype van de ziekte van Graves; de andere fenotypen Graves' orbitopathie (GO) en Graves' dermopathie (lokaal myoedeem) zijn relatief zeldzaam en worden in de volgende discussie over genezing buiten beschouwing gelaten.

De natuurlijke geschiedenis van Graves' hyperthyreoïdie is niet goed bekend. De belangrijkste reden voor dit gebrek aan kennis is dat tegenwoordig alle patiënten met Graves' hyperthyreoïdie worden behandeld om euthyreoïdie te herstellen. Effectieve therapie met antityroïdica (ATD's) of radioactief jodium (RAJ) is beschikbaar sinds het einde van de Tweede Wereldoorlog, maar zelfs in de eerste helft van de twintigste eeuw konden patiënten succesvol behandeld worden met thyreoïdectomie (Tx). Op basis van de oudere literatuur zijn pogingen ondernomen om de natuurlijke geschiedenis van Graves' hyperthyreoïdie te beschrijven [4]. De meeste patiënten (naar schatting 60% tot 70%) volgen een golvend beloop met afwisselend hyperthyroïde en euthyroïde episoden

(Fig. 1, blauwe lijn). Een minderheid (ongeveer 30% tot 40%) ervaart slechts één hyperthyroïde episode (Fig. 1, groene lijn). Bij sommige patiënten (niet meer dan 10%) gaat de hyperthyreoïdie nooit over en men denkt dat in deze groep met eeuwige hyperthyreoïdie de ziekte fataal kan zijn als zij onbehandeld blijft (fig. 1, rode lijn).



Hypothetische curven die de natuurlijke geschiedenis van Graves' hyperthyreoïdie weergeven. Een minderheid van de patiënten (groene lijn) heeft een eenmalige episode van hyperthyreoïdie. De meerderheid (blauwe lijn) heeft een langdurig beloop met een recidiverend en remiterend verloop gedurende vele jaren. Bij sommige patiënten (rode lijn) remt de ziekte nooit af, maar blijft zich klinisch uiten. Op lange termijn zou het natuurlijke verloop volgens de groene en blauwe curven kunnen evolueren naar een spontane ontwikkeling van hypothyreoïdie.

We kunnen het beloop van Graves' hyperthyreoïdie beïnvloeden door Tx, RAJ, of ATD. Veranderen deze ingrepen werkelijk het natuurlijke beloop van Graves' hyperthyreoïdie? Is de ziekte genezen na een succesvolle ingreep?

THYROIDECTOMIE

Als chirurgie wordt gekozen voor Graves' hyperthyreoïdie, bevelen de huidige richtlijnen totale thyroïdectomie (TTx) aan als de procedure van keuze in plaats van subtotale thyroïdectomie (STTx) [5,6]. TTx heeft een bijna 0% kans op recidief, terwijl STTx een 8% kans heeft op persistentie of recidief van hyperthyreoïdie na 5 jaar [7,8,9]. De serumconcentraties van schildklierstimulerende immunoglobulinen (TSI's) nemen snel af gedurende de eerste 9 maanden na TTx, maar worden 3 jaar later nog steeds bij 18% gedetecteerd [10]. Men kan concluderen dat TTx in staat is de hyperthyroïde toestand definitief te genezen, maar ten koste van het ontstaan van een andere ziekte-hypothyreoïdie.

Het bovenstaande sluit niet uit dat na STTx een langdurige remissie van Graves' hyperthyreoïdie kan worden gehandhaafd. In een recente studie werden 415 opeenvolgende patiënten met Graves' hyperthyreoïdie geïnccludeerd die bilaterale STTx ondergingen (n=385) of de Dunhill procedure (hemithyroïdectomie+subtotale resectie) (n=57) [11]. De mediane postoperatieve follow-up was 6 jaar. Aanhoudende of recidiverende hyperthyreoïdie kwam voor bij 29%. Het gewicht van het schildklierresidu was gemiddeld 5,1 g, en bleek een onafhankelijke risicofactor te zijn voor persistentie of recidiverende hyperthyreoïdie (hazard ratio, 1,32). Hypothyreoïdie ontwikkelde zich bij meer dan 50% van de patiënten. Slechts 19% van de patiënten bleef euthyroid, en dit percentage nam niet significant toe naarmate het gewicht van het schildklierresidu toenam. Deze laatste bevinding ondersteunt niet een aanbeveling die in het verleden werd gedaan om de grootte van het overblijfsel aan te passen aan de concentratie schildklierperoxidase of microsomale antilichamen (TPO-Ab) om de grootste waarschijnlijkheid van een postoperatieve euthyroïde toestand te bereiken:

de grootte van het overblijfsel moet ongeveer 3 cm³ zijn bij lage TPO-Ab concentraties, maar ongeveer 5 cm³ in geval van hoge TPO-Ab niveaus [12]. Hieruit volgt dat STTx met de bedoeling een euthyroïde toestand te behouden, geen optimale chirurgische strategie is, omdat het persistentie- of recidiefpercentage van Graves' hyperthyreoïdie hoog is en het euthyroïde percentage laag.

RADIOACTIEF JODIUM

De richtlijnen van de American Thyroid Association (ATA) bepalen dat het doel van RAJ-therapie (net als dat van chirurgie) bij de ziekte van Graves is de hyperthyreoïdie onder controle te krijgen door de patiënt hypothyreoïd te maken [5]. RAJ is zeer effectief mits een voldoende hoge stralingsdosis in de schildklier wordt afgegeven. Dit kan even goed worden gedaan door een vaste activiteit van 131I of door een berekende activiteit op basis van de grootte van de schildklier en de 131I-opname van de schildklier [5]. Het in evenwicht brengen van snelle verlichting van hyperthyreoïdie en uitstel van hypothyreoïdie blijkt een ongrijpbaar doel te zijn. Geen enkele dosisberekening kan euthyroïdie op lange termijn garanderen [6]. Veel centra hebben daarom afgezien van een zorgvuldige dosisberekening en gebruiken vaste doses 131I (b.v. 185, 370 of 555 MBq).

Een recente studie die het gebruik van een ablatieve RAJ-dosis bij 576 Graves-patiënten evalueert, rapporteert dat 1 jaar na de eerste vaste 131I-dosis van 400 MBq, 17% nog steeds hyperthyroïd was, 77% hypothyroïd, en 6% euthyroïd [13]. Bij een follow-up van 80 maanden hadden 81 patiënten een tweede dosis gekregen en acht patiënten een derde dosis; 3,2% was nog steeds hyperthyroïd (maar onder controle door ATD of Tx), 86,4% hypothyroïd, 3,3% euthyroïd, en 6,4% was overleden; geen gegevens in 0,7%. Aanhoudende thyrotoxicose na de eerste RAJ-dosis was geassocieerd met hoger vrij thyroxine (FT4) bij diagnose, hogere receptorantilichamen tegen schildklierstimulerend hormoon (TSH) vóór de behandeling, en behandeling met ATD na de behandeling met radioactief jodium. Nieuwe GO na RAJ ontwikkelde zich in 7,3%. RAJ-geassocieerde GO is hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan een sterke toename van TSH-receptor antilichamen in de eerste 6 maanden na RAJ, met een langzame afname daarna: 3 jaar na RAJ zijn TSI's nog steeds positief bij 60% van de patiënten [10,14]. Verergering of ontwikkeling van GO treedt vaker op na RAJ dan na behandeling met ATD (38% vs. 19%; relatief risico, 1,94; 95% betrouwbaarheidsinterval, 1,4 tot 2,7) zoals blijkt uit twee gerandomiseerde klinische trials (RCT's) [15]. Hypothyreoïdie ontwikkelde zich in 95% na RAJ, maar euthyroïdie werd door geen enkele deelnemer bereikt [15]. Men kan concluderen dat eliminatie van Graves' hyperthyreoïdie kan worden bereikt door RAJ (hoewel vaak een tweede of soms een derde dosis 131I nodig is), maar ten koste van een aanzienlijk risico van verergering of ontwikkeling van GO en het ontstaan van een nieuwe ziekte-hypothyreoïdie. De ene ziekte (hyperthyreoïdie) vervangen door een andere ziekte (hypothyreoïdie) en dat een "genezing" van de oorspronkelijke ziekte noemen, lijkt vreemd. Ik zou een ziekte genezen noemen indien, ten gevolge van het spontane verloop van de ziekte of ten gevolge van specifieke ingrepen, na een bepaalde periode niets meer kan worden vastgesteld - of het nu gaat om klinische verschijnselen en symptomen of om biochemische en radiologische veranderingen - dat aan die ziekte kan worden toegeschreven. In dit verband is het interessant te wijzen op de definitie van remissie bij Graves' hyperthyreoïdie. In de meeste studies wordt remissie gedefinieerd als normale serum TSH, FT4, en triiodothyronine (T3) concentraties gedurende 1 jaar zonder enige behandeling. Maar in een recente Australische studie werd remissie gedefinieerd als euthyroïdie of hypothyreoïdie na 12 maanden, en er werd gemeld dat 79% van de patiënten "remissie" bereikte met een enkele dosis 131I [16].

RAJ-therapie kan als problematisch worden beschouwd vanwege de noodzaak van levenslange levothyroxine-vervanging als het doel is de patiënt hypothyroïde te maken. Een gepersonaliseerde dosimetrische aanpak vertraagde het ontstaan van hypothyreoïdie op lange termijn bij 26% van de patiënten door veel lagere toegediende activiteiten te gebruiken dan momenteel worden

aanbevolen [17]. Een interessante RCT in China evalueerde de haalbaarheid van ¹³¹I-therapie gericht op herstel van euthyreoidie zonder de ontwikkeling van hypothyreoïdie [18]; realisering van dit doel zou dichterbij een "genezing" van Graves' hyperthyreoïdie komen. Patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen werden gerandomiseerd in vijf groepen van elk ongeveer 100 patiënten. De patiënten kregen een reeks verschillende doses ¹³¹I, afhankelijk van (1) de groepsindeling: 0.37, 1.11, 1.85, 2.56, en 3.33 MBq/g schildklierweefsel werd gegeven in respectievelijk groep 1, 2, 3, 4, en 5; (2) klinische score: de score evalueerde zes items (elk gescoord als 0, 1, of 2) over schildklier consistentie, duur van de ziekte, vorige ATD behandeling, ernst van de ziekte, complicaties, en leeftijd; de score varieert van 0 tot 12, en 0.37 MBq/g werd toegevoegd voor elke 2 scores. Zo was in groep 3 de basisactiviteit 1,85 MBq/g en bleef de therapeutische ¹³¹I-activiteit 1,85 MBq/g bij een klinische score van 0, maar nam toe tot 4,07 MBq/g bij een klinische score van 12 (1,85 MBq+6×0,37 MBq). Op deze manier kon men het effect van verschillende ¹³¹I-doseringen vergelijken tussen homogene groepen, aangezien de patiëntkenmerken niet verschilden tussen de vijf groepen. Het optimale resultaat (hoogste percentage euthyreoidie en laagste percentage hypothyreoïdie) werd verkregen in groep 3 (gemiddelde toegediende activiteit 261±162 MBq): na 12 jaar behield 72% euthyreoidie, 6% bleef hyperthyreoïdie, en 22% werd hypothyreoïdie. Over de periode van 12 jaar bedroeg het totale recidiefpercentage 13,6% [17]. Of dit schema te verkiezen is boven de opzettelijke inductie van permanente hypothyreoïdie, aanbevolen door de ATA-richtlijnen, blijft twijfelachtig.

ANTITHYROID MEDICIJNEN

De derde optie bij de behandeling van Graves' hyperthyreoïdie zijn ATD's. ATD zijn altijd de voorkeursbehandeling geweest voor ongecompliceerde gevallen in Europa en Japan, maar RAJ was de favoriete behandelingsmodaliteit in de VS. Een onderzoek uit 2011 meldde dat ATD's de voorkeur kregen van 86% in Europa en 40% in Noord-Amerika, terwijl RAJ de voorkeur kreeg van 13% in Europa en 59% in de VS [19]. Dit is drastisch veranderd in de VS in het laatste decennium, en nu lijkt ATD de meest voorkomende behandeling in de VS die wordt gebruikt bij 58% van de patiënten, gevolgd door RAJ bij 35% [20]. De reden voor deze verschuiving van RAJ naar ATD zou het besef kunnen zijn dat RAJ geassocieerd is met een duidelijk risico voor het ontwikkelen of verergeren van schildklier oogziekten [14,15]. Zou het kunnen dat deze verschuiving naar ATD ook samenhangt met een grotere kans op "genezing" van Graves' hyperthyreoïdie na ATD dan na RAJ?

Vóór het starten van antithyroidica

Te weten vóór het starten van ATD hoe groot de kans is op remissie na het voltooien van een kuur met ATD, zou zeer relevant zijn voor het selecteren van de meest geschikte behandelingsmodaliteit bij een bepaalde patiënt. Als de kans op remissie laag is, zijn Tx of RAJ misschien een betere optie voor die patiënt. Factoren die geassocieerd zijn met een lage remissiekans, zoals gesuggereerd in veel maar niet alle studies, zijn mannelijk geslacht, jonge leeftijd (<40 jaar), roken, ernstige hyperthyreoïdie, hoge concentraties van thyrotropine bindende remmende immunoglobulinen (TBIs), grote goiter(struma) grootte, en de aanwezigheid van GO [21,22]. De voorspellende waarde van elk van deze risicofactoren is echter te laag voor een nauwkeurige beoordeling van de remissiekans vóór het starten van ATD bij de individuele patiënt. Een recente prospectieve studie was in staat om een voorspellende score te construeren door het combineren van een aantal onafhankelijke risicofactoren. Deze zogenaamde Graves' Recurrent Events After Therapy (GREAT) score geeft een redelijke voorspelling van recidiverende Graves' hyperthyreoïdie na een 18 maanden durende kuur met ATD [23]. De GREAT score houdt rekening met vier uitgangskennmerken, die al routinematig worden beoordeeld in de work-up van iedere patiënt met Graves' hyperthyreoïdie:

leeftijd, FT4, TBII, en strumagrootte (Tabel 1) [5,6]. Patiënten bij wie de GREAT score in klasse I valt, hebben een vrij hoge kans op remissie (84%), en ATD zou een redelijke optie zijn. Daarentegen is de kans op remissie vrij laag in GREAT score klasse III (32%), en zou Tx of RAJ de voorkeur kunnen hebben. De kans op remissie (56%) of recidief (44%) is ongeveer even groot bij patiënten die in GREAT-score klasse II vallen; bij deze patiënten levert toevoeging van de resultaten van genotypering (humaan leukocytenantigeen subtypes DQB1-02, DQA1-05, DRB1-03, en PTPN22 C/T) de GREAT+ score op, die een grotere voorspellende waarde heeft en bij 38% van de patiënten het management kan veranderen [23]. De voorspellende waarde van de GREAT-score is vervolgens gevalideerd door twee andere onafhankelijke studies [24,25]. De nauwkeurigheid zou mogelijk kunnen worden verbeterd door TBII te vervangen door een assay die meer specifiek TSH receptor stimulerende antilichamen meet [26,27]. Ook wordt verwacht dat de voorspellende waarde van de GREAT+ score (waarin genotypering is opgenomen) zou kunnen worden vergroot door meer genotypen toe te voegen die verband houden met de ziekte van Graves (zoals CTLA-4 G/G en TSHR) [28,29].

Table 1

A Predictive Score (Called the GREAT Score) for the Outcome of Therapy with Antithyroid Drugs in Graves' Hyperthyroidism Based on Four Baseline Characteristics [23]

Marker	GREAT score	Recurrence risk
Age, yr		
≥40	0	
<40	1	
Serum FT4, pmol/L		
<40	0	
≥40	1	
Serum TBII, U/L		
<6	0	
6–19.9	1	
≥20	2	
Goiter size ^a		
Grade 0–I	0	
Grade II–III	2	
Risk stratification	GREAT score 0–1=class I	Recurrences 16%
	GREAT score 2–3=class II	Recurrences 44%
	GREAT score 4–6=class III	Recurrences 68%

GREAT, Graves' Recurrent Events After Therapy; FT4, free thyroxine; TBII, thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin.

^aWorld Health Organization grade 0=thyroid not or distinctly palpable; grade I=thyroid easily palpable and visible with head in normal or RAJsed position; grade II=thyroid easily visible with head in normal position; grade III=goitre visible at a distance.

Eerste kuur van antithyroïd medicijnen

Een eenmalige kuur van ATD induceert remissie van Graves' hyperthyreoïdie in ongeveer 50% van de gevallen [3,21,30]. Remissiepercentages variëren echter sterk, van 30% tot 70% in individuele studies. Remissiepercentages zijn slechts zwak gerelateerd aan de duur van de ATD-behandeling: 12 tot 18 maanden lijkt optimaal, met iets hogere recidiefpercentages na 6 maanden en geen duidelijk bijkomend voordeel bij verlenging van de therapie na 18 maanden [21]. De remissiepercentages verschillen niet tussen de titratiemethode (waarbij de ATD-dosis wordt aangepast aan de hand van de laboratoriumresultaten) en de block-and-replace-methode (waarbij de relatief hoge startdosis ATD wordt gehandhaafd en levothyroxine wordt toegevoegd wanneer euthyreoïdie is bereikt) [31,32]. Een te hoge jodiuminname heeft geen invloed op de remissiepercentages in jodiumarme gebieden [33]. De mechanismen waardoor ATD een remissie induceert, zijn niet volledig begrepen. Het zou te maken kunnen hebben met directe effecten van ATD op intrathyroïde T-cellen [34], maar indirecte effecten op het immuunsysteem door herstel van de euthyroïde toestand zouden ook een rol kunnen spelen [35].

Pogingen om remissie te verbeteren zijn tot nu toe mislukt. Toediening van levothyroxine na het staken van ATD leek de remissie te verhogen [36], maar latere studies konden de aanvankelijk veelbelovende resultaten niet bevestigen en deze specifieke behandelingsmodaliteit wordt niet langer gebruikt [37,38]. Ook de toevoeging van selenium aan ATD verhoogde het remissiepercentage in een pilotstudie [39], maar niet in een latere placebocontroleerde RCT [40].

Tweede kuur van antithyroïd medicijnen

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat patiënten met recidiverende Graves' hyperthyreoïdie in remissie zouden gaan na een tweede kuur ATD, en richtlijnen bevelen daarom definitieve behandeling door RAJ of Tx aan in geval van recidieven. Maar de laatste Amerikaanse en Europese richtlijnen vermelden dat een tweede kuur ATD kan worden overwogen [5,6]. In een studie uit China resulteerde een tweede ATD kuur van 15 tot 20 maanden in 76% remissie bij een follow-up van 4 jaar [41]. Een Koreaanse studie toonde vergelijkbare remissie- en recidiefpercentages aan tussen de eerste en tweede kuur ATD met 10-jaars remissiepercentages van respectievelijk 34% en 25%, terwijl 10-jaars remissiepercentages progressief lager waren na de derde en vierde kuur ATD (17% en 13%, respectievelijk) [42].

Langdurige behandeling met antithyroïdica

Als TBII negatief is aan het eind van 12 tot 18 maanden ATD-therapie, is het redelijk om ATD te staken omdat de kans op remissie relatief hoog is. De kans op remissie is relatief laag bij aanwezigheid van hoge TSH-receptor antistoffen aan het eind van ATD-therapie, een aandoening die soms persisterende hyperthyreoïdie wordt genoemd hoewel serum schildklierhormonen normaal zijn [6]. Dit weerspiegelt de notie dat Graves' hyperthyreoïdie niet echt genezen is zolang er TSH-receptor antilichamen aanwezig zijn, en ik ben het helemaal eens met deze gedachtegang. De huidige richtlijnen erkennen de mogelijkheid om ATD gedurende nog eens 12 maanden voort te zetten als TBII nog steeds hoog is, of om door te gaan met langdurig gebruik van ATD (gewoonlijk een lage dosis thiamazol) [5,6]. Deze strategie is specifiek toegepast bij patiënten met co-existent GO. In een Nederlandse studie werd ATD gestaakt na een mediane behandelingsduur van 3,5 jaar (range, 2 tot 11): gedurende een mediane follow-up periode van 5 jaar (range, 1 tot 14) trad recidiverende Graves hyperthyreoïdie op bij 37% (gemakkelijk te behandelen met 131I), zonder een terugval van GO [43]. Langdurige behandeling met een lage dosis thiamazol (5 mg/dag, n=101) of propylthiouracil (200 mg/dag, n=7) voor een mediane duur van 6,7 jaar bij patiënten met co-existente ernstige GO, wordt gerapporteerd uit Denemarken: 90% behield euthyreoïdie tijdens de behandeling, en de overige 10% had een terugval van hyperthyreoïdie, hetzij spontaan of na vermindering van de dosis ATD [44]. TSH receptor antilichamen verdwenen geleidelijk uit serum bij de meeste patiënten. De enige ernstige bijwerking van ATD was vasculitis die optrad na 6 jaar PTU bij een 48-jarige vrouw

[44]. Een meta-analyse van zes studies waarin Graves' hyperthyreoïdie gedurende ≥ 2 jaar met ATD werd behandeld, vond een remissiepercentage van 57%, en een complicatiepercentage van 19% (belangrijke complicaties slechts in 1,5%) [45]. Roken had een significant verlagend effect op het remissiepercentage. In een studie uit Iran werden patiënten die er niet in waren geslaagd remissie te bereiken met ATD, gerandomiseerd naar RAJ- of verdere ATD-therapie: de 10-jaars resultaten waren vrijwel gelijk wat betreft de kosten, maar hypothyreoïdie-episodes kwamen vaker voor na RAJ dan tijdens ATD [46]. Een niet-gerandomiseerde studie uit Brazilië vergeleek ook RAJ met langdurige behandeling met lage dosis methimazol bij patiënten met recidiverende Graves hyperthyreoïdie na een kuur van ATD: RAJ was geassocieerd met verslechtering van GO, meer gewichtstoename, en vaker hypothyreoïdie bij een follow-up van 5 jaar [47].

Lange-termijn uitkomst na initiële remissie op antithyroidica

De lange-termijn uitkomst van stabiele remissies is minder goed bekend. We moeten ons baseren op studies uitgevoerd in de jaren 1970 en 1980, toen gevoelige TSH-tests nog niet beschikbaar waren en een enkele TSH-meting geen onderscheid kon maken tussen onderdrukte en normale TSH-waarden. Bijgevolg werd vaak de TSH-respons op TRH gebruikt. Door de resultaten van drie studies te combineren, werden 170 patiënten samengebracht die meer dan 10 jaar in stabiele remissie waren [48,49,50]. Euthyreoïdie werd waargenomen bij 60%, subklinische hyperthyreoïdie bij 16%, subklinische hypothyreoïdie bij 18%, en hypothyreoïdie bij 6% (tabel 2).

Tabel 2

Table 2

Long-Term Follow-up Studies in Patients with Graves' Hyperthyroidism Who Were in Stable Remission after a Course of Antithyroid Drugs

	UK 1977 [48]	USA 1979 [49]	Japan 1986 [50]	Combined [484950]
In remission for	7.6 \pm 0.6 yr	20–27 yr	>10 yr	About 20 yr
Δ TSH-TRH \downarrow (subclinical hyperthyroidism)	17 (16)	0	10 (23)	27 (16)
Δ TSH-TRH N (euthyroid)	65 (59)	9 (60)	28 (62)	102 (60)
Δ TSH-TRH \uparrow (subclinical hypothyroidism)	21 (19)	5 (33)	5 (11)	31 (18)
Hypothyroid	7 (6)	1 (7)	2 (4)	10 (6)
Total	110	15	45	170 (100)

Values are expressed as mean \pm SD, range, or number (%).

Δ TSH-TRH, change in serum thyroid stimulating hormone after intravenous administration of TSH releasing hormone; N, normal response.

In een van deze studies was schildklierhistologie beschikbaar bij acht euthyroïde patiënten in langdurige remissie: zes van hen hadden chronische lymfocyttaire thyreoïditis zoals bij Hashimoto thyreoïditis, en geen enkele vertoonde diffuse epitheliale hyperplasie zoals bij de ziekte van Graves [50]. In dezelfde studie werden bij 22 patiënten microsomale antilichamen (TPO-Ab) gemeten op het moment van het staken van ATD en 10 jaar later; TPO-Ab waren positief bij respectievelijk 59% en 91% [50]. Een ander artikel onderzocht 26 patiënten die hypothyreoïdie ontwikkelden 0,5 tot 10 jaar na het staken van de ATD therapie [51]. Histologie toonde chronische lymfocyttaire thyroïditis bij acht patiënten (fibreuze variant bij drie van hen) en partiële epitheliale hyperplasie bij één patiënt.

Microsomale antilichamen (TPO-Ab) waren aanwezig bij allen, TSH-blokkerende antilichamen bij 33% en schildklierstimulerende antilichamen bij 66%. TSH-blokkerende antilichamen kunnen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 33% en chronische lymfocyttaire thyreoïditis voor 66% van deze hypothyreoïdie gevallen [51]. De aanwezigheid van TPO-Ab is blijkaar gerelateerd aan de late ontwikkeling van hypothyreoïdie bij de ziekte van Graves, wat geen verrassing is aangezien TPO-Ab een bekende risicofactor is voor de ontwikkeling van auto-immune hypothyreoïdie [52]. Het is interessant dat de aanwezigheid van TPO-Ab daarentegen lijkt te beschermen tegen recidiverende Graves' hyperthyreoïdie. Honderdzeventien patiënten met Graves' hyperthyreoïdie werden gedurende 2 jaar behandeld met ATD en vervolgens gemiddeld 2,5 jaar gevolgd; zij werden verdeeld in groep 1 (geen thyroglobuline antilichaam [Tg-Ab] en geen TPO-Ab), groep 2 (geen Tg-Ab maar positief TPO-Ab), en groep 3 (positief Tg-Ab en positief TPO-Ab) voor en tijdens ATD therapie. De recidiefpercentages in de drie groepen waren respectievelijk 39%, 27%, en 11% [53]. Een recentere studie meldt eveneens dat TPO-Ab op de basislijn omgekeerd geassocieerd is met hervalpercentages op een dosis-afhankelijke manier [54]. De gegevens suggereren dat patiënten met TPO-Ab de minste kans hebben op herval, maar meer kans hebben om door te gaan naar hypothyreoïdie. Andere studies vonden TPO-Ab metingen echter niet nuttig voor de voorspelling van remissies of recidieven [55,56].

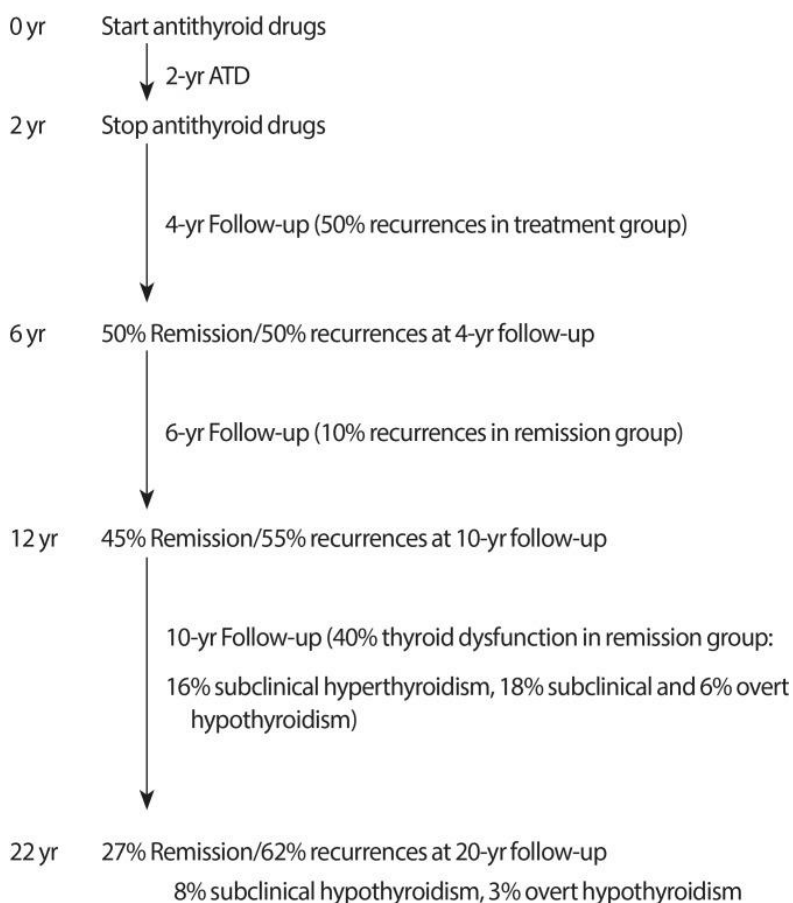
De verbijsterende conclusie van follow-upstudies op zeer lange termijn bij Graves-patiënten in stabiele remissie is dat 40% nog steeds een abnormale schildklierfunctie heeft, die verband houdt met de persistentie van schildklierantilichamen (tabel 2). Bij 16% bestaat er subklinische hyperthyreoïdie, hoogstwaarschijnlijk te wijten aan de persistentie van TSH receptor stimulerende antilichamen. Bij 24% is er sprake van subklinische of open hypothyreoïdie, die verband houdt met hetzij TSH-receptorblokkerende antilichamen hetzij TPO-Abs. Interessant is dat veel patiënten in deze groep ook persisterende TSH-receptor stimulerende antilichamen hebben. Dit illustreert opnieuw hoe de wisselwerking tussen destructieve/remmende en stimulerende immunologische effectormechanismen het resultaat van de schildklierfunctie bij auto-immuunziekten bepaalt [57]. Het naast elkaar bestaan van TSH-receptorstimulerende en -blokkerende antilichamen is van bijzonder pathofysiologisch belang. Remissies van Graves' hyperthyreoïdie worden veroorzaakt door een afname van TSH-receptor stimulerende antilichamen, maar kan een toename van TSH-receptor blokkerende antilichamen bijdragen aan remissies? Wisselende hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie bij de ziekte van Graves is inderdaad in verband gebracht met wisselingen tussen TSH-receptorstimulerende en -blokkerende antilichamen [58]. Kan hypothyreoïdie geïnduceerd door TSH receptor blokkerende antilichamen nog steeds de ziekte van Graves genoemd worden? Hebben hypothyreoïdie patiënten met zowel TSH receptor blokkerende antistoffen als TPO-Abs twee gelijktijdige ziekten, de ziekte van Graves en Hashimoto thyreoïditis? Of behoren ze tot één en dezelfde ziekte-entiteit, namelijk auto-immuun schildklierziekte? Afgezien van deze semantische kwesties, is het duidelijk dat Graves' hyperthyreoïdie niet echt genezen kan worden genoemd in aanwezigheid van nog steeds abnormale schildklierfunctie.

CONCLUSIES

Of Graves' hyperthyreoïdie al dan niet genezen kan worden, hangt af van de definitie van 'genezing'. Als genezing wordt gedefinieerd als het verdwijnen van de overmaat aan schildklierhormoon, dan is genezing in bijna alle gevallen mogelijk door hetzij Tx, RAJ, of ATD. Genezing gedefinieerd als 'restitutio ad integrum' impliceert het behoud van de euthyroïde toestand zoals die was vóór de ziekte, d.w.z. zonder medicatie en zonder schildklierantilichamen in de circulatie. Volgens de richtlijnen moet het doel van Tx of RAJ bij Graves' hyperthyreoïdie een permanente hypothyreoïdie zijn, waarvoor levenslange levothyroxine-medicatie nodig is om de euthyroïdie in stand te houden.

Het creëren van een andere ziekte om de oorspronkelijke ziekte te behandelen, is geen genezing. ATD's laten de mogelijkheid open van genezing, gedefinieerd als behoud van de euthyroïde toestand (normaal TSH, FT4, en T3) zonder gebruik van medicatie.

Het gemiddelde remissiepercentage na een kuur ATD is ongeveer 50% [21]. De meeste recidieven treden op binnen 4 jaar na het staken van ATD [3]. Hoewel de prognose uitstekend is na 4 jaar zonder terugval [30], komen late recidieven wel voor en slechts één op de drie patiënten ervaart blijvende remissie [21]. Het remissiepercentage na 10 jaar ligt in de orde van 30% tot 40%, en hypothyreoïdie heeft zich ontwikkeld bij 10% tot 15% 15 jaar na ATD [59]. Rekening houdend met de hierboven besproken literatuur, is permanente genezing van Graves' hyperthyreoïdie mogelijk, zij het met een laag percentage van ongeveer 27% (Fig. 2). Het genezingspercentage zou nog lager zijn als genezing ook de afwezigheid van TSH-receptor antilichamen veronderstelt.



REFERENCES

1. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375:1552-1565. [\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
2. Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:768-776. [\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
3. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine* 2017;56:568-578. [\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#) [\[PDF\]](#)
4. Wass JAH, Stewart PM. Chapter 3.3.6. Antithyroid drug treatment for thyrotoxicosis. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 476-480.

5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7:167-186.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Guo Z, Yu P, Liu Z, Si Y, Jin M. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:739-746.
[\[PUBMED\]](#)
8. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol* 2013;20:660-667.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
9. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD010576.
[\[CROSSREF\]](#)
10. Kautbally S, Alexopoulou O, Daumerie C, Jamar F, Mourad M, Maiter D. Greater efficacy of total thyroidectomy versus radioiodine therapy on hyperthyroidism and thyroid-stimulating immunoglobulin levels in patients with Graves' disease previously treated with antithyroid drugs. *Eur Thyroid J* 2012;1:122-128.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)
11. Lin YS, Lin JD, Hsu CC, Yu MC. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J Surg Res* 2017;220:112-118.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
12. Huang CS, Wang M, Shun CT, Liaw KY. Factors affecting thyroid function after thyroidectomy for Graves' disease. *J Formos Med Assoc* 1995;94:423-427.
[\[PUBMED\]](#)
13. Aung ET, Zammit NN, Dover AR, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:192-199.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
14. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:69-75.
[\[CROSSREF\]](#)
15. Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD010094.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
16. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for Graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord* 2018;18:94
[\[CROSSREF\]](#) [\[PDF\]](#)
17. Hyer SL, Pratt B, Gray M, Chittenden S, Du Y, Harmer CL, et al. Dosimetry-based treatment for Graves' disease. *Nucl Med Commun* 2018;39:486-492.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)
18. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, He ZM, Jing J, Chen TH. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid* 2011;21:647-654.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
19. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549-4558.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PDF\]](#)
20. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid* 2016;26:1144-1145.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
21. Burch HB, Cooper DS. Anniversary review: antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R261-R274.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
22. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176:87-97.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
23. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1381-1389.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
24. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol* 2017;176:413-419.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
25. Masiello E, Veronesi G, Gallo D, Premoli P, Bianconi E, Rosetti S, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1425-

1432.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)

26. Giuliani C, Cerrone D, Harii N, Thornton M, Kohn LD, Dagia NM, et al. A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1080-E1087.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

27. Kwon H, Kim WG, Jang EK, Kim M, Park S, Jeon MJ, et al. Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of Graves disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:300-310.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)

28. Eliana F, Suwondo P, Asmarinah A, Harahap A, Djauzi S, Prihartono J, et al. The role of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) gene, thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene and regulatory t-cells as risk factors for relapse in patients with Graves disease. *Acta Med Indones* 2017;49:195-204.

[\[PUBMED\]](#)

29. Garcia-Mayor RV, Alvarez-Vazquez P, Fluiters E, Valverde D, Andrade A. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value. *Endocrine* 2019;63:316-322.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)

30. Mohlin E, Filipsson Nystrom H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014;170:419-427.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

31. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:489-498.

[\[CROSSREF\]](#)

32. Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce SH. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006;154:783-786.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

33. Park SM, Cho YY, Joung JY, Sohn SY, Kim SW, Chung JH. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of Graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. *Eur Thyroid J* 2015;4:36-42.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)

34. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Curr Pharm Des* 2001;7:451-460.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

35. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006;155:783-786.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

36. Hashizume K, Ichikawa K, SakuRAJ A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-953.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

37. Tamai H, Hayaki I, Kawai K, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K, et al. Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1481-1484.

[\[PUBMED\]](#)

38. Mori T, Sugawa H, Kosugi S, Ueda M, Hai N, Matsuda A. Recent trends in the management of Graves' hyperthyroidism in Japan: opinion survey results, especially on the combination therapy of antithyroid drug and thyroid hormone. *Endocr J* 1997;44:509-517.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

39. Wang L, Wang B, Chen SR, Hou X, Wang XF, Zhao SH, et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study. *Horm Metab Res* 2016;48:559-564.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)

40. Kahaly GJ, Riedl M, Konig J, Diana T, Schomburg L. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of selenium in Graves hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4333-4341.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PDF\]](#)

41. Liu X, Qiang W, Liu X, Liu L, Liu S, Gao A, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol* 2015;172:321-326.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)

42. Kim YA, Cho SW, Choi HS, Moon S, Moon JH, Kim KW, et al. The second antithyroid drug treatment is effective in relapsed Graves' disease patients: a median 11-year follow-up study. *Thyroid* 2017;27:491-496.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

43. Elbers L, Mourits M, Wiersinga W. Outcome of very long-term treatment with antithyroid drugs in Graves' hyperthyroidism associated with Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011;21:279-283.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

44. Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bulow Pedersen I. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011;21:951-956.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

45. Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2017;27:1223-1231.

[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)

46. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005;152:695-701.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
47. Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, Milkos AB, Ward LS. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid* 2015;25:1282-1290.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
48. Irvine WJ, Gray RS, Toft AD, Seth J, Lidgard GP, Cameron EH. Spectrum of thyroid function in patient's remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1977;2:179-181.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
49. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979;64:1429-1436.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)
50. Hirota Y, Tamai H, Hayashi Y, Matsubayashi S, Matsuzuka F, Kuma K, et al. Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:165-169.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
51. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:49-53.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
52. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, Ender E, Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med* 2008;168:1657-1663.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)
53. Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1097-1100.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
54. Stefanic M, Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Invest* 2014;37:71-77.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
55. Lin HD, Tai FT, Chen HD, Lee SP, Chang FY, Wang GG, et al. Change of circulating thyroid autoantibody titers in Graves' hyperthyroidism after antithyroid drugs therapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1991;47:86-90.
[\[PUBMED\]](#)
56. Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, Nguyen TB, Morgenthaler NG, Scherbaum WA. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 2007;39:56-61.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PDF\]](#)
57. Gill RG, Harmon JT, McLaren NK. Chapter 18. Autoimmune thyroid diseases. *Immunologically mediated endocrine diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 373-396.
58. Wong M, Inder WJ. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease. *Clin Case Rep* 2018;6:1684-1688.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#) [\[PMC\]](#)
59. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-1248.
[\[CROSSREF\]](#) [\[PUBMED\]](#)