



Georg Zettinig^{1,2}

¹ Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien, Österreich

² Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Schilddrüse und SARS-CoV-2

Einleitung

Seit Beginn der Pandemie 2020 kam es fast überall auf der Welt zu einschneidenden Veränderungen in verschiedensten Lebenssituationen, und der Umgang mit SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) prägt nun unseren täglichen Alltag. Im Gegensatz zu den früheren Infektionswellen mit SARS-CoV-1 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1) und MERS (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) kam es zu keinem spontanen Sistieren der Infektionsausbrüche, sondern das Virus breitete sich rapide in mehreren Wellen über den gesamten Erdball aus. SARS-CoV-2 hat eine Wechselwirkung mit verschiedenen Organsystemen, beeinflusst das Gerinnungssystem und führt zu pulmonalen und systemischen Entzündungsreaktionen [1]. Neben einer direkten Schädigung von Zellen führt eine Infektion mit SARS-CoV-2 auch zu einer indirekten Schädigung des Organismus durch immunvermittelte inflammatorische Reaktionen, bei denen auch Zytokine, das Komplementsystem und die Blutgerinnung involviert zu sein scheinen [2–5].

Wie schon SARS-CoV-1 infiziert auch SARS-CoV-2 menschliche Zellen über sein Spike-Protein, das an den Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE2)-Rezeptor der Wirtszelle [6] bindet. Eine Schlüsselrolle dabei spielt die Transmembran-Protease Serin 2 (TMPRSS2), die die Bindung des Spike-Proteins an den ACE2-Rezeptor aktiviert [7]. Thyreozyten exprimieren sowohl ACE2- als auch TMPRSS2-Rezeptoren in großer Zahl, die Expression beider Rezeptoren ist in Schilddrüsengewebe sogar höher als in der Lunge [8–10]. Eine weitere Rolle bei der Interaktion des Virus mit

Thyreozyten scheint die Transmembran-Protease Serin 4 (TMPRSS4) zu spielen, die in der Schilddrüse ebenfalls in hoher Dichte exprimiert wird [11].

Computersimulationen deuten darauf hin, dass die ACE2-Expression in der Schilddrüse mit verschiedenen immunmodulatorischen Prozessen korreliert (CD8+ T-Zellen, Interferonantwort, B-Zellen, natürliche Killerzellen) [10]. Neben ACE2- und TMPRSS2-Rezeptoren scheinen noch verschiedene andere Oberflächenstrukturen an den Zellen die Aufnahme des Virus zu modulieren. Eine davon ist Integrin, dessen Expression durch Tetrajodthyronin (T4) reguliert wird [12]. Thyreozyten exprimieren wie verschiedene andere periphere Zellen in großer Zahl olfaktorische Rezeptoren. Die Zerstörung der olfaktorischen Rezeptoren in der Nase ist die Grundlage für die Anosmie bei COVID-19, und es wurde postuliert, dass die Schädigung dieser Rezeptoren auch in anderen Organen wie der Schilddrüse zu Gewebsschädigungen führen kann [13].

In einer Obduktionsserie von Patienten, die an COVID-19 verstarben, wurde in neun von 25 Proben SARS-CoV-2 im Schilddrüsengewebe nachgewiesen [14].

Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel bei hospitalisierten COVID-19-Patienten

Relativ bald nach Beginn der Pandemie erschienen erste Berichte über Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter bei hospitalisierten COVID-19-Patienten [15–18]. Die meisten dieser Studien berichteten, dass niedrigere Werte von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), freiem Tetrajodthyronin (fT4) und vor allem freiem Trijod-

thyronin (fT3) mit einer schlechteren Prognose der COVID-19-Erkrankung assoziiert waren [15, 19].

Niedrige TSH-Werte waren auch bei mildem und moderatem Verlauf mit niedrigen Cycle threshold (Ct)-Werten in der Polymerasekettenreaktion (PCR) assoziiert, und es bestand in dieser Patientengruppe ein Zusammenhang zwischen niedrigen T3-Werten mit systemischer Inflammation und Fieber [16, 17, 19].

Kürzlich wurden in einer Metaanalyse 20 Studien zu diesem Thema aufgearbeitet [20]: Bei Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen war die Inzidenz abnormer Schilddrüsenblutwerte höher und die Serumspiegel von fT4 (nicht signifikant) und fT3 (signifikant) waren niedriger als bei jenen COVID-19-Patienten, die keinen schweren Verlauf hatten. Die Unterschiede zwischen an COVID-19 Verstorbenen und Überlebenden waren ähnlich. Niedrige fT3- und fT4-Werte sowie niedrige TSH-Werte im Serum sind während des stationären Aufenthalts bei COVID-19-Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Umgekehrt sind die freien T3-Werte und auch die freien T4- und die TSH-Werte umso niedriger, je schwerer der Verlauf der COVID-19-Erkrankung ist [20].

Sind bestehende Schilddrüsenerkrankungen ein Risikofaktor für den schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung?

Als in Österreich im Rahmen des Pandemiemanagements der Begriff des „Risikopatienten“ geprägt wurde, fanden sich viele Schilddrüsenpatientinnen und -patienten darin wieder und es kam zu einer großen Verunsicherung sowohl unter Ärzten als auch Patienten. Zu

Beginn der Pandemie war die evidenzbasierte Datenlage noch unübersichtlich, und Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse wurden von verschiedenen Expertengremien als „Risikopatienten“, teilweise sogar als „Hochrisikopatienten“ klassifiziert [21]. Der Impfservice der Gemeinde Wien vergab bei Vorliegen einer chronischen Immunthyreoiditis bevorzugt Impftermine, da im Rahmen der Vormerkungen Patienten mit „einer Autoimmunerkrankung (z. B. Hashimoto)“ als Personen mit sonstigen schweren Erkrankungen in der Gruppe „Hochrisikopatienten“ eingestuft wurden [22]. In den österreichischen „Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums“ zu COVID-19-Impfungen werden „Vorerkrankungen und Umstände, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 bedingen können“ aufgeführt. Auch hier wurden in den verschiedenen Versionen dieser Anwendungsempfehlungen „Autoimmunerkrankungen“ als erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufgelistet. Die Wortwahl hinsichtlich Immunthyreoiditis wurde mit zunehmender Evidenz allerdings zusehends abgeschwächt; in der aktuellen Version dieser Empfehlungen lässt die Formulierung „Chronische entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und rheumatische Erkrankungen“ in erster Linie nicht mehr an Patienten mit einer chronischen Immunthyreoiditis denken [23].

Vorsicht ist geboten, nicht näher definierte Schilddrüsenerkrankungen generell als Risikofaktor bei SARS-CoV-2-Infektionen zu betrachten. Zum Beispiel identifizierte eine kürzlich erschienene Metaanalyse 20 aus 672 publizierten Studien für eine weitere Analyse und berichtete, dass das Vorliegen von „thyroid disorders“ bei Spitalsaufnahme von COVID-19-Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert sei [24]. Die Autoren spezifizieren allerdings nicht näher, welche Schilddrüsenerkrankungen analysiert wurden, und machen keine näheren Angaben zu verschiedenen relevanten Schilddrüsenerkrankungen wie Knoten oder Autoimmunthyreopathien. Die Literaturzitate der Metaanalyse las-

sen vermuten, dass „thyroid disorders“ hier die oben beschriebenen niedrigeren peripheren Schilddrüsenhormon- bzw. TSH-Werte meint, die bekannterweise mit einer schlechteren Prognose der COVID-19-Erkrankung assoziiert sind.

Bereits bald nach Beginn der Pandemie gab es erste Hinweise, dass Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse einen gewissen protektiven Effekt beim Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben könnten. Muller et al. [25] verglichen die Charakteristika von Patienten, die 2019 in der Prä-COVID-19-Ära auf einer Intensivstation betreut wurden, mit jenen, die 2020 nach Beginn der Pandemie intensivmedizinisch betreut wurden: Unter den 2020er-Intensivpatienten war die Prävalenz sowohl an autoimmunen als auch an nicht-autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse niedriger als unter den 2019er-Intensivpatienten. Dies deuten die Autoren als Hinweis, dass weder autoimmune noch nicht-autoimmune Schilddrüsenerkrankungen einen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf darstellen [25].

Bereits im August 2020 erschien die Untersuchung eines Kollektivs von 3703 SARS-CoV-2-positiven New Yorkern, unter denen sich 251 mit Thyroxintherapie einer Unterfunktion befanden, 22 davon aufgrund einer chronischen Immunthyreoiditis. Die Schilddrüsenhormontherapie war weder mit erhöhtem Risiko für Hospitalisierung noch mit mechanischer Beatmung noch mit Tod assoziiert [26]. Dies wurde in einem großen brasilianischen Kollektiv bestätigt: Patienten mit bekannter Schilddrüsenunterfunktion mussten signifikant seltener beatmet werden, hatten einen kürzeren stationären Aufenthalt und es fand sich ein Trend zu niedriger Mortalität während des stationären Aufenthalts [27]. Eine französische Gruppe folgerte, dass eine Schilddrüsenhormontherapie ein Risikofaktor für COVID-19 sein könnte, da in ihrem Kollektiv 20 von 180 COVID-19-Patienten Schilddrüsenhormon einnahmen, was signifikant häufiger war als in der Kontrollgruppe (23/360) [28]. In einem griechischen Kollektiv zeigte sich hingegen, dass die Mortalität unter COVID-19-Erkrankten, die bereits vor Erkrankungsbeginn unter

Schilddrüsenhormontherapie standen, signifikant geringer war als bei jenen ohne Schilddrüsenhormontherapie [29]. In Dänemark wurden alle Patienten, die zwischen Februar und September 2020 auf SARS-CoV-2 getestet wurden, im Detail analysiert; die Behandlung einer Schilddrüsenfunktionsstörung schien hier nicht mit einem höheren Risiko für eine auf SARS-CoV-2-Infektion einherzugehen [30].

Auch wenn die Situation noch nicht ganz klar ist, scheinen die oben aufgelisteten Daten darauf hinzuweisen, dass eine bestehende Schilddrüsenerkrankung, insbesondere die T4-Behandlung einer Unterfunktion (deren Ursache ja oft eine chronische Immunthyreoiditis ist), mit keinem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion oder einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung verbunden zu sein scheint.

COVID-19, SARS-CoV-2-Impfung und Thyreoiditis

Bereits im Mai 2020 wurde zum ersten Mal über das Auftreten einer subakuten Thyreoiditis nach SARS-CoV-2-Infektion berichtet [31], zahlreiche weitere Fallberichte und Fallserien folgten. Im Juli 2020 erfolgte die detaillierte Beschreibung einer Subgruppe von acht COVID-19-Patienten mit abnormen Schilddrüsenwerten [25]: Zwei hatten eine chronische Immunthyreoiditis, die restlichen sechs die Charakteristika einer subakuten Thyreoiditis mit passagerer, durch Zellzerfall ausgelösten Überfunktion, die in Folge in eine Unterfunktion überging. Wie bei der klassischen subakuten Thyreoiditis de Quervain zeigte sich das Muster einer fokalen Thyreoiditis in Ultraschall und Szintigrafie. Die Entzündung verlief allerdings schmerzlos. Die Thyreoperoxidase(TPO)-Antikörper waren nicht erhöht. Diese als „SARS-CoV-2 assoziierte Thyreoiditis“ bezeichnete Form der Schilddrüsenentzündung wurde in Folge immer wieder beschrieben und fand sich nicht nur nach Infektion, sondern auch nach Impfung [32–34].

Aus Österreich gibt es bisher keine Daten zu einem möglichen Anstieg der subakuten Thyreoiditis. Eine erste Ana-

lyse zweier großer österreichischer Institutionen zeigte ab März 2020 zwar einen leichten Trend, aber keinen signifikanten Anstieg an Patienten mit subakuter Thyreoiditis [21]. Es ist noch unklar, warum offenbar nicht nur nach Infektion, sondern auch nach Impfung Thyreoiditiden auftreten [35]. Auch ist noch unklar, ob es sich bei diesen Wechselwirkungen primär um eine direkte Schädigung der Thyreozyten durch das Virus handelt oder ob sie durch immunmodulatorische Effekte [36] bedingt sind. Bei den bisherigen Berichten handelt es sich um Fallberichte und Fallserien, ein kausaler Zusammenhang durch Fall-Kontrollstudien wurde bisher noch nicht dokumentiert.

Eine SARS-CoV-2-Infektion scheint auch die Ausbildung von TPO-Antikörpern zu induzieren; in verschiedenen prospektiven Studien wird über einen signifikanten Anstieg der TPO-Antikörper nach COVID-Infektion berichtet, der reversibel zu sein scheint [19, 37, 38]. Eine SARS-CoV-2-Infektion scheint eine bestehende Autoimmunerkrankung der Schilddrüse zu exazerbieren [19]. Bei Patienten mit chronischer Immunthyreoiditis führt eine SARS-CoV-2-mRNA-Impfung zu einer vergleichbaren Immunantwort wie bei Schilddrüsengesunden [39].

COVID-19, SARS-CoV-2-Impfung und Morbus Basedow

Es gibt inzwischen verschiedene Fallberichte, die nicht nur die Erstmanifestation oder das Rezidiv eines Morbus Basedow, sondern auch das Auftreten einer endokrinen Orbitopathie nach SARS-CoV-2-Infektion dokumentieren [40–45].

Auffällig sind die inzwischen zahlreichen Berichte über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2-Impfung und anschließendem Auftreten eines Morbus Basedow. Kurz nach der Erstbeschreibung von zwei Patienten mit Morbus Basedow nach SARS-CoV-2-mRNA-Impfung [46] dokumentierten wir zwei unserer Patienten, bei denen sich ebenfalls dieser zeitliche Zusammenhang fand, und veröffentlichten deren klinische Charakteristika [47]. Viele andere Fallberichte und Fallserien folgten, die das Auftreten eines Morbus

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:100–104
© Der/die Autor(en) 2022

<https://doi.org/10.1007/s41969-022-00173-0>

G. Zettinig

Schilddrüse und SARS-CoV-2

Zusammenfassung

Es gibt verschiedene Wechselwirkungen zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und der Schilddrüse, bidirektional in beide Richtungen: Bei einer schweren COVID-19-Infektion sind Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel ein Marker für eine schlechtere Prognose. SARS-CoV-2 scheint sowohl direkt mit Thyreozyten zu interagieren als auch das Immunsystem zu modulieren und Immunthyreopathien triggern zu können. Bereits 2020 wurde die „SARS-CoV-2-assoziierte Thyreoiditis“ bei Patienten mit COVID-19 beschrieben, die ähnlich einer subakuten Thyreoiditis verläuft, allerdings typischerweise schmerzlos. Es gibt inzwischen verschiedenste Berichte

über das Auftreten einer chronischen Immunthyreoiditis und eines Morbus Basedow sowohl nach Virusinfektion als auch nach Impfung. Eine bestehende Schilddrüsenerkrankung scheint weder mit einem höheren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion noch mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein. In der vorliegenden Arbeit wird der derzeitige Wissensstand bezüglich Schilddrüse und SARS-CoV-2 zusammengefasst.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 · COVID-19 · Schilddrüse · Morbus Basedow · Chronische Immunthyreoiditis Hashimoto

Thyroid and SARS-CoV-2

Abstract

There are several interactions between a SARS-CoV-2 infection and the thyroid, bidirectionally in both directions. In severe COVID-19 infection, changes in thyroid hormone levels are a marker for poorer prognosis. SARS-CoV-2 appears to interact directly with thyrocytes as well as modulate the immune system and trigger autoimmune thyroid disease. As early as 2020, SARS-CoV-2 associated thyroiditis was described in patients with COVID-19, which is similar to subacute thyroiditis but typically painless. There are now a wide variety of reports on the

occurrence of chronic autoimmune thyroiditis and Graves' disease following both viral infection and vaccination. Existing thyroid disease does not appear to be associated with either a higher risk of SARS-CoV-2 infection or a more severe disease course. The present paper summarizes the current knowledge regarding the thyroid gland and SARS-CoV-2.

Keywords

SARS-CoV-2 · COVID-19 · Thyroid gland · Graves' disease · Chronic autoimmune thyroiditis Hashimoto

Basedow nicht nur nach mRNA-Impfung, sondern auch nach Vektor- und Totimpfung beschrieben [48–52]. Auch nach Impfung wird das Auftreten einer endokrinen Orbitopathie beschrieben, unter anderem zwölf Jahre nach Radiojodtherapie bei einer Patientin mit zuvor jahrelang stabilem Verlauf [53].

In der Comirnaty-Zulassungsstudie wird im Supplementary Appendix in Table 11 ein Patient aus der mRNA-Gruppe aufgelistet, der während der Nachbeobachtungszeit thyreoidektomiert wurde, klassifiziert als „serious adverse effect“. Nähere Angaben zum Grund der Thyreoidektomie liegen nicht vor [54].

Kürzlich erschienene Reviews beleuchten ausführlich die möglichen Mechanismen der Induktion einer Autoimmunerkrankung durch eine SARS-CoV-2-Infektion [37], das Triggern einer Schilddrüsenerkrankung durch eine Infektion sowie die möglichen Mechanismen einer impfinduzierten Schilddrüsenerkrankung [36, 55, 56]. Die SARS-CoV-2-Impfung als einer der Eckpfeiler der Pandemiebekämpfung scheint hier ebenso wie die Virusinfektion in einer Wechselwirkung mit der Schilddrüse zu stehen, deren genaues Ausmaß noch nicht völlig verstanden ist.

Inwieweit es sich bei den beschriebenen zeitlichen Assoziationen zwischen Infektion, Impfung und Schilddrüsener-

krankung um kausale Zusammenhänge handelt, muss noch in weiteren Studien untersucht werden. Momentan ist die vorliegende Evidenz auf diesem Gebiet noch sehr unübersichtlich, und die Zeit wird zeigen, welche kausalen Zusammenhänge hier bestehen und wie wir unseren Patienten in diesen speziellen klinischen Situationen am besten helfen können.

Fazit für die Praxis

Die Wechselwirkung zwischen SARS-CoV-2 und der Schilddrüse ist bidirektional und noch nicht vollständig verstanden. Bei schweren COVID-19-Infektionen sind Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter ein Marker für eine schlechtere Prognose. Möglicherweise können sowohl eine COVID-19-Erkrankung als auch eine SARS-CoV-2-Impfung eine Thyreoiditis bzw. einen Morbus Basedow triggern – Erkrankungen, die im Vergleich zur potenziell tödlichen COVID-19-Infektion allerdings meist sehr gut zu behandeln sind.

Korrespondenzadresse

Univ.-Doz. Dr. Georg Zettinig
Schilddrüsenpraxis Josefstadt
Laudongasse 12/8, 1080 Wien, Österreich
georg.zettinig@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Zettinig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten

Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Khatle MM, Lawal IO, Mashabela G, Boshomane TMG, Koatale PC, Mahasha PW, Ndlovu H, Vorster M, Rodrigues HG, Zeevaart JR, Gordon S, Moura-Alves P, Satheke MM (2021) COVID-19 is a multi-organ aggressor: epigenetic and clinical marks. *Front Immunol* 12:752380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752380>
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Menter SJ, Jonigk D (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med* 383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
3. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H (2020) New York State and Centers for Disease Control and Prevention multisystem inflammatory syndrome in children investigation team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 383(4):347–358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
4. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M (2020) The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 53:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
5. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, Coler-Reilly A, Atkinson JP, Kim AH, Kulkarni HS (2020) The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight* 5(15):e140711. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
7. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N (2019) TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol* 93(6):e1815–e1818. <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
8. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN et al, HCA lung biological network (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 181(5):1016–1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
9. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F (2020) Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology* 161(9):bqaa108. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa108>
10. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS (2020) Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 9(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
11. Katopodis P, Kerslake R, Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos DA, Anikin V, Polychronis A, Robertus JL, Kyrou I, Karteris E (2021) COVID-19 and SARS-CoV-2 host cell entry mediators: expression profiling of TMRSS4 in health and disease. *Int J Mol Med* 47(4):64. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4897>
12. Davis PJ, Lin HY, Herbergs A, Keating KA, Mousa SA (2020) Coronaviruses and integrin $\alpha v \beta 3$: Does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res* 45(3):210–215. <https://doi.org/10.1080/07435800.2020.1767127>
13. Kerslake R, Hall M, Randeve HS, Spandidos DA, Chatha K, Kyrou I, Karteris E (2020) Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. *Int J Mol Med* 46(3):949–956. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4646>
14. Poma AM, Bonuccelli D, Giannini R, Macerola E, Vignali P, Ugolini C, Torregrossa L, Proietti A, Pistello M, Basolo A, Santini F, Toniolo A, Basolo F (2022) COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest* 45(1):209–214. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01628-y>
15. Chen M, Zhou W, Xu W (2021) Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid* 31(1):8–11. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
16. Zhang Y, Lin F, Tu W, Zhang J, Choudhry AA, Ahmed O, Cheng J, Cui Y, Liu B, Dai M, Chen L, Han D, Fan Y, Zeng Y, Li W, Li S, Chen X, Shen M, Pan P, medical team from Xiangya Hospital to support Hubei, China (2021) Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Mol Cell Endocrinol* 521:111097. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111097>
17. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, Thurston L, Alexander EC, Meeran K, Comninou AN, Abbara A, Dhillo WS (2021) Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 106(2):e803–e811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>
18. Campil, Bulgarelli I, Dubini A, Perego GB, Tortorici E, Torlasco C, Torresani E, Rocco L, Persani L, Fugazzola L (2021) The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Endocrinol* 184(5):699–709. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1391>
19. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, Leung EKH, To KKW, Tan KCB, Woo YC, Lam CW, Hung IFN, Lam KSL (2021) Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 106(2):e926–e935. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>
20. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J (2022) The association between COVID-19 and thyroxine levels: a meta-analysis. *Front Endocrinol* 4(12):779692. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779692>
21. Zettinig G (2021) Schilddrüse und Covid 19. Vortrag bei der Gemeinsamen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Schilddrüsenpraxisgesellschaft. <https://www.schilddruesenpraxis.at/video-sarscov2->

- schilddruese-2021-04.html. Zugegriffen: 27. Juni 2022
22. <https://impfservice.wien/corona-schutzimpfung/>. Zugegriffen: 25. Jan. 2021
 23. https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:5ce67ff1-8dfc-401e-9f85-3327abec5dc0/COVID-19-Impfungen__Anwendungsempfehlung_des_Nationalen_Impfgremiums_10.0_. Zugegriffen: 27. Juni 2022
 24. Permana H, Soeriadi EA, Damara FA, Mulyani Soetedjo NN (2022) The prognostic values of thyroid disorders in predicting COVID-19 composite poor outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 16(5):102464. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102464>
 25. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, Ferrante E, Orsi E, Resi V, Longari V, Cuzzocrea M, Bandera A, Lazzaroni E, Dolci A, Ceriotti F, Re TE, Gori A, Arosio M, Salvi M (2020) SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(9):739–741. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7)
 26. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Genden E, Naymagon L, Tremblay D (2021) Risk factors and outcomes of COVID-19 in New York City: a retrospective cohort study. *J Med Virol* 93(2):907–915. <https://doi.org/10.1002/jmv.26337>
 27. Pereira DN, Silveira LFG, Guimaraes MMM, Polanczyk CA, Nunes AGS, Costa ASM et al (2022) Hypothyroidism does not lead to worse prognosis in COVID-19: findings from the Brazilian COVID-19 registry. *J Infect Dis* 116:319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.016>
 28. Baclé A, Malledant Y, Merceroles M, Pronier C, Nessler N, Barbazan C, Garlantezec R (2021) Thyroid substitution may be a risk factor for Covid-19. *Endocrine* 73(3):507–508. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02791-1>
 29. Pappa E, Gourna P, Galatas G, Romiou A, Kiki I, Panagiotou L, Christopoulos C (2022) Thyroid hormone treatment and SARS-CoV-2 infection. *Endocrine* 75(2):328–329. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02957-x>
 30. Brix TH, Hegedüs L, Hallas J, Lund LC (2021) Risk and course of SARS-CoV-2 infection in patients treated for hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(4):197–199. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00028-0)
 31. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F (2020) Subacute thyroiditis after Sars-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 105(7):dgaa276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
 32. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U (2021) Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 106(9):2600–2605. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab373>
 33. Pla Peris B, Merchante Alfaro AA, Maravall Royo FJ, Abellán Galiana P, Pérez Naranjo S, González Boillos M (2022) Thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 vaccination: a case series and discussion. *J Endocrinol Invest* 45(5):1071–1077. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01739-0>
 34. Popescu M, Ghemigian A, Vasile CM, Costache A, Carsote M, Ghenea AE (2022) The new entity of subacute thyroiditis amid the COVID-19 pandemic: from infection to vaccine. *Diagnostics* 12(4):960. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040960>
 35. Jafarzadeh A, Nemat M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ (2022) Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest* 26:1–29. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01786-7>
 36. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaeili SA (2022) SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine* 154:155873. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155873>
 37. Cristinel Badiu D, Popescu GC, Zgura A, Mercan Stanciu A, Dodot MD, Mehedintu C, Toma L, Razvan S, Bacinschi X, Haineala B (2021) A prospective observational study of 42 patients with COVID-19 infection and a history of hepatitis C virus infection and thyroid disease with follow-up thyroid function and autoantibody testing. *Med Sci Monit* 31(27):e935075. <https://doi.org/10.12659/MSM.935075>
 38. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, Leung EKH, To KKW, Tan KCB, Woo YC, Lam CW, Hung IFN, Lam KSL (2021) Insights from a prospective follow-up of thyroid function and autoimmunity among COVID-19 survivors. *Endocrinol Metab* 36(3):582–589. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.983>
 39. Paschou SA, Karalis V, Psaltopoulou T, Vasileiou V, Charitaki I, Bagratuni T, Ktena V, Papandroulaki F, Gumeni S, Kassi GN, Trougakos IP, Terpos E, Dimopoulos MA (2022) Patients with autoimmune thyroiditis presents similar immunological response to COVID-19 BNT162b2 mRNA vaccine with healthy subjects, while vaccination may affect thyroid function: a clinical study. *Front Endocrinol* 13:840668. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.840668>
 40. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A (2020) SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 43(10):1527–1528. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>
 41. Ghareebian H, Mariash C (2022) COVID-19-induced graves' disease. *Cureus* 14(2):e22260. <https://doi.org/10.7759/cureus.22260>
 42. Harris A, Al Mushref M (2021) Graves' thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection. *AACE Clin Case Rep* 7(1):14–16. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.12.005>
 43. Montebello A (2021) Recurrent Graves' disease post SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep* 14(8):e244714. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244714>
 44. Murugan AK, Alzahrani AS (2021) SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. *Endocrine* 73(2):243–254. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02770-6>
 45. Lanzolla G, Marcocci C, Marinò M (2021) Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19. *J Endocrinol Invest* 44(9):2011–2012. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01576-7>
 46. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domínguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ (2021) Two cases of graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid* 31(9):1436–1439. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0142>
 47. Zetting G, Krebs M (2022) Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J Endocrinol Invest* 45(11):227–228. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01650-0>
 48. Lui DTW, Lee KK, Lee CH, Lee ACH, Hung IFN, Tan KCB (2021) Development of graves' disease after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a case report and literature review. *Front Public Health* 9:778964. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.778964>
 49. Bostan H, Ucan B, Kizilgul M, Calapkulu M, Hepsen S, Gul U, Ozturk Unsal I, Cakal E (2022) Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: A case series and review of the literature. *J Autoimmun* 128:102809. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102809>
 50. Weintraub MA, Ameer B, Sinha Gregory N (2021) Graves disease following the SARS-CoV-2 vaccine: case series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. <https://doi.org/10.1177/23247096211063356>
 51. Goblirsch TJ, Paulson AE, Tashko G, Mekonnen AJ (2021) Graves' disease following administration of second dose of SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep* 14(12):e246432. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246432>
 52. Chee YJ, Liew H, Hoi WH, Lee Y, Lim B, Chin HX, Lai RTR, Koh Y, Tham M, Seow CJ, Quek ZH, Chen AW, Quek TPL, Tan AWK, Dalan R (2022) SARS-CoV-2 mRNA vaccination and graves' disease: a report of 12 cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 107(6):e2324–e2330. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac119>
 53. Rubinstein TJ (2021) Thyroid eye disease following COVID-19 vaccine in a patient with a history graves' disease: a case report. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 37(6):e221–e223. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002059>
 54. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al, COVE Study Group (2021) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
 55. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchís P, González-Freire M, López-González ÁA, Dotres K, Masmiquel L (2022) Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 45(4):875–882. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01707-0>
 56. Caron P (2022) Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.