

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Radioiodtherapie nach Strumektomie wegen benignen  
Schilddrüsenerkrankungen: Indikationen und Ergebnisse**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Gehring, Sarah Julia**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heni

Tag der Disputation: 10.05.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Benigne Schilddrüsenerkrankungen.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Indikationen zur Therapie.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Therapieverfahren .....</b>	<b>3</b>
1.3.1 Medikamentöse Therapie .....	3
1.3.2 Operative Verfahren .....	3
1.3.3 Radioiodtherapie.....	5
1.3.3.1 Behandlungsprinzip .....	5
1.3.3.2 Medikamentöse Vorbereitung .....	6
1.3.3.3 Praktische Durchführung .....	7
1.3.4 Risiken und Nebenwirkungen .....	8
1.3.5 Differentialindikation .....	9
1.3.6 Therapie nach Voroperation .....	10
1.3.6.1 Gründe für eine erneute Therapie.....	10
1.3.6.2 Behandlungsoptionen und Risiken.....	12
<b>1.4 Ziel der Arbeit .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Studiendesign.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Patientengut.....</b>	<b>13</b>
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.2.2 Datenerhebung .....	14
2.2.3 Alter und Geschlecht .....	16
<b>2.3 Methodik.....</b>	<b>18</b>

2.3.1	Nachbefundung der bildgebenden Verfahren .....	18
2.3.1.1	Sonographie .....	18
2.3.1.2	Szintigraphie.....	22
2.3.2	Beschwerden und Gewichtsentwicklung.....	24
2.3.3	Bestimmung der erreichten Herddosis.....	25
2.3.4	Therapieziele und Erfolgsbeurteilung .....	25
2.3.4.1	Euthyreote Struma.....	27
2.3.4.2	Hyperthyreose .....	28
2.3.5	Statistik .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Indikation zur Radioiodtherapie nach Strumektomie.....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Voroperation .....	30
3.1.2	Indikation der Radioiodtherapie .....	33
3.1.3	Differentialindikation der Radioiodtherapie .....	35
3.1.4	Rezidive und Neuerkrankungen.....	35
3.1.5	Relevante Komorbiditäten.....	36
<b>3.2</b>	<b>Radioiodtherapie .....</b>	<b>38</b>
3.2.1	Angewendete Dosiskonzepte .....	38
3.2.2	Applizierte Aktivität .....	39
3.2.3	Medikamentöse Vorbereitung.....	40
3.2.4	Stoffwechsellage.....	41
3.2.5	Erreichte Herddosen.....	43
3.2.6	Stationärer Aufenthalt.....	45
3.2.7	Nachbeobachtungszeit .....	45
<b>3.3</b>	<b>Behandlungsergebnisse.....</b>	<b>46</b>
3.3.1	Therapieerfolg bei euthyreoter Struma und Hyperthyreose .....	46
3.3.1.1	Einflussfaktoren .....	47
3.3.2	Klinische Symptomatik.....	51

3.3.2.1	Einflussfaktoren .....	52
3.3.3	Therapieversager.....	55
3.3.4	Nachfolgende Radioiodtherapien.....	57
3.3.5	Nebenwirkungen.....	59
<b>3.4</b>	<b>Therapieeffekte.....</b>	<b>60</b>
3.4.1	Volumenreduktion.....	60
3.4.1.1	Restschilddrüse .....	60
3.4.1.2	Autonome Knoten.....	64
3.4.1.3	Paranoduläres Gewebe .....	67
3.4.1.4	Einflussfaktoren .....	68
3.4.2	Beseitigung der Autonomie.....	74
3.4.2.1	Einflussfaktoren .....	75
3.4.3	Substitutionsbedarf .....	77
3.4.3.1	Einflussfaktoren .....	77
3.4.4	Herzrhythmusstörungen.....	79
3.4.4.1	Einflussfaktoren .....	80
3.4.5	Gewichtsverhalten .....	81
3.4.5.1	Einflussfaktoren .....	83
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv und Indikationen .....</b>	<b>85</b>
<b>4.2</b>	<b>Therapieplanung und Herddosen .....</b>	<b>87</b>
<b>4.3</b>	<b>Therapieergebnisse bei Hyperthyreose .....</b>	<b>89</b>
<b>4.4</b>	<b>Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.....</b>	<b>91</b>
<b>4.5</b>	<b>Nebenwirkungen .....</b>	<b>94</b>
<b>4.6</b>	<b>Volumeneffekte.....</b>	<b>98</b>
<b>4.7</b>	<b>Klinische Beschwerden .....</b>	<b>103</b>
<b>4.8</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>107</b>
<b>4.9</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>108</b>

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>116</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geschlechtsverteilung .....	16
<b>Abbildung 2:</b> Altersverteilung bei RIT .....	17
<b>Abbildung 3:</b> Volumetrie eines Restschilddrüsenlappens .....	20
<b>Abbildung 4:</b> Volumetrie eines Referenzknotens .....	20
<b>Abbildung 5:</b> Echogenität von Referenzknoten.....	22
<b>Abbildung 6:</b> Schilddrüsenszintigramme vor und nach RIT .....	24
<b>Abbildung 7:</b> Indikationen der Voroperation.....	30
<b>Abbildung 8:</b> Zeitlicher Abstand zwischen OP und RIT .....	32
<b>Abbildung 9:</b> Indikationen RIT nach Strumektomie.....	34
<b>Abbildung 10:</b> Häufigkeit mehrerer gleichzeitiger Komorbiditäten .....	37
<b>Abbildung 11:</b> Relevante Komorbiditäten sortiert nach Häufigkeit.....	37
<b>Abbildung 12:</b> Applizierte Gesamtaktivität bei ein- und zweizeitiger RIT .....	40
<b>Abbildung 13:</b> Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der RIT .....	42
<b>Abbildung 14:</b> Erreichte Herddosen.....	44
<b>Abbildung 15:</b> Vergleich erreichte mit geplanter Herddosis .....	44
<b>Abbildung 16:</b> Erfolgsbeurteilung RIT (ES, HFA, HMB).....	46
<b>Abbildung 17:</b> Therapieerfolg vs. Herddosis.....	48
<b>Abbildung 18:</b> Besserung klinischer Beschwerden.....	51
<b>Abbildung 19:</b> Häufigkeit mehrerer gleichzeitiger Symptome .....	52
<b>Abbildung 20:</b> Volumenreduktion bzgl. Beseitigung von Symptomen.....	55
<b>Abbildung 21:</b> Restschilddrüsenvolumen vor und nach RIT (ES, HFA, HMB) 61	
<b>Abbildung 22:</b> Restschilddrüsenvolumen vor und nach RIT (UFA, MFA) .....	62
<b>Abbildung 23:</b> Prozentuale Reduktion Restschilddrüse .....	63
<b>Abbildung 24:</b> Referenzknotenvolumen vor und nach RIT .....	65
<b>Abbildung 25:</b> Prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten .....	67
<b>Abbildung 26:</b> Volumenreduktion Restschilddrüse vs. Herddosis.....	68
<b>Abbildung 27:</b> Volumenreduktion Referenzknoten vs. Herddosis.....	70
<b>Abbildung 28:</b> Erreichte Herddosen bzgl. Ablationsergebnis.....	75
<b>Abbildung 29:</b> Restschilddrüsenvolumina vor RIT bzgl. Ablationsergebnis ....	76
<b>Abbildung 30:</b> Besserung Herzrhythmusstörungen (HFA, HMB) .....	79
<b>Abbildung 31:</b> Besserung Herzrhythmusstörungen mit Stoffwechsellage.....	80
<b>Abbildung 32:</b> Gewichtsveränderung mit erreichter Stoffwechsellage .....	84

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Schilddrüsenfunktionslagen .....	1
<b>Tabelle 2:</b> Dosiskonzepte .....	6
<b>Tabelle 3:</b> Pro und Contra OP und RIT .....	10
<b>Tabelle 4:</b> Erhobene Parameter .....	15
<b>Tabelle 5:</b> Haupt- und Nebenkriterien für den Therapieerfolg .....	27
<b>Tabelle 6:</b> Art und Seitenlokalisierung der Voroperationen .....	31
<b>Tabelle 7:</b> Dosiskonzepte .....	38
<b>Tabelle 8:</b> Applizierte Gesamtaktivität (ES, HFA, HMB) .....	40
<b>Tabelle 9:</b> Erfolgsrate RIT (ES, HFA, HMB).....	47
<b>Tabelle 10:</b> Therapieergebnis und erreichte Herddosis .....	49
<b>Tabelle 11:</b> Therapieergebnis und Größe der Restschilddrüse .....	50
<b>Tabelle 12:</b> Therapieergebnis und Fraktionierung der RIT .....	50
<b>Tabelle 13:</b> Volumen Restschilddrüse in Bezug auf Symptome .....	53
<b>Tabelle 14:</b> Volumenreduktion bzgl. Besserung begleitender Beschwerden ...	54
<b>Tabelle 15:</b> Erfolgsrate unter Einbeziehung aller RIT (ES, HFA, HMB) .....	58
<b>Tabelle 16:</b> Prozentuale Volumenreduktion in der Gruppe HMB .....	71
<b>Tabelle 17:</b> Volumenreduktion der Restschilddrüse bzgl. Therapieerfolg .....	72
<b>Tabelle 18:</b> Volumenreduktion der Referenzknoten bzgl. Therapieerfolg .....	73
<b>Tabelle 19:</b> Referenzknotenvolumen/-reduktion bzgl. Homogenität .....	73
<b>Tabelle 20:</b> Szintigraphische Beurteilung Referenzknoten .....	74
<b>Tabelle 21:</b> Szintigraphische Befunde autonome Bereiche .....	74
<b>Tabelle 22:</b> Ablation autonomer Areale und globaler Therapieerfolg .....	76
<b>Tabelle 23:</b> Besserung der HRS und Stoffwechsellage .....	81
<b>Tabelle 24:</b> Prä- und posttherapeutische Gewichtsveränderungen .....	82
<b>Tabelle 25:</b> Kreuztabelle Gewichtsveränderung vor RIT und in NK 1.....	83

## Abkürzungsverzeichnis

$^{99m}\text{Tc}$	-	Technetium-99m
$^{131}\text{I}$	-	Iod-131
BMI	-	Body-Mass-Index
COPD	-	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ES	-	Euthyreote Struma
EOP	-	Endokrine Orbitopathie
ft3	-	freies Triiodthyronin
ft4	-	freies Thyroxin
HFA	-	Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie
HFA-UFA	-	Hyperthyreose bei unifokaler Autonomie
HFA-MFA	-	Hyperthyreose bei multifokaler Autonomie
HMB	-	Hyperthyreose bei Morbus Basedow
HRS	-	Herzrhythmusstörung
IQR	-	Interquartilsabstand
KHK	-	koronare Herzkrankheit
pAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RIT	-	Radioiodtherapie
SD	-	Schilddrüse
TcTU	-	Technetium-Thyroid-Uptake
TPO-AK	-	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	-	Thyreoid-stimulierendes Hormon
TRAK	-	TSH-Rezeptor-Antikörper

# 1 Einleitung

## 1.1 Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Zu den benignen Schilddrüsenerkrankungen zählen die euthyreote Struma, die funktionelle Autonomie und der Morbus Basedow. Die euthyreote Struma wird definiert als vergrößerte Schilddrüse, beispielsweise aufgrund alimentärer oder genetischer Faktoren, mit normaler Schilddrüsenfunktion. Bei der funktionellen Autonomie produzieren die Schilddrüsenzellen unabhängig vom TSH-Spiegel, der normalerweise über den hypothalamischen-hypophysären-thyreoidalen Regelkreis reguliert wird, Schilddrüsenhormone. Ebenso ist das Wachstum der autonomen Zellen TSH-unabhängig. Knoten- bzw. Strumawachstum und Hyperthyreose sind mögliche Folgen. Nach Anzahl der autonomen Areale unterscheidet man die unifokale Autonomie und die multifokale Autonomie. Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, bei der TSH-Rezeptor-Autoantikörper gebildet werden. Deren Bindung an den TSH-Rezeptor kann eine immunogene Hyperthyreose auslösen und das Strumawachstum stimulieren (Pfestroff und Luster 2016, Derwahl und Grünwald 2019, Herold 2019).

Der wichtigste Parameter zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktionslage ist der TSH-Wert. Liegt dieser im Normbereich, kann sicher eine Hypo- oder Hyperthyreose ausgeschlossen werden (Herold 2019). Bei einer Unterschreitung des Normbereichs liegt eine Hyperthyreose vor, bei Überschreitung eine Hypothyreose. Unter Einbeziehung der peripheren Schilddrüsenhormonwerte fT3 und fT4 können 5 verschiedene Funktionslagen unterschieden werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Einteilung der Schilddrüsenfunktion gemäß der TSH, fT3 und fT4-Werte.

<b>Funktionslage</b>	<b>TSH</b>	<b>fT3/fT4</b>
Manifeste Hypothyreose	erhöht	erniedrigt
Latente Hypothyreose	erhöht	normal
Euthyreose	normal	normal
Latente Hyperthyreose	erniedrigt	normal
Manifeste Hyperthyreose	erniedrigt	erhöht

Die pathologische Relevanz ergibt sich aus den Folgen der Schilddrüsenerkrankung. Eine vergrößerte Struma kann Druckgefühle hervorrufen bis hin zu mechanischen Schluckbeschwerden oder einer Trachealstenose, die die Therapiebedürftigkeit begründen. Entwickelt sich auf dem Boden einer funktionellen Autonomie oder eines Morbus Basedow eine Hyperthyreose, kommt es zu einer gesteigerten Stoffwechsel- und Organaktivität, die vielfältige Symptome wie Gewichtsverlust, Herzrhythmusstörungen, Nervosität etc. hervorrufen kann und einen Therapiebedarf begründet (Derwahl und Grünwald 2019).

## **1.2 Indikationen zur Therapie**

Die Indikation zur Therapie wird somit unter dem Aspekt der Dignität, Funktion oder Morphologie gestellt (Schultheis et al. 2018). Besteht Malignitätsverdacht in der Zytologie (Feinnadelpunktion) oder klinisch (rasches Knotenwachstum), ist eine Indikation zur Operation gegeben (Aspekt Dignität) (DGAV 2015). Die Indikation zur Therapie benigner Erkrankungen ist klar gegeben im Fall einer Hyperthyreose (Aspekt Funktion), weniger eindeutig im Fall einer symptomatischen Struma (Aspekt Morphologie). Die Struma kann aufgrund ihrer Größe oder Lage zu einer teilweise schwer objektivierbaren Kompressionssymptomatik führen. Bei extremer Größe oder strumabedingter Trachealstenose ist die Indikation zweifelsfrei gegeben. Oft werden die Folgen einer vergrößerten Schilddrüse (Kompressionssymptomatik, psychische Problematik) subjektiv unterschiedlich wahrgenommen. Die meisten Strumen sind in der Regel über viele Jahre asymptomatisch, andererseits können auch bei noch normal großer Schilddrüse bereits subjektiv Beschwerden auftreten (Arastéh et al. 2018, Bartsch et al. 2018).

Zur Wahl des optimalen Behandlungsverfahrens müssen das Therapieziel sowie Risiken und Nebenwirkungen berücksichtigt werden und eine Differentialindikation zu den Therapieoptionen gestellt werden (Abschnitt 1.3.4).

## 1.3 Therapieverfahren

### 1.3.1 Medikamentöse Therapie

Bei der symptomatischen euthyreoten Struma kann versucht werden, durch Gabe von L-Thyroxin oder Iodid den TSH-Spiegel und damit die Stimulation des Wachstums zu reduzieren. Durch Iodid-Substitution kann eine Volumenreduktion von 10% erreicht werden, in Kombination mit L-Thyroxin von 20%, letztere jedoch nicht dauerhaft nach Absetzen des L-Thyroxin (Herold 2019). In der deutschen LISA-Studie (Grussendorf et al. 2011) wurden bei Kombinationstherapie nach einem Jahr Volumenreduktionen der Schilddrüse von 10% und der Knoten von 21,6% gefunden.

Für die Behandlung der Hyperthyreose stehen Thyreostatika zur Verfügung, die in die Synthese oder Freisetzung der Schilddrüsenhormone eingreifen. Aufgrund der fehlenden kurativen Wirkung und der möglichen Nebenwirkungen wird diese Therapieoption in der Regel jedoch nur als vorübergehende Maßnahme bis zur Durchführung einer definitiven Therapie eingesetzt (Derwahl und Grünwald 2019, Fischli et al. 2020). Eine Hyperthyreose aufgrund eines Morbus Basedow wird in der Regel zunächst thyreostatisch behandelt, um eine mögliche Spontanremission abzuwarten (Herold 2019). Erst danach wird über eine definitive Therapie entschieden.

### 1.3.2 Operative Verfahren

Jährlich werden in Deutschland ungefähr 80 000 Schilddrüsenoperationen mit zurzeit rückläufiger Tendenz durchgeführt. Mit etwa 80% ist der Anteil an Patienten mit einer euthyreoten Knotenstruma am größten, 15-20% haben eine Hyperthyreose (Wienhold et al. 2013, Maurer und Bartsch 2015, Holzer und Bartsch 2020). Dabei wird die Operationsindikation in etwa 25% der Fälle aufgrund eines Malignitätsverdachts gestellt, wobei sich in Deutschland nur etwa jeder 15. Verdachtsfall als maligne erweist (Bartsch et al. 2018).

Je nach Schilddrüsenerkrankung werden unterschiedliche Operationsverfahren mit verschiedenem Resektionsausmaß angewendet. Es können einzelne Knoten entfernt oder die Resektion eines oder beider Schilddrüsenlappen durch-

geführt werden. Die Leitlinie zur operativen Therapie (DGAV 2015) unterscheidet 10 Resektionsformen: Zur Knotenentfernung, die heute praktisch verlassen worden ist, zählen die Enukleation, bei der nur der Knoten reseziert wird, und die Knotenexcision, bei der zusätzlich noch ein Parenchymsaum reseziert wird. Die Resektion der Schilddrüse kann ein- oder beidseitig erfolgen. Die einseitigen Resektionsformen sind die subtotale Lappenresektion mit einem Parenchymrest, die fast-totale Lappenresektion mit einem sehr kleinen Parenchymrest und die Hemithyreoidektomie mit vollständiger Entfernung des Lappens inklusive Isthmus und Lobus pyramidalis. Beidseitig kann eine Resektion erfolgen in Form der beidseits subtotalen Resektion mit beidseitigen Parenchymresten, der fast-totalen Thyreoidektomie mit sehr kleinem ein- oder beidseitigen Parenchymrest und der Thyreoidektomie mit vollständiger Entfernung beider Lappen inklusiv Isthmus und Lobus pyramidalis. Die Operation nach Riedel-Hartley-Dunhill ist eine Kombination aus totaler mit kontralateral subtotaler Resektion und einem Parenchymrest am oberen Pol oder dorsal. Bei einer Isthmusresektion wird das Parenchym vor der Trachea reseziert.

Seit dem Beginn der 1990er-Jahre geht der Trend bei den benignen Schilddrüsenerkrankungen von der gewebeerhaltenden hin zur radikalen Chirurgie (Dralle 2014, Germer et al. 2017, Schultheis et al. 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass die früher häufig angewendete subtotale Resektion eine höhere Rezidivrate aufweist als die radikale Resektion (Liu et al. 2015). Bei der beidseitigen multinodösen Knotenstruma, der multifokalen Autonomie mit Hyperthyreose und beim Morbus Basedow wird heute die totale Thyreoidektomie oder die fast-totale Thyreoidektomie empfohlen. Weiterhin ist bei der einseitigen multinodösen Knotenstruma, der unifokalen Autonomie und bei malignomverdächtigen Solitärknoten die Hemithyreoidektomie indiziert (DGAV 2015). Die beste Methode zur Prophylaxe eines Rezidivs ist offenbar die radikale Resektion bei der Erstoperation (Dralle 2014, Germer et al. 2017). Grundsätzlich steigt mit größerem Resektionsausmaß jedoch das Komplikationsrisiko. Daher muss bei der Entscheidung für ein Operationsverfahren immer eine Abwägung zwischen den Risiken einer möglichen Komplikation oder einer Rezidiventwicklung getroffen werden (DGAV 2015).

### 1.3.3 Radioiodtherapie

Jährlich werden in Deutschland derzeit ungefähr 35 000 Radioiodtherapien durchgeführt, der größte Anteil aufgrund einer funktionellen Autonomie, etwa ein Drittel aufgrund von Morbus Basedow. Auch die Zahl der Radioiodtherapien ist in Deutschland zurzeit rückläufig, da die Autonomiefallzahlen abnehmen und der Ersteingriff bei Hyperthyreose mit Morbus Basedow häufig operativ erfolgt (Pfestroff und Luster 2016, Derwahl und Grünwald 2019, Kreißl et al. 2020).

#### 1.3.3.1 Behandlungsprinzip

Die Radioiodtherapie beruht auf einer inneren Bestrahlung der Schilddrüse. Dem Patienten wird das radioaktive Isotop  $^{131}\text{I}$  verabreicht, welches wie das Nahrungsiot  $^{127}\text{I}$  von der Schilddrüse aufgenommen und gespeichert wird. Die Strahlungsquelle wird somit direkt in das zu bestrahlende Gewebe eingebracht. Die Applikation erfolgt in der Regel per os. Beim radioaktiven Zerfall des  $^{131}\text{I}$  mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8,02 Tagen entstehen Beta- und Gammastrahlung. Die Betastrahlung ist hauptverantwortlich für die Zerstörung der Zellen und damit für die therapeutische Wirkung. Sie hat im Gewebe nur eine geringe mittlere Reichweite von etwa 0,4 mm und wirkt daher gezielt am Ort der Anreicherung. Die Gammastrahlung besitzt eine deutlich größere Reichweite und tritt aus dem Körper aus. Sie wird für die Messung der aufgenommenen Aktivität genutzt (Riemann und Schober 2012, Pfestroff und Luster 2016, Dietlein et al. 2017).

Die Wirkung der Radioiodtherapie tritt meist im Verlauf von 2 bis 3 Monaten ein. Die therapeutisch erforderliche Energiedosis richtet sich nach dem Krankheitsbild. Tabelle 2 listet die in der Leitlinie „Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)“ empfohlenen Dosiskonzepte. Bei Morbus Basedow wird das ablative Konzept angewendet. Das funktionsoptimierte Konzept mit niedrigeren Herddosen wird aufgrund unbefriedigender Ergebnisse nicht mehr empfohlen (Dietlein et al. 2015).

Die angegebenen Energiedosen sind als Empfehlungen zu verstehen, die für die Mehrzahl der Patienten richtig sind. Im Einzelfall ist die Festlegung der Energiedosis jedoch eine ärztliche Entscheidung, die den Patienten ganzheitlich

**Tabelle 2:** Dosiskonzepte für die RIT.

<b>Bei Autonomie mit und ohne Hyperthyreose (funktionsoptimiertes Konzept)</b>	
300-400 Gy	bei unifokaler Autonomie
100-150 Gy	bei multifokaler oder disseminierter Autonomie
<b>Bei Morbus Basedow (ablatives Konzept)</b>	
200-300 Gy	
<b>Verkleinerung einer Struma oder bei Rezidivstruma</b>	
100-150 Gy	

berücksichtigt und von der Standarddosis abweichen kann (Bockisch et al. 2008).

### 1.3.3.2 Medikamentöse Vorbereitung

Für eine optimale Aufnahme des Radioiods in der Schilddrüse sollte der Patient im Vorfeld auf iodhaltige Medikamente und Nahrungsmittel verzichten. Vier Stunden vor und eine Stunde nach Verabreichung der Radioiods sollte er keine Nahrung und Flüssigkeit zu sich nehmen (Dietlein et al. 2014a, 2015).

Vor der Therapie ist ggf. eine medikamentöse Vorbehandlung indiziert. Die funktionelle Autonomie wird in der Regel unter TSH-Suppression durchgeführt. Dadurch nehmen nur die autonomen Areale das radioaktive  $^{131}\text{I}$  auf, wodurch das restliche Gewebe geschont wird. Entweder liegt bereits eine endogene TSH-Suppression vor oder es erfolgt eine exogene TSH-Suppression mit L-Thyroxin (Pfestroff und Luster 2016, Derwahl und Grünwald 2019).

Der Morbus Basedow wird optimal in euthyreoter Stoffwechsellage therapiert, da der erhöhte Iodumsatz bei einer Hyperthyreose zu einer beschleunigten Iodkinetik mit einer verkürzten effektiven Halbwertszeit des  $^{131}\text{I}$  in der Schilddrüse führt. Dazu wird vorbereitend eine thyreostatische Medikation durchgeführt, sofern diese nicht bereits erfolgt. 2 bis 3 Tage vor der Therapie sollte diese vollständig abgesetzt werden, damit der Iodumsatz der Schilddrüse nicht gehemmt wird (Sabri et al. 1998, Riemann und Schober 2012). Das Risiko für die Progredienz oder Erstmanifestation einer EOP kann durch eine Kortikoid-Prophylaxe reduziert werden (Dietlein et al. 2015).

### 1.3.3.3 Praktische Durchführung

Die erforderliche Radioaktivitätsmenge, um die für die Therapie geplante Herddosis zu erreichen, wird individuell für jeden Patienten bestimmt. Ein wichtiger Faktor dabei ist die Radioiodkinetik, die mit dem Radioiodtest vorab ermittelt werden muss. Der Radioiod-Uptake  $U$  ist definiert als der relative Anteil der von der Schilddrüse aufgenommenen Aktivität  $A$  bezogen auf die gesamte applizierte Aktivität  $A_a$  (Dietlein et al. 2014a):

$$U [\%] = \frac{A [\text{MBq}]}{A_a [\text{MBq}]} \times 100 \quad (1)$$

Acht bis 30 Stunden nach Verabreichung der Radioiodkapsel wird der maximale Uptake  $U_{\max}$  erreicht (Dietlein et al. 2007). Sowohl der radioaktive Zerfall des  $^{131}\text{I}$  als auch die Ausscheidung des von der Schilddrüse aufgenommenen  $^{131}\text{I}$  durch Stoffwechselprozesse führen im weiteren zeitlichen Verlauf zu einer Abnahme des Radioiod-Uptakes mit einer effektiven Halbwertszeit  $T_{1/2 \text{ eff}} < 8 \text{ d}$ . Mit den beiden Parametern  $U_{\max}$  und  $T_{1/2 \text{ eff}}$  wird die Radioiodkinetik charakterisiert (Dietlein et al. 2014a).

Für den Radioiodtest wird dem Patienten wenige Tage vor der Radioiodtherapie eine Testkapsel mit einer geringen Aktivität  $^{131}\text{I}$ -Natriumiodid (3 MBq) oral appliziert. Mit einer Szintillationssonde wird dann die Gammastrahlung über der Schilddrüse gemessen. Nach 24 Stunden wird der Uptake  $U_{24\text{h}}$  gemessen, der sich in der Praxis als gute Näherung für  $U_{\max}$  bewährt hat (Dietlein et al. 2014a). Für  $T_{1/2 \text{ eff}}$  können empirisch ermittelte diagnosespezifische Standardhalbwertszeiten verwendet werden, wenn auf eine individuelle Bestimmung verzichtet wird (Müller et al. 1991, Nüchel et al. 1993, Gotthardt et al. 2006).

Die zu applizierende Aktivität  $A_a$  wird dann nach der Marinelli-Formel berechnet:

$$A_a [\text{MBq}] = \frac{D [\text{Gy}] \times V [\text{ml}]}{K \times U_{\max} [\%] \times T_{1/2 \text{ eff}} [\text{d}]} \quad (2)$$

Dabei ist  $D$  die geplante Zieldosis in Gy,  $V$  das Zielvolumen der Therapieplanung in ml,  $U_{\max}$  der maximale Uptake in diesem Zielvolumen in %,  $T_{1/2 \text{ eff}}$  die

effektive Halbwertszeit in d und  $K = 0,041$  eine empirisch ermittelte Konstante (Marinelli et al. 1948, Dietlein et al. 2017).

Die Radioiodtherapie findet aus Strahlenschutzgründen stationär auf einer nuklearmedizinischen Behandlungsstation statt. Nach Verabreichung der Therapieaktivität finden ebenfalls mittels Gammasonde regelmäßige Messungen der im gesamten Körper bzw. der Schilddrüse vorhandenen Radioaktivität statt, um den erreichten  $^{131}\text{I}$ -Uptake, die effektive Halbwertszeit und die Restaktivität zu bestimmen. Durch Umstellung der Marinelli-Formel (2) wird ermittelt, ob die gewünschte Herddosis im Zielvolumen erreicht wurde. Wenn sich bereits innerhalb der ersten zwei Tage in der fortlaufend durchgeführten Dosimetrie abzeichnet, dass etwa aufgrund eines ungenügenden  $^{131}\text{I}$ -Uptakes die geplante Herddosis nicht erreicht wird, kann eine Nachtherapie 2 bis 3 Tage nach der ersten Gabe veranlasst werden (Dietlein et al. 2015).

In der Regel wird die Radioiodtherapie als einzeitige Therapie durchgeführt, indem die erforderliche Gesamtaktivität in einer Kapsel gegeben wird. In Einzelfällen, beispielsweise bei hohen erforderlichen Aktivitäten, kann die Planung einer zweizeitigen Radioiodtherapie sinnvoll sein, wobei die Gesamtaktivität in zwei Fraktionen verabreicht wird. Das Risiko einer Überdosierung und mögliche Nebenwirkungen wie Strahlenthyreoiditis oder Trachealeinengung infolge einer Anschwellung des Schilddrüsengewebes können so besser kontrolliert werden (Riemann und Schober 2012).

Der Patient kann mit einer Restaktivität von 250 MBq entlassen werden. Nach etwa 3 Monaten erfolgt eine Nachkontrolle zur Beurteilung des Therapieerfolgs und der eventuell erforderlichen medikamentösen Nachbehandlung (Dietlein et al. 2015).

#### **1.3.4 Risiken und Nebenwirkungen**

Als spezifische Operationsrisiken sind die permanente Recurrensparese mit einer Häufigkeit von 0,5-2% und der permanente Hypoparathyreoidismus mit 0,3-2% zu nennen (Derwahl und Grünwald 2019). Die genannten Häufigkeiten beziehen sich auf die Erstoperation und steigen bei einer Zweitoperation stark

an (Abschnitt 1.3.6.2). Weiterhin bestehen die allgemeinen Operationsrisiken, wie z.B. Nachblutung oder Infektionsgefahr. Relevante Nebenwirkungen der Radioiodtherapie sind die Erstmanifestation oder Progredienz einer EOP bei Morbus Basedow (bis 15% ohne Kortikoid-Prophylaxe), ferner ein neu auftretender Morbus Basedow bei Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie (etwa 1%) und selten die Strahlenthyreoiditis (Dietlein et al. 2015).

Die bedeutendste Nebenwirkung beider Therapieverfahren ist eine Hypothyreose aufgrund der Resektion bzw. Ablation des Schilddrüsengewebes. Beim ablativen Therapiekonzept der Radioiodtherapie des Morbus Basedow ist der spätere Substitutionsbedarf obligat mit dem Erreichen des Therapieziels (definitive Beseitigung der Hyperthyreose) verbunden und gut handhabbar (Abschnitt 2.3.4.2). Auch bei den anderen Indikationen muss für einen Therapieerfolg eine gewisse Hypothyreoserate in Kauf genommen werden (Pfestroff und Luster 2016).

### **1.3.5 Differentialindikation**

Nach Ausschöpfen oder Ausschluss medikamentöser Therapieoptionen (Abschnitt 1.3.1) müssen für die Auswahl des optimalen Behandlungsverfahrens deren spezifische Risiken und Vorteile betrachtet werden. Die wichtigsten Kriterien werden in Tabelle 3 zusammengefasst (Dietlein et al. 2017, Schultheis et al. 2018, Fischli et al. 2020).

Bei der Radioiodtherapie fallen die Narkose- und Operationsrisiken weg. Ein weiterer Vorteil ist die Wiederholbarkeit. Bei funktioneller Autonomie können die autonomen Bereiche unter Schonung des gesunden Gewebes gezielt zerstört werden. Hier ist die Radioiodtherapie aufgrund ihrer Überlegenheit oft die erste Wahl. Auch bei Morbus Basedow nach erfolgloser thyreostatischer Therapie ist die Radioiodtherapie mit ablativem Konzept eine wirksame Option ohne Operationsrisiken. Gegebenenfalls ist eine Kortikoid-Prophylaxe indiziert, bei florider EOP ist die Operation im Vorteil (Pfestroff und Luster 2016, Dietlein et al. 2017).

**Tabelle 3:** Pro (+) und Contra (–) Operation und RIT. X bezeichnet eine Kontraindikation.

Kriterien	OP	RIT
Malignomverdacht	+	X
Gravidität	+	X
Sofortiger Therapieeffekt erforderlich	+	–
Große Zysten	+	–
Hochgradige Kompressionssymptomatik	+	–
Große Struma	+	–
Fluide EOP	+	–
Bestehende Voroperation	–	+
Erhöhtes Operationsrisiko (Recurrensparese)	–	+
Komorbiditäten	–	+
Kleine Struma	–	+
Multiple szintigraphisch heiße Bezirke	–	+

Bei Malignomverdacht und Gravidität ist die Radioiodtherapie kontraindiziert. Auch wenn ein sofortiger Wirkungseintritt erforderlich ist, zum Beispiel bei iod-induzierter Hyperthyreose mit Thyreostatika-Unverträglichkeit, oder bei einer hochgradigen Kompressionssymptomatik, die sich unter Radioiodtherapie vorübergehend verschlechtern könnte, ist die Operation indiziert. Auch große Zysten, die kein Radioiod aufnehmen, sprechen für die Operation. Große Strumen, die stark verkleinert werden müssen, werden besser operativ behandelt, während bei kleineren Strumen oft die Vorteile der Radioiodtherapie überwiegen. Allgemein sprechen Komorbiditäten oder ein erhöhtes Operationsrisiko für die Radioiodtherapie (Dietlein et al. 2017). Dies trifft ganz besonders auf den Zweiteingriff zu (Abschnitt 1.3.6.2).

### 1.3.6 Therapie nach Voroperation

#### 1.3.6.1 Gründe für eine erneute Therapie

Nach einer bereits erfolgten operativen Therapie kann ein Zweiteingriff erforderlich werden, wenn entweder die erste Therapie nicht erfolgreich war oder nach einem zunächst beschwerdefreien Intervall erneut eine Schilddrüsenerkrankung auftritt. Die Ursache für eine nicht erfolgreiche Therapie kann darin liegen, dass beispielsweise autonome Knoten intraoperativ schwer erkennbar waren und daher belassen wurden oder etwa zur Komplikationsvermeidung nur eine

unvollständige Exploration der Schilddrüse erfolgt ist. In 2% bis 5% der Fälle persistiert eine Hyperthyreose nach operativer Therapie (Müller 2019).

Eine erneute Erkrankung der Schilddrüse nach initial erfolgreicher operativer Therapie kann entweder durch eine Rezidiventwicklung bedingt sein oder aber ohne direkten Bezug zur früheren Erkrankung auftreten. Die Unterscheidung erfolgt durch Vergleich der Indikation für den Zweiteingriff mit der für den Ersteingriff. Als Rezidiv zu werten ist das Wiederauftreten einer Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie bzw. Morbus Basedow nach Operation aus gleichem Grund, ebenso das Wiederauftreten von Symptomen aufgrund einer Struma nach bereits vorangegangener operativer Therapie derselben. Weicht die neue Therapieindikation von der Indikation des Primäreingriffs ab, so handelt es sich nicht um ein Rezidiv. Dies wäre bei Auftreten eines Morbus Basedow nach früherer Operation wegen einer Struma mit Beschwerden oder wegen suspekter Knoten der Fall. Ebenso ist die Entwicklung einer funktionellen Autonomie mit Hyperthyreose in einer ursprünglich euthyreoten Restschilddrüse kein Rezidiv.

Die in der Literatur genannten Zahlen zur Häufigkeit von Rezidivstrumen nach operativer Therapie streuen über einen weiten Bereich zwischen 2,5% und 42% (Moalem et al. 2008) und vereinzelt noch darüber hinaus (Agarwal und Aggarwal 2008). Gründe dafür sind vor allem die schwierige Vergleichbarkeit der verschiedenen Studiendesigns und die unterschiedlichen Definitionen des Begriffs der Rezidivstruma. Hierbei muss auch die klinische Relevanz des jeweiligen Befundes berücksichtigt werden. Bei Betrachtung der Häufigkeit von Reoperationen ergibt sich für Deutschland eine belastbare Rezidivrate von etwa 3% (Dralle 2014). Der Einsatz von eher parenchymerhaltenden Resektionsverfahren in der Vergangenheit führte zu deutlich höheren Rezidivraten. Daher finden inzwischen zunehmend radikalere Resektionsverfahren Anwendung (Abschnitt 1.3.2). Hauptursache für die Rezidiventwicklung bei einer Knotenstruma ist das Belassen von Knoten, wobei eine optimale medikamentöse Rezidivprophylaxe das Risiko einer erneuten Strumaentwicklung deutlich senkt. (DGAV 2015). Beim Morbus Basedow besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko, wenn das Restvolumen nach Operation > 5 ml beträgt (Dralle 2014).

### **1.3.6.2 Behandlungsoptionen und Risiken**

Auch für einen Zweiteingriff stehen die beiden Verfahren Operation und Radioiodtherapie zur Verfügung, bei einer Zweitoperation steigen jedoch die Komplikationsrisiken deutlich an (Abschnitt 1.3.4). Vernarbungen und Adhäsionen nach Erstoperation erschweren die Präparation und vermindern die chirurgische Übersicht. Das Risiko einer permanenten Recurrensparese steigt auf bis zu 13%, das Risiko eines permanenten Hypoparathyreoidismus auf bis zu 22% (Dralle 2014). Zudem wird ein Zweiteingriff häufig im höheren Lebensalter erforderlich, so dass auch die allgemeinen Operationsrisiken und relevante Komorbiditäten bei der Therapieentscheidung stärker einfließen. Daher entscheidet man sich bei einem Zweiteingriff eher für die nichtinvasive Radioiodtherapie als für die Operation, sofern diese nicht kontraindiziert ist (Bartsch et al. 2018, Schultheis et al. 2018). Gerade die Rezidivstruma mit Hyperthyreose kann mit der Radioiodtherapie sehr erfolgreich therapiert werden (Dralle 2014).

## **1.4 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Indikationen und Ergebnisse der Radioiodtherapien, die nach Strumektomie wegen benignen Schilddrüsenerkrankungen an der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt worden sind, zu untersuchen.

Folgende 6 Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1. Welche Gründe führten zur Durchführung der Radioiodtherapie?
2. Wie hoch war die Erfolgsrate der Radioiodtherapie bei der Beseitigung einer Hyperthyreose?
3. Wie groß war die Volumenreduktion der Restschilddrüse bzw. relevanter Knoten nach Radioiodtherapie?
4. Wie oft kam es zu einer Besserung der klinischen Symptomatik bei Hyperthyreose bzw. begleitender Beschwerden?
5. Was waren die Ursachen für Therapieversager?
6. Wie oft traten relevante Nebenwirkungen auf (neue EOP, neuer Morbus Basedow, Strahlenthyreoiditis, Substitutionsbedarf)?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Studie war angelegt als retrospektive Auswertung der Daten von Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen, die in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen behandelt worden waren.

### 2.2 Patientengut

#### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgrund der oben genannten Fragestellungen (Abschnitt 1.4) sollten nur Patienten einbezogen werden, bei denen bereits eine Strumektomie erfolgt war und die im Anschluss erneut eine benigne Schilddrüsenerkrankung entwickelten, die mit einer Radioiodtherapie behandelt wurde.

#### Einschlusskriterien

- Radioiodtherapie in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von 01/2006 bis 12/2012
- Vorausgegangene Strumaresektion
- Diagnose einer benignen Schilddrüsenerkrankung:
  - ES: Euthyreote Struma mit oder ohne funktionelle Autonomie
  - HFA: Latente oder manifeste Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie
  - HMB: Latente oder manifeste Hyperthyreose bei Morbus Basedow
- Vollständige Schilddrüsen-Laborwerte (Tabelle 4)
- Sono- und Szintigramme vor Radioiodtherapie
- Nachuntersuchung 3 Monate nach Radioiodtherapie in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen

#### Ausschlusskriterien

- Nachweis einer malignen Schilddrüsenerkrankung
- Zusätzliche lokale Behandlungsmaßnahmen im Halsbereich vor oder nach der Radioiodtherapie

Ausgehend von den Patientenlisten der nuklearmedizinischen Bettenstation wurden 1323 Patienten identifiziert, die im relevanten Zeitraum eine Radioiodtherapie aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung erhielten. Über die SAP-Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen wurde ermittelt, welche dieser Patienten sich zuvor einer Operation wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung unterzogen hatten. So ergab sich unter Einbeziehung aller Ein- und Ausschlusskriterien ein Kollektiv von 110 Patienten.

### 2.2.2 Datenerhebung

Tabelle 4 zeigt die prä- und posttherapeutisch erhobenen Parameter. Die Daten wurden unterschiedlichen Quellen entnommen (SAP Patientendatenbank, iSOFT Radiology, Laborsystem Lauris, Radiologisches Bildarchiv PACS und

**Tabelle 4:** Erhobene Parameter.

<p><b>Patientenbezogene Daten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsdatum</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Familienanamnese</li> <li>• Körpergewicht, Körpergröße</li> </ul>
<p><b>Daten zur Voroperation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl, Datum</li> <li>• Indikation (Autonomie mit Hyperthyreose, Morbus Basedow, symptomatische Struma, malignitätsverdächtiger Knoten)</li> <li>• Operationsverfahren (Resektionsform, Seitenlokalisation)</li> <li>• Postoperative Komplikationen (Recurrensparese, Hypoparathyreoidismus)</li> <li>• Postoperative Substitutionstherapie (Medikation, Dauer, ggf. Grund des Absetzens)</li> </ul>
<p><b>Daten zur Radioiodtherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum von Radioiodtest und Radioiodtherapie</li> <li>• Indikation (Hyperthyreose, symptomatische Struma, Sonderfälle)</li> <li>• Grund für Zweiteingriff (Therapieversager, Rezidiv, Neuerkrankung)</li> <li>• Begleitende Beschwerden (Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen)</li> </ul>

- Trachealverlagerung/-stenose
- Relevante Komorbiditäten (Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Herz- und Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Diabetes, Apoplex, pAVK, Asthma, COPD)
- Thyreostatische Medikation (Wirkstoff, Dauer, Verträglichkeit, ggf. Absetzzeitpunkt)
- Laborwerte (fT3, fT4, TSH, TPO, TRAK)
- Prätherapeutische Gewichtsveränderung mit Zeitraum
- EOP (Verdacht/Vorliegen)
- Sonographische Beurteilung der Restschilddrüse und der Referenzknoten (Abmessungen, Echogenität)
- Radioiodtest (24h-Uptake, Halbwertszeit)
- Dosiskonzept (Herddosis, Zielvolumen)
- Medikamentöse Vorbereitung (TSH-Suppression, Thyreostase)
- Kortikoid-Prophylaxe (Indikation, Dauer)
- Applizierte Aktivität (MBq-Werte, Applikation ein-/zweizeitig)
- Intratherapeutische Dosimetrie (max. Uptake, rel. Uptake, Halbwertszeit, Herddosis, ggf. Uptake und Zeit des 2. Messpunkts)
- Dauer des stationären Aufenthalts

#### **Daten zu den Nachuntersuchungen**

- Datum der Nachuntersuchung
- Laborwerte (fT3, fT4, TSH, TPO, TRAK)
- SD-spezifische Medikation
- Sonographische Volumetrie der Restschilddrüse und der Referenzknoten
- Szintigraphische Beurteilung der Restschilddrüse und der Referenzknoten im Vergleich mit prätherapeutischem Befund (Restautonomie, Mehr-/Minderspeicherung)
- Besserung der begleitenden Beschwerden
- Nebenwirkungen (neuer MB, neue EOP, Progredienz bei bestehender EOP, Strahlenthyreoiditis)
- Posttherapeutische Gewichtsveränderung
- EOP (neues Auftreten/Verdacht, ggf. Verlauf)
- Ggf. erneute Radioiodtherapie (applizierte Aktivität, Therapieerfolg)

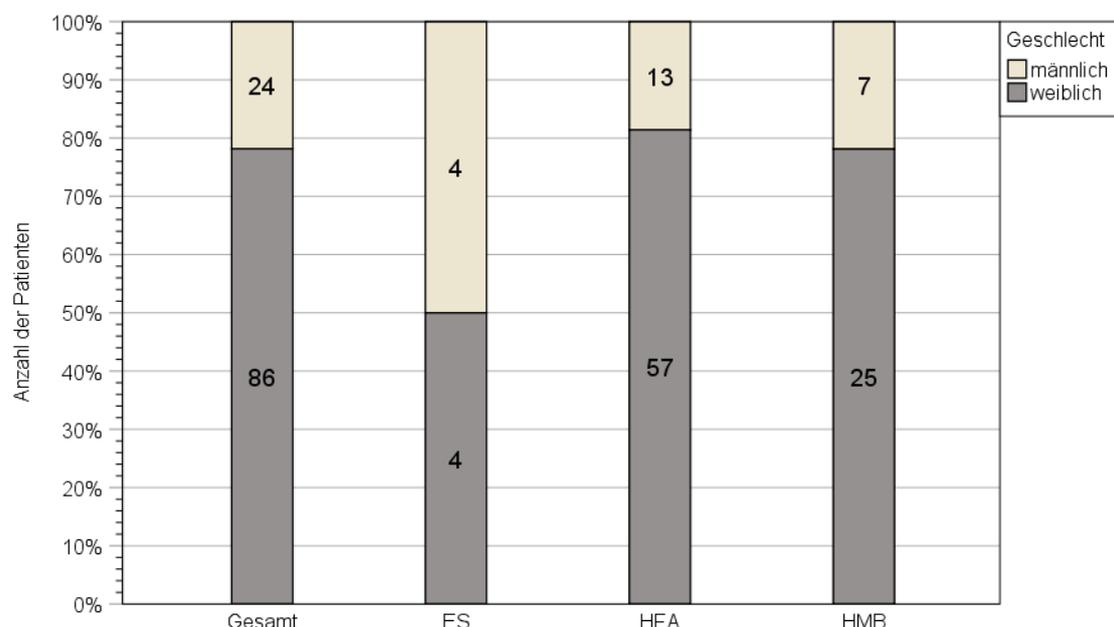
Patientenakten aus dem Archiv), mit Hilfe eines Kodierplans in numerische Werte übersetzt und mit Hilfe der Software Microsoft Excel® 2016 in eine Patiententabelle übertragen. Alle vorhandenen Anamnesebögen, Befundberichte und Arztbriefe wurden ausgewertet.

Darüber hinaus wurden auch aus den erhobenen Parametern abgeleitete Informationen wie Therapieerfolg oder Substitutionsbedarf in der Patiententabelle mitgeführt.

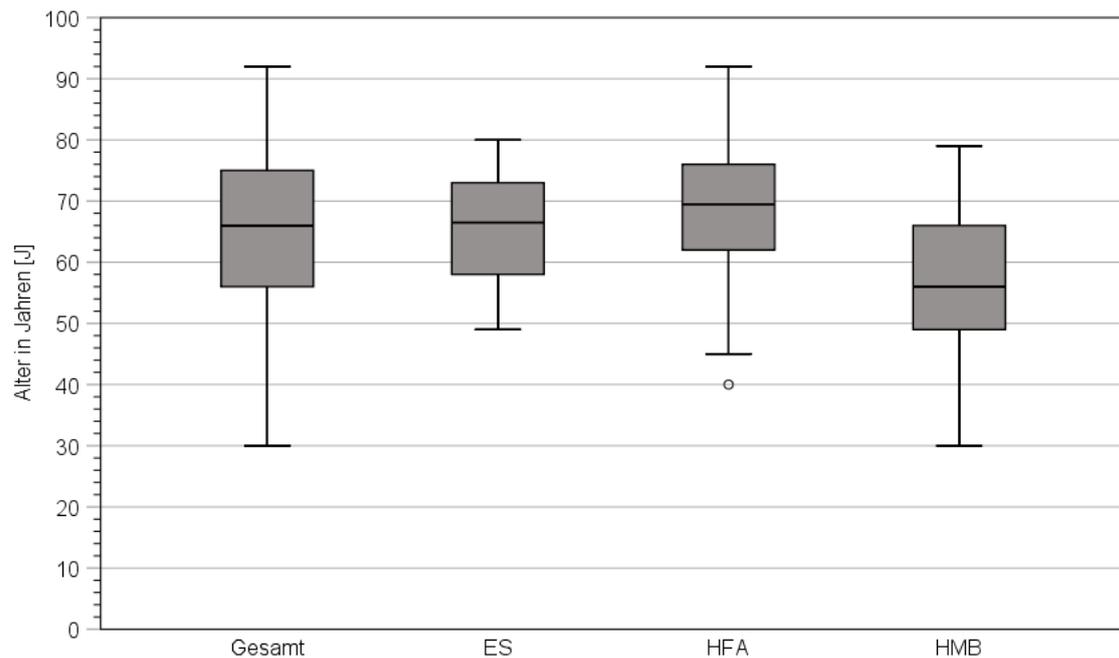
Bei 34 Patienten (30,9%) war die Familienanamnese für Schilddrüsenerkrankungen positiv. Zusätzlich zur 1. Nachkontrolle nach etwa 3 Monaten erschienen 68 Patienten (62%) auch zu einer 2. Nachkontrolle etwa 12 Monate nach der Radioiodtherapie. Von diesen unterzogen sich 14 Patienten noch weiteren Kontrollen.

### 2.2.3 Alter und Geschlecht

86 Patienten (78,2%) der 110 Patienten waren weiblich und 24 Patienten (21,8%) männlich. Abbildung 1 zeigt die Geschlechtsverteilung im



**Abbildung 1:** Geschlechtsverteilung in den Gruppen. Die Zahlen geben die absoluten Häufigkeiten an. Gesamt (n = 110), ES (n = 8), HFA (n = 70), HMB (n = 32).



**Abbildung 2:** Altersverteilungen bei RIT im Gesamtkollektiv (n = 110) und in den Gruppen ES (n = 8), HFA (n = 70), HMB (n = 32).

Gesamtkollektiv und in den Gruppen. Auffällig ist der hohe Anteil weiblicher Patienten. Das Geschlechterverhältnis m : w betrug 1 : 3,6. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant ( $p$ -Wert = 0,127 im  $\chi^2$ -Test). Die Abweichung der Gruppe ES ist aufgrund des kleinen Gruppenumfangs nicht bewertbar.

Das Alter aller Patienten bei Radioiodtherapie lag zwischen 30 und 92 Jahren mit einem Median von 66 Jahren. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilungen im Gesamtkollektiv sowie in den 3 Gruppen. Im Vergleich zeigen sich deutliche Unterschiede in Lage und Streuung (signifikant im Median-Test mit  $p$ -Wert = 0,004). Die Patienten in der Gruppe HMB waren im Median 10,5 Jahre jünger als die Patienten in der Gruppe ES und 13,5 Jahre jünger als in der Gruppe HFA.

## 2.3 Methodik

### 2.3.1 Nachbefundung der bildgebenden Verfahren

#### 2.3.1.1 Sonographie

Die sonographisch ermittelten volumetrischen Daten der Restschilddrüse bzw. relevanter Referenzknoten wurden nach einer Einführung im Radiologischen Bildarchiv PACS selbständig nachbefundet und auf Plausibilität geprüft. In den Längs- und Querschnitten wurden die maximalen Längen-, Breiten- und Tiefendurchmesser beider Schilddrüsenlappen ermittelt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Längenmaße im rechten Winkel zueinander gesetzt wurden. Die Maßeinheit wurde in Millimeter angegeben. Mit Hilfe der (genäherten) Ellipsoidformel (3) wurde das Volumen errechnet (Seitz und Braun 2016, Dietlein et al. 2017).

$$V[\text{ml}] = 0,5 \times L[\text{mm}] \times B[\text{mm}] \times T[\text{mm}] / 1000 \quad (3)$$

Dabei ist  $V$  das Volumen des Restlappens bzw. Knotens,  $L$  der Längendurchmesser,  $B$  der Breitendurchmesser und  $T$  der Tiefendurchmesser. Das Restschilddrüsengesamt volumen ergab sich aus der Summe des rechten und linken Schilddrüsenrestlappens (Dietlein et al. 2003).

Grundsätzlich wurden die Sono- und Szintigramme gemeinsam betrachtet. Prätherapeutisch erfolgte die Aufnahme der Sonographie und Szintigraphie bei 60 Patienten am gleichen Untersuchungstag. Bei 50 Patienten wurde die Sonographie zu einem früheren Untersuchungszeitpunkt, in der Regel wenige Tage, in Einzelfällen auch wenige Wochen zuvor, durchgeführt. Posttherapeutisch erfolgten die Sonographie und Szintigraphie im Rahmen der Nachuntersuchung am gleichen Tag.

Bei Patienten mit euthyreoter Struma oder Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie wurden, wenn möglich, jeweils ein oder zwei Referenzknoten identifiziert, die sowohl prä- als auch posttherapeutisch gut zu beurteilen waren. Falls auch eine 2. spätere Nachkontrolle verfügbar war, wurden auch hier die Referenzknoten volumetriert. Zur Identifikation geeigneter Referenzknoten wurde das prätherapeutische Sonogramm mit dem zugehörigen Szintigramm verglichen

(Herold 2019). Auf diese Weise konnte bestimmt werden, ob der jeweilige Knoten mehr- oder minderspeichernd war. Zeigte sich eine fokale Mehrspeicherung, wurde der Knoten als Referenzknoten festgelegt.

Das Knotenvolumen wurde ebenfalls mit der Ellipsoidformel (3) berechnet. In vielen Fällen konnten die notwendigen Längenmaße, die bereits in der Routinediagnostik aus den zweidimensionalen Ultraschallbildern ermittelt worden waren, übernommen werden. Teilweise war es erforderlich, die Knotendurchmesser aus den Bildern neu zu bestimmen, da die ausgewählten Knoten nicht vermessen worden waren oder aber die Messpunkte bei den prä- und posttherapeutischen Untersuchungen inkonsistent gesetzt waren.

Um die absolute Größenregredienz  $\Delta V_{NK1/2}$  und die prozentuale Größenregredienz  $R_{NK1/2}$  der Restschilddrüse bzw. der Referenzknoten zum Zeitpunkt der 1. bzw. 2. Nachkontrolle zu bestimmen, wurden folgende Formeln angewendet:

$$\Delta V_{NK1/2} = V_{RIT} - V_{NK1/2} \quad (4)$$

$$R_{NK1/2}[\%] = (\Delta V_{NK1/2} / V_{RIT}) \times 100 \quad (5)$$

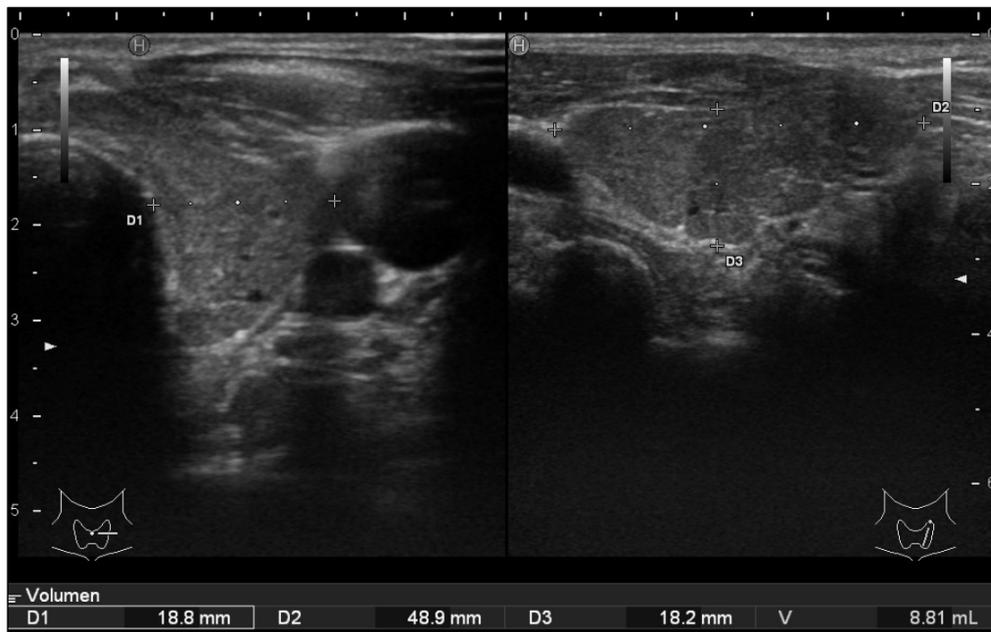
Dabei ist  $V_{RIT}$  das Volumen zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie und  $V_{NK1/2}$  das Volumen zum Zeitpunkt der 1. bzw. 2. Nachkontrolle.

Das paranoduläre Volumen  $V_{para}$  ergibt sich aus der Differenz des Volumens der Restschilddrüse  $V_{SD}$  und des autonomen Volumens  $V_{auto}$ .

$$V_{para} = V_{SD} - V_{auto} \quad (6)$$

Dies lässt sich im Fall einer unifokalen Autonomie leicht bestimmen, da für das autonome Volumen das Knotenvolumen eingesetzt werden kann.

Nachfolgend wird anhand von zwei Kasuistiken aufgezeigt, wie das Volumen eines Restlappens und eines Referenzknotens bestimmt wurde. Abbildung 3 zeigt einen linken Restschilddrüsenlappen, der ein echoarmes Schilddrüsenparenchym aufweist. Der linke Lappen misst im Querschnitt eine Breite von 18,8 mm bei einer Längenausdehnung von 48,9 mm und einer Tiefe von 18,2 mm. Dies ergibt ein Volumen des linken Restlappens von 8,81 ml (8,4 ml



**Abbildung 3:** Volumetrie eines linken Restschilddrüsenlappens, linkes Bild: Querschnitt D1 = Breite, rechtes Bild: Längsschnitt D2 = Länge, D3 = Tiefe (Patient ID 9).



**Abbildung 4:** Volumetrie eines Referenzknotens, linkes Bild: Querschnitt D1 = Breite, rechtes Bild: Längsschnitt D2 = Länge, D3 = Tiefe (Patient ID 4).

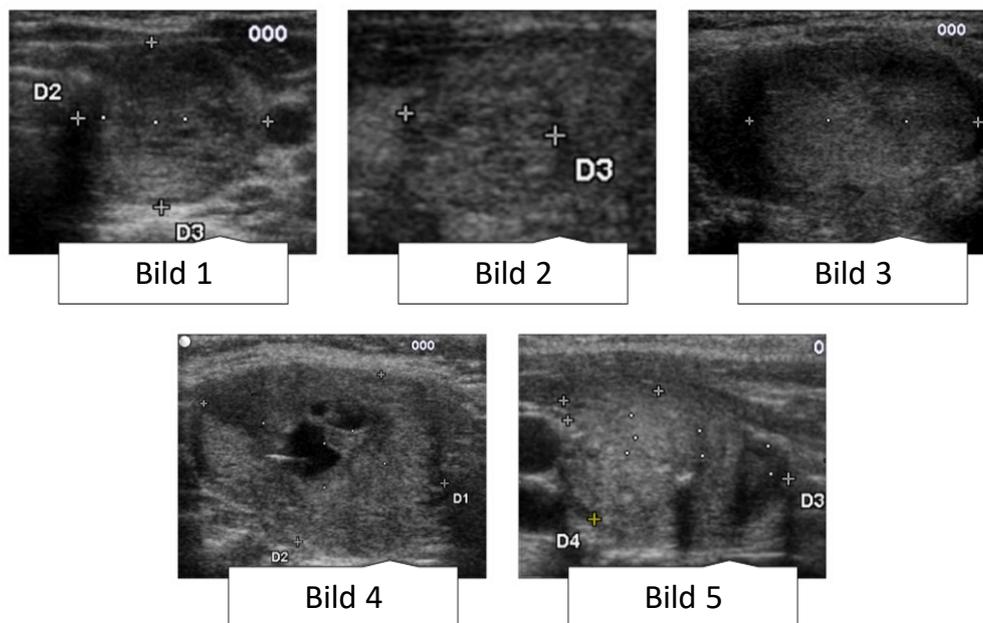
nach (3)). Abbildung 4 zeigt einen echokomplexen Referenzknoten (mit zystischen Anteilen) im linken Restschilddrüsenlappen mit den Abmessungen 27,9 mm Länge, 22,3 mm Breite und 17,1 mm Tiefe. Dies ergibt ein Knotenvolumen von 5,57 ml (5,3 ml nach (3)).

Die Genauigkeit der sonographisch ermittelten Volumina wird durch verschiedene Fehlerquellen eingeschränkt. Allein der untersucherabhängige Fehler (Interobserver-Variabilität) liegt zwischen 10 und 30% (Dietlein et al. 2003). Er wird umso größer, je größer das zu bestimmende Schilddrüsenvolumen ist (Strienz 2014). Weitere Fehlerquellen ergeben sich aus der Abweichung des Lappens von der angenommenen ellipsoiden Form und der Haltung des Schallkopfs. Eine falsche Positionierung oder ein im falschen Winkel aufgenommenes Schnittbild kann die nachfolgende Längenmessung ebenfalls erheblich verfälschen. Mit einer Ungenauigkeit von 25% in der Volumenbestimmung muss daher gerechnet werden (Schlögl et al. 2001).

Von jedem Referenzknoten wurden die Seitenlokalisation im Schilddrüsenrestlappen (rechts, links) und die genaue Position im Restlappen (cranial, medial, caudal, Knoten füllt den kompletten Restlappen aus) festgelegt. Somit konnten vor und nach der Radioiodtherapie exakt dieselben Knoten im Sono- und Szintigramm verglichen werden.

Prätherapeutisch wurde von jedem Referenzknoten die Echogenität bestimmt. Als Referenzstrukturen gelten die echoreiche Haut, die echoarme Muskulatur des Halses, die echonormale nicht krankhaft veränderte Schilddrüse und die echofreien großen Gefäße. Knoten werden in Relation zum umliegenden Gewebe beurteilt. Echoarme Knoten erscheinen dunkler als das umliegende Gewebe. Dagegen werden hellere Herdbefunde als echoreich bezeichnet. Unterscheiden sich die Knoten vom umliegenden Gewebe nicht, werden sie als echonormal bewertet. Als echokomplex werden Knoten bezeichnet, die eine inhomogene Struktur aufweisen. Auch Knoten mit zystischen Anteilen oder Verkalkungen wurden in die echokomplexe Kategorie eingeordnet. Zysten stellen sich echofrei und Verkalkungen echodicht dar (Seitz und Braun 2016, Dietlein et al. 2017). Bei der Ermittlung des autonomen Volumens der Knoten

wurde auf einen Abzug zystischer Volumenanteile verzichtet, da diese immer deutlich unterhalb des Messfehlers des Knotenvolumens von 25% lagen. Abbildung 5 veranschaulicht die Kategorisierung der Echogenität der Herdbefunde anhand von fünf ausgewählten Kasuistiken.



**Abbildung 5:** Echogenität von Referenzknoten. Bild 1: echoarm (Pat. ID 114), Bild 2: echnormal (Pat. ID 68), Bild 3: echoreich (Pat. ID 71), Bild 4: echokomplex, zystische Anteile (Pat. ID 32), Bild 5: echokomplex, zystische Anteile und Verkalkungen (Pat. ID 58).

### 2.3.1.2 Szintigraphie

Für die Patienten mit euthyreoter Struma oder Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie erfolgte nach Einweisung selbstständig eine qualitative Beurteilung der Szintigramme hinsichtlich fokaler Mehr- oder Minderspeicherungen (Dietlein et al. 2014b). Die Szintigramme wurden typischerweise 20 Minuten nach intravenöser Injektion von 70 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat mit einer Gammakamera mit niederenergetischem, hochauflösendem Kollimator aufgezeichnet.

Prätherapeutisch wurde in der Regel das Szintigramm zum Zeitpunkt des Radioiodtests beurteilt. In einem Teil der Fälle (21,8%) erfolgte die Aufnahme des Szintigramms prätherapeutisch zu einem abweichenden Zeitpunkt. Post-

therapeutisch wurden die Szintigramme, die im Rahmen der Nachuntersuchung angefertigt worden waren, beurteilt.

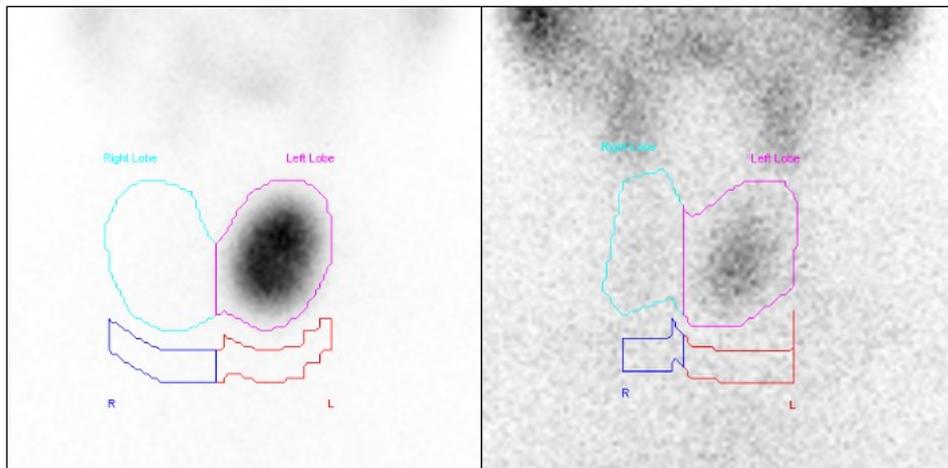
Zu jedem der ausgewerteten Szintigramme wurde der zu diesem Zeitpunkt bestimmte TSH-Wert vermerkt. Die Kenntnis des TSH-Werts ist für die korrekte Interpretation der Diagramme notwendig. Bei einem erniedrigtem TSH Spiegel kann man davon ausgehen, dass das gesunde Gewebe kein Radionuklid aufnimmt und Anreicherungen daher auf autonome Areale hinweisen (Arastéh et al. 2018). Das Vorliegen eines normalen TSH-Wertes schließt das Vorhandensein einer Autonomie aber nicht aus (Graf et al. 2012).

Das Speicherverhalten der Referenzknoten wurde im Verhältnis zum paranodulären Gewebe beurteilt. Auf diese Weise wurden die prätherapeutisch immer mehrspeichernden Knoten posttherapeutisch in drei Gruppen eingeteilt: „Mehrspeichernd“, „Normal“ und „Minderspeichernd“.

Weiter wurde die Entwicklung der autonomen Bereiche beurteilt. Durch Vergleich von post- und prätherapeutischem Szintigramm ließen sich vier Klassen unterscheiden:

1. Keine Änderung: Das posttherapeutische Szintigramm zeigt hinsichtlich der autonomen Areale keine Änderung.
2. Besserung: Es besteht eine Restautonomie, bei einem oder mehreren Knoten liegt immer noch Mehrspeicherung bezogen auf das paranoduläre Gewebe vor, jedoch rückläufig.
3. Normalisierung: Das posttherapeutische Szintigramm zeigt eine volumenproportionale Speicherung ohne umschriebene Mehr- oder Minderspeicherungen.
4. Kühle Areale: Das posttherapeutische Szintigramm zeigt eine Minderspeicherung im Bereich des ehemaligen autonomen Adenoms.

Anhand einer Kasuistik soll erläutert werden, wie die prä- und posttherapeutische Szintigramme beurteilt wurden (Abbildung 6). Der Patient erhielt die Radioiodbehandlung aufgrund einer Hyperthyreose bei unifokaler Autonomie. Der Adenomknoten zeigt im prätherapeutischen Szintigramm eine intensive



**Abbildung 6:** Schilddrüsenszintigramme bei einem Patienten mit Hyperthyreose bei unifokaler Autonomie. Links vor RIT: TSH-Wert  $< 0,004$  mU/l,  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptake 6,06%. Rechts nach RIT (NK 2): TSH-Wert 2,63 mU/l,  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptake 0,23% (Patient ID 32).

fokale Speicherung im Bereich des linken Lappens, wobei das übrige Parenchym supprimiert ist. Das posttherapeutische Szintigramm weist eine volumenproportionale Radionuklidspeicherung auf, die fast ausschließlich links lokalisiert ist. Die Veränderung des Referenzknotens wurde in die Klasse „Normalisierung“ eingeteilt. Der rechte Schilddrüsenlappen war sonographisch nicht mehr abgrenzbar.

### 2.3.2 Beschwerden und Gewichtsentwicklung

In dieser Studie wurden auch die Veränderung der Beschwerden und das Gewichtsverhalten nach der Radioiodtherapie untersucht. Betrachtet wurden die vier Symptome Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen. Unter dem Begriff Globusgefühl wurden Beschwerden wie Kloß-, Fremdkörper-, Druck- und Engegefühl im Hals zusammengefasst. Eine Dyspnoe wurde anhand objektiver Kriterien danach beurteilt, ob sie strumabedingt war. Das Kriterium war eine nachgewiesene Trachealstenose  $\geq 50\%$  oder Erstickungsanfälle aufgrund einer hochgradigen Struma mit einem Volumen  $> 100$  ml. Der Begriff Herzrhythmusstörungen umfasste Palpitationen und Herzrasen. Die posttherapeutische Entwicklung der vier Symptome wurde anhand

einer vierstufigen Skala (verschwunden, gebessert, unverändert, zunehmend) bewertet.

### 2.3.3 Bestimmung der erreichten Herddosis

Um die bei der Radioiodtherapie erreichte Herddosis bestimmen zu können, wurden die Ergebnisse der während des stationären Aufenthalts durchgeführten Dosimetrie benutzt. Wenn mindestens 3 Messpunkte vorliegen, kann mit Hilfe eines computergestützten Verfahrens der zeitliche Uptake-Verlauf und die effektive Halbwertszeit sowie die erreichte Herddosis berechnet werden (Dietlein et al. 2014a). Falls während der Radioiodtherapie nur 2 Messungen vorgenommen werden (stationärer Aufenthalt 48 Stunden), versagt das beschriebene Verfahren, so dass nur Schätzwerte für die erreichte Herddosis und effektive Halbwertszeit erhalten werden. Da die individuelle effektive Halbwertszeit in diesen Fällen nicht bestimmt werden kann, wurde für die Berechnung der erreichten Herddosis die diagnosespezifische Standardhalbwertszeit benutzt. Für den maximalen Uptake  $U_{\max}$  kann der Uptake-Wert der letzten Messung zum Zeitpunkt  $t_l$  versehen mit einem Korrekturfaktor  $U_l[\%] \times 2^{t_l[\text{d}]/T_{1/2}^{\text{eff}}[\text{d}]}$  eingesetzt werden (Dietlein et al. 2014a). Die nicht bestimmbare effektive Halbwertszeit verursachte in diesen Fällen einen zusätzlichen, schwer abschätzbaren Fehler bei der Bestimmung der Herddosis.

### 2.3.4 Therapieziele und Erfolgsbeurteilung

Die Ziele der Radioiodtherapie ließen sich in 3 Gruppen einteilen (siehe Abschnitt 1.2):

- ES: Strumaverkleinerung bei euthyreoter Struma mit oder ohne funktionelle Autonomie
- HFA: Beseitigung einer latenten oder manifesten Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie
- HMB: Beseitigung einer anhaltenden oder rezidivierenden latenten oder manifesten Hyperthyreose bei Morbus Basedow

Zunächst wurde jeder Patient einer dieser Gruppen zugeordnet, da sich aus dem Therapieziel die Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs ergeben.

Diese wurden im Rahmen der 1. bzw. 2. Nachuntersuchung nach Radioiodtherapie, in Einzelfällen auch bei weiteren Nachkontrollen geprüft. In der Regel war der Therapieerfolg bereits in der 1. Nachuntersuchung eindeutig beurteilbar, in einzelnen Fällen manifestierte sich das Ergebnis erst später und wurde erst in der 2. Nachkontrolle sichtbar. Im Falle widersprüchlicher Resultate mehrerer Nachuntersuchungen wurden diese individuell betrachtet und eine abschließende Entscheidung herbeigeführt, die meist auf dem Ergebnis der letzten Nachuntersuchung basierte.

Die Therapieziele und damit die Erfolgskriterien hängen von der jeweiligen Grunderkrankung ab. Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der primären und sekundären Kriterien, die zur Beurteilung des Therapieerfolgs in den 3 Gruppen herangezogen wurden. Entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolgs waren die Hauptkriterien, die in den nachfolgenden Abschnitten genauer erläutert werden. Zusätzlich konnte die Beurteilung des Therapieerfolgs durch weitere Nebenkriterien gestützt werden.

Bei der Beurteilung der Volumenreduktion wurde aufgrund der Unsicherheit in der Volumenbestimmung (vgl. Abschnitt 2.3.1.1) ein Schwellwert von 25% festgelegt. Eine Volumenreduktion unterhalb dieses Grenzwerts kann nicht von einer zufälligen Messungenauigkeit unterschieden werden. Das heißt, für die Feststellung einer erfolgreichen Volumenreduktion war eine Volumenabnahme der Struma  $\geq 25\%$  bezogen auf das prätherapeutisch bestimmte Volumen erforderlich. Bei der Bewertung der Referenzknoten wurde ebenfalls eine Volumenreduktion um wenigstens 25% als Kriterium für eine erfolgreiche Verkleinerung festgelegt.

Die Beseitigung einer funktionellen Autonomie wurde anhand der Entwicklung der autonomen Bereiche bewertet (Abschnitt 2.3.1.2). In allen Gruppen galt die Beseitigung begleitender Beschwerden als Therapieziel und Nebenkriterium für den Erfolg (Abschnitt 2.3.2). Auch das Gewichtsverhalten wurde prä- und posttherapeutisch analysiert. Der Parameter Gewicht floss jedoch nicht in die Erfolgsbewertung mit ein.

**Tabelle 5:** Haupt- und Nebenkriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs für die 3 Gruppen ES, HFA und HMB.

Diagnose	Euthyreote Struma		Hyperthyreose	
	ES		HFA	HMB
	Symptomatische Struma	Funktionelle Autonomie	Funktionelle Autonomie	Morbus Basedow
Hauptkriterium	Verkleinerung der symptomatischen Struma, ggf. Abnahme der Trachealstenose	Verkleinerung der Struma	Beseitigung der Hyperthyreose	Substitutionsbedarf
Nebenkriterien	Besserung begleitender Beschwerden	Verkleinerung der autonomen Knoten Beseitigung der funktionellen Autonomie Besserung begleitender Beschwerden	Volumenabnahme Verkleinerung der autonomen Knoten Beseitigung der funktionellen Autonomie Besserung begleitender Beschwerden	Volumenabnahme Besserung begleitender Beschwerden

#### 2.3.4.1 Euthyreote Struma

Die Indikation zur Radioiodtherapie ergibt sich bei euthyreoter Stoffwechsellage in der Regel aus der symptomatischen Struma. Bei Vorliegen etwa einer Trachealstenose kann der Therapieerfolg anhand der Abnahme der Stenose infolge einer eingetretenen Strumaverkleinerung beurteilt werden. Folglich war die angestrebte Verkleinerung der Struma bzw. die Abnahme einer Trachealstenose primäres Erfolgskriterium. In Sonderfällen kann sich die Indikation zur Radioiodtherapie bei der euthyreoten Struma nicht nur aus der Symptomatik, sondern auch aus einer funktionellen Autonomie in Verbindung mit einem Hyperthyreoserisiko, Komorbidität und geplanten Kontrastmittelgaben aufgrund individueller Abschätzung der Nutzen-/Risikosituation ergeben. In diesen Ausnahmefällen war die Beseitigung der funktionellen Autonomie neben der Strumaverkleinerung ein Erfolgskriterium (Tabelle 5).

### 2.3.4.2 Hyperthyreose

Therapieziel ist hier die Beseitigung der Hyperthyreose. Primäres Erfolgskriterium war somit die Stoffwechsellage nach Therapie, wobei die Medikation berücksichtigt werden musste. Die Kriterien der Erfolgsbeurteilung hingen auch davon ab, ob die Hyperthyreose durch eine funktionelle Autonomie oder Morbus Basedow bedingt war.

Bei funktioneller Autonomie wird eine euthyreote Stoffwechsellage angestrebt. Ohne Medikation galt eine euthyreote oder auch eine hypothyreote Stoffwechsellage als Therapieerfolg, eine hyperthyreote Stoffwechsellage als Misserfolg. Unter L-T4-Medikation galten euthyreote und (schlecht eingestellte) hypothyreote Stoffwechsellagen ebenfalls als Erfolg. Unter Thyreostase war die Stoffwechsellage nicht abschließend beurteilbar, nur eine latente oder manifeste Hyperthyreose wurde eindeutig als Misserfolg eingestuft. Eine hyperthyreote Stoffwechsellage unter L-T4-Medikation war ebenfalls nicht abschließend beurteilbar. Ein zunächst nicht beurteilbarer Therapieerfolg konnte erst nach Anpassung der Medikation bewertet werden.

Die Beseitigung der funktionellen Autonomie, eine Strumaverkleinerung bzw. die Verkleinerung der Adenomknoten waren zweitrangige Therapieziele. Somit konnte die Beurteilung des Therapieerfolgs mit diesen Nebenkriterien gestützt werden (Tabelle 5).

Bei Morbus Basedow wird ein Substitutionsbedarf angestrebt (ablatives Dosis-konzept). Zum Therapieerfolg gehörte der Substitutionsbedarf. Eine Hyperthyreose nach Therapie galt ebenso wie eine Euthyreose mit Thyreostatika als Misserfolg. Eine Hyperthyreose unter Medikation von L-Thyroxin war nicht beurteilbar. In diesem Fall war die Substitution mit L-Thyroxin möglicherweise überdosiert und die Dosis musste zunächst angepasst werden. Ebenso war auch eine Euthyreose ohne Medikation sowie eine hypothyreote Stoffwechsellage unter Thyreostatika nicht abschließend beurteilbar. Bei erst kurzem Nachbeobachtungszeitraum war es möglich, dass der Schrumpfungsprozess der Schilddrüse noch nicht abgeschlossen ist und der Patient doch noch substituitionsbedürftig würde. Der Patient könnte aber auch im weiteren Verlauf eine

Hyperthyreose entwickeln, da der Verlauf der immunologischen Krankheitsaktivität nicht vorhergesehen werden kann.

Sekundäres Therapieziel war eine Strumaverkleinerung, die als Nebenkriterium die Erfolgsbeurteilung stützte (Tabelle 5).

### **2.3.5 Statistik**

Die in dieser Studie erhobenen Daten waren in der Regel nicht normalverteilt. Daher erfolgte die Charakterisierung von Lage und Streuung metrischer Daten durch Median und Bereich (Minimum, Maximum) oder Interquartilsabstand (IQR). Für Signifikanztests und die Analyse von Zusammenhängen wurden nicht-parametrische Verfahren verwendet (Weiß 2019). Sämtliche Berechnungen wurden mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics, Version 25 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf 5% festgelegt.

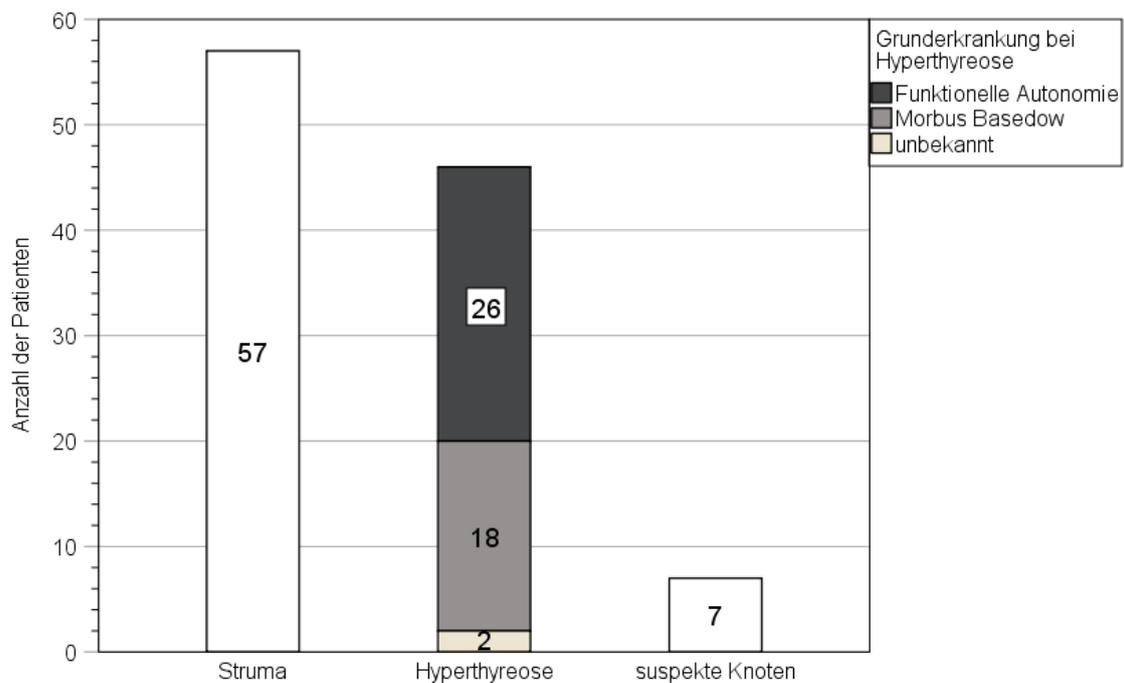
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Indikation zur Radioiodtherapie nach Strumektomie

##### 3.1.1 Voroperation

Entsprechend den Einschlusskriterien (Abschnitt 2.2.1) dieser Studie fand bei allen 110 Patienten in der Vorgeschichte mindestens eine Operation an der Schilddrüse statt. Die Operation erfolgte entweder aufgrund einer Struma, einer Hyperthyreose oder aufgrund malignitätssuspekter Knoten. Die Hyperthyreose war entweder durch eine funktionelle Autonomie oder durch einen Morbus Basedow bedingt (siehe Abbildung 7). Bei allen Patienten, die aufgrund malignitätssuspekter Knoten operiert wurden, erwiesen sich die Knoten nach der Operation als gutartig.

Bei 2 Patienten bestand eine postoperative Recurrensparese, bei einem nach einer zweifachen und bei einem nach einer einmaligen Voroperation. Ein Hypoparathyreoidismus war bei keinem der 110 Patienten aufgetreten.



**Abbildung 7:** Indikationen der Voroperation ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ).

Bezieht man die Voroperation auf die spätere Radioiodtherapie (Abbildung 9), ergibt sich folgendes Bild: In der Gruppe ES erfolgte die Operation bei 6 Patienten wegen einer Struma, bei 1 Patienten wegen einer Hyperthyreose infolge funktioneller Autonomie und bei 1 Patienten wegen eines suspekten Knotens. In der Gruppe HFA war der Grund der Operation bei 45 Patienten (64,3%) Struma, bei 21 Patienten (30,0%) Hyperthyreose (20 Patienten mit funktioneller Autonomie und 1 Patient mit Morbus Basedow) und bei 4 Patienten (5,7%) suspekter Knoten. In der Gruppe HMB wurde die Operation bei 6 Patienten (18,8%) wegen Struma, bei 24 Patienten (75,0%) wegen Hyperthyreose (17 Patienten mit Morbus Basedow, 5 Patienten mit funktioneller Autonomie und 2 Patienten mit unbekannter Grunderkrankung) und bei 2 Patienten (6,3%) wegen suspekter Knoten durchgeführt.

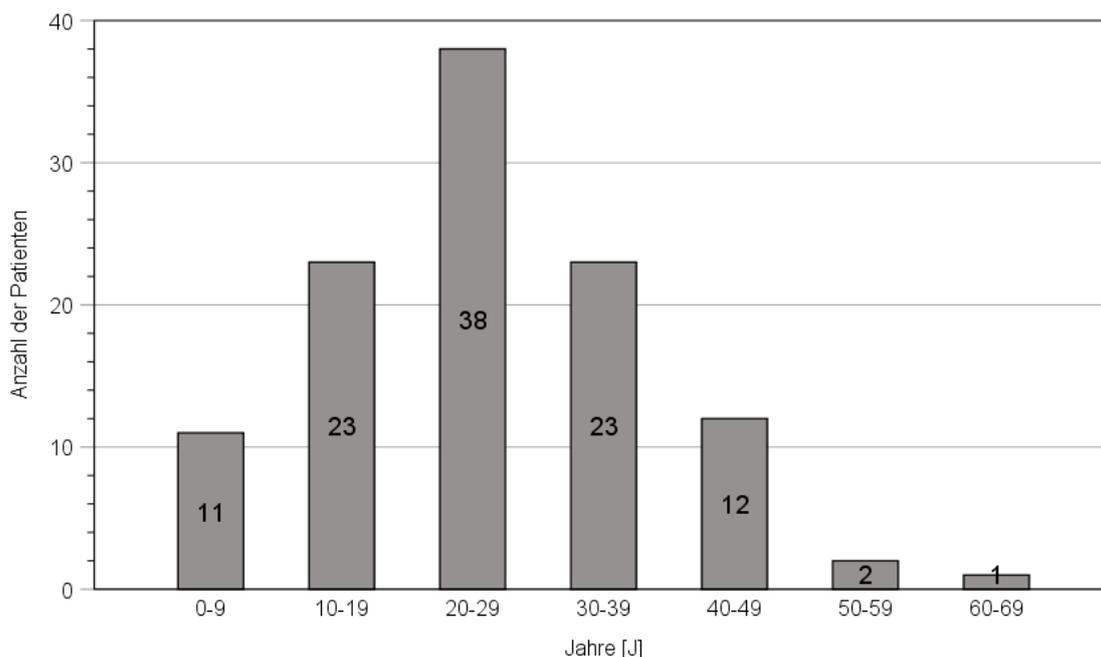
Zehn Patienten (9,1%) waren zweimal an der Schilddrüse operiert worden. Der zeitliche Abstand zwischen der Erst- und Zweitoperation betrug zwischen 4 und 34 (Median 17) Jahren.

Die angewendeten Operationsverfahren sind soweit bekannt in Tabelle 6 zusammengefasst. Bei 4 Patienten erfolgte eine Knotenentfernung, bei 106 Patienten eine Lappenresektion. 60 Patienten erhielten eine beidseitige, 15 Patienten eine einseitige Operation, bei 35 Patienten liegen hierüber keine Daten vor.

Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Operation und der Radioiodtherapie betrug im Median 25 Jahre. Der kürzeste Abstand betrug 6 Monate, der längste

**Tabelle 6:** Art und Seitenlokalisierung der Voroperationen (soweit bekannt).

Verfahren		Resektionsform		Seitenlokalisierung		
				einseitig	zweiseitig	unbekannt
Knotenentfernung	4	Enukleation/Knotenexcision	4	4		
Resektion eines oder beider Schilddrüsenlappen	106	subtotale Resektion	21	3	16	2
		fast-totale Resektion	3		3	
		(Hemi-)Thyreoidektomie	6	4	2	
		Riedel-Hartley-Dunhill-OP	3		3	
		unbekannt	73	4	36	33
Summe	110		110	15	60	35



**Abbildung 8:** Zeitlicher Abstand zwischen Operation und RIT.

60 Jahre (Übersicht in Abbildung 8). Bei 5 Patienten (4,5%) erfolgte die Radioiodtherapie bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Schilddrüsenoperation. Für die einzelnen Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p$ -Wert = 0,148 im  $H$ -Test nach Kruskal-Wallis).

Auffällig sind die 5 Fälle mit einem zeitlichen Abstand von höchstens einem Jahr zwischen Operation und Radioiodtherapie. Drei dieser Fälle gehörten zur Gruppe HFA. Bei einem Patienten bestand trotz einer fast-totalen Thyreoidektomie weiterhin eine fokale Schilddrüsenautonomie mit latenter Hyperthyreose. Ein Patient wies nach einer subtotalen Lappenresektion beidseits noch einen ektopen Schilddrüsenknoten auf, der einer operativen Therapie nur schwer zugänglich war, so dass eine Ablation mittels Radioiodtherapie durchgeführt wurde. Beim dritten Patienten wurden bei der zweiten Schilddrüsenoperation nur die suspekten Knoten auf einer Lappenseite entfernt, wobei die gesamte übrige Schilddrüse (möglicherweise wegen einer Recurrensparese nach der ersten Operation) belassen wurde. Die zwei weiteren Fälle gehörten zur Gruppe HMB. Beide zeigten trotz Strumektomie eine persistierende Hyperthyreose.

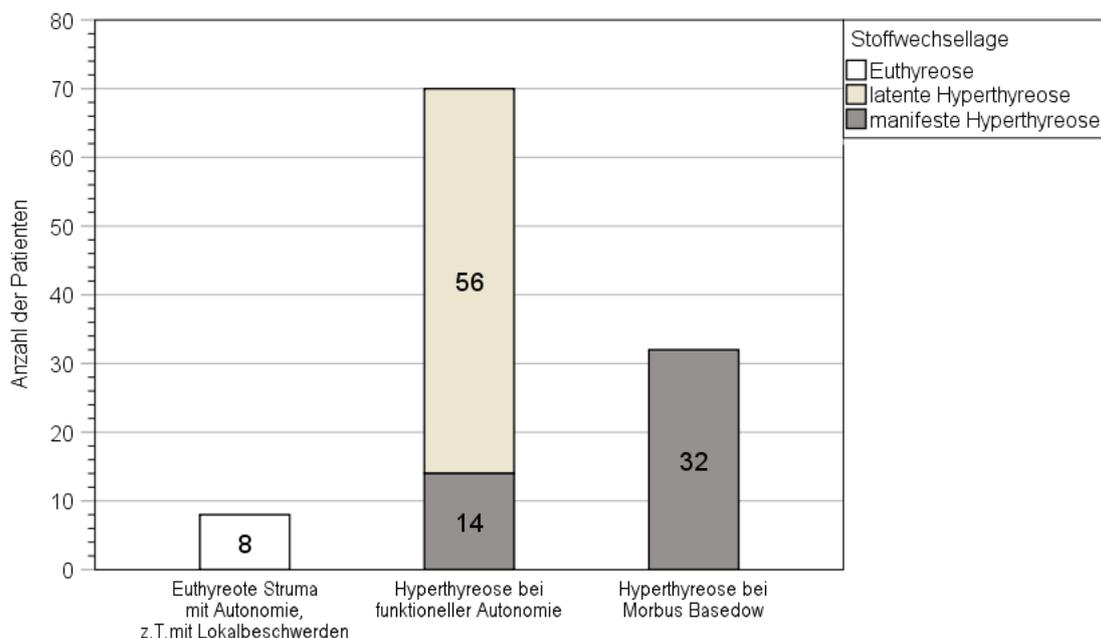
Zur postoperativen Substitutionstherapie gibt es nur bei 83 Patienten Informationen: 69 dieser Patienten (83,1%) erhielten eine Substitutionstherapie, 14 Patienten (16,9%) keine. Von den 46 Patienten, die wegen Hyperthyreose operiert worden waren (Abbildung 7), erhielten 30 eine Substitutionstherapie und waren somit nach der Operation gesichert nicht hyperthyreot. 5 Patienten erhielten keine Substitution, bei 11 Patienten gab es keine Angaben. Als Substitutionsmedikation nahmen 67 Patienten L-Thyroxin, von ihnen 3 zusätzlich Liothyronin und 2 Patienten Iodid. Ausschließlich Iodid bekam 1 Patient und bei einem weiteren war die medikamentöse Therapie nicht bekannt.

Acht Patienten nahmen die postoperative Substitutionstherapie  $\leq 1$  Jahr ein, wobei 4 dieser Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation bereits die Radioiodtherapie erhielten. 55 Patienten nahmen sie langfristig ein ( $> 1$  Jahr). Bei 6 Patienten gibt es hierzu keine Angaben.

59 Patienten setzten die Substitutionstherapie im Verlauf wieder ab. Bei 32 Patienten wurde die Medikation  $\leq 1$  Jahr und bei 27 Patienten langfristig ( $> 1$  Jahr) vor der Radioiodtherapie abgesetzt. Als häufigster Grund (40 Patienten) wurde eine Hyperthyreose genannt. Bei 2 Patienten wurde die Medikation aufgrund kardialer Unverträglichkeit beendet, bei einem weiteren aus der Gruppe ES wegen Strumavergrößerung trotz Medikation. Ein Patient setzte die Medikation aufgrund mangelnder Compliance ab. Bei 15 Patienten ist der Grund des Absetzens nicht bekannt.

### **3.1.2 Indikation der Radioiodtherapie**

Die Indikation zur Radioiodtherapie ergab sich entweder aus einer Hyperthyreose oder bei Euthyreose aus einer objektiv größenprogredienten symptomatischen Struma. In Sonderfällen wurde bei multimorbiden Patienten mit einer funktionellen Autonomie die Indikation zur Radioiodtherapie auch bei Euthyreose gestellt. Dies geschah unter der Annahme, dass die funktionelle Autonomie im Lauf der Zeit zu einer Hyperthyreose führen könnte, durch die es zu einer Gefährdung dieser Patienten kommen würde. Einen Überblick über die drei Indikationsgruppen (Abschnitt 2.3.4) gibt Abbildung 9.



**Abbildung 9:** Indikationen zur RIT nach Strumektomie ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ).

Bei 102 Patienten (92,7%) wurde die Radioiodtherapie aufgrund einer latenten oder manifesten Hyperthyreose durchgeführt mit dem Ziel der Beseitigung der Hyperthyreose. Diese hatte sich bei 70 Patienten (63,6%) auf dem Boden einer funktionellen Autonomie und bei 32 Patienten (29,1%) auf dem Boden eines Morbus Basedow entwickelt. In der Gruppe HFA hatten 15 Patienten eine unifokale und 55 Patienten eine multifokale Autonomie. 16 Patienten (14,5%) wurden vor der Therapie langfristig (> 1 Jahr) thyreostatisch behandelt. 7 dieser Patienten gehören zur Gruppe HFA und 9 Patienten zur Gruppe HMB. Nebenwirkungen der Thyreostase konnten in Einzelfällen die Entscheidung zur definitiven Therapie mit beeinflussen (Abschnitt 3.2.3).

Bei 8 Patienten (7,3%) wurde die Radioiodtherapie bei einer euthyreoten Struma durchgeführt. In 3 dieser Fälle ergab sich die Indikation aufgrund der symptomatischen Struma. Alle 3 Patienten gaben Schluckbeschwerden und ein Globusgefühl an. Bei einem Patienten bestand Dyspnoe aufgrund einer Trachealstenose, die durch die Struma bedingt war. Bei den anderen 5 Patienten war das Therapieziel die Beseitigung einer funktionellen Autonomie. Alle 5 Patien-

ten zeigten bereits eine hyperthyreosetypische Symptomatik und gaben Herzrhythmusstörungen an. 3 Patienten berichteten über eine Gewichtsabnahme. Über Nervosität klagten 3 Patienten, darunter ein Patient mit zusätzlichen Schlafstörungen und ein weiterer mit Schlafstörungen und Schwitzen. Beim fünften Patienten waren Kontrastmittelgaben im Zusammenhang mit einer zukünftigen Herzkatheteruntersuchung geplant. Alle 8 Patienten mit euthyreoter Struma hatten eine funktionelle Autonomie, 3 unifokal und 5 multifokal.

### **3.1.3 Differentialindikation der Radioiodtherapie**

Bei gegebener Indikation zur definitiven Therapie einer Hyperthyreose bzw. einer symptomatischen Struma muss zwischen den beiden zur Verfügung stehenden Möglichkeiten Operation oder Radioiodtherapie abgewogen werden. Im Falle einer Voroperation und dem damit verbundenen deutlich höheren Komplikationsrisiko einer erneuten Operation wird in der Regel der nicht-invasiven Radioiodbehandlung der Vorzug gegeben (Tabelle 3). Dies traf auch auf die hier analysierten 110 Fälle zu. Kontraindikationen wie Malignitätsverdacht und Schwangerschaft wurden stets ausgeschlossen.

Ein kleiner Teil der Patienten hatte eine Restschilddrüse mit sehr großem Volumen (Abbildung 18). Bei diesen wurde aufgrund des erhöhten Operationsrisikos beim Zweiteingriff trotzdem zugunsten der Radioiodtherapie entschieden, in vier Fällen auch bei hochgradiger Kompressionssymptomatik. Bei zwei dieser Patienten bestand eine Recurrensparese, in zwei weiteren Fällen lag ein operativ schwer erreichbarer Knoten vor. Berücksichtigt wurden bei der Therapieentscheidung auch eventuelle Patientenwünsche und relevante Komorbiditäten.

### **3.1.4 Rezidive und Neuerkrankungen**

Die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie nach vorangegangener Strumektomie erfolgte bei 105 der 110 Patienten (95,5%) aufgrund einer erneuten Schilddrüsensymptomatik nach beschwerdefreiem Intervall. Bei 37 Patienten (33,6%) hatte sich ein Rezidiv der ursprünglich operativ behandelten Erkrankung entwickelt, bei den anderen 66 Patienten (60%) stand die neue Symptomatik nicht in direktem Bezug zur früheren Erkrankung. Bei 5 Patienten (4,5%)

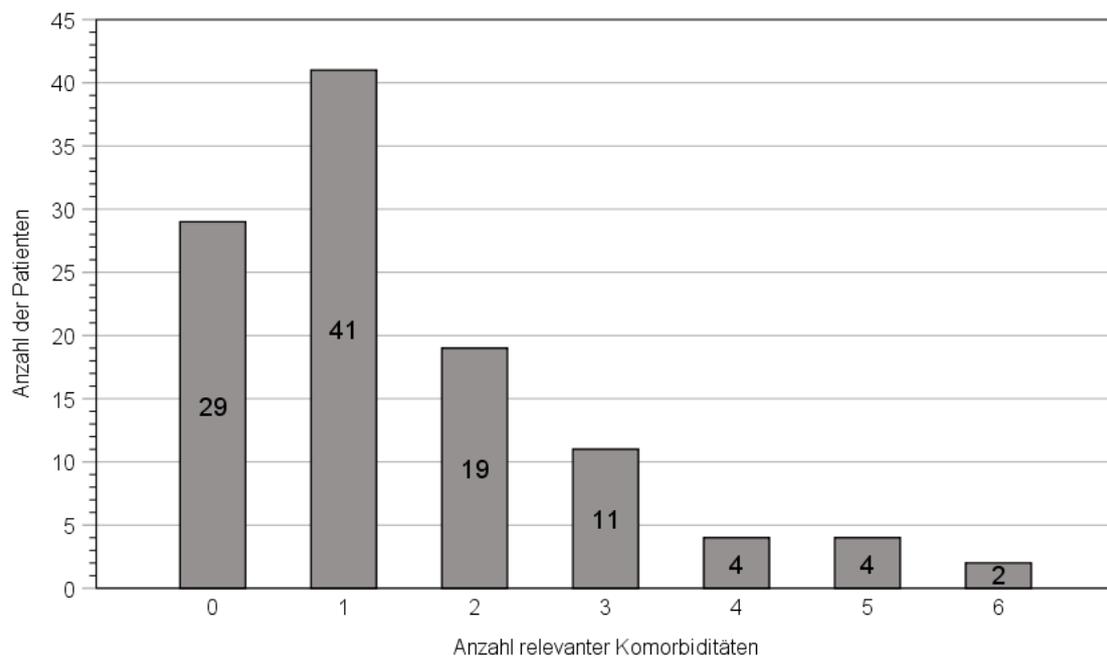
war das Therapieziel der vorangegangenen Strumektomie nicht erreicht worden, so dass die Radioiodtherapie kurzfristig im Anschluss an die Operation durchgeführt wurde (Abschnitt 3.1.1). Bei 2 Patienten konnte aufgrund unvollständiger Angaben nicht beurteilt werden, ob es sich um eine Neuerkrankung oder ein Rezidiv handelte.

In der Gruppe ES waren 3 Fälle rezidiert. Dabei handelt es sich um die drei Patienten, die die Radioiodtherapie aufgrund einer symptomatischen Struma erhielten (Abschnitt 3.1.2). Bei den anderen 5 Patienten dieser Gruppe mit Therapieziel Beseitigung einer funktionellen Autonomie erfolgte die Voroperation mit abweichender Indikation (Abschnitt 3.1.1). In der Gruppe HFA erfolgte die Radioiodtherapie in 3 Fällen kurzfristig im Anschluss an die Voroperation (< 1 Jahr) aufgrund eines unzureichenden Ergebnisses. In den anderen Fällen hatte sich bei 19 Patienten nach beschwerdefreiem Intervall ein Rezidiv entwickelt. Bei 48 Patienten handelte es sich um eine Neuerkrankung, die vorausgegangene Strumektomie war aus einem anderen Grund erfolgt. Auch in der Gruppe HMB erfolgte die Radioiodtherapie in 2 Fällen kurzfristig aufgrund eines unzureichenden Ergebnisses der Voroperation. In den anderen Fällen hatte sich bei 15 Patienten nach beschwerdefreiem Intervall ein Rezidiv entwickelt, bei 13 Patienten lag eine Neuerkrankung vor.

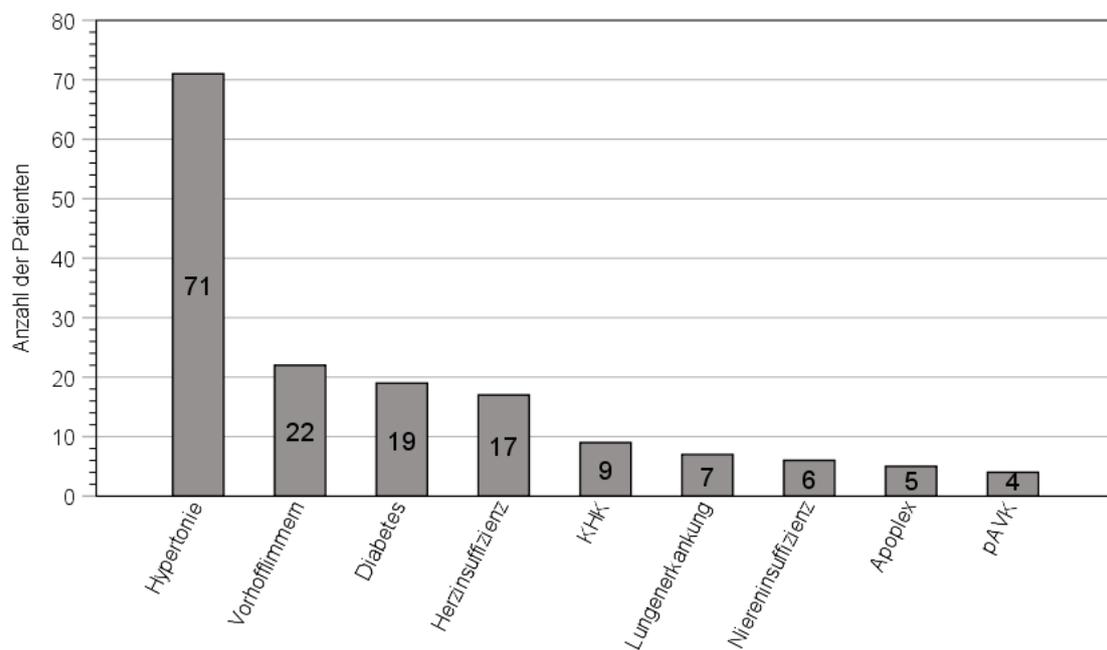
### **3.1.5 Relevante Komorbiditäten**

Als relevante Komorbidität wurde das Vorliegen einer KHK, Hypertonie, Herz- oder Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Diabetes, Apoplex, pAVK oder Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD angesehen.

Von 110 Patienten gaben 81 Patienten (73,6%) zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie eine oder mehrere relevante Begleiterkrankungen an. Abbildung 10 gibt die Häufigkeit der pro Patient angegebenen relevanten Begleiterkrankungen wieder. In der Gruppe ES gaben 4 Patienten (50%) eine oder mehrere relevante Begleiterkrankungen an, in der Gruppe HFA 55 Patienten (78,6%) und in der Gruppe HMB 22 Patienten (68,8%). Mit Abstand am häufigsten (64,5% aller Patienten) wurde die Hypertonie als Begleiterkrankung genannt. Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Art der bestehenden Komorbiditäten.



**Abbildung 10:** Häufigkeit relevanter Komorbiditäten pro Patient ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ).



**Abbildung 11:** Relevante Komorbiditäten ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ) sortiert nach Häufigkeit. Patienten können mehrere Komorbiditäten gleichzeitig aufweisen (siehe Abbildung 10).

## 3.2 Radioiodtherapie

### 3.2.1 Angewendete Dosiskonzepte

Das Standarddosiskonzept (siehe Abschnitt 2.3.3) wurde am häufigsten, nämlich bei 81 von 110 Patienten (73,6%) angewendet. Für eine erniedrigte Dosis entschied man sich bei 5 Patienten, für eine erhöhte bei 24 Patienten. Tabelle 7 gibt die vollständige Übersicht über die angewendeten Dosen und Abweichungen vom Standardkonzept. In der Gruppe ES wurden 2 Patienten (25,0%) abweichend vom Standardkonzept mit erhöhter Dosis therapiert. Bei einem der 2 Patienten betrug die Zieldosis 200 Gy und beim anderen 300 Gy. Bei letzterem Patienten stand die Beseitigung einer begleitenden funktionellen Autonomie im Vordergrund und die Therapie zielte nicht auf das Gesamtvolumen.

Aufgrund der unterschiedlichen Dosiskonzepte müssen in diesem Abschnitt die beiden Untergruppen HFA–UFA und HFA–MFA getrennt betrachtet werden. In der Untergruppe HFA–UFA kam bei 12 von 15 Patienten (80,0%) das Standarddosiskonzept, hier ausschließlich mit 400 Gy, zur Anwendung. Die anderen 3 Patienten (20,0%) wurden abweichend vom Standard mit einer niedrigeren Dosis von 200 Gy bis 250 Gy therapiert. Die Zielvolumina dieser Patienten waren mit 22 ml bis 40 ml vergleichsweise groß.

**Tabelle 7:** Dosiskonzepte in den Gruppen ES, HFA und HMB. In der Gruppe HFA wurden die Untergruppen HFA–UFA (n = 15) und HFA–MFA (n = 55) getrennt betrachtet.

Gruppe	n	Zieldosis [Gy]	Dosiskonzept	Zielvolumen [ml] (Median)	
ES	6	100 - 150	Standard	48,0	
	2	200 - 300	Erhöht	25,3	
HFA	UFA	12	300 - 400	Standard	9,1
		3	200 - 250	Erniedrigt	26,0
	MFA	33	100 - 150	Standard	48,0
		1	80	Erniedrigt	120,0
		21	200 - 400	Erhöht	9,0
HMB	30	200 - 300	Standard	16,0	
	1	150	Erniedrigt	115,0	
	1	350	Erhöht	4,0	

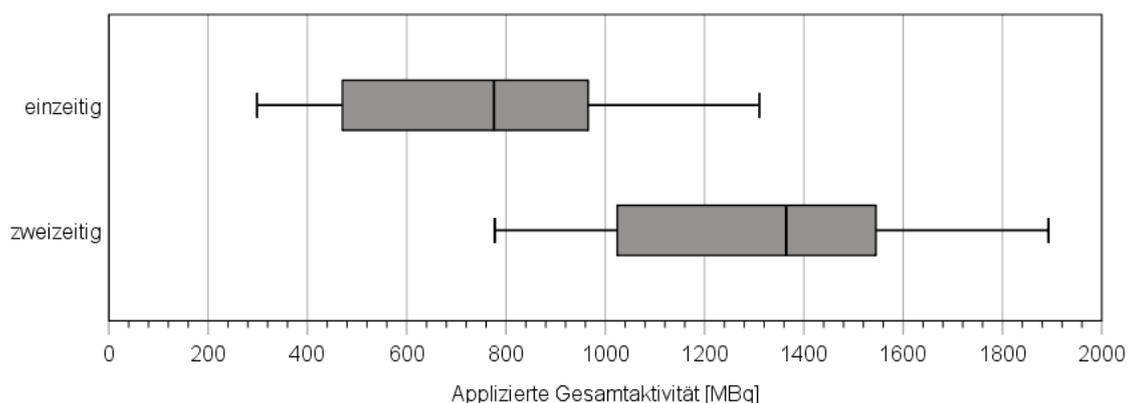
In der Untergruppe HFA–MFA entschied man sich bei 33 von 55 Patienten (60,0%) für das Standarddosiskonzept mit 150 Gy. Bis auf einen Fall wurde die Standarddosis für das Gesamtvolumen geplant. Bei 22 Patienten (40,0%) wurde vom Standarddosiskonzept abgewichen. Ein Patient erhielt eine niedrigere Dosis von 80 Gy wegen seines großen Zielvolumens von 120 ml. Die anderen 21 Patienten wurden mit einer erhöhten Dosis von mindestens 200 Gy, meist 400 Gy therapiert. Dabei wurde bei 18 dieser 21 Patienten die Dosis nicht für das Gesamtvolumen, sondern für das oft kleine autonome Teilvolumen geplant.

In der Gruppe HMB wurden 30 von 32 Patienten (93,7%) nach dem Standarddosiskonzept therapiert mit 250 Gy. Einer der beiden abweichend behandelten Patienten erhielt eine niedrigere Dosis von 150 Gy wegen seines großen Zielvolumens von 115 ml. Der andere Patient wurde mit einer erhöhten Dosis von 350 Gy therapiert. Hier war das Zielvolumen mit 4 ml sehr klein.

### **3.2.2 Applizierte Aktivität**

Bei 96 Patienten (87,3%) wurde eine einzeitige Radioiodtherapie und bei 14 Patienten (12,7%) eine zweizeitige Radioiodtherapie durchgeführt. Bei 12 der 14 Patienten war die Gabe der 2. Fraktion geplant, bei 2 Patienten handelte es sich um eine Nachtherapie. Bei 2 der 12 Patienten mit geplanter zweizeitiger Therapie wurde die Aktivität der 2. Fraktion nach Gabe der 1. Fraktion angepasst. Der Grund war, dass der Therapie-Uptake im Verhältnis zum Test-Uptake unerwartet hoch lag (um 38,6% bzw. 35,2% höherer Therapie-Uptake). Bei 2 weiteren Patienten wurde aus demselben Grund auf die Gabe der 2. Fraktion vollständig verzichtet (um 61,1% bzw. 19,9% höherer Therapie-Uptake). Die beiden Nachtherapien erfolgten jeweils aufgrund eines zu geringen Therapie-Uptakes im Verhältnis zum Radioiodtest (um 38,6% bzw. 62,0% niedriger). Der zeitliche Abstand zwischen der Gabe der 1. und 2. Fraktion betrug normalerweise 1 Tag, im Falle einer nicht geplanten Nachtherapie 2 Tage.

Der Median der applizierten Gesamtaktivität lag bei 802,5 MBq. Die kleinste applizierte Gesamtaktivität lag bei 299,0 MBq und die größte bei 1893,0 MBq. Abbildung 12 veranschaulicht, dass die Patienten mit zweizeitiger



**Abbildung 12:** Applizierte Gesamtaktivität getrennt nach einzeitiger (n = 96) und zweizeitiger RIT (n = 14).

Radioiodtherapie eine deutlich größere Gesamtaktivität erhielten als Patienten mit einer einzeitigen Radioiodtherapie.

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die verabreichte Gesamtaktivität in den 3 Gruppen ES, HFA und HMB. Es fällt auf, dass in der Gruppe HFA im Vergleich zur Gruppe HMB im Median fast die doppelte Aktivität appliziert wurde. Hauptgründe dafür sind die deutlich niedrigeren Uptake-Werte sowie das im Median größere Zielvolumen im Vergleich zur Gruppe HMB. In der Gruppe ES wurde im Median die höchste Gesamtaktivität verabreicht. Ausschlaggebend für die hohen Aktivitäten in dieser Gruppe ist das im Median größere Zielvolumen.

**Tabelle 8:** Applizierte Gesamtaktivität getrennt nach den Gruppen ES, HFA und HMB.

Gruppe	n	Median [MBq]	Min [MBq]	Max [MBq]
ES	8	1187,0	400,0	1893,0
HFA	70	890,0	316,0	1596,0
HMB	32	470,5	299,0	1307,0

### 3.2.3 Medikamentöse Vorbereitung

21 Patienten nahmen in Vorbereitung auf die Radioiodtherapie zur TSH-Suppression L-Thyroxin ein. In der Gruppe ES betraf das 4 der 8 Patienten (50,0%) und in der Gruppe HFA 17 der 70 Patienten (24,3%).

48 Patienten nahmen vor der Radioiodtherapie Thyreostatika ein. Dies betraf 23 der 70 Patienten (32,9%) in der Gruppe HFA und 25 der 32 Patienten (78,1%) in der Gruppe HMB. 43 Patienten bekamen Carbimazol, 3 Patienten Propylthiouracil und 2 Patienten Thiamazol. 35 aller 48 thyreostatisch behandelten Patienten (72,9%) setzten die Medikation spätestens 2 Tage vor Therapiebeginn ab. Neun Patienten (18,8%) setzten die Thyreostatika erst 1 Tag vor bzw. am Tag der Radioiod-Applikation ab. Vier Patienten (8,3%) nahmen das Thyreostatikum, wenn auch teilweise reduziert, während der Therapie ein.

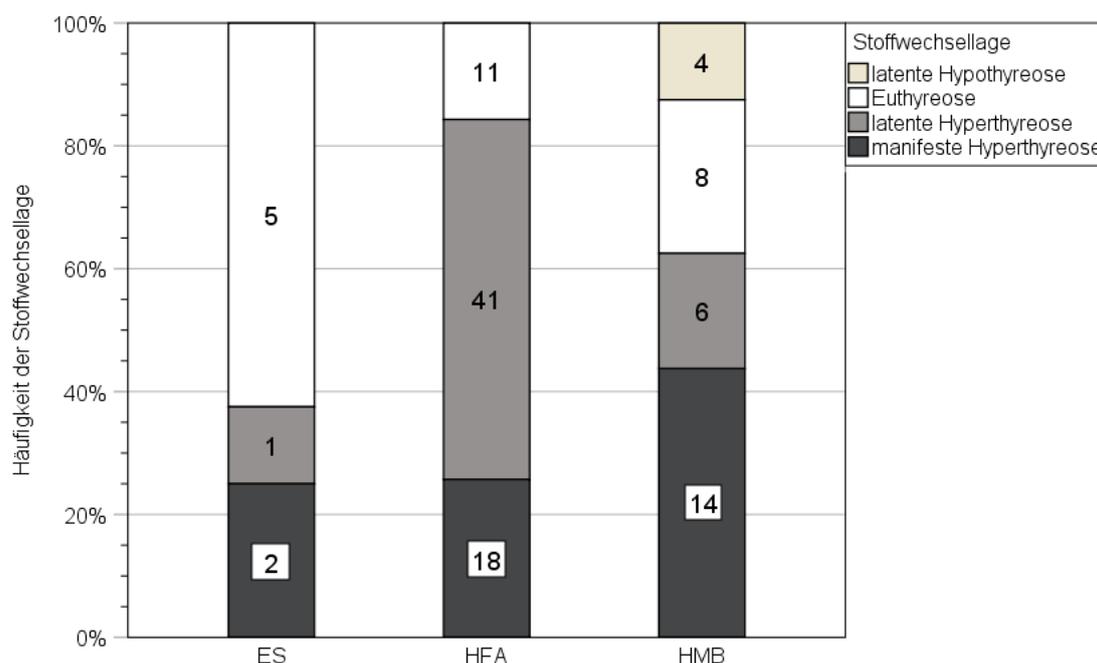
Bei 2 der Patienten, die Propylthiouracil einnahmen, war eine Carbimazol-Unverträglichkeit (Panzytopenie, Leukopenie) dokumentiert. Bei 2 weiteren Patienten mit Carbimazol-Unverträglichkeit (Leukopenie, Hautausschlag) wurde auf eine thyreostatische Behandlung verzichtet.

In der Gruppe HMB nahmen 24 der 32 Patienten (75,0%) eine Kortikoid-Prophylaxe zum Schutz vor Erstmanifestation bzw. Progredienz einer EOP ein (20 Patienten mit 30 mg/d und 4 Patienten mit 60 mg/d Anfangsdosis Prednisolon, siehe Abschnitt 3.3.5).

Zur Vorbeugung einer Strahlenthyreoiditis erhielten 7 von 110 Patienten (6,4%) eine 3-tägige Kortikoid-Prophylaxe. Bei allen lag eine große Struma mit Trachealstenose vor, teilweise auch mit Dyspnoe. Alle Patienten erhielten eine hohe Therapieaktivität (1265–1893 MBq). Drei gehörten zur Gruppe ES mit dem Therapieziel Strumaverkleinerung, die anderen 4 gehörten zur Gruppe HFA. Die Kortikoidgabe erfolgte, um ein Anschwellen der Schilddrüse mit Zunahme der Trachealstenose zu vermeiden.

#### **3.2.4 Stoffwechsellage**

82 aller 110 Patienten (74,5%) wurden in hyperthyreoter Stoffwechsellage behandelt, davon 48 Patienten (43,6%) mit latenter und 34 Patienten (30,9%) mit manifester Hyperthyreose. Weiterhin wurden 24 Patienten (21,8%) in euthyreoter und 4 Patienten (3,6%) in latent hypothyreoter Stoffwechsellage therapiert. Abbildung 13 zeigt die Stoffwechsellage bei der Radioiodtherapie getrennt nach den Gruppen ES, HFA und HMB.



**Abbildung 13:** Stoffwechsellaage zum Zeitpunkt der RIT in den Gruppen ES, HFA und HMB. Für eine bessere Vergleichbarkeit ist die Häufigkeit prozentual dargestellt. Die Zahlen in den Säulen kennzeichnen die absoluten Fallzahlen.

Fünf Patienten (62,5%) der Gruppe ES wurden in Euthyreose, die anderen 3 unter einer medikamentösen TSH-Suppression behandelt, da bei ihnen die Beseitigung der Autonomie im Vordergrund stand.

In der Gruppe HFA bestand bei 41 Patienten (58,6%) eine latent hyperthyreote Stoffwechsellaage, bei 18 (25,7%) eine manifeste Hyperthyreose. Sechzehn dieser 18 Patienten hatten zuvor keine Thyreostase erhalten oder sie längere Zeit ( $\geq 14$  d) vor der Therapie abgesetzt. Bei 2 Patienten erfolgte das Absetzen kurzfristig, da sie unter Thyreostatika noch hyperthyreot waren.

Elf Patienten (15,7%) wurden in Euthyreose behandelt, wobei 9 von ihnen nur grenzwertig euthyreot waren. Bei allen 11 Patienten waren in der Vergangenheit hyperthyreote Phasen (latent  $n = 9$ , manifest  $n = 2$ ) aufgetreten. Die Gründe für die Euthyreose zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie sind sehr unterschiedlich: Bei 4 Patienten wurde bewusst auf eine TSH-Suppression verzichtet, da Therapieziel neben der Beseitigung der Autonomie auch eine Verkleinerung der

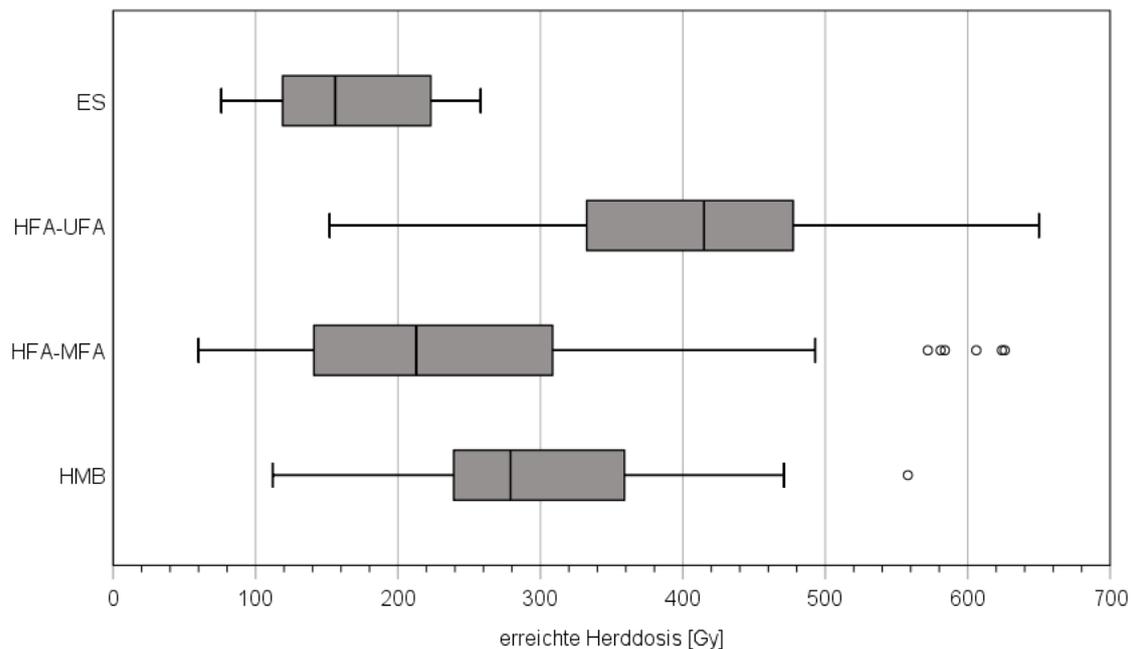
Schilddrüse war. Bei 3 Patienten war eine medikamentöse TSH-Suppression nicht vertretbar aufgrund eines hohen kardialen Risikos. Einer dieser Patienten war bei Neuvorstellung latent hyperthyreot und zeigte bei Therapie einen TSH-Wert von 0,40 mU/l. Auch die beiden anderen Patienten waren grenzwertig euthyreot mit TSH-Werten von 0,46 mU/l bzw. 0,56 mU/l. Auch 3 weitere der 11 Patienten waren nur grenzwertig euthyreot mit TSH-Werten zwischen 0,49 mU/l und 0,67 mU/l. Einer erhielt vorbereitend L-Thyroxin zur TSH-Suppression, bei einem weiteren wurde die Dosis der postoperativen Substitutionstherapie erhöht, beim dritten wurde nur das Thyreostatikum abgesetzt. Dieser zeigte szintigraphisch eine Speicherung ausschließlich in seinem autonomen Adenom, nicht im umgebenden Parenchym. Der letzte der 11 Patienten setzte das Thyreostatikum erst am Tag vor der Radioiodtherapie ab und erreichte vermutlich deswegen nicht die angestrebte latent hyperthyreote Stoffwechsellage.

In der Gruppe HMB zeigten 4 Patienten nach Absetzen der Medikation (2 Patienten L-Thyroxin, 2 Patienten Carbimazol) zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie eine latente Hypothyreose. 14 Patienten wurden bei manifester Hyperthyreose therapiert. Vier dieser Patienten nahmen zuvor keine Thyreostatika ein, die anderen entwickelten die manifeste Hyperthyreose nach Absetzen des Thyreostatikums in Vorbereitung auf die Radioiodtherapie.

### 3.2.5 Erreichte Herddosen

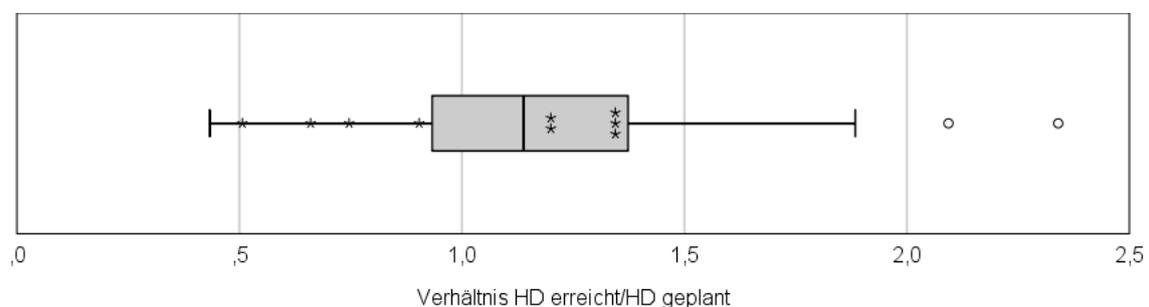
Im Gesamtkollektiv betrug die erreichte Herddosis im Median 247,9 Gy. Die kleinste erreichte Herddosis lag bei 60,0 Gy und die größte bei 650,0 Gy. Abbildung 14 zeigt die erreichten Herddosen getrennt nach Gruppen ES, HFA-UFA, HFA-MFA und HMB. In der Gruppe ES wurde im Median eine Dosis von 156,0 Gy erreicht, in der Gruppe HFA-UFA 415,0 Gy, in der Gruppe HFA-MFA 213,0 Gy und in der Gruppe HMB 279,0 Gy.

Abbildung 14 lässt in Verbindung mit Tabelle 7 bereits erkennen, dass die geplanten Herddosen tendenziell eher überschritten als unterschritten wurden. Für das Gesamtkollektiv lassen sich die Abweichungen am besten im Verhältnis aus erreichter Herddosis zu geplanter Herddosis vergleichen, wobei ein Wert  $> 1$  ein Überschreiten der geplanten Herddosis bedeutet (Abbildung 15).



**Abbildung 14:** Erreichte Herddosen in den Gruppen ES (n = 8), HFA-UFA (n = 15), HFA-MFA (n = 55) und HMB (n = 32).

Im Gesamtkollektiv lag das Dosisverhältnis im Median bei 1,14, minimal bei 0,43 und maximal bei 2,34. Die Hälfte der Patienten lag im IQR zwischen 0,93 und 1,37. Bei 66,4% der Patienten lag die erreichte Herddosis über der geplanten. Die Therapieversager finden sich sowohl unter den Patienten mit einer niedrigeren Herddosis als geplant (n = 4) als auch unter den Patienten mit einer höheren Herddosis als geplant (n = 5).



**Abbildung 15:** Vergleich von erreichter mit geplanter Herddosis ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ). Ein Dosisverhältnis  $> 1$  bedeutet ein Überschreiten der geplanten Herddosis. Die Werte bei den 9 Patienten mit Therapiemisserfolg sind mit \* markiert.

In der Gruppe HFA erreichten einzelne Patienten Herddosen um 600 Gy bei einer geplanten Herddosis von 400 Gy. In der Gruppe HMB fällt besonders ein Patient mit einer hohen Herddosis von 558 Gy auf. Dieser Patient zeigte in der Therapie eine effektive Halbwertszeit von 7,3 d abweichend vom eingesetzten Standardwert von 4,0 d.

In Einzelfällen traten auch erhebliche Unterschreitungen auf. Acht Patienten erreichten weniger als 2/3 der geplanten Herddosis, zwei sogar weniger als die Hälfte der geplanten Herddosis. Bei allen 8 Patienten wurde der maximale Uptake unterschritten, bei 4 Patienten lagen die beobachteten effektiven Halbwertszeiten teilweise deutlich unter den eingesetzten Standardwerten. Bei 2 der Patienten war die Therapie nicht erfolgreich.

### **3.2.6 Stationärer Aufenthalt**

Im Gesamtkollektiv betrug der kürzeste stationäre Aufenthalt zur Durchführung der Radioiodbehandlung 2 Tage und der längste 9 Tage. Der Median lag in der Gruppe ES bei 3 Tagen und in der Gruppe HFA und HMB bei 2 Tagen. Bei allen Patienten wurde die Radioiodtherapie am Aufnahmetag durchgeführt. 61 Patienten (55,5%) konnten an ihrem 2. posttherapeutischen Tag aus der Isotopenstation entlassen werden. Bei den einzeitig therapierten Patienten lag der Median des stationären Aufenthalts bei 2 Tagen, im Falle einer zweizeitigen Radioiodtherapie bei 5 Tagen. Die Patienten mit einer stationären Verweildauer von 9 Tagen bekamen im Median mit 1310 MBq die höchste applizierte Gesamtaktivität und hatten im Median mit 115,0 ml das größte Zielvolumen. Hingegen erhielten die Patienten mit einer Verweildauer von 2 Tagen im Median mit 545 MBq die niedrigste Gesamtaktivität und hatten im Median mit 10,0 ml auch das kleinste Zielvolumen.

### **3.2.7 Nachbeobachtungszeit**

Bei allen 110 Patienten wurde die geplante 1. Nachkontrolle durchgeführt. Das Regelintervall von 3 Monaten wurde dabei meist eingehalten, das Minimum lag bei 2,5 Monaten, das Maximum bei knapp 5 Monaten. 68 Patienten (61,8%) er-

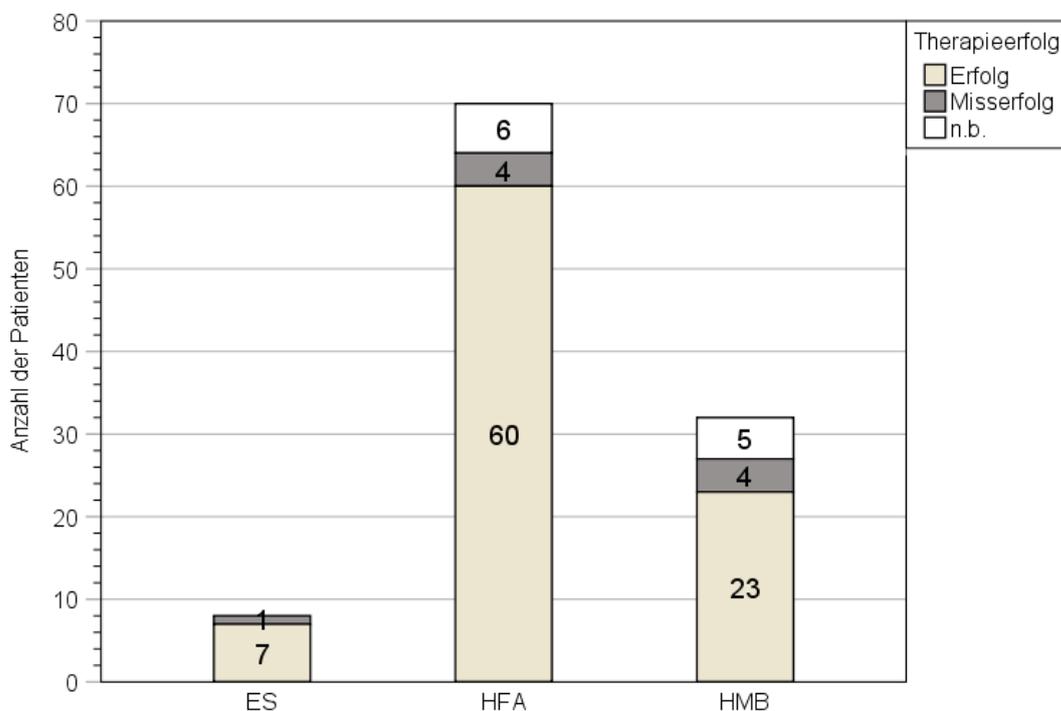
schiene auch zur 2. Nachkontrolle. Diese erfolgte bei 66 Patienten nach 6 bis 17 Monaten, bei 2 Patienten erst nach 2 Jahren bzw. 5 Jahren.

Darüber hinaus wurden bei 14 Patienten (12,7%) in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen weitere Nachuntersuchungen durchgeführt. Somit lag die Länge der Nachbeobachtungszeit aller Patienten zwischen 92 Tagen und 3459 Tagen (9,5 Jahren), im Median bei 367 Tagen.

### 3.3 Behandlungsergebnisse

#### 3.3.1 Therapieerfolg bei euthyreoter Struma und Hyperthyreose

Die Erfolgsbeurteilung erfolgte abhängig von der Indikation streng nach den in Abschnitt 2.3.4 beschriebenen primären Erfolgskriterien. Bei einer euthyreoten Struma wurde entsprechend Abschnitt 2.3.4.1 vorgegangen, bei Hyperthyreose entsprechend Abschnitt 2.3.4.2. Patienten, deren Therapieerfolg in der 1. Nachkontrolle noch nicht abschließend beurteilbar war, wurden in der



**Abbildung 16:** Erfolgsbeurteilung der RIT ( $n_{\text{gesamt}} = 110$ ) getrennt nach den Gruppen ES ( $n = 8$ ), HFA ( $n = 70$ ) und HMB ( $n = 32$ ). Dargestellt sind die Erfolge ( $n = 90$ ), Misserfolge ( $n = 9$ ) und nicht beurteilbare Fälle (n.b.,  $n = 11$ ).

2. Nachkontrolle oder in Einzelfällen in späteren Nachkontrollen erneut bewertet. Auf diese Weise konnten 99 Patienten definitiv beurteilt werden, darunter waren 90 Therapieerfolge. Abbildung 16 zeigt, wie viele Erfolge und Misserfolge in den drei Gruppen ES, HFA und HMB auftraten und wie viele Patienten nicht beurteilbar waren.

11 Patienten waren nicht beurteilbar, da sie nach der 1. Nachkontrolle nicht mehr zu weiteren Nachkontrollen erschienen (9 Patienten) oder auch in der 2. Nachkontrolle noch nicht abschließend beurteilbar waren (2 Patienten aus der Gruppe HMB).

Eine Übersicht über die Erfolgsrate der Radioiodtherapie im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ES, HFA und HMB gibt Tabelle 9. Zur Bestimmung der Erfolgsrate wurden die ungesicherten Fälle ausgeschlossen.

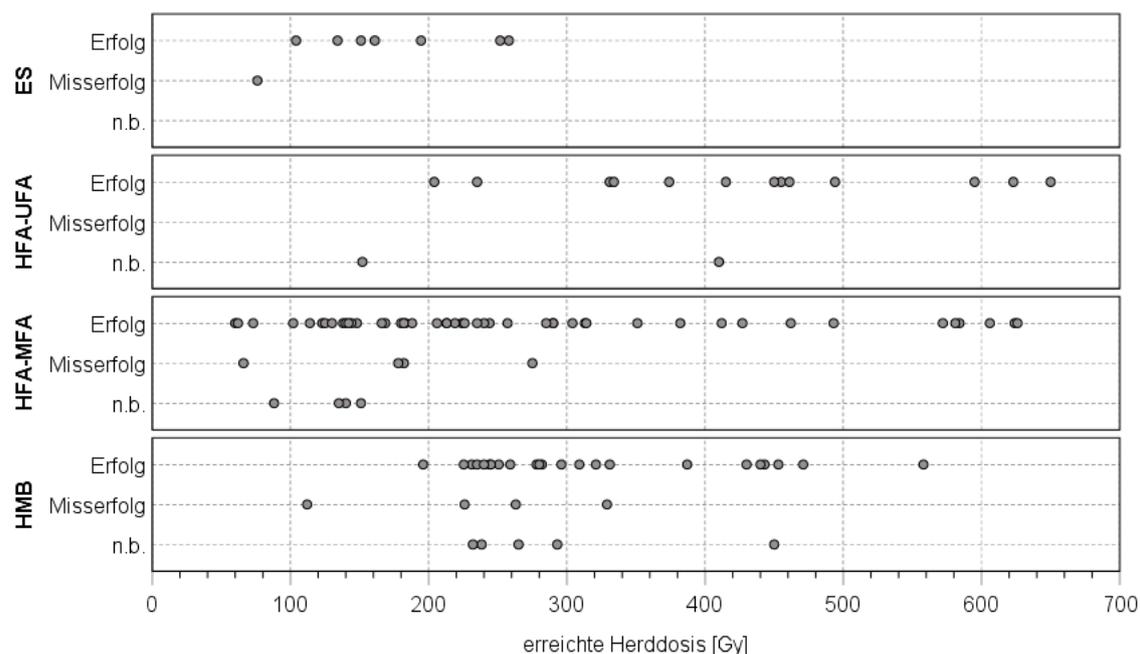
**Tabelle 9:** Erfolgsrate der RIT in den verschiedenen Indikationsgruppen (nur definitiv beurteilbare Fälle).

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl beurteilbarer Patienten</b>	<b>Erfolgsrate [%]</b>
<b>ES</b>	8	<b>87,5</b>
<b>HFA</b>	64	<b>93,8</b>
<b>HMB</b>	27	<b>85,2</b>
<b>Gesamt</b>	99	<b>90,9</b>

### 3.3.1.1 Einflussfaktoren

#### *Herddosis*

Um den Therapieerfolg in Bezug auf die erreichte Herddosis zu untersuchen, wurde in Abbildung 17 für jeden Patienten sein Therapieerfolg, gruppiert in Erfolg, Misserfolg und nicht beurteilbar, gegen seine in der ersten Radioiodtherapie erreichte Herddosis aufgetragen. Dabei wurden die Gruppen ES, HFA–UFA, HFA–MFA und HMB getrennt betrachtet, um die unterschiedlichen Dosis-konzepte miteinzubeziehen. Dies ermöglicht einen visuellen Vergleich der Verteilungen der erreichten Herddosen in den unterschiedlichen Patientengruppen.



**Abbildung 17:** Therapieerfolg in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis. Dargestellt sind die Erfolge, Misserfolge und nicht beurteilbaren (n.b.) Fälle getrennt nach den Gruppen ES (n = 8), HFA–UFA (n = 15), HFA–MFA (n = 55) und HMB (n = 32).

Das Diagramm zeigt, dass bei höheren Herddosen tendenziell weniger Misserfolge auftreten. In der Gruppe HFA–MFA fanden sich bei nicht erfolgreich therapierten Patienten (n = 4) Herddosen im Bereich von 66,0 Gy bis 275,0 Gy und in der Gruppe HMB (n = 4) im Bereich von 112,0 Gy bis 329,0 Gy. Sie lagen damit in der unteren Hälfte des jeweiligen Herddosisbereichs. Die Gruppe HFA–UFA wies überhaupt keine Misserfolge auf. In der Gruppe ES trat der einzige Therapieversager bei 76,0 Gy auf. Die gleiche Tendenz findet sich auch bei den Medianen der erreichten Herddosen. Mit 182,0 Gy lag die niedrigste mediane Herddosis bei den 9 Therapieversagern. Im Vergleich dazu wurde bei den 90 erfolgreich therapierten Patienten eine mediane Herddosis von 257,5 Gy erreicht. Die 11 Patienten, die nicht beurteilbar waren, erreichten einen Median von 232,0 Gy.

Im Folgenden soll genauer untersucht werden, inwieweit eine Unterschreitung der Herddosis den Therapieerfolg gefährdet. Dazu wurden die Patienten nach dem Merkmal, ob die Herddosis unterschritten wurde oder nicht, in 2 Gruppen

eingeteilt. Als Unterschreitungsschwelle galten die unteren Grenzen der Standarddosiskonzepte, die in der Leitlinie für die unterschiedlichen Krankheitsbilder festgelegt sind (Abschnitt 1.3.3.1). Damit konnte eine Vierfeldertafel mit den Merkmalen „Herddosis unterschritten“ und „Therapieausgang“ aufgestellt werden (Tabelle 10). Dabei wurden die nicht beurteilbaren Fälle nicht miteinbezogen. Neun von insgesamt 99 beurteilten Patienten (9,1%) hatten die Herddosis nach diesem Kriterium unterschritten.

Zwischen den beiden Merkmalen „Herddosis unterschritten“ und „Therapieausgang“ bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p$ -Wert = 0,034 im exakten Test nach Fisher). Das relative Risiko für einen Misserfolg in der Gruppe der Patienten, die die Herddosis unterschritten hatten, betrug 5,00 (95%-Konfidenzintervall 1,50 bis 16,68). Patienten, die nicht wenigstens die untere Grenze des von der Leitlinie empfohlenen Dosisbereichs erreicht hatten, hatten also ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Misserfolg.

**Tabelle 10:** Therapieergebnis und erreichte Herddosis.

		Therapieausgang		Gesamt
		Misserfolg	Erfolg	
Herddosis unterschritten	ja	3	6	9
	nein	6	84	90
Gesamt		9	90	99

### *Volumen*

Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit das prätherapeutische Restschilddrüsenvolumen den Therapieerfolg beeinflusste. Dazu wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt: Der Gruppe „große Restschilddrüse“ wurden die Patienten mit einer stark vergrößerten Restschilddrüse zugeordnet, der Gruppe „kleine Restschilddrüse“ die übrigen Patienten. Zur Abgrenzung diente das obere Quartil des Restschilddrüsenvolumens vor der Radioiodtherapie im Gesamtkollektiv (43,3 ml, Abschnitt 3.4.1.1). Damit ergab sich die Vierfeldertafel Tabelle 11. Nicht beurteilbare Fälle wurden nicht miteinbezogen. Zwischen den beiden Merkmalen „Restschilddrüsenvolumen“ und „Therapieausgang“ bestand

**Tabelle 11:** Therapieergebnis und Größe der Restschilddrüse.

		Therapieausgang		Gesamt
		Misserfolg	Erfolg	
Restschilddrüsenvolumen	groß	5	19	24
	klein	4	71	75
Gesamt		9	90	99

ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p$ -Wert = 0,036 im exakten Test nach Fisher). Das relative Risiko für einen Misserfolg für Patienten in der Gruppe „Restschilddrüsenvolumen groß“ betrug 3,91 (95%-Konfidenzintervall 1,14 bis 13,39). Patienten mit einer größeren Restschilddrüse hatten also ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Misserfolg. Eine entsprechende Analyse für die Teilgruppen ES, HFA und HMB ließ sich aufgrund der geringen Gesamtanzahl an Misserfolgen nicht sinnvoll durchführen.

Auf einen möglichen Zusammenhang mit den angewendeten Dosiskonzepten deutet Tabelle 7: Bei kleineren Zielvolumina wurde häufiger ein erhöhtes Dosiskonzept angewendet, bei größeren Zielvolumina häufiger ein erniedrigtes. Bei den 99 Patienten der Tabelle 11 entfallen 3 von insgesamt 4 Anwendungen eines erniedrigten Dosiskonzepts auf die Gruppe „Restschilddrüsenvolumen groß“, 23 von insgesamt 24 Anwendungen eines erhöhten Dosiskonzepts auf die Gruppe „Restschilddrüsenvolumen klein“.

#### *Fraktionierte Radioiodtherapie*

Auch der mögliche Einfluss einer fraktionierten Gabe des Radioiods auf den Therapieerfolg soll betrachtet werden. Tabelle 12 zeigt die Zahl der Therapieerfolge und -misserfolge bei zweizeitiger und einzeitiger Radioiodtherapie. Nicht

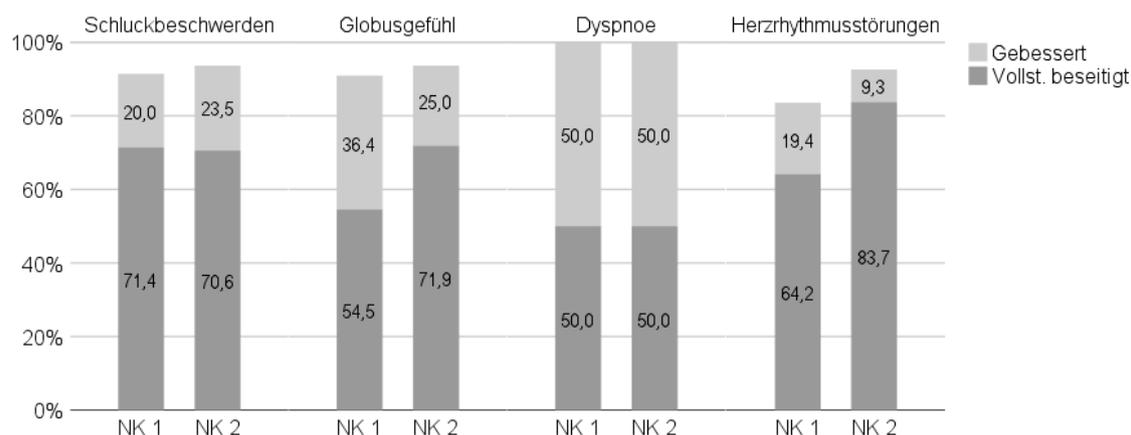
**Tabelle 12:** Therapieergebnis und Fraktionierung der RIT.

		Therapieausgang		Gesamt
		Misserfolg	Erfolg	
RIT	zweizeitig	4	9	13
	einzeitig	5	81	86
Gesamt		9	90	99

beurteilbare Fälle wurden nicht miteinbezogen. Vier von 13 Patienten (30,8%) mit zweizeitiger Therapie waren Therapiemisserfolge, während in der Gruppe der Patienten mit einzeitiger Therapie nur 5 von 86 (5,8%) erfolglos therapiert wurden. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p$ -Wert = 0,016 im exakten Test nach Fisher). Das relative Risiko für einen Misserfolg bei zweizeitiger Therapie bezogen auf die Gruppe mit einzeitiger Therapie betrug 5,29 (95%-Konfidenzintervall 1,63 bis 17,20). Patienten mit einer zweizeitigen Therapie hatten also ein signifikant höheres Risiko für einen Therapiemisserfolg.

### 3.3.2 Klinische Symptomatik

Im Gesamtkollektiv klagten 35 Patienten (31,8%) über Schluckbeschwerden, 55 (50,0%) über Globusgefühl und 4 (3,6%) über eine strumabedingte Dyspnoe. Die nach Radioiodtherapie erzielten Besserungsraten der Beschwerden zeigt Abbildung 18. Vergleichend sind auch die Besserungsraten der Herzrhythmusstörungen, die unter den Patienten mit Hyperthyreose auftraten, dargestellt (Abschnitt 3.4.4). Bereits in der 1. Nachkontrolle war die Besserungsrate mit > 80% bei allen Beschwerden sehr hoch. In der 2. Nachkontrolle lag sie bei > 90%. Dabei überwog eine vollständige Beseitigung der Beschwerden. Im Fall



**Abbildung 18:** Besserung klinischer Beschwerden zum Zeitpunkt der 1. (NK 1) und 2. Nachkontrolle (NK 2). Die Prozentangaben geben jeweils den Teil der Patienten an, bei denen die aufgeführten Beschwerden durch die RIT gebessert bzw. vollständig beseitigt werden konnten.

der Dyspnoe ist die geringe Anzahl an Patienten zu berücksichtigen (n = 4 bei NK 1 bzw. n = 2 bei NK 2).

Über mindestens eines der erfassten Symptome (Schluckbeschwerden, Globusgefühl und Dyspnoe) klagten 62 Patienten (56,4%). 28 Patienten (25,5%) zeigten 2 der Symptome und 4 Patienten (3,6%) zeigten alle 3 Symptome. Die Verteilung der aufgetretenen Symptome getrennt nach den Gruppen ES, HFA und HMB zeigt Abbildung 19. Es fällt auf, dass in der Gruppe ES häufiger und auch gleichzeitig mehrere Symptome auftraten. In der Gruppe HMB war der Anteil an Patienten mit mehreren Symptomen am geringsten. Hier überwog der Anteil der Patienten ohne oder mit nur einem Symptom.



**Abbildung 19:** Prozentualer Anteil der Patienten ohne bzw. mit jeweils einem, zwei oder drei Symptomen vor RIT in den 3 Gruppen ES, HFA und HMB. Die Länge der Balken ist auf jeweils 100% normiert.

### 3.3.2.1 Einflussfaktoren

#### *Volumen*

Das Volumen der Restschilddrüse lag vor Radioiodtherapie bei den Patienten ohne Symptome im Median bei 18,8 ml (IQR 17,4 ml), bei den Patienten mit 1 Symptom lag der Median bei 22,7 ml (IQR 30,2 ml), mit 2 Symptomen bei 25,8 ml (IQR 40,6 ml) und mit 3 Symptomen bei 120,4 ml (IQR 44,6 ml). Die Unterschiede waren bei geringer Fallzahl nicht signifikant im Median-Test.

Auch bei Betrachtung der einzelnen Symptome zeigten sich im Gesamtkollektiv wie auch in den Gruppen ES, HFA und HMB Unterschiede im Median des Volumens der Restschilddrüse vor Radioiodtherapie (Tabelle 13). In der symptomatischen Gruppe war das mediane Volumen jeweils größer als bei den asymptomatischen Patienten (Unterschied nicht signifikant im Median-Test).

**Tabelle 13:** Median und IQR (in Klammern) des Volumens  $V$  der Restschilddrüse vor RIT bei Patienten mit bzw. ohne strumaabhängigen Symptomen getrennt nach den Gruppen ES ( $n = 8$ ), HFA ( $n = 70$ ), HMB ( $n = 32$ ) und im Gesamtkollektiv ( $n = 110$ ).

	<b>ES</b>		<b>HFA</b>		<b>HMB</b>		<b>Gesamt</b>	
	$V$ [ml]	$n$	$V$ [ml]	$n$	$V$ [ml]	$n$	$V$ [ml]	$n$
<i>Schluckbeschwerden</i>								
Nein	<b>23,2</b> (38,3)	4	<b>21,5</b> (20,9)	46	<b>14,9</b> (18,5)	25	<b>20,2</b> (25,1)	75
Ja	<b>77,6</b> (65,7)	4	<b>44,4</b> (46,7)	24	<b>16,1</b> (17,9)	7	<b>40,8</b> (49,0)	35
<i>Globusgefühl</i>								
Nein	<b>41,3</b> (40,3)	3	<b>21,3</b> (22,2)	34	<b>13,2</b> (16,5)	18	<b>20,2</b> (22,4)	55
Ja	<b>58,7</b> (85,2)	5	<b>38,1</b> (36,1)	36	<b>15,7</b> (21,1)	14	<b>28,8</b> (38,1)	55
<i>Dyspnoe</i>								
Nein	<b>41,3</b> (91,4)	7	<b>22,8</b> (30,0)	68	<b>14,9</b> (15,2)	31	<b>21,1</b> (26,4)	106
Ja	<b>58,7</b> (0)	1	<b>131,1</b> (9,2)	2	<b>114,3</b> (0)	1	<b>120,4</b> (44,6)	4

Um den möglichen Einfluss der durch die Radioiodtherapie erzielten Volumenreduktion auf begleitende Beschwerden zu untersuchen, wurden die Patienten für jedes untersuchte Symptom nach dem Ausmaß der Besserung in 3 Gruppen unterteilt. Unterschieden wurden die Gruppen ohne Besserung, mit Besserung und mit vollständiger Beseitigung des Symptoms. Für die Symptome Schluckbeschwerden und Globusgefühl wurden jeweils Median und IQR der prozentualen Volumenreduktion der Restschilddrüse in diesen Patientengruppen bestimmt. Das Ergebnis ist in Tabelle 14 gezeigt. Die Berechnungen wurden für den Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Gruppen ES, HFA und HMB durchgeführt, für die 2. Nachkontrolle nur im Gesamtkollektiv wegen zu kleiner Fallzahlen in den Teilgruppen. Das Symptom Dyspnoe wurde aufgrund der geringen Fallzahl ( $n = 4$ ) nicht in die Tabelle aufgenommen, sondern individuell betrachtet.

Insgesamt zeigte sich in den Gruppen ES und HFA, weniger in der Gruppe HMB, die Tendenz, dass eine vollständige Beseitigung der Symptomatik mit einer größeren Volumenreduktion einherging. Allerdings ist der Zusammenhang nicht sehr ausgeprägt, ein Teil der Einzelfälle bestätigt diesen nicht. Drei Patienten der Gruppe ES, die median mit 30,8% eine deutliche Volumenreduktion aufwiesen, berichteten übereinstimmend über eine vollständige Beseitigung der

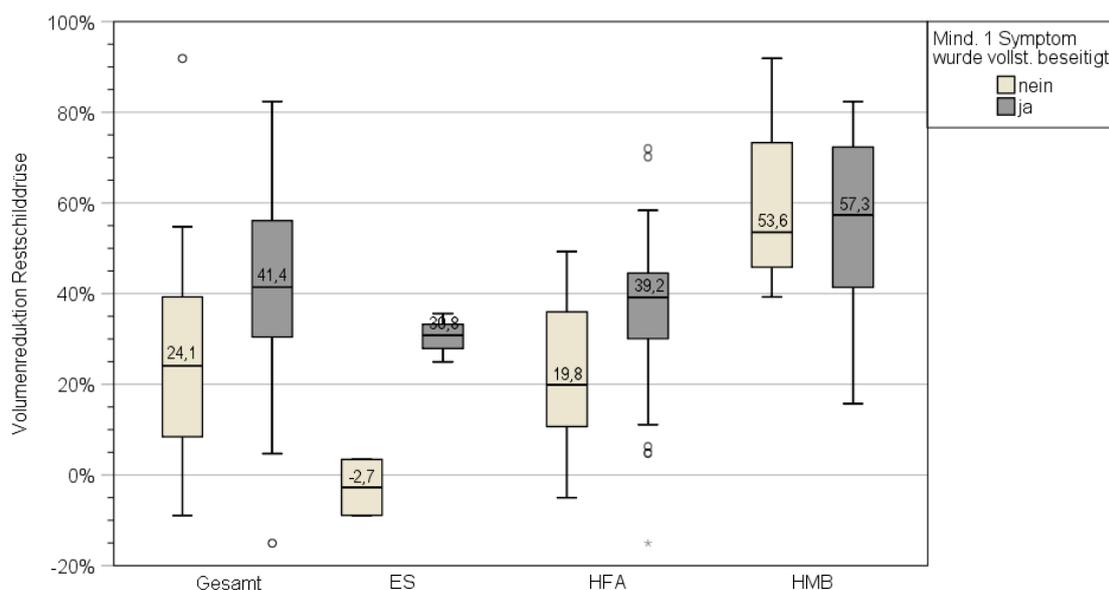
**Tabelle 14:** Median und IQR (in Klammern) der prozentualen Volumenreduktion *R* der Restschilddrüse in der 1. (NK 1) und 2. Nachkontrolle (NK 2) bei Patienten mit bzw. ohne Besserung der Beschwerden. Für NK 1 sind zusätzlich zu den Werten im Gesamtkollektiv auch die Werte in den Gruppen ES, HFA und HMB angegeben.

Besserung	ES		NK 1				NK 2			
	R [%]	n	HFA R [%]	n	HMB R [%]	n	Gesamt R [%]	n	Gesamt R [%]	n
<i>Schluckbeschwerden</i>										
Nein		0	<b>20,6</b> (28,9)	2	<b>52,4</b> (0)	1	<b>35,1</b> (46,2)	3	<b>43,1</b> (0)	1
Ja	<b>-8,9</b> (0)	1	<b>36,1</b> (22,5)	6		0	<b>33,8</b> (30,3)	7	<b>37,3</b> (25,9)	4
Vollst.	<b>30,8</b> (10,7)	3	<b>36,5</b> (22,6)	16	<b>57,3</b> (27,9)	6	<b>39,2</b> (17,3)	25	<b>53,7</b> (18,9)	12
<i>Globusgefühl</i>										
Nein	<b>35,6</b> (0)	1	<b>28,2</b> (13,9)	2	<b>72,1</b> (39,5)	2	<b>35,6</b> (17,3)	5	<b>43,1</b> (0)	1
Ja	<b>-2,7</b> (12,3)	2	<b>18,5</b> (29,1)	15	<b>54,7</b> (30,8)	3	<b>22,8</b> (32,6)	20	<b>49,2</b> (21,8)	8
Vollst.	<b>27,9</b> (5,9)	2	<b>40,7</b> (16,5)	19	<b>55,7</b> (33,0)	9	<b>41,7</b> (25,7)	30	<b>54,5</b> (32,7)	23

Schluckbeschwerden. Bei 2 dieser Patienten wurde außerdem das Globusgefühl vollständig beseitigt, 1 Patient berichtete über Fortbestehen des Globusgefühls. Das Symptom Dyspnoe wurde bei 2 Patienten vollständig beseitigt. Die Volumenreduktion lag in der 1. Nachkontrolle bei 38,7% bzw. 42,2%. Die beiden anderen Patienten berichteten lediglich eine Besserung der Beschwerden und wiesen eine Volumenreduktion < 5% auf. Zur 2. Nachkontrolle erschienen noch ein Patient mit vollständiger Beseitigung der Dyspnoe und einer Volumenreduktion von 54,6% sowie ein Patient mit lediglich gebesserten Beschwerden und einer Volumenreduktion von 28,1%.

Um den Zusammenhang einer Besserung der Symptomatik mit der erzielten Volumenreduktion weiter zu untersuchen, wurden die symptomatischen Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Unterschieden wurde danach, ob zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle wenigstens eines der Symptome vollständig beseitigt wurde oder nicht. Die in beiden Patientengruppen erzielte prozentuale Volumenreduktion ist in Abbildung 20 sowohl getrennt für die Gruppen ES, HFA und HMB als auch übergreifend für alle Patienten mit Symptomen dargestellt.

Bei symptomatischen Patienten lag die prozentuale Volumenreduktion der Restschilddrüse im Median bei 41,4%, wenn mindestens ein Symptom



**Abbildung 20:** Vergleich der prozentualen Volumenreduktion der Restschilddrüse zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle bei Patienten ohne Besserung bzw. mit Beseitigung von mindestens einem Symptom. Die Auswertung erfolgte sowohl getrennt nach den Gruppen ES (n = 5), HFA (n = 41) und HMB (n = 16) als auch übergreifend für alle Patienten mit Symptomen (n = 62).

vollständig beseitigt wurde, sonst bei 24,1%. Dieser Unterschied war signifikant ( $p$ -Wert = 0,018 im  $U$ -Test nach Mann-Whitney) wie auch der Unterschied in der Gruppe HFA ( $p$ -Wert = 0,032 im  $U$ -Test nach Mann-Whitney). Für die deutliche Differenz in der Gruppe ES ließ sich statistische Signifikanz bei n = 5 nicht mehr nachweisen. Keine Unterschiede zeigten sich wiederum in der Gruppe HMB.

### 3.3.3 Therapieversager

In der Gruppe ES gab es einen Therapieversager. Dieser Patient hatte eine relevante Trachealstenose und in Folge eine Dyspnoe, die nicht beseitigt wurde. Auch eine Volumenreduktion der großen Struma (65,0 ml) war nicht nachweisbar. Die geplante Herddosis wurde aufgrund veränderter Iodkinetik deutlich unterschritten. Vor allem die Halbwertszeit war mit 3,4 d auffallend kürzer und der Uptake kleiner als erwartet. Die Radioiodtherapie wurde zweizeitig durchgeführt. Erzielt wurde jedoch die Beseitigung der Autonomie. Der Patient erschien nicht mehr zu den weiteren empfohlenen Kontrollen.

In der Gruppe HFA gab es 4 Therapieversager. Einer dieser Patienten wurde aufgrund seiner großen Restschilddrüse (100,0 ml) mit einer niedrigeren Dosis (100 Gy, untere Grenze des empfohlenen Dosisbereichs) therapiert. Aufgrund kürzerer Halbwertszeit und kleinerem Uptake als erwartet wurde diese weiter unterschritten. Die Radioiodtherapie wurde zweizeitig durchgeführt. Zwei weitere Therapieversager erreichten zwar eine deutliche Volumenreduktion der Restschilddrüse, aber die Hyperthyreose wurde nicht beseitigt. Der Grund war ein neu entwickelter Morbus Basedow (Abschnitte 3.3.3 und 3.3.5). Bei beiden Patienten lagen die TRAK-Werte vor Therapie im Normbereich. TPO-Antikörper waren bei einem der beiden Patienten erhöht (206 U/ml), dieser zeigte in der 1. Nachkontrolle einen deutlich erhöhten TRAK-Wert (6,3 U/l) und weiter ansteigende TPO-Antikörper (344 U/ml). Der Patient wurde in manifest hyperthyreoter Stoffwechsellage therapiert und das Thyreostatikum (Propylthiouracil) wurde erst am Tag der Therapie abgesetzt. Beim anderen Patienten lagen die TPO-Antikörper vor Therapie und in der 1. Nachkontrolle im oberen Normbereich, der TRAK-Wert war jedoch in der 1. Nachkontrolle bereits leicht erhöht (1,8 U/l) und stieg weiter an. Im Hinblick auf die funktionelle Autonomie war die Therapie wahrscheinlich erfolgreich, eine exakte Beurteilung aufgrund der neu aufgetretenen immunogenen Hyperthyreose jedoch nicht möglich. Das primäre Therapieziel Beseitigung der Hyperthyreose wurde aufgrund des neu aufgetretenen Morbus Basedow nicht erreicht. Beim vierten Therapieversager lag parallel zur multifokalen Autonomie, für die die Therapie geplant war, ein Morbus Basedow vor. Vor Therapie lag der TRAK-Wert bei 2,6 U/l, in der 1. und 2. Nachkontrolle bei 1,6 U/l bzw. 7,9 U/l. Eine Restautonomie konnte in der 1. Nachkontrolle nicht mehr nachgewiesen werden. Die Hyperthyreose wurde in zwei nachfolgenden Radioiodtherapien schließlich erfolgreich behandelt (Abschnitt 3.3.3). In der ersten Radioiodtherapie war ein ablatives Konzept zunächst nicht möglich, da das paranoduläre Gewebe aufgrund der funktionellen Autonomie unterdrückt war.

In der Gruppe HMB gab es 4 Therapieversager. Bei einem Patienten wurde die Radioiodtherapie wegen seiner großen Struma (115,0 ml) mit einer reduzierten Dosis von nur 150 Gy geplant. Diese wurde dann noch unterschritten. Die Ur-

sache war vor allem eine deutlich niedrigere effektive Halbwertszeit (4,3 d) als erwartet (6,3 d). Die Radioiodtherapie wurde zweizeitig durchgeführt. Erschwerend kam bei diesem Patienten hinzu, dass das Thyreostatikum erst kurzfristig (1 Tag vor Therapie) abgesetzt wurde und er in manifest hyperthyreoter Stoffwechsellage behandelt wurde. Eine Rekompensation der Stoffwechsellage konnte nicht erreicht werden. Bei einem weiteren Patienten fand zwar eine beachtliche Volumenreduktion von 74,4% statt und er war zunächst in der 1. Nachkontrolle euthyreot, später aber wieder manifest hyperthyreot. Offenbar war die erreichte Volumenreduktion für eine dauerhafte Beseitigung der Hyperthyreose nicht ausreichend. Den nächsten Patienten hat man aufgrund seiner großen Restschilddrüse (48,0 ml) mit einer kleineren Dosis (200 Gy, untere Grenze des empfohlenen Dosisbereichs) therapiert. Die Volumenreduktion war entsprechend geringer (36,7%) und die Hyperthyreose konnte nicht beseitigt werden. Der letzte Patient aus dieser Gruppe war vor der Therapie nicht optimal kompensiert. Er befand sich während der zweizeitigen Radioiodtherapie in latenter Hyperthyreose, hat das Thyreostatikum nicht abgesetzt und unterschritt die geplante Herddosis. Trotz einer Volumenreduktion von 45,4% wurde das Therapieziel daher nicht erreicht.

### **3.3.4 Nachfolgende Radioiodtherapien**

In der Regel wurde den Therapieversagern eine zweite Radioiodtherapie empfohlen. Ausnahmen waren ein Patient aus der Gruppe ES und ein Patient aus der Gruppe HMB. Der Patient aus der Gruppe ES erhielt in der 1. Nachkontrolle aufgrund der Beseitigung der Autonomie zunächst keine Empfehlung zu einer weiteren Radioiodtherapie und erschien nicht mehr zu weiteren Nachkontrollen. Dem Patienten aus der Gruppe HMB wurden auch nach der 2. Nachkontrolle aufgrund eines verzögerten Therapieverlaufs eine Anpassung der Medikation und weitere Nachkontrollen empfohlen.

Die übrigen Therapieversager (4 Patienten aus der Gruppe HFA und 3 aus der Gruppe HMB) erhielten eine zweite Radioiodtherapie. Die Durchführung erfolgte 4 bis 15 Monate nach der ersten Therapie. Zwei Patienten erhielten die 2. Radioiodtherapie aufgrund eines neu entwickelten Morbus Basedow, nachdem sie

zunächst wegen funktioneller Autonomie behandelt worden waren (Abschnitt 3.3.5).

Bei den nachfolgenden Radioiodtherapien wurden die Dosiskonzepte an die veränderten Bedingungen angepasst. In der Regel war das Schilddrüsenvolumen durch die 1. Radioiodtherapie bereits deutlich geschrumpft, gleichzeitig wurde in der 2. Radioiodtherapie die geplante Herddosis meist erhöht. Eine Anpassung der Herddosis erfolgte insbesondere in den beiden Fällen des neu aufgetretenen Morbus Basedow. Die gegenläufigen Veränderungen der beiden Parameter Zielvolumen und Herddosis glichen sich in der Aktivitätsberechnung tendenziell aus und führten in 6 der 7 nachfolgenden Therapien zu ähnlichen applizierten Aktivitäten wie bei der ersten Behandlung (914–1282 MBq). Ein Patient aus der Gruppe HMB erhielt in der nachfolgenden Therapie mit 216 MBq nur noch die halbe Aktivität.

Mit der zweiten Radioiodtherapie konnten 4 der 7 Patienten erfolgreich behandelt werden. Ein Patient war ein Misserfolg, ein Patient konnte nicht abschließend beurteilt werden und ein Patient ist zu keiner Nachkontrolle mehr erschienen. Nach der dritten Radioiodtherapie war der Patient mit dem Misserfolg der zweiten Therapie letztendlich erfolgreich behandelt. Einen Gesamtüberblick über die Erfolgsrate unter Einschluss aller Radioiodtherapien im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ES, HFA und HMB gibt Tabelle 15.

**Tabelle 15:** Erfolgsrate der RIT unter Einbeziehung aller Behandlungen (nur definitiv beurteilbare Fälle).

Gruppe	Anzahl beurteilbarer Patienten	Erfolgreich therapierte Patienten	Erfolgsrate [%]
ES	8	7	<b>87,5</b>
HFA	63	63	<b>100,0</b>
HMB	26	25	<b>96,2</b>
<b>Gesamt</b>	<b>97</b>	<b>95</b>	<b>97,9</b>

### 3.3.5 Nebenwirkungen

#### *Neu aufgetretener Morbus Basedow*

Zwei der 70 Patienten (2,9%) in der Gruppe HFA entwickelten posttherapeutisch einen Morbus Basedow. Die prätherapeutisch normalen TRAK-Werte waren nach der Radioiodtherapie pathologisch erhöht. Die TPO-Antikörper waren bei einem Patienten prätherapeutisch erhöht, beim anderen Patienten im oberen Normbereich.

#### *Erstmanifestation oder Progredienz einer EOP in der Gruppe HMB*

In der Gruppe HMB hatten zum Zeitpunkt der Therapie 16 der 32 Patienten (50,0%) eine EOP. Bis auf einen, der dies ablehnte, erhielten alle Patienten mit EOP eine Kortikoid-Prophylaxe. Bei 5 dieser 15 Patienten entwickelte sich die EOP trotzdem progredient. Zwei dieser Patienten hatten sowohl in der 1. als auch in der 2. Nachkontrolle eine Hypothyreose unter L-Thyroxin-Gabe.

Bei 6 weiteren Patienten lag ein Verdacht auf EOP vor. Zwei dieser Patienten erhielten aufgrund einer Kontraindikation (Ulcus ventriculi, Diabetes mellitus mit Depression) keinen Kortikoid-Schutz. Bei keinem dieser 6 Patienten wurde der Verdacht auf EOP posttherapeutisch bestätigt.

Bei den anderen 10 Patienten der Gruppe HMB gab es keinen Hinweis auf eine EOP. Fünf Patienten erhielten eine Kortikoid-Prophylaxe, die anderen 5 keine (1 wegen Ablehnung, 1 wegen Kontraindikation, 3 aus unbekanntem Grund). Einer dieser 5 Patienten ohne Kortikoid-Prophylaxe entwickelte posttherapeutisch eine EOP. In der 1. Nachkontrolle hatte der Patient eine manifeste Hypothyreose unter L-Thyroxin-Gabe bei einem stark erhöhten TRAK-Wert.

#### *Strahlenthyreoiditis*

Weder die 7 Patienten mit der 3-tägigen Kortikoid-Prophylaxe (siehe Abschnitt 3.2.3) noch die restlichen 103 Patienten entwickelten eine Strahlenthyreoiditis nach der Radioiodtherapie.

## 3.4 Therapieeffekte

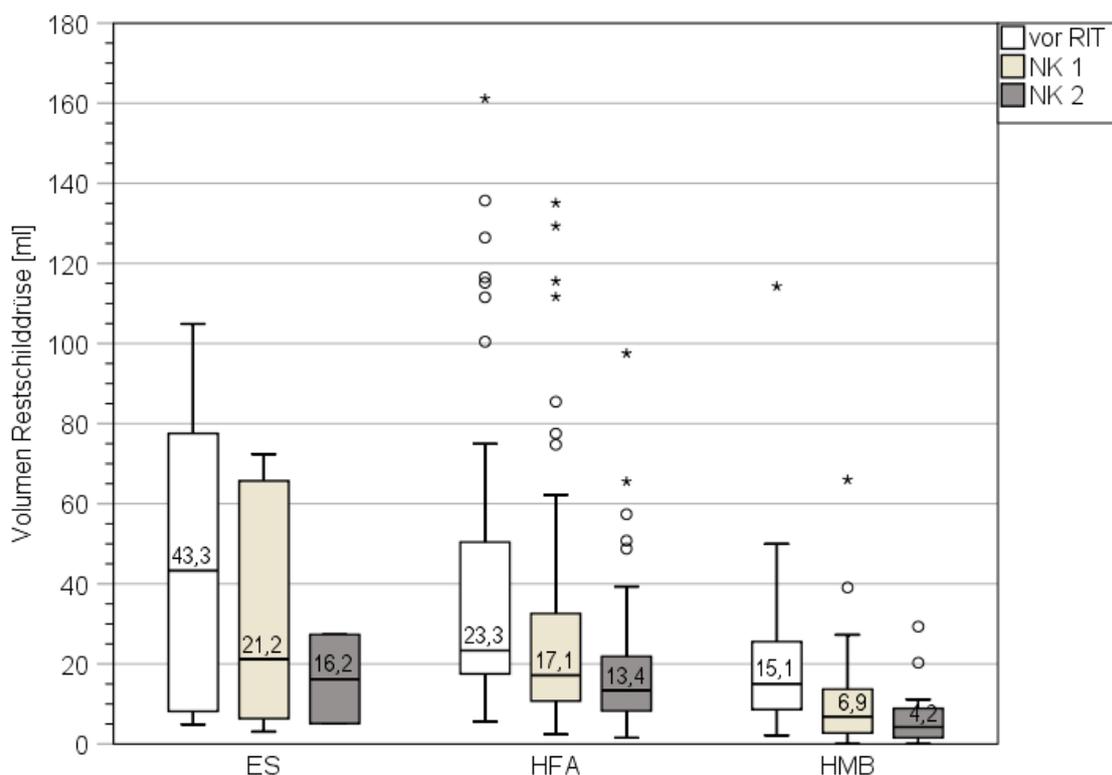
### 3.4.1 Volumenreduktion

#### 3.4.1.1 Restschilddrüse

Im Gesamtkollektiv lag das Restschilddrüsenvolumen vor Radioiodtherapie im Median bei 21,5 ml, 14,4 ml im unteren und 43,3 ml im oberen Quartil mit einer großen Spannweite von minimal 2,2 ml und maximal 161,1 ml. In der 1. Nachkontrolle lag der Median bei 13,7 ml und in der 2. Nachkontrolle bei 9,5 ml. Das Minimum der Spannweite lag sowohl in der 1. als auch in der 2. Nachkontrolle bei 0 ml. In einigen Fällen konnte also kein Restschilddrüsengewebe mehr nachgewiesen werden. Maximal wurden in der 1. Nachkontrolle 135,1 ml und in der 2. Nachkontrolle 97,5 ml vermessen. Abbildung 21 zeigt das prä- und posttherapeutische Restschilddrüsenvolumen getrennt nach den 3 Gruppen ES, HFA und HMB.

Der Median der Restschilddrüsenvolumina wurde von der Radioiodtherapie bis zur 1. Nachkontrolle im Gesamtkollektiv um 7,8 ml reduziert. Die Volumenabnahme war signifikant ( $p$ -Wert  $< 0,001$  im Wilcoxon-Test mit einer großen Effektstärke  $r = 0,59$ ). Auch die weitere Volumenreduktion von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle war mit 4,2 ml im Gesamtkollektiv signifikant ( $p$ -Wert  $< 0,001$  im Wilcoxon-Test mit einer mittleren Effektstärke  $r = 0,45$ ). Auch bei getrennter Betrachtung der Gruppen ES, HFA und HMB waren die Volumenreduktionen von Radioiodtherapie bis zur 1. Nachkontrolle bzw. von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle jeweils signifikant (Wilcoxon-Tests mit mittleren bis großen Effektstärken  $r = 0,38$  bis  $0,62$ ). Eine Ausnahme war die Volumenreduktion von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle in der Gruppe ES, für die der Nachweis der Signifikanz bei zu kleiner Fallzahl ( $n = 2$ ) nicht gelang.

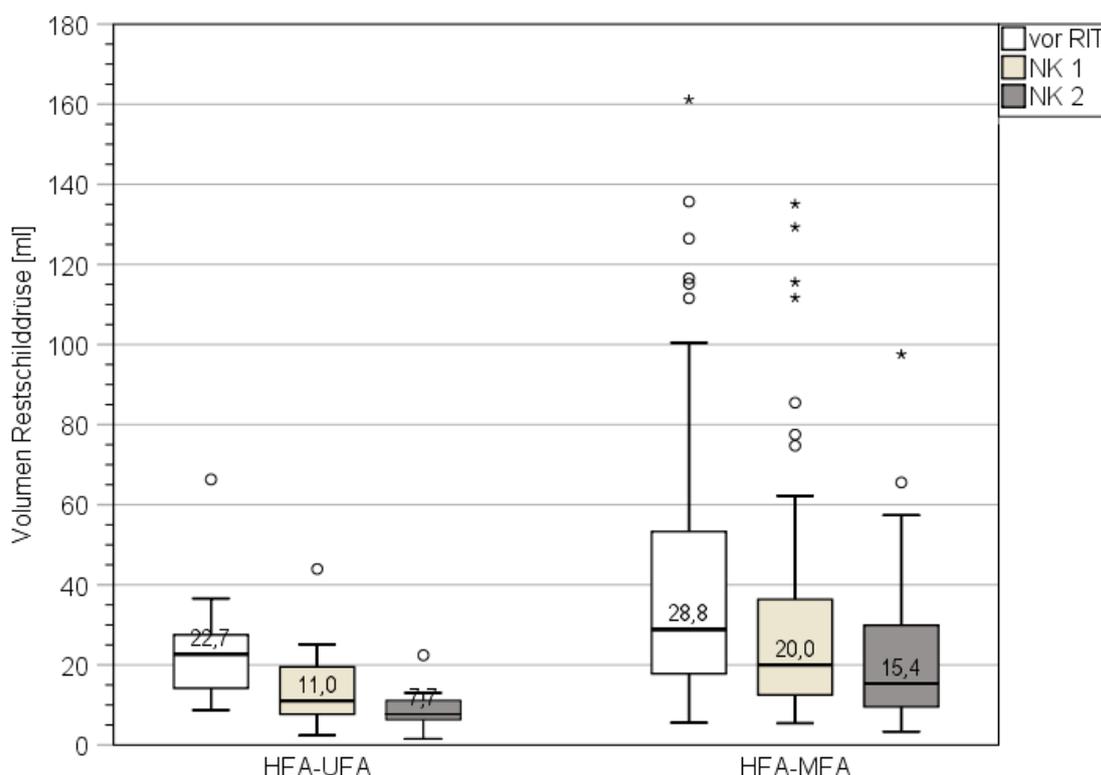
Im Restschilddrüsenvolumen vor der Therapie zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ES, HFA und HMB ( $p$ -Wert =  $0,042$  im Median Test). Dabei war der Median in der Gruppe ES mit 43,3 ml gegenüber den anderen beiden Gruppen deutlich erhöht. Am niedrigsten mit 15,1 ml war der Median in der Gruppe HMB. Die Gruppe HFA lag mit 23,3 ml dazwischen.



**Abbildung 21:** Restschilddrüsenvolumen [ml] vor RIT und bei der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) getrennt nach den 3 Gruppen ES (RIT und NK 1 n = 8, NK 2 n = 2), HFA (RIT und NK 1 n = 70, NK 2 n = 44) und HMB (RIT und NK 1 n = 32, NK 2 n = 22). Die Zahlenangaben in den Box-Plots stehen für die Medianwerte.

Im paarweisen Vergleich (Post-hoc-Test) zeigte sich die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen HFA und HMB ( $p$ -Wert = 0,031). Der Nachweis der Signifikanz mit der Gruppe ES gelang nicht aufgrund der geringen Patientenzahl. Im weiteren Verlauf, d.h. in der 1. und 2. Nachkontrolle, blieben die Unterschiede bestehen. Dabei deutete sich eher eine Annäherung der Volumina in den beiden Gruppen ES und HFA an. Der Median in der Gruppe HMB war deutlich kleiner. Der Unterschied zur Gruppe HFA war in beiden Nachkontrollen signifikant ( $p$ -Wert = 0,002 bei NK 1,  $p$ -Wert = 0,001 bei NK 2 im Median-Test).

Abbildung 21 lässt außerdem eine asymmetrische Verteilung der Volumina in der Gruppe HFA erkennen. Diese Gruppe soll daher differenzierter betrachtet werden. Abbildung 22 stellt das Restschilddrüsenvolumen (vor Therapie, NK 1 und NK 2) in der Gruppe HFA getrennt nach den beiden Untergruppen (HFA–



**Abbildung 22:** Restschilddrüsenvolumen [ml] vor RIT und bei der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) getrennt nach den beiden Untergruppen HFA-UFA (RIT und NK 1  $n = 15$ , NK 2  $n = 8$ ) und HFA-MFA (RIT und NK 1  $n = 55$ , NK 2  $n = 36$ ). Die Zahlenangaben in den Box-Plots stehen für die Medianwerte.

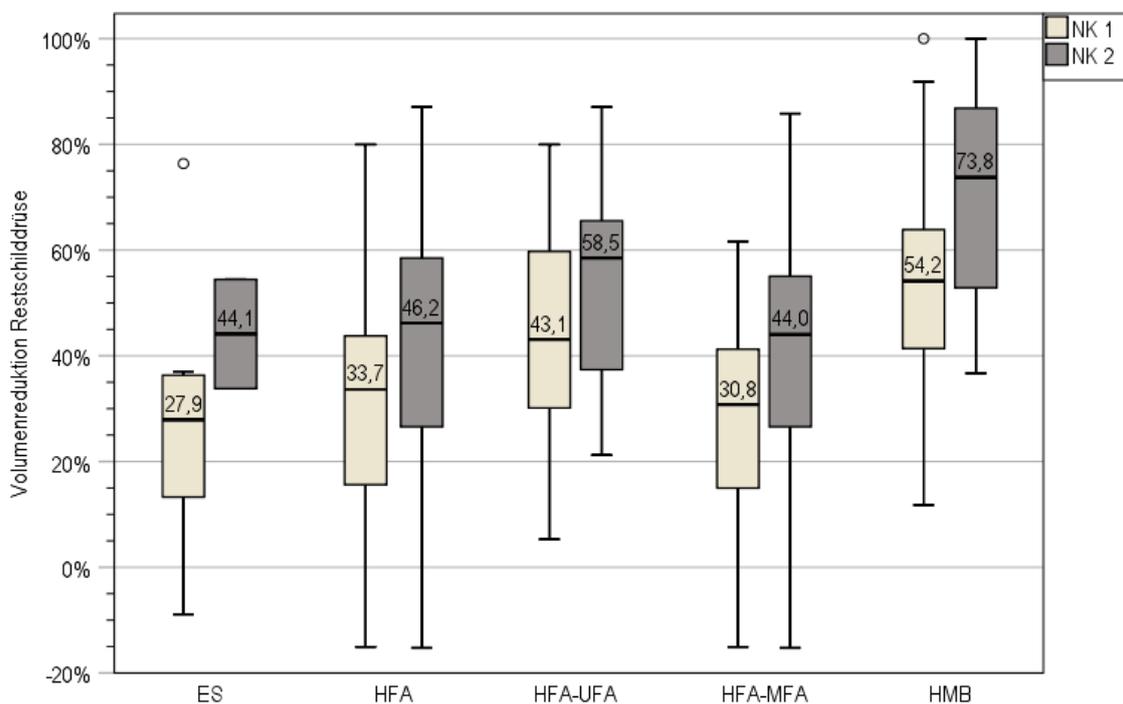
UFA und HFA-MFA) dar. In beiden Untergruppen waren die Volumenreduktionen von Radioiodtherapie bis zur 1. Nachkontrolle bzw. von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle jeweils signifikant (Wilcoxon-Tests mit mittleren bis großen Effektstärken  $r = 0,37$  bis  $0,62$ ) außer für die Gruppe HFA-UFA von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle (kleine Fallzahl  $n = 8$ ).

In der Gruppe HFA-UFA war der Median des Restschilddrüsenvolumens, sowohl vor der Radioiodtherapie als auch bei der 1. und 2. Nachkontrolle, niedriger als in der Gruppe HFA-MFA. Hier war jedoch die statistische Signifikanz aufgrund der geringeren Fallzahlen in den Untergruppen nicht mehr gesichert.

Um von der absoluten Größe unabhängig die Reduktion von Volumina beurteilen zu können, wird die prozentuale Volumenreduktion betrachtet. Diese wird immer auf das prätherapeutische Ausgangsvolumen bezogen (Formeln (4) und

(5)). Im Folgenden soll die prozentuale Reduktion des Restschilddrüsenvolumens untersucht werden. Bei der 1. Nachkontrolle wurde im Gesamtkollektiv eine prozentuale Volumenreduktion im Median von 36,9% (IQR 33,9%) erreicht, bei der 2. Nachkontrolle von 52,1% (IQR 37,2%).

Bei der 1. Nachkontrolle trat bei 6 Patienten (1 aus der Gruppe ES und 5 aus der Gruppe HFA) eine scheinbare Zunahme des Restschilddrüsenvolumens zwischen 0,1% und 15,0% auf, die durch Messfehler in der Sonographie erklärt werden kann (Messungenauigkeit bis 25%, Abschnitt 2.3.1.1). Ebenso beobachtete man bei der 2. Nachkontrolle bei 3 Patienten (alle aus der Gruppe HFA) eine Zunahme des Restschilddrüsenvolumens zwischen 1,5% und 15,3% im Rahmen der Messungenauigkeit. Maximal wurde eine Volumenreduktion von 100,0% erreicht. Die Werte für Median und Streuung der Volumenreduktion in den einzelnen Gruppen können der Abbildung 23 entnommen werden.



**Abbildung 23:** Prozentuale Volumenreduktion der Restschilddrüse bei der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) getrennt nach den 3 Gruppen ES (NK 1 n = 8, NK 2 n = 2), HFA (NK 1 n = 70, NK 2 n = 44), HMB (NK 1 n = 32, NK 2 n = 22) und den Untergruppen HFA–UFA (NK 1 n = 15, NK 2 n = 8), HFA–MFA (NK 1 n = 55, NK 2 n = 36). Die Zahlenangaben in den Box-Plots stehen für die Medianwerte.

Abbildung 23 zeigt im Vergleich der 3 Gruppen ES, HFA und HMB, dass die prozentuale Reduktion des Gesamtvolumens in der Gruppe HMB sowohl bei der 1. Nachkontrolle als auch bei der 2. Nachkontrolle im Median deutlich größer war als in den beiden anderen Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen HFA und HMB waren bei beiden Nachkontrollen signifikant (im *U*-Test nach Mann-Whitney  $p$ -Wert  $< 0,001$  bei NK 1,  $p$ -Wert  $< 0,001$  bei NK 2).

Die Gruppe HFA soll wieder differenzierter betrachtet werden. Abbildung 23 zeigt bei der 1. Nachkontrolle in der Untergruppe HFA–UFA eine im Median größere prozentuale Reduktion des Gesamtvolumens von 43,1% im Vergleich zur Untergruppe HFA–MFA mit 30,8%. Der Unterschied war signifikant ( $p$ -Wert = 0,024 im *U*-Test nach Mann-Whitney). Auch bei der 2. Nachkontrolle wurde dieser Unterschied beobachtet, wobei der Nachweis der Signifikanz bei  $n = 8$  nicht mehr gelang ( $p$ -Wert = 0,169 im *U*-Test nach Mann-Whitney).

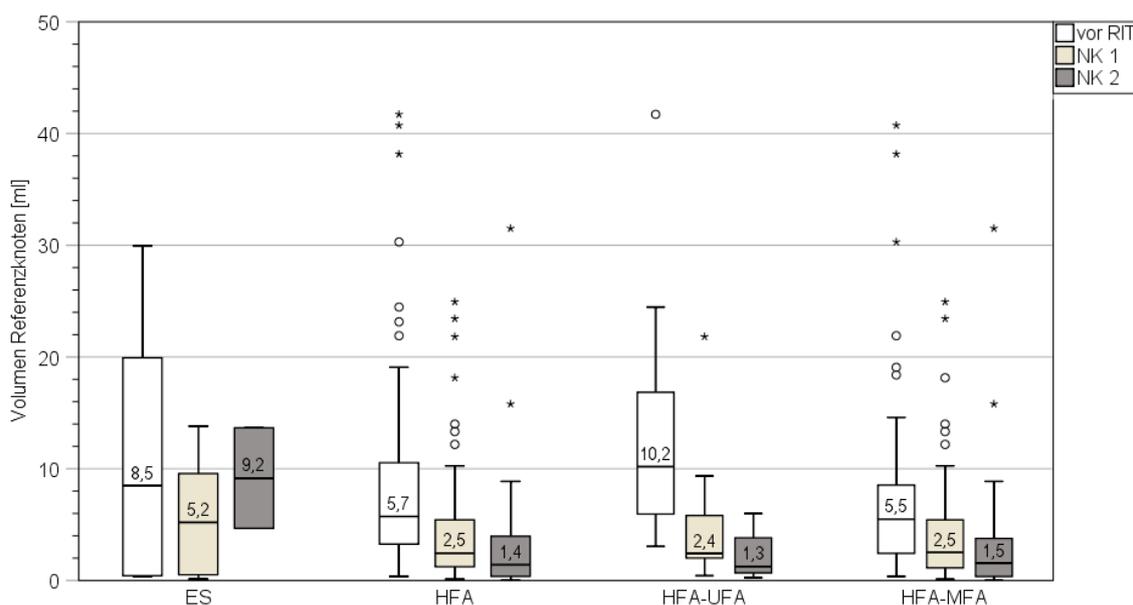
#### **3.4.1.2 Autonome Knoten**

Bei 59 Patienten mit funktioneller Autonomie war es möglich, vor der Radioiodtherapie und in der 1. Nachkontrolle insgesamt 81 Referenzknoten zu vermessen, davon 6 Referenzknoten bei 6 Patienten in der Gruppe ES und 75 Referenzknoten bei 53 Patienten in der Gruppe HFA. In der 2. Nachkontrolle konnten 52 Referenzknoten aufgenommen werden, in Gruppe ES 2 und in Gruppe HFA 50.

Prätherapeutisch waren 52 der 81 Referenzknoten (64,2%) in der Sonographie echokomplex, 24 Knoten (29,6%) echoarm, 4 Knoten (4,9%) echoreich und 1 Knoten (1,2%) echonormal (siehe Abschnitt 2.3.1.1).

Abbildung 24 zeigt das prä- und posttherapeutische Referenzknotenvolumen in den Gruppen ES und HFA bzw. den Untergruppen HFA–UFA und HFA–MFA. Die Verteilungen der Knotenvolumina waren asymmetrisch. Einzelfälle wiesen im Vergleich mit dem Median deutlich größere Knotenvolumina auf.

In der Gruppe ES lag das Knotenvolumen vor der Radioiodtherapie im Median bei 8,5 ml mit einer großen Spannweite von minimal 0,4 ml und maximal 29,9 ml. In der 1. Nachkontrolle lag der Median bei 5,2 ml, minimal 0,1 ml und



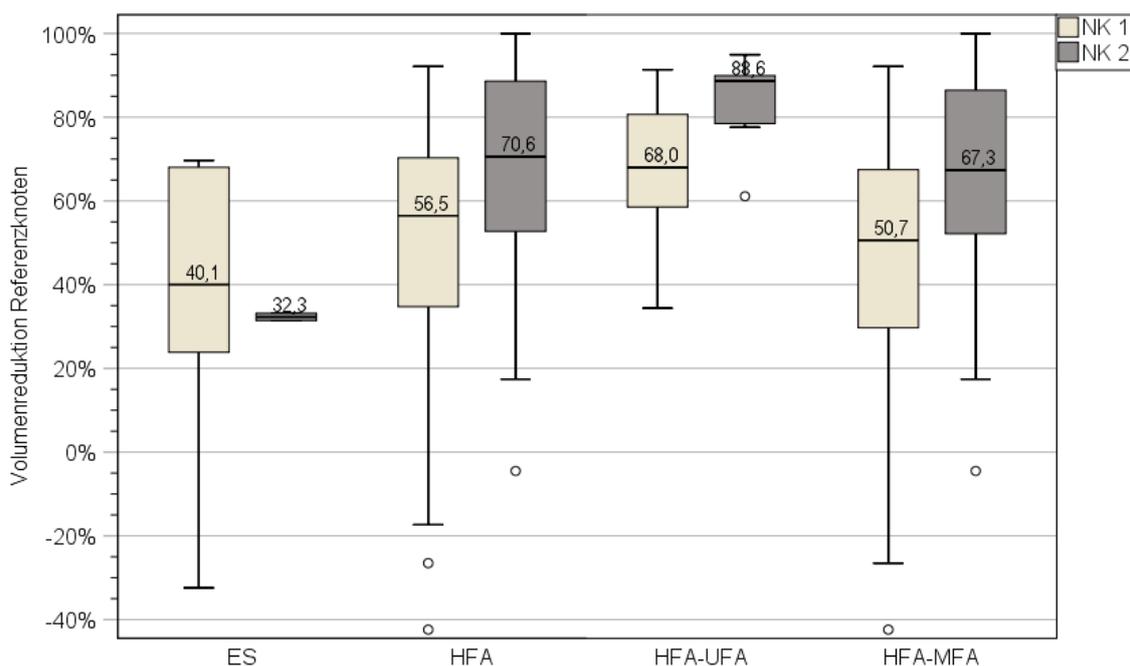
**Abbildung 24:** Referenzknotenvolumen [ml] vor RIT und bei der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) in den Gruppen ES (RIT und NK 1 n = 6, NK 2 n = 2) und HFA (RIT und NK 1 n = 75, NK 2 n = 50) und den beiden Untergruppen HFA-UFA (RIT und NK 1 n = 14, NK 2 n = 7) und HFA-MFA (RIT und NK 1 n = 61, NK 2 n = 43). Die Zahlenangaben in den Box-Plots stehen für die Medianwerte.

maximal 13,8 ml. Die beiden noch in der 2. Nachkontrolle vermessenen Knoten wiesen ein Volumen von 4,7 ml bzw. 13,7 ml auf. Der Median der Referenzknotenvolumina in der Gruppe ES wurde von der Therapie bis zur 1. Nachkontrolle um 3,3 ml reduziert. Die Volumenabnahme war signifikant ( $p$ -Wert = 0,031 im Wilcoxon-Test mit einer großen Effektstärke  $r = 0,58$ ). Für die 2. Nachkontrolle konnten bei nur 2 Volumenmessungen keine statistischen Aussagen gemacht werden. In der Gruppe HFA wurde der Median des Volumens von der Radioiodtherapie bis zur 1. Nachkontrolle um 3,2 ml reduziert. Die Volumenabnahme war signifikant ( $p$ -Wert < 0,001 im Wilcoxon-Test mit einer großen Effektstärke  $r = 0,53$ ). Auch die weitere Volumenreduktion von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle war mit 1,1 ml signifikant ( $p$ -Wert < 0,001 im Wilcoxon-Test mit einer mittleren Effektstärke  $r = 0,49$ ). Auch bei getrennter Betrachtung der Untergruppen HFA-UFA und HFA-MFA waren die Volumenreduktionen von Therapie bis zur 1. Nachkontrolle bzw. von der 1. bis zur 2. Nachkontrolle jeweils signifikant (Wilcoxon-Tests mit mittleren bis großen Effektstärken  $r = 0,48$  bis  $0,62$ ).

Prätherapeutisch zeigten sich auch im Referenzknotenvolumen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen HFA–UFA und HFA–MFA ( $p$ -Wert = 0,019 im Median Test). Dabei war der Median in der Gruppe HFA–UFA (10,2 ml) doppelt so groß wie in der Gruppe HFA–MFA (5,5 ml). Dagegen zeigten sich in der 1. und 2. Nachkontrolle keine signifikanten Unterschiede zwischen den medianen Referenzknotenvolumina, sie waren fast identisch.

Im Folgenden soll die prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten untersucht werden. In Einzelfällen traten negative Werte für die prozentuale Volumenreduktion auf, also scheinbare Volumenvergrößerungen, bei einem Knoten bis zu  $-165,3\%$ . Ursache dafür ist der Vergleich zweier Knotenvolumina, die zu unterschiedlichen Zeiten mit einer Messungsgenauigkeit von jeweils bis zu  $25\%$  erfasst wurden (Abschnitt 2.3.1.1). Das mit den Formeln (4) und (5) berechnete Differenzvolumen kann daher eine erhebliche Ungenauigkeit aufweisen. Auch durch Nachbefundung ließen sich die Ungenauigkeiten nicht vollständig vermeiden, da gerade bei unregelmäßig geformten Knoten die Reproduzierbarkeit der Messpunkte eingeschränkt ist.

Abbildung 25 zeigt die prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten im Vergleich der Gruppen ES und HFA und der Untergruppen HFA–UFA und HFA–MFA. In der Gruppe ES wurde bei der 1. Nachkontrolle ( $n = 6$ ) eine prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten im Median von  $40,1\%$  erreicht. Dabei lag die minimale Reduktion bei  $-32,4\%$  und die maximale bei  $69,7\%$ . Bei der 2. Nachkontrolle ( $n = 2$ ) erreichten die hier noch untersuchten Patienten eine Volumenreduktion von  $33,2\%$  bzw.  $31,4\%$ . In der Gruppe HFA wurde bei der 1. Nachkontrolle ( $n = 75$ ) eine mediane Volumenreduktion der Referenzknoten von  $56,5\%$  erzielt, bei der 2. Nachkontrolle ( $n = 50$ ) von  $70,6\%$ . Maximal wurde eine Volumenreduktion von  $100,0\%$  erreicht. Dabei verhielten sich die Untergruppen unterschiedlich. In der Untergruppe HFA–UFA zeigte sich in beiden Nachkontrollen eine größere mediane Volumenreduktion im Vergleich zur Untergruppe HFA–MFA. Der Unterschied war in der 1. Nachkontrolle signifikant ( $p$ -Wert = 0,019 im Median Test). In der 2. Nachkontrolle ließ sich bei kleiner



**Abbildung 25:** Prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten bei der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) in den Gruppen ES (NK 1 n = 6, NK 2 n = 2) und HFA (NK 1 n = 75, NK 2 n = 50) und den beiden Untergruppen HFA–UFA (NK 1 n = 14, NK 2 n = 7) und HFA–MFA (NK 1 n = 61, NK 2 n = 43). Zur Verbesserung der Lesbarkeit wurden 3 Extremwerte graphisch nicht dargestellt (in Gruppe HFA–MFA bei NK 1: –57,6%, –165,3%, bei NK 2: –126,7%). Die Zahlenangaben in den Box-Plots stehen für die Medianwerte.

Fallzahl (n = 7 in Gruppe HFA–UFA) die Signifikanz nicht mehr nachweisen ( $p$ -Wert = 0,098 im Median-Test).

### 3.4.1.3 Paranoduläres Gewebe

In der Gruppe HFA–UFA konnte nach Formel (6) prä- und posttherapeutisch das Volumen des paranodulären Gewebes bestimmt werden. Es lag vor der Radioiodtherapie im Median bei 11,5 ml mit einer Spannweite von minimal 0,9 ml und maximal 28,4 ml. In der 1. Nachkontrolle lag der Median bei 8,2 ml, minimal bei 0 ml und maximal bei 22,1 ml. Bei den in der 2. Nachkontrolle untersuchten Patienten traten Werte von 6,4 ml im Median, minimal 0,3 ml und maximal 17,4 ml auf. Das im Median beobachtete Volumen des paranodulären Gewebes bezogen auf die Größe vor Radioiodtherapie war weder in der 1. Nachkontrolle ( $p$ -Wert = 0,179 im Wilcoxon-Test) noch in der 2. Nachkontrolle

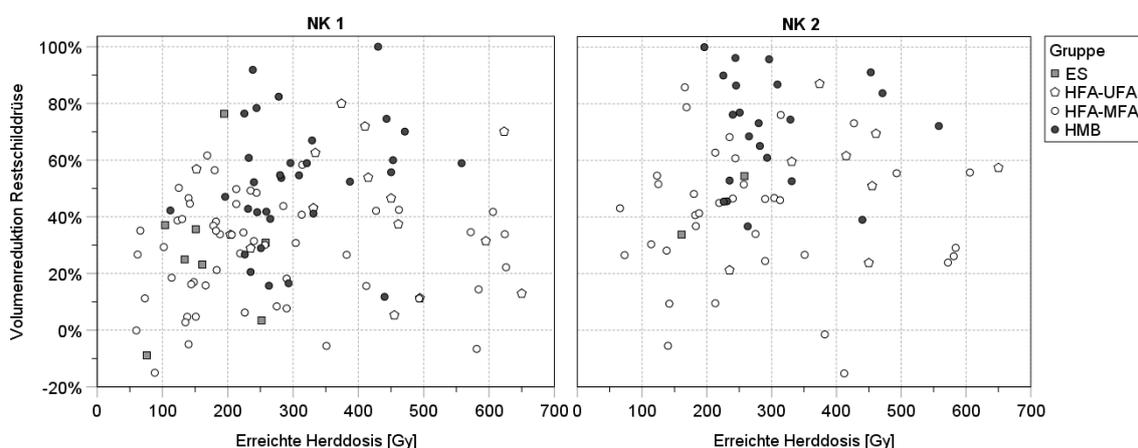
signifikant niedriger ( $p$ -Wert = 0,289 im Wilcoxon-Test). Statistisch lässt sich hier also keine Volumenreduktion nachweisen.

Die Betrachtung der prozentualen Volumenreduktion des paranodulären Gewebes widerspricht diesem Ergebnis nicht: Bezogen auf den Wert vor Radioiodtherapie wurde in der 1. Nachkontrolle bei 9 Patienten eine Volumenabnahme zwischen 4,1% und 100,0% beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer prozentualen Zunahme zwischen 7,5% und 287,1%. Bei den in der 2. Nachkontrolle untersuchten Patienten kam es in 5 Fällen zu einer Volumenabnahme zwischen 30,9% und 65,9%, in 2 Fällen zu einer Volumenzunahme von 67,6% bzw. 334,3%. Für die Berechnung eines Wertes für die prozentuale Volumenreduktion des paranodulären Gewebes werden jeweils vier bereits fehlerbehaftete Volumenmessungen verwendet, so dass die resultierenden Zahlenwerte nur mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

### 3.4.1.4 Einflussfaktoren

#### *Herddosis*

Der Einfluss der Herddosis auf die Volumenreduktion soll ebenfalls untersucht werden, zunächst bezüglich der gesamten Restschilddrüse: Abbildung 26 stellt die prozentuale Volumenreduktion der Restschilddrüse bei der 1. bzw. 2. Nachkontrolle in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis graphisch dar.

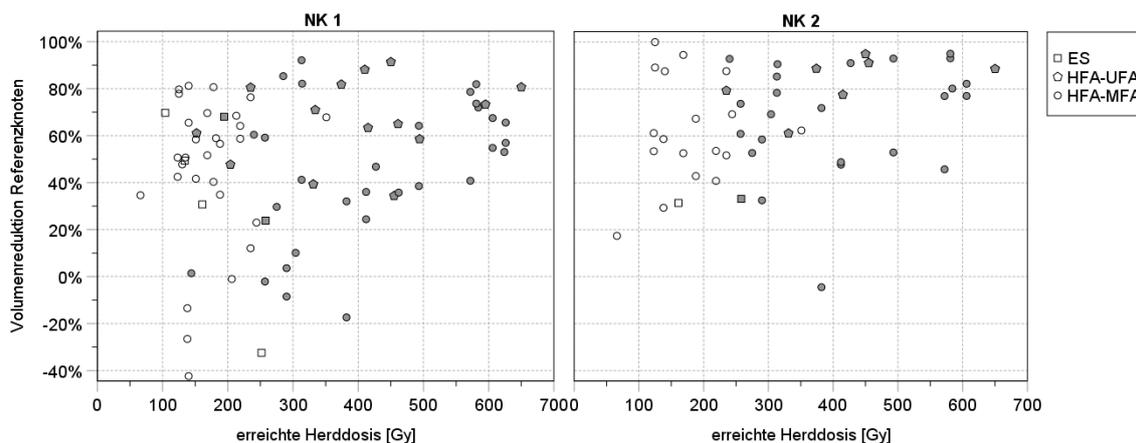


**Abbildung 26:** Prozentuale Volumenreduktion der Restschilddrüse in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis bei der 1. (NK 1,  $n = 110$ ) und 2. Nachkontrolle (NK 2,  $n = 68$ ).

Die Streudiagramme lassen bereits eine Tendenz zu größerer Volumenreduktion bei größerer Herddosis erkennen. Für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen erreichter Herddosis und Volumenreduktion der Restschilddrüse ergab sich im Gesamtkollektiv  $\rho = 0,20$  in der 1. Nachkontrolle ( $n = 110$ ). Die Korrelation war signifikant ( $p$ -Wert =  $0,018$ ), das heißt zwischen Herddosis und Volumenreduktion der Restschilddrüse bestand ein schwach positiver Zusammenhang. In der 2. Nachkontrolle ( $n = 68$ ) ergab sich  $\rho = 0,13$  (nicht signifikant mit  $p$ -Wert =  $0,139$ ).

Eine eingehende Analyse des Einflusses der Herddosis auf die erzielte Volumenreduktion getrennt nach den Gruppen ES, HFA und HMB erfordert eine genauere Betrachtung des Zielvolumens der Radioiodtherapie, das von der Indikation abhängig ist. Im Regelfall der symptomatischen Struma in der Gruppe ES sowie bei Patienten der Gruppe HMB ist das Zielvolumen das Volumen der gesamten Restschilddrüse, während bei Patienten mit funktioneller Autonomie überwiegend nur das autonome Gewebe behandelt wird (Abschnitt 1.3.3.2). Das geschonte paranoduläre Gewebe erfährt dann auch keine Volumenreduktion. In der Untergruppe HFA–UFA ist das Zielvolumen identisch mit dem unifokalen autonomen Knotenvolumen, während bei multifokaler Autonomie das autonome Zielvolumen oft nicht bekannt ist. Jedoch ist auch in diesen Fällen die prozentuale Volumenreduktion der vermessenen Referenzknoten repräsentativ für die Volumenreduktion des Zielvolumens (Abschnitt 3.4.1.2) und wird daher im Folgenden genauer betrachtet.

Abbildung 27 stellt die prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis in der 1. bzw. in der 2. Nachkontrolle graphisch dar. Im untersuchten Kollektiv zeichnete sich eine Tendenz zu größerer Volumenreduktion bei größerer Herddosis ab. Für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen erreichter Herddosis und Volumenreduktion der Referenzknoten ergab sich  $\rho = 0,19$  ( $p$ -Wert =  $0,043$ ) in der 1. Nachkontrolle ( $n = 81$ ) und  $\rho = 0,28$  ( $p$ -Wert =  $0,022$ ) in der 2. Nachkontrolle ( $n = 52$ ). Bei der Betrachtung dieser Korrelation als Maß für den Einfluss der Herddosis auf die Reduktion des Zielvolumens ist zu berücksichtigen, dass nur bei einem Teil



**Abbildung 27:** Prozentuale Volumenreduktion der Referenzknoten in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis bei der 1. (NK 1,  $n = 81$ ) und 2. Nachkontrolle (NK 2,  $n = 52$ ). Grau hinterlegte Datenpunkte stehen für Patienten, bei denen die Größe des autonomen Volumens bekannt war. Zur Verbesserung der Lesbarkeit wurden 3 Extremwerte graphisch nicht dargestellt (in Gruppe HFA–MFA bei NK 1:  $-57,6\%$ ,  $-165,3\%$ , bei NK 2:  $-126,7\%$ ).

der Patienten die genaue Größe des autonomen Volumens und damit die exakte Höhe der im Herd erzielten Dosis bekannt war. Patienten der Gruppe HFA, bei denen die Planung der Radioiodtherapie ohne Kenntnis des autonomen Volumens erfolgte (weiße Datenpunkte in Abbildung 27), sollten nicht zur quantitativen Bestimmung der Korrelation herangezogen werden. Damit ergab sich für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen erreichter Herddosis und Volumenreduktion der Referenzknoten  $\rho = 0,30$  ( $p$ -Wert =  $0,019$ ) in der 1. Nachkontrolle ( $n = 47$ ) und  $\rho = 0,33$  ( $p$ -Wert =  $0,033$ ) in der 2. Nachkontrolle ( $n = 32$ ). Zwischen erreichter Herddosis und Reduktion des Zielvolumens bestand also bei beiden Nachkontrollen ein signifikanter mittelstarker positiver Zusammenhang. Dagegen gab es in der Gruppe HFA keine signifikante Korrelation zwischen der erreichten Herddosis und der Volumenreduktion der gesamten Restschilddrüse. Diese wurde zusätzlich vom Anteil des geschonten paranodulären Gewebes beeinflusst. Für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen dem prozentualen Anteil des paranodulären Gewebes und der Volumenreduktion der gesamten Restschilddrüse ergab sich  $\rho = -0,34$  ( $p$ -Wert =  $0,043$ ) bei der 1. Nachkontrolle ( $n = 37$ ). Restschild-

drüsen mit mehr paranodulärem Gewebe erfuhren eine signifikant kleinere Volumenreduktion. Bei der 2. Nachkontrolle konnte auf Basis der Patienten mit bekanntem paranodulärem Volumen ( $n = 24$ ) keine signifikante Korrelation mehr nachgewiesen werden.

Auch in der Gruppe HMB zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der erreichten Herddosis und der Volumenreduktion der gesamten Restschilddrüse. Um eventuelle Trends in der Volumenreduktion in Bezug auf die Herddosis erkennen zu können, wurden 3 Dosiskorridore gebildet, nach denen die Patienten gruppiert wurden. Die Patienten im unteren Quartil wurden dem Dosiskorridor „niedrige Dosis“ zugeordnet, die Patienten im Interquartilsbereich um den Median dem Dosiskorridor „mittlere Dosis“ und die Patienten im oberen Quartil dem Dosiskorridor „hohe Dosis“ (Abbildung 14). Tabelle 16 zeigt die in den jeweiligen Dosiskorridoren erreichte prozentuale Volumenreduktion. Insbesondere im niedrigen Dosiskorridor wurden tendenziell geringere Volumenreduktionen erzielt. Dagegen war zwischen dem mittleren und dem hohen Dosiskorridor der Unterschied weniger ausgeprägt. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $H$ -Tests nach Kruskal-Wallis).

**Tabelle 16:** Median und IQR (in Klammern) der prozentualen Volumenreduktion  $R$  der Restschilddrüse bei Patienten der Gruppe HMB (1. und 2. Nachkontrolle: NK 1, NK 2).

	Dosiskorridor					
	niedrig		mittel		hoch	
	$R$ [%]	$n$	$R$ [%]	$n$	$R$ [%]	$n$
NK 1	<b>44,9</b> (34,1)	8	<b>53,0</b> (18,7)	16	<b>59,4</b> (18,2)	8
NK 2	<b>52,9</b> (44,5)	5	<b>74,4</b> (21,4)	13	<b>77,9</b> (31,8)	4

Der Einfluss der Herddosis auf die Volumenreduktion in der Gruppe ES konnte aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht weiter analysiert werden.

### *Volumen*

Zwischen dem Gesamtvolumen der Restschilddrüse vor Radioiodtherapie und ihrer Volumenreduktion fand sich kein klarer Zusammenhang, ebenso zwischen

dem Volumen der autonomen Knoten vor Radioiodtherapie und deren Volumenreduktion.

### *Therapieerfolg*

Im Weiteren soll die Volumenreduktion der Restschilddrüse getrennt nach Therapieerfolg untersucht werden. Tabelle 17 zeigt die bei den erfolgreich bzw. nicht erfolgreich therapierten Patienten beobachteten Volumina und Volumenreduktionen der Restschilddrüse.

Bei den nicht erfolgreich therapierten Patienten war das mediane Restschilddrüsenvolumen vor der Radioiodtherapie weitaus größer als bei den erfolgreich therapierten Patienten, der Unterschied war signifikant ( $p$ -Wert = 0,001 im Median-Test). Auch posttherapeutisch waren große Unterschiede erkennbar ( $p$ -Wert = 0,016 in der 1. Nachkontrolle und  $p$ -Wert = 0,197 in der 2. Nachkontrolle). Weniger deutlich waren die Unterschiede in der prozentualen Volumenreduktion.

Die Volumenreduktion der Referenzknoten getrennt nach Therapieerfolg ist in Tabelle 18 dargestellt. Bei erfolgreich therapierten Patienten zeigte sich in beiden Nachkontrollen eine ungefähr doppelt so große Volumenreduktion der Referenzknoten wie bei nicht erfolgreich therapierten Patienten. Der Unterschied war jedoch bei geringer Fallzahl der Misserfolge ( $n = 4$  bzw.  $2$ ) nicht signifikant.

**Tabelle 17:** Median und IQR (in Klammern) des Restvolumens  $V$  und der prozentualen Volumenreduktion  $R$  der Restschilddrüse vor RIT bzw. in der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) bei erfolgreich bzw. nicht erfolgreich therapierten Patienten.

		<b>n</b>	<b>V [ml]</b>	<b>R [%]</b>
Erfolg	vor RIT	90	<b>19,7</b> (28,8)	-
	NK 1	90	<b>13,0</b> (14,7)	<b>36,3</b> (31,0)
	NK 2	60	<b>9,3</b> (14,5)	<b>52,8</b> (41,0)
Misserfolg	vor RIT	9	<b>46,3</b> (22,6)	-
	NK 1	9	<b>32,6</b> (41,1)	<b>35,1</b> (22,6)
	NK 2	6	<b>24,8</b> (16,3)	<b>41,9</b> (8,7)

**Tabelle 18:** Median und IQR (in Klammern) der prozentualen Volumenreduktion  $R$  der Referenzknoten getrennt nach Therapieerfolg (1. und 2. Nachkontrolle: NK 1, NK 2).

	NK 1		NK 2	
	$R$ [%]	n	$R$ [%]	n
Erfolg	<b>55,6</b> (37,7)	70	<b>70,6</b> (36,0)	50
Misserfolg	<b>37,5</b> (28,3)	4	<b>35,1</b> (35,3)	2

### *Homogenität der Knoten*

Aufgrund der sonographischen Befunde (Abschnitt 2.3.1.1) wurden die Referenzknoten in 2 Gruppen („homogen“ und „inhomogen“) eingeteilt. Die Gruppe der inhomogenen Knoten enthielt Zysten oder Verkalkungen. Bei den homogenen Referenzknoten war das mediane Knotenvolumen vor der Radioiodtherapie mit 3,8 ml kleiner als bei den inhomogenen Referenzknoten mit 6,5 ml. Der Unterschied verfehlte knapp das Signifikanzniveau ( $p$ -Wert = 0,055 im  $U$ -Test nach Mann-Whitney). In der 1. Nachkontrolle zeigte sich bei den homogenen Referenzknoten mit 58,4% eine größere mediane Volumenreduktion als bei inhomogenen Referenzknoten mit 48,6%. In der 2. Nachkontrolle wurde dieser Unterschied noch deutlicher (Tabelle 19). Die Unterschiede waren jedoch sowohl in der 1. als auch in der 2. Nachkontrolle statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 19:** Median und IQR (in Klammern) des Volumens  $V$  und der prozentualen Volumenreduktion  $R$  der Referenzknoten vor RIT bzw. in der 1. und 2. Nachkontrolle (NK 1, NK 2) getrennt nach Homogenität im Sonogramm.

Homogenität		n	$V$ [ml]	$R$ [%]
Homogen	vor RIT	29	<b>3,8</b> (7,5)	-
	NK 1	29	<b>1,3</b> (4,8)	<b>58,4</b> (30,8)
	NK 2	19	<b>0,5</b> (2,1)	<b>80,2</b> (37,6)
Inhomogen	vor RIT	52	<b>6,5</b> (7,1)	-
	NK 1	52	<b>3,5</b> (4,4)	<b>48,6</b> (41,3)
	NK 2	33	<b>2,4</b> (4,1)	<b>61,2</b> (33,5)

### Speicherverhalten der Knoten

Bei den Patienten der Gruppen ES und HFA wurden, wenn möglich, jeweils ein bis zwei Referenzknoten vermessen (Abschnitt 2.3.1.1). Diese wurden überdies szintigraphisch nach den Kriterien aus Abschnitt 2.3.1.2 hinsichtlich ihres posttherapeutischen Speicherverhaltens beurteilt. Tabelle 20 zeigt die mediane Volumenreduktion aller vermessenen Referenzknoten ( $n = 81$ ) gruppiert nach ihrem unterschiedlichen Speicherverhalten.

**Tabelle 20:** Median der prozentualen Volumenreduktion  $R$  aller bei der 1. Nachkontrolle in den Gruppen ES und HFA vermessener Referenzknoten ( $n = 81$ ) gruppiert nach ihrem posttherapeutischen Speicherverhalten.

Speicherverhalten	n	$R$ [%]
Mehrspeichernd	17	47,7
Normal	52	53,9
Minderspeichernd	12	65,6

Es zeigt sich eine Tendenz: Die prozentuale Volumenreduktion posttherapeutisch mehrspeichernder Knoten war im Median geringer als die Volumenreduktion normal- und minderspeichernder Knoten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

### 3.4.2 Beseitigung der Autonomie

In der Beurteilung der autonomen Bereiche innerhalb der Restschilddrüse ergab sich das Bild in Tabelle 21. Beurteilt wurden die Szintigramme aller 78 Patienten der Gruppen ES und HFA in der 1. Nachkontrolle, wobei der Anteil an

**Tabelle 21:** Szintigraphische Befunde der autonomen Bereiche aller Patienten der Gruppen ES und HFA ( $n = 78$ ).

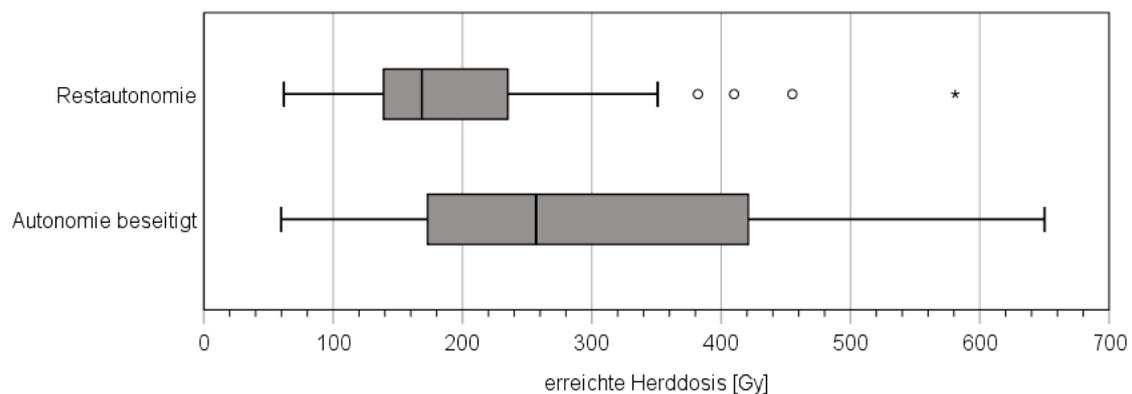
Restautonomie	Szintigraphische Beurteilung	n
Ja	Keine Änderung	0
	Besserung	23
Nein	Normalisierung	44
	Kühle Areale	11

Patienten mit Restautonomie 29,5% betrug. Die Beurteilung der Szintigramme bei der 2. Nachkontrolle ergab für die überwiegende Anzahl der noch erschienenen Patienten das gleiche Ergebnis. Lediglich in 4 Fällen war die Bewertung der Restautonomie leicht abweichend und dürfte auf der variablen Beurteilung diskreter szintigraphischer Befunde beruhen.

### 3.4.2.1 Einflussfaktoren

#### *Herddosis*

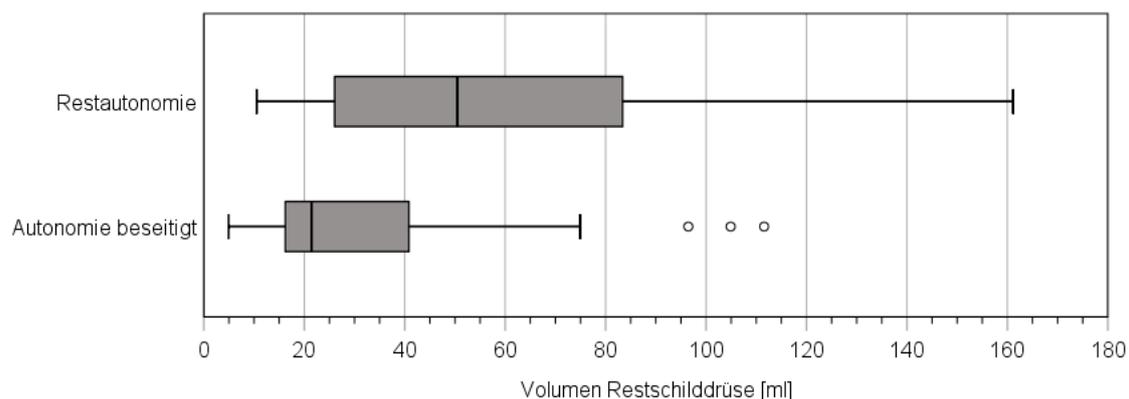
Abbildung 28 zeigt, dass in der Gruppe der Patienten mit Restautonomie deutlich kleinere Herddosen erreicht wurden (168,6 Gy im Median) als in der Gruppe der Patienten mit beseitigter Restautonomie (257,0 Gy im Median). Der Unterschied ist signifikant ( $p$ -Wert = 0,046 im Median-Test), d.h. bei höheren Herddosen wird eine Restautonomie seltener beobachtet.



**Abbildung 28:** Erreichte Herddosen in Bezug zum Ablationsergebnis.

#### *Volumen*

Abbildung 29 zeigt in der Gruppe der Patienten mit Restautonomie erheblich größere prätherapeutische Restschilddrüsenvolumina (50,4 ml im Median) als in der Gruppe der Patienten ohne Restautonomie (21,4 ml im Median). Der sehr ausgeprägte Unterschied ist signifikant ( $p$ -Wert = 0,002 im Median Test), d.h. der Verbleib von Restautonomie und das prätherapeutische Restschilddrüsenvolumen sind voneinander nicht unabhängig: bei größeren Volumina wird eine Restautonomie häufiger beobachtet.



**Abbildung 29:** Restschilddrüsenvolumina vor RIT in Bezug zum Ablationsergebnis.

### Therapieerfolg

In der Gruppe ES wurde die Autonomie bei allen 8 Patienten unabhängig vom Therapieerfolg vollständig beseitigt. In der Gruppe HFA wurde die Autonomie bei 44 der 60 erfolgreich therapierten Patienten (73,3%) beseitigt. Bei den restlichen 16 Patienten (26,7%) war szintigraphisch noch eine Restautonomie nachweisbar, die jedoch bei Euthyreose als nicht therapiebedürftig angesehen wurde. Eine Gegenüberstellung von Restautonomie und Therapieausgang (ohne nicht beurteilbare Fälle) in der Gruppe HFA gibt die Kreuztabelle Tabelle 22.

Sämtliche als Misserfolg bewerteten Therapien wiesen noch Restautonomie auf, während in der Gruppe der Therapieerfolge die Autonomie mehrheitlich vollständig beseitigt wurde. Der Zusammenhang zwischen formalem Therapieerfolg und Beseitigung der Autonomie ist signifikant ( $p$ -Wert = 0,008 im exakten Test nach Fisher).

**Tabelle 22:** Ablation autonomer Areale im Vergleich zum globalen Erfolg der Radioiodbehandlung.

		Therapieausgang		Gesamt
		Misserfolg	Erfolg	
Restautonomie	ja	4	16	20
	nein	0	44	44
Gesamt		4	60	64

### 3.4.3 Substitutionsbedarf

Zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle war bei 43 der 110 Patienten (39,1%) eine Hypothyreose bekannt und damit ein Substitutionsbedarf gegeben. Davon entfielen 6 Patienten auf die Gruppe ES (75,0%), 23 auf die Gruppe HFA (32,9%) und 14 auf die Gruppe HMB (43,8%). Zum Zeitpunkt der 2. Nachkontrolle war die Gesamtzahl der Patienten mit bekannter Hypothyreose auf 65 angestiegen. Die Hypothyreoserate im Gesamtkollektiv lag somit nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit bei mindestens 59,1%. Zu diesem Zeitpunkt waren 25 Patienten hinsichtlich einer Hypothyreose nicht sicher beurteilbar, meist wegen fehlender Daten oder der Einnahme von Medikamenten. Unter den beurteilbaren Patienten ergab sich eine Hypothyreoserate von 76,5%. Auf die Gruppe ES entfielen 7 Patienten (mind. 87,5% bzw. 100% der beurteilbaren), auf die Gruppe HFA 35 Patienten (mind. 50,0% bzw. 68,6% der beurteilbaren) und auf die Gruppe HMB 23 Patienten (mind. 71,9% bzw. 85,2% der beurteilbaren).

#### 3.4.3.1 Einflussfaktoren

##### *Indikation*

Während in den Gruppen ES und HMB die Patienten im Nachbeobachtungszeitraum schnell mehrheitlich eine Hypothyreose entwickelten, betraf dies in der Gruppe HFA nur grob die Hälfte der Patienten. In der Untergruppe HFA–UFA war zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle bereits bei 8 der 15 Patienten und zum Zeitpunkt der 2. Nachkontrolle bei 9 Patienten eine Hypothyreose sicher bekannt. Hingegen traf dies in der Untergruppe HFA–MFA zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle nur auf 15 der 55 Patienten mit einem Anstieg auf 26 Patienten zum Zeitpunkt der 2. Nachkontrolle zu.

##### *Dosiseffekte*

In der Gruppe HFA bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypothyreose und der erreichten Herddosis. Die punktbiserialen Korrelationskoeffizienten  $r = 0,47$  ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle und  $r = 0,44$  ( $p$ -Wert =  $0,001$ ) zum Zeitpunkt der 2. Nachkontrolle indizierten einen deutlichen Zusammenhang. Entscheidend für das Auftreten einer Hypothyreose sollten 2 Einflussfaktoren sein: das Volumen des nicht auto-

nomen Gewebes und eine posttherapeutisch eventuell verbleibende Restautonomie. Der erstgenannte Faktor wird bei regelhafter Therapie unter TSH-Suppression nicht von der Radioiodtherapie beeinflusst (Abschnitt 1.3.3.2) und kann somit auch keinen Dosiseffekt erklären. Der zweite Faktor ist vom Therapieverlauf abhängig und damit auch von der Herddosis. Zur weiteren Aufklärung des beobachteten Zusammenhangs zwischen der erreichten Herddosis und dem Auftreten einer Hypothyreose wurden daher die Patienten mit funktioneller Autonomie in zwei Gruppen, mit und ohne Restautonomie, getrennt betrachtet. Eingeschlossen wurden alle Patienten der Gruppe HFA sowie die Sonderfälle der Gruppe ES, deren Stoffwechsellage abschließend sicher beurteilt werden konnte. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht unter TSH-Suppression therapiert wurden (Abbildung 13). Für diese Patienten ergab sich in der Gruppe mit Restautonomie ( $n = 13$ ) der punktbiseriale Korrelationskoeffizient  $r = 0,58$  ( $p$ -Wert = 0,039), in der Gruppe ohne Restautonomie ( $n = 34$ ) der Wert  $r = 0,22$  ( $p$ -Wert = 0,213). In der Gruppe mit Restautonomie zeigte sich damit ein starker Zusammenhang zwischen der Herddosis und dem Auftreten einer Hypothyreose, während sich in der Gruppe ohne Restautonomie kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ließ. Für Patienten mit bekanntem autonomem Volumen konnte mittels Formel (6) der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypothyreose und dem Volumen des nicht autonomen Gewebes untersucht werden. Für diese Patienten ergab sich in der Gruppe mit Restautonomie ( $n = 7$ ) der punktbiseriale Korrelationskoeffizient  $r = 0,23$  ( $p$ -Wert = 0,622), in der Gruppe ohne Restautonomie ( $n = 22$ ) der Wert  $r = -0,46$  ( $p$ -Wert = 0,030). Das Auftreten einer Hypothyreose zeigte somit einen deutlich negativen Zusammenhang mit dem Volumen des nicht autonomen Gewebes in der Gruppe ohne Restautonomie, nicht aber in der Gruppe mit Restautonomie. Bei vollständiger Beseitigung der Autonomie durch Radioiodtherapie unter TSH-Suppression hing das Auftreten einer Hypothyreose also ausschließlich vom Volumen des gesunden Gewebes in der Restschilddrüse ab. Je kleiner das Volumen, desto eher trat eine Hypothyreose auf.

Bei dem kleinen Teil der Patienten ohne TSH-Suppression, bei denen eine Radioiod-Exposition auch des nicht autonomen Gewebes erfolgte, zeigte sich eine Dosisabhängigkeit des Substitutionsbedarfs ( $n = 9$ ,  $r = 0,62$ ,  $p$ -Wert = 0,074).

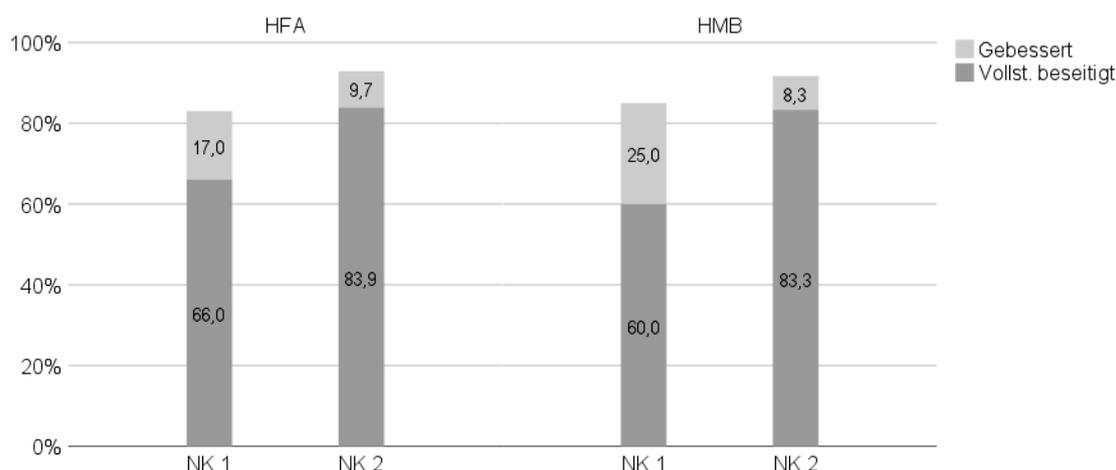
#### *TSH-Wert*

Zwischen dem Auftreten einer Hypothyreose und dem TSH-Wert zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie zeigte sich in der Gruppe HFA keine signifikante Korrelation. Auch ein Vierfeldertest ergab keine signifikant unterschiedlichen Hypothyreoseraten zwischen Patienten mit und ohne TSH-Supprimierung.

### 3.4.4 Herzrhythmusstörungen

Über Herzrhythmusstörungen klagten 47 Patienten der Gruppe HFA (67,1%) und 20 Patienten der Gruppe HMB (62,5%). Bezüglich der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen bestand zwischen den beiden Gruppen HFA und HMB kein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert = 0,659 im exakten Test nach Fisher).

Die in der Radioiodtherapie erzielten Besserungsraten der Herzrhythmusstörungen zeigt Abbildung 30. Bereits in der 1. Nachkontrolle war in der Gruppe HFA und HMB die Besserungsrate mit > 80% sehr hoch. In der 2. Nachkontrolle lag



**Abbildung 30:** Besserung der Herzrhythmusstörungen zum Zeitpunkt der 1. (NK 1) und 2. Nachkontrolle (NK 2) getrennt nach den Gruppen HFA (NK 1  $n = 47$ , NK 2  $n = 31$ ) und HMB (NK 1  $n = 20$ , NK 2  $n = 12$ ). Eine Verschlechterung wurde in keinem Fall beobachtet. Die Prozentangaben geben jeweils den Teil der Patienten an, bei denen die Herzrhythmusstörungen durch die RIT gebessert bzw. vollständig beseitigt wurden.

sie in beiden Gruppen bei > 90%, wobei die vollständige Beseitigung der Herzrhythmusstörungen bei > 80% lag. In keinem Fall wurde eine Zunahme der Herzrhythmusstörungen beklagt.

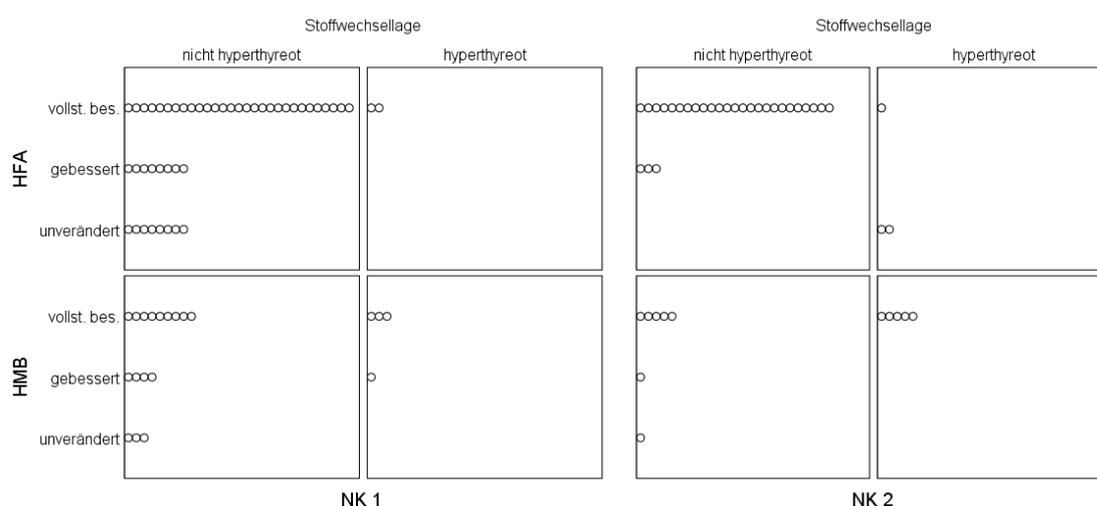
### 3.4.4.1 Einflussfaktoren

#### Stoffwechsellage

Im Folgenden soll genauer untersucht werden, inwieweit die Besserung von Herzrhythmusstörungen mit der Stoffwechsellage in Verbindung steht.

Abbildung 31 zeigt abhängig von der Stoffwechsellage für die Gruppen HFA und HMB die Zahl der Patienten, deren Herzrhythmusstörungen vollständig beseitigt wurden, sich besserten oder unverändert blieben. Bezüglich der Stoffwechsellage wurde danach unterteilt, ob diese in der 1. bzw. 2. Nachkontrolle hyperthyreot war oder nicht.

Besserung wie auch unveränderte Beschwerden wurden sowohl bei den hyperthyreoten als auch den nicht mehr hyperthyreoten Patienten beobachtet. Während in der 1. Nachkontrolle das Bild noch uneinheitlich war, zeichnete sich in der 2. Nachkontrolle eine Tendenz ab: In der Gruppe HFA (n = 31) gaben alle nicht hyperthyreoten Patienten eine Besserung an, während bei den



**Abbildung 31:** Anzahl der Patienten in den Gruppen HFA und HMB mit vollständig beseitigten, gebesserten und unveränderten Herzrhythmusstörungen getrennt nach Stoffwechsellage in der 1. (NK 1) bzw. 2. Nachkontrolle (NK 2). Jeder Punkt repräsentiert einen Fall.

**Tabelle 23:** Besserung der Herzrhythmusstörungen bei Patienten der Gruppe HFA und Stoffwechsellaage bei der 2. Nachkontrolle.

		Stoffwechsellaage		Gesamt
		nicht hyperthyreot	hyperthyreot	
HRS	mind. gebessert	28	1	29
	unverändert	0	2	2
Gesamt		28	3	31

hyperthyreoten Patienten die Fälle mit unveränderten Beschwerden überwogen. Das Muster war signifikant im exakten Test nach Fisher (Tabelle 23,  $p$ -Wert = 0,006). Für die Gruppe HMB ( $n = 12$ ) ließ sich dieser Nachweis nicht mehr führen. Hier schienen die Besserungen unabhängig von der Stoffwechsellaage zu sein. Die Patientenzahlen mit Hyperthyreose oder unveränderten Beschwerden nach Radioiodtherapie waren für weitergehende statistische Analysen jedoch grenzwertig klein.

### 3.4.5 Gewichtsverhalten

54 Patienten erfuhren vor der Radioiodtherapie eine Gewichtsveränderung im Bereich von  $-15$  kg bis  $+20$  kg mit einem Median von  $-4$  kg. Mit 29 Patienten bezog sich der überwiegende Teil davon auf die letzten 6 Monate vor der Therapie. Nur 5 Patienten bezogen sich auf einen Zeitraum  $\geq 3$  Jahren. Bei 7 Patienten gab es keine Zeitangaben. Die vor und nach der Radioiodtherapie eingetretenen Gewichtsveränderungen zeigt Tabelle 24.

Vor der Radioiodtherapie wurde in allen Gruppen häufiger eine Gewichtsabnahme ( $n = 39$ ) als eine Gewichtszunahme ( $n = 15$ ) beobachtet. Eine deutliche Gewichtszunahme ( $\geq 3$  kg) war eher selten ( $n = 9$ ). In 6 Fällen konnten die Gründe dafür nachvollzogen werden (2 Fälle in der Gruppe HMB: Kortikoidtherapie wegen EOP, 4 Fälle in der Gruppe HFA: Immobilisation wegen Hüftoperation, in 3 Fällen Absetzen der postoperativen medikamentösen Therapie). Die hyperthyreoten Patienten zeigten bei Gewichtsveränderung in der Regel eine Gewichtsabnahme ( $\geq 3$  kg). Auch in der Gruppe ES wurde bei 3 Patienten prätherapeutisch eine deutliche Gewichtsabnahme festgestellt (in einem Fall

**Tabelle 24:** Gewichtsveränderungen vor RIT und zur 1. (NK 1) und 2. Nachkontrolle (NK 2) getrennt nach den Gruppen ES, HFA, HMB und im Gesamtkollektiv. Deutliche Gewichtsveränderungen waren  $\geq 3$  kg. Die Gewichtsveränderungen in NK 2 beziehen sich auf den Zustand in NK 1.

	<b>Gewicht</b>	<b>ES</b>	<b>HFA</b>	<b>HMB</b>	<b>Gesamt</b>
RIT	deutliche Abnahme	3	17	13	33
	leichte Abnahme	0	3	3	6
	Konstant	5	40	11	56
	leichte Zunahme	0	3	3	6
	deutliche Zunahme	0	7	2	9
NK 1	deutliche Abnahme	0	3	2	5
	leichte Abnahme	0	1	0	1
	Konstant	5	45	14	64
	leichte Zunahme	1	11	2	14
	deutliche Zunahme	2	10	14	26
NK 2	deutliche Abnahme	0	3	1	4
	leichte Abnahme	0	0	0	0
	Konstant	0	37	16	53
	leichte Zunahme	1	0	1	2
	deutliche Zunahme	1	4	4	9

erfolgte die Gewichtsabnahme gezielt durch Diät). Bei diesen 3 Patienten war das primäre Therapieziel die Beseitigung der funktionellen Autonomie.

In der 1. Nachkontrolle berichteten 46 Patienten über eine Gewichtsveränderung im Bereich von  $-5$  kg bis  $+12$  kg mit einem Median von  $+3$  kg. Dabei war in allen Gruppen die Gewichtszunahme die Regel ( $n = 40$ ) und die Gewichtsabnahme eher die Ausnahme ( $n = 6$ ). Bei 5 dieser Patienten (3 in der Gruppe HFA und 2 in der Gruppe HMB) trat eine deutliche Gewichtsabnahme auf. In der Gruppe HFA konnten die Gründe nachvollzogen werden (psychische Belastung durch Tod des Ehepartners, gezielte Abnahme durch Diät, schwere chronische Bronchitis). In den beiden Fällen der Gruppe HMB war der Grund der Gewichtsabnahme nicht bekannt. Tabelle 25 stellt die Fallzahlen der in der 1. Nachkontrolle beobachteten Gewichtsveränderungen den Gewichtsveränderungen vor der Radioiodtherapie gegenüber. Auffällig ist unter den Patienten mit Gewichtsveränderung der relativ große Anteil ( $n = 13$ ) von Fällen, die prätherapeutisch

**Tabelle 25:** Aufschlüsselung der Fallzahlen nach Gewichtsveränderung der Patienten bei der 1. Nachkontrolle bezogen auf ihre Gewichtsveränderung vor der RIT. „-“ steht für Gewichtsabnahme, „0“ für konstantes Gewicht und „+“ für Gewichtszunahme.

		Gewichtsveränderung NK 1			Gesamt
		-	0	+	
Gewichtsveränderung vor RIT	-	2	24	13	39
	0	4	30	22	56
	+	0	10	5	15
Gesamt		6	64	40	110

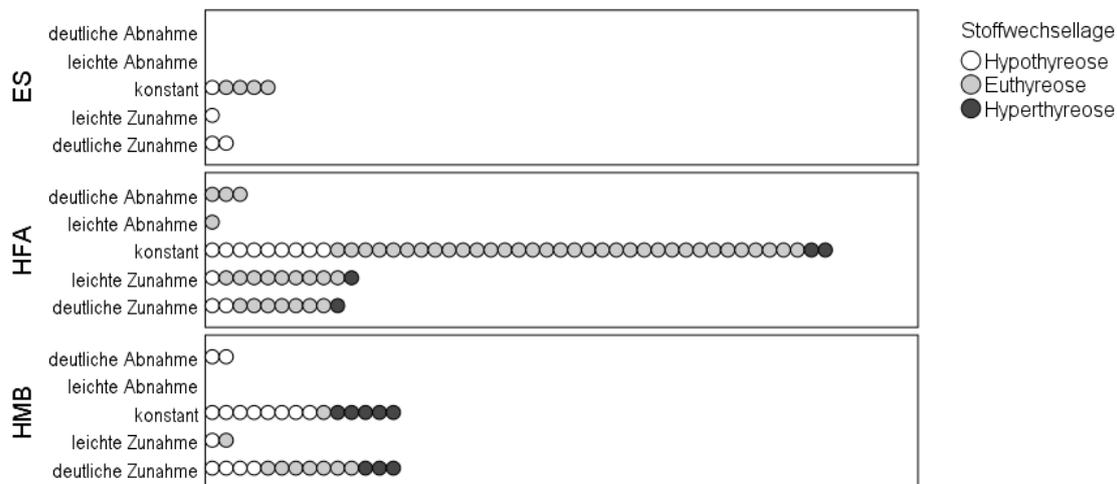
eine Gewichtsabnahme und dann posttherapeutisch eine Gewichtszunahme erfuhren. Der umgekehrte Fall trat nicht auf.

In der 2. Nachkontrolle berichteten noch 15 Patienten über eine Gewichtsveränderung im Bereich von -5 kg bis +10 kg mit einem Median von +4 kg bezogen auf den Zustand bei der 1. Nachkontrolle. Auch hier waren in allen Gruppen die Fälle mit Gewichtszunahme (n = 11) häufiger als die mit Gewichtsabnahme (n = 4). Die Gründe für die 4 Fälle (3 in der Gruppe HFA und 1 in der Gruppe HMB) mit deutlicher Gewichtsabnahme konnten nachvollzogen werden (Gruppe HFA: COPD, bestehende Magenbeschwerden mit Appetitlosigkeit, Extremsport und Gruppe HMB: Therapieversager bei manifester Hyperthyreose). Sieben der 11 Patienten mit Gewichtszunahme in der 2. Nachkontrolle zeigten bereits in der 1. Nachkontrolle eine Gewichtszunahme, die anderen 4 hatten zuvor ein konstantes Gewicht. Bezogen auf den Zustand vor Radioiodtherapie lagen die Gewichtsveränderungen in der 2. Nachkontrolle im Bereich von -5 kg bis +16 kg mit einem Median von +3 kg.

#### 3.4.5.1 Einflussfaktoren

##### *Stoffwechsellage*

Abbildung 32 stellt das posttherapeutische Gewichtsverhalten der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle zusammen mit der aktuell erreichten Stoffwechsellage dar, getrennt nach den Gruppen ES, HFA und HMB. Dabei zeigte sich kein direkter Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung und der Stoffwechsellage. Vielmehr scheint eine Änderung des Körpergewichts (fast



**Abbildung 32:** Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung in der 1. Nachkontrolle und der aktuellen Stoffwechsellaage. Jeder Punkt repräsentiert einen Fall.

immer Gewichtszunahme) durch die Änderung der Stoffwechsellaage im Vergleich zum Zustand vor Radioiodtherapie (in der Regel Normalisierung bei HFA bzw. Substitutionsbedarf bei HMB) bedingt zu sein.

#### *Indikation und Kortikoid-Prophylaxe*

Im Vergleich der beiden Gruppen HFA und HMB zeigten sich Unterschiede im Gewichtsverhalten. Patienten der Gruppe HMB waren in einem viel stärkeren Ausmaß von einer Gewichtszunahme betroffen. Hier klagten in der 1. Nachkontrolle mit 43,8% fast die Hälfte der Patienten über eine deutliche Gewichtszunahme, während in der Gruppe HFA dieser Anteil bei 14,3% lag. Der Unterschied war signifikant ( $p$ -Wert = 0,002 im exakten Test nach Fisher). Um weiter aufzuklären, welche Rolle die Kortikoid-Prophylaxe dabei spielte, wurden die Patienten in der Gruppe HMB mit ( $n = 24$ ) und ohne Kortikoid-Prophylaxe ( $n = 8$ ) getrennt betrachtet. In der Gruppe ohne Kortikoid-Prophylaxe klagten 2 der 8 Patienten (25%) über eine deutliche Gewichtszunahme, wohingegen in der Gruppe mit Kortikoid-Prophylaxe 12 der 24 Patienten (50%) über eine deutliche Gewichtszunahme klagten. Der prozentuale Unterschied war groß. Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen ( $p$ -Wert = 0,412 im exakten Test nach Fisher), möglicherweise aufgrund der geringen Anzahl an Patienten ohne Kortikoid-Prophylaxe.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv und Indikationen

Das Patientenkollektiv dieser Studie zeichnet sich dadurch aus, dass eine Radioiodtherapie nach vorausgegangener Strumektomie durchgeführt wurde. Dabei erfolgte die Indikationsstellung zur Radioiodtherapie bei 95,5% der Patienten aufgrund einer erneuten Schilddrüsenerkrankung nach beschwerdefreiem Intervall. 4,5% der Patienten erhielten die Radioiodtherapie kurzfristig im Anschluss an die Operation, da das Therapieziel bei persistierender Hyperthyreose nicht erreicht worden war. Die Literatur nennt übereinstimmend Häufigkeiten von 2% bis 5% für persistierende Hyperthyreose nach operativer Therapie (Müller 2019). Bei den wieder erkrankten Patienten hatte sich in etwa einem Drittel der Fälle ein Rezidiv entwickelt, in etwa zwei Drittel der Fälle stand die Neuerkrankung nicht im direkten Bezug zur früheren Erkrankung. Dabei ist zu beachten, dass die Voroperation im Median 25 Jahre (Maximum 60 Jahre) vor der Radioiodtherapie durchgeführt wurde und früher die Indikationsstellung zur Operation anders erfolgte als heute. Eine Knotenstruma stellt nach heutiger Sicht per se keine Operationsindikation mehr dar (Bartsch et al. 2018). Bei Fehlen spezifischerer anamnestischer Angaben zu den teils lang zurückliegenden Voroperationen ist die Datenlage teilweise unklar. Dies betrifft besonders die Gruppe HFA. Hier wurden 45 von 70 Patienten (64,3%) aufgrund einer Struma operiert. Der Verdacht liegt nahe, dass viele dieser Patienten auch eine Hyperthyreose hatten, die durch die Operation nicht ausreichend behandelt worden war. Bei einem Teil der Neuerkrankungen handelte es sich unter dieser Annahme tatsächlich um ein Hyperthyreoserezidiv.

Die Indikation zur Radioiodtherapie ergab sich in 92,7% aller Fälle aus einer Hyperthyreose. Diese hatte sich in 63,6% der Fälle auf dem Boden einer funktionellen Autonomie und bei 29,1% auf dem Boden eines Morbus Basedow entwickelt. In 7,3% der Fälle wurde die Radioiodtherapie bei einer euthyreoten Struma durchgeführt. Dabei ergab sich die Indikation zur Radioiodtherapie in 2,7% der Fälle aus der symptomatischen Struma. Die übrigen waren Sonder-

fälle, bei denen die Indikation bei euthyreoter Struma aufgrund funktioneller Autonomie und Komorbidität gestellt wurde (Abschnitt 3.1.2). Zwei jüngere Studien über die Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen mit großen Patientenzahlen und ohne Voroperation fanden folgende Häufigkeiten für die Indikationen: ES 3,5%, HFA 70,9%, HMB 25,6% bei n = 1417 (Kobe et al. 2010) und ES 2,7%, HFA 78,2%, HMB 19,1% bei n = 1498 (Hartmann et al. 2017). Somit lassen sich bezüglich der Häufigkeit der Indikationen zur Radioiodtherapie keine Unterschiede zur vorgelegten Studie mit voroperierten Patienten erkennen.

Die Radioiodtherapie wurde in allen Fällen mit dem Zustand nach Strumektomie und dem damit verbundenen höheren Komplikationsrisiko einer weiteren Operation begründet. Teilweise berichteten die Patienten nach Strumektomie eine vorübergehende Recurrensparese oder hatten einen operativ schwer erreichbaren Knoten. In Einzelfällen wurden selbst größere Strumen (bis zu 160 ml) einer Radioiodtherapie zugeführt. Außerdem wurde eine hohe Rate an relevanten Komorbiditäten im Patientenkollektiv beobachtet. 73,6% der Patienten klagten über mindestens eine relevante Begleiterkrankung.

Die häufigste Komorbidität war mit 64,5% die Hypertonie. In der Gruppe ES litten 25,0% der Patienten an Hypertonie, in der Gruppe HFA 72,9% und in der Gruppe HMB 56,3%. Die Literatur nennt zur Prävalenz der Hypertonie bei Hyperthyreose uneinheitlich Werte im Bereich zwischen 30% und über 70% (Klüglich und Middeke 1992, Siddiqui et al. 2019). Die Unterschiede zwischen der Gruppe ES und den Gruppen HFA bzw. HMB lassen einen Einfluss der Hyperthyreose vermuten. Weiter könnte das Alter der Patienten eine Rolle spielen, da in der jüngeren Gruppe HMB die Hypertonie weniger häufig auftrat als in der älteren Gruppe HFA. Die zweithäufigste Komorbidität war mit 20,0% im Gesamtkollektiv bzw. 20,6% in der Gruppe der hyperthyreoten Patienten das Vorhofflimmern. Hier besteht Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine Häufigkeit im Bereich von 5% bis 25% angaben (Iglesias et al. 2005, Osuna et al. 2017).

Der Median des Patientenalters lag mit 66 Jahren am oberen Ende des Bereichs anderer Publikationen. Studien, die ausschließlich Erstmanifestationen einer Hyperthyreose untersuchten, zeigten teilweise ein vergleichbares Alter (Tarantini et al. 2006), teilweise lag es auch darunter (Guhlmann et al. 1995, Alexander und Larsen 2002). Unabhängig von der Voroperation waren Patienten mit Morbus Basedow signifikant jünger als Patienten mit funktioneller Autonomie (Walter et al. 2004, Tarantini et al. 2006). Der Anteil weiblicher Patienten lag mit 78,2% im Einklang mit der Literatur (Dunkelmann et al. 2004, Walter et al. 2004).

## **4.2 Therapieplanung und Herddosen**

Die Planung der Radioiodtherapie orientierte sich an den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (Dietlein et al. 2015). Die geplanten Herddosen variierten innerhalb der empfohlenen Entscheidungskorridore der Dosiskonzepte. Die Möglichkeit, mit einer ärztlichen Entscheidung, die den Patienten ganzheitlich berücksichtigt, von der Standarddosis abzuweichen (Hänscheid und Verbürg 2018), wurde in Einzelfällen genutzt. Im Fall hoher berechneter Aktivitäten wurde bei einigen Patienten die geplante Dosis reduziert. Einerseits wurde dadurch das Risiko einer Strahlenthyreoiditis mit Anschwellen der Schilddrüse vermindert und die stationäre Verweildauer verkürzt. Andererseits wurde hier auch mit einem verstärkten Effekt der Radioiodtherapie gerechnet, da bei größeren Volumina die mittlere im Zielvolumen deponierte Energie etwas höher liegt als mit der Marinelli-Formel berechnet wird (Dietlein et al. 2014a).

In der Gruppe HFA erfolgte die Therapieplanung, wenn möglich, für das autonome Teilvolumen in einem Dosiskorridor von 200 Gy bis 400 Gy. Dies betraf alle unifokalen und ungefähr 40% der multifokalen Autonomien (Tabelle 7). Bei den übrigen Patienten dieser Gruppe, bei denen die autonomen Areale nicht klar abgrenzbar waren, wurde das Gesamtvolumen der Restschilddrüse in einem Dosiskorridor von 100 Gy bis 150 Gy der Planung zugrunde gelegt (dosimetrischer Kompromiss). Dies entspricht der in Deutschland üblichen Vorgehensweise (Gotthardt et al. 2006, Dietlein et al. 2014a, Derwahl und Grünwald 2019). Eine Studie über 294 Patienten mit multifokaler Autonomie zeigte für die

Patienten, deren Therapieplanung mit 400 Gy für das genau vermessene autonome Teilvolumen durchgeführt wurde, geringfügig bessere Ergebnisse als für die Patienten, die nach dem dosimetrischen Kompromiss behandelt wurden (Moser 1992). Die Bestimmung des autonomen Volumens ist jedoch oft nicht möglich oder praktikabel.

Die Gruppe HMB wurde ausschließlich nach dem ablativen Dosiskonzept behandelt ebenfalls in Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie (Dietlein et al. 2015). Vor allem in früheren Studien wurde versucht, über ein funktionsoptimiertes Konzept mit niedrigeren Herddosen eine posttherapeutische Hypothyreose zu vermeiden. Das Vorgehen hat sich wegen des deutlich schlechteren Therapieerfolgs aufgrund persistierender Hyperthyreose und hoher Rezidivrate nicht bewährt (Reinhardt et al. 2002a, Dietlein et al. 2015). Die sich obligat entwickelnde Hypothyreose dagegen gilt durch Substitution mit L-Thyroxin als gut handhabbar.

Die erreichten Herddosen (Abbildung 14) spiegelten die angewendeten Dosiskonzepte (Tabelle 7) sehr gut wider mit einer geringfügigen systematischen Abweichung zu etwas höheren Werten. Bei ungefähr 2/3 der Patienten (66,4%) lag die erreichte Herddosis über der geplanten. Nur wenige Patienten zeigten erhebliche Abweichungen von der geplanten Herddosis, die durch eine in der Therapie gegenüber dem Test veränderte Iodkinetik erklärt werden können. Therapiemisserfolge fanden sich nicht ausschließlich oder überwiegend in der Gruppe der Patienten, die die geplante Herddosis nicht erreichten. Tatsächlich hatte etwa die Hälfte der Patienten mit einem Therapieversagen ihre geplante Herddosis sogar überschritten (Abbildung 15). Es ergaben sich keine Hinweise darauf, dass die in der Radioiodtherapie unvermeidlichen Abweichungen der erreichten Herddosis von der geplanten einen Einfluss auf den Therapieerfolg hervorgerufen hätten. Für den Therapieerfolg sind daher andere Einflussgrößen als maßgeblich anzusehen (Abschnitt 4.4).

### 4.3 Therapieergebnisse bei Hyperthyreose

Die Beurteilung des Erfolgs der Radioiodtherapie bei funktioneller Autonomie oder Morbus Basedow erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. Bei der Therapie der funktionellen Autonomie muss berücksichtigt werden, ob nur die (periphere) Euthyreose als Erfolg gerechnet wird oder auch Hypothyreose oder latente Hyperthyreose (Dunkelmann et al. 1999). Bei der Therapie des Morbus Basedow rechnen manche Studien eine Euthyreose als Erfolg, während in der vorgelegten Auswertung die strikten Kriterien aus Abschnitt 2.3.4 zur Anwendung kamen.

In der Gruppe HFA ergab sich eine Erfolgsrate von 93,8% nach der 1. Radioiodtherapie. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den in der Literatur genannten Erfolgsraten um 90% (Dietlein et al. 2015). Eine Studie über 438 Patienten berichtet über eine Normalisierung der Stoffwechsellage in 92,0% der Fälle (Reinhardt et al. 2002b) nach 15 Monaten. Dort wurden die Patienten mit Hyperthyreose aufgrund multifokaler Autonomie ähnlich wie in dieser Studie (Tabelle 7) mit unterschiedlichen Dosiskonzepten therapiert. Eine andere Studie fand bei 120 Patienten mit multifokaler Autonomie, die ausschließlich nach Standarddosiskonzept mit 150 Gy Zieldosis therapiert wurden, eine Erfolgsrate von 77% (Walter et al. 2004). Dieselbe Studie fand bei 41 Patienten mit unifokaler Autonomie und einer Zieldosis von 400 Gy eine Erfolgsrate von 100%. Auch in der vorliegenden Studie traten in der Untergruppe HFA–UFA keine Misserfolge auf. Insgesamt lagen die Ergebnisse in der Gruppe HFA genau im Rahmen der Erwartung. Die Voroperation der Patienten dieses Kollektivs hatte somit keinen Einfluss auf die Beseitigung der Hyperthyreose.

In der Gruppe HMB ergab sich eine Erfolgsrate von 85,2% nach der 1. Radioiodtherapie ebenfalls in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten zur Radioiodtherapie der Hyperthyreose bei Morbus Basedow ohne Voroperation. Häufig findet man in der Literatur auch etwas höhere Erfolgsraten > 90%. Die aktuelle Leitlinie „Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)“ (Dietlein et al. 2015) zitiert beispielsweise die Studie von Kobe über 571 Patienten mit einer Erfolgsrate von 96% (Kobe et al. 2008). In jener Studie wurden

allerdings auch Patienten mit posttherapeutischer Euthyreose zu den Erfolgen gezählt. Anders als in der vorliegenden Studie (Abschnitt 2.3.4.2) war der Substitutionsbedarf für einen Therapieerfolg nicht erforderlich. Auch Sabri berichtet in einer Studie über 226 Patienten mit Morbus Basedow eine Erfolgsrate von 93,8% (Sabri et al. 2001). In diese Studie wurden allerdings nur Patienten aufgenommen, die Thyreostatika vor der Radioiodtherapie strikt abgesetzt hatten. Dies gilt auch für Kobe et al., wobei dort zudem die Rekompensation der Stoffwechsellage Einschlusskriterium war. Hierin unterscheiden sich diese Studien von der vorliegenden. Reinhardt et al. fanden in einer Gruppe von 62 Patienten, die wegen Morbus Basedow mit 300 Gy Herddosis radioiodtherapiert wurden, nach 15 Monaten einen Substitutionsbedarf bei 67,6% der Patienten (Reinhardt et al. 2002a).

Bei Hyperthyreose aufgrund funktioneller Autonomie ist auch die Beseitigung der funktionellen Autonomie ein Behandlungsziel. In der Gruppe HFA wurde bei einem knappen Drittel der Patienten nach der Radioiodtherapie szintigraphisch noch eine Restautonomie nachgewiesen. Darunter waren alle Misserfolge sowie 26,7% der erfolgreich therapierten Patienten (Tabelle 22). Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beseitigung der Autonomie und dem primären Kriterium des Therapieerfolgs. Dies bestätigt einerseits den kausalen Zusammenhang zwischen der funktionellen Autonomie als Ursache der Hyperthyreose, andererseits aber auch, dass für eine Beseitigung der Hyperthyreose eine vollständige Elimination der autonomen Bereiche nicht unbedingt erforderlich ist. Die Relevanz der Autonomie und entsprechend auch der Erfolg der Therapie hängen von der Menge des autonomen Gewebes ab. Auch andere Studien bestätigen das Verbleiben von Restautonomie nach Radioiodtherapie. Eine Studie über 230 Patienten mit fokaler funktioneller Autonomie fand bei 12% der Patienten nach Therapie eine Restautonomie (Guhlmann et al. 1995). Auch dort umfassten die Patienten mit Restautonomie sämtliche Misserfolge sowie einen Teil der erfolgreich therapierten Patienten. Daneben zeigten sich die erreichte Herddosis und das Volumen der Restschilddrüse als maßgebliche Einflussfaktoren für die Beseitigung der funktionellen Autonomie: Bei größeren Herddosen wird Restautonomie seltener beobachtet, bei größeren Volumina

jedoch häufiger. Der Einfluss dieser Größen zeigte sich analog auf bei dem globalen Therapieerfolg (Abschnitt 4.4) und wird dort genauer diskutiert.

Bis auf einen Patienten aus der Gruppe HMB erhielten alle Patienten, deren Hyperthyreose nicht erfolgreich therapiert wurde, weitere Radioiodtherapien und wurden letztlich, sofern beurteilbar, erfolgreich behandelt. Auch in der Literatur wird die erfolgreiche Therapie anfänglicher Therapieversager in nachfolgenden Radioiodtherapien bestätigt (Sabri et al. 2001).

#### **4.4 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg**

Bei der Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen zeigte sich ein auf den ersten Blick überraschend schwacher Zusammenhang zwischen Herddosis und Therapieerfolg. Der punktbiseriale Korrelationskoeffizient zwischen erreichter Herddosis und Therapieerfolg lag bei  $r = 0,21$  ( $p$ -Wert = 0,034) im Gesamtkollektiv, was eine signifikante, aber schwache Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Herddosis bedeutet. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass im Gesamtkollektiv verschiedene Dosiskonzepte mit ganz unterschiedlichen Herddosen zum Einsatz kamen (Tabelle 7). Eine undifferenzierte Betrachtung einer Korrelation im Gesamtkollektiv erscheint daher fragwürdig. Bei getrennter Betrachtung der Gruppen fanden sich zu wenige Misserfolge (in der Untergruppe HFA–UFA gar keine), um sinnvolle statistische Analysen durchzuführen. Die hohe Wirksamkeit der eingesetzten Zieldosen ist bekannt (Dietlein et al. 2015) und hat sich seit Jahren bewährt. Im therapeutisch sicheren Dosisbereich sollte daher bei mäßigen Abweichungen von der Zieldosis kein großer Effekt auf den Therapieerfolg zu erwarten sein. Entsprechend fand sich bei Einteilung der Patienten in zwei Gruppen nach Unter- bzw. Überschreitung der geplanten Dosis kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg ( $p$ -Wert = 0,465 im exakten Test nach Fisher). Das Unterschreiten der Untergrenze des jeweiligen Dosiskonzepts hatte jedoch Folgen. Tabelle 10 zeigte ein 5-mal höheres Misserfolgsrisiko bei Unterschreiten dieser Mindestdosen. Diese Beobachtung findet besonders für den Morbus Basedow Bestätigung in der Literatur. Kobe et al. fanden bei Herddosen oberhalb von 200 Gy keinerlei Einfluss mehr auf den

Therapieerfolg (Kobe et al. 2008). Unterhalb von 200 Gy nimmt die Erfolgsrate dagegen stark ab (Sabri et al. 1999b).

Eine weitere signifikante Abhängigkeit des Therapieerfolgs bestand für die ein- oder zweizeitige Durchführung der Radioiodtherapie. Bei zweizeitiger Therapie fand sich ein signifikant höheres Misserfolgsrisiko im Vergleich zur einzeitigen Therapie (Tabelle 12). Patienten mit geplanter zweizeitiger Therapie erhielten ausnahmslos hohe Aktivitäten. Der Grund war fast immer ein großes Restschilddrüsenvolumen mit einer Ausnahme in der Untergruppe HFA–UFA mit kleinem  $^{131}\text{I}$ -Uptake. Die Fraktionierung erfolgte zur Schonung des Patienten. Beide Patienten mit relevanter Trachealstenose befanden sich in dieser Gruppe sowie 3 der 4 Fälle mit strumabedingter Dyspnoe. Etwa die Hälfte erhielt eine Kortikoid-Prophylaxe. Bei der Hälfte der Fälle wurde allerdings auch mit einer reduzierten Dosis oder einer Dosis an der unteren Grenze des empfohlenen Bereichs gearbeitet. Diese Patientengruppe enthielt also eher problematische Fälle, was das höhere Misserfolgsrisiko erklären könnte. Möglicherweise spielt zusätzlich auch der in der Literatur diskutierte Stunning-Effekt eine Rolle. Unter einem Stunning der Schilddrüse versteht man verminderten  $^{131}\text{I}$ -Uptake bei einer zweiten Radioiod-Gabe in engem zeitlichen Abstand zu einer vorhergehenden Applikation. Der zugrundeliegende Mechanismus dieses Phänomens ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet wird, dass durch die einsetzende Wirkung der Betastrahlung die Zahl funktionierender Schilddrüsenzellen reduziert wird und dadurch bei der zweiten Applikation nicht mehr so viel Radioiod aufgenommen oder gespeichert werden kann (Happel et al. 2019). Der Effekt sollte bei den sehr kurzen Zeitabständen von ein bis zwei Tagen bei den zweizeitigen Radioiodtherapien dieser Studie aber eher gering sein.

Auch das Volumen der Restschilddrüse hatte einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. Fünf der 9 Misserfolge des Gesamtkollektivs fanden sich unter den Patienten mit größeren Restschilddrüsen (Tabelle 11). Patienten mit einem Restschilddrüsenvolumen im oberen Quartil des Kollektivs hatten ein fast 4-mal größeres Misserfolgsrisiko. Tabelle 17 zeigt für die Therapieversager ein signifikant größeres Restschilddrüsenvolumen. Der Einfluss des Schilddrüsen-

volumens auf den Therapieerfolg wird in der Literatur kontrovers diskutiert, obwohl viele Studien ähnliche Beobachtungen machten (Zantut-Wittmann et al. 2005, Kuanrakcharoen 2017, Wong et al. 2018). Vermutet wird, dass das Schilddrüsenvolumen nicht als unabhängiger Faktor den Therapieerfolg beeinflusst, sondern im Zusammenhang mit anderen Störgrößen steht. Der in der vorgelegten Studie nachgewiesene signifikante Einfluss des Restschilddrüsenvolumens auf den Therapieerfolg lässt sich nicht mehr nachweisen ( $p$ -Wert = 0,200), wenn die 12 Patienten mit geplanter zweizeitiger Radioiodtherapie von der Betrachtung ausgeschlossen werden. Ob dabei die bevorzugte Anwendung der zweizeitigen Radioiodtherapie bei großen Restschilddrüsenvolumina eine Rolle spielt und welche Parameter tatsächlich den Therapieerfolg beeinflussen, müsste in einer separaten Studie mit größerem Patientenkollektiv geklärt werden. Denkbar wäre auch eine systematische Unterschätzung des Volumens bei sehr großen Restschilddrüsen, die erheblich von der angenommenen ellipsoiden Form abweichen können. Da eine Unterschätzung des Volumens dazu führt, dass die erreichte Herddosis tatsächlich geringer ist als geplant, hätten diese Patienten auch ein höheres Misserfolgsrisiko.

Mit Kenntnis dieser Einflussgrößen auf den Therapieerfolg können auch die in Abschnitt 3.3.3 individuell beschriebenen Therapieversager neu beleuchtet werden. Zwei der Therapieversager aus der Gruppe HFA entwickelten nach der Radioiodtherapie einen Morbus Basedow und werden in Abschnitt 4.5 ausführlich diskutiert. Bei einem weiteren aus dieser Gruppe lag bereits prätherapeutisch zusätzlich ein Morbus Basedow vor (Marine-Lenhart-Syndrom, Abschnitt 3.3.3), der nach dem Dosiskonzept für multifokale Autonomie nicht ausreichend therapiert wurde. Es ist bekannt, dass diese seltene Koinzidenz höhere Herddosen benötigt (Braga-Basaria und Basaria 2003). Der Patient wurde in der 3. Radioiodtherapie schließlich erfolgreich behandelt. Bei den restlichen 6 Therapieversagern wurde in 3 Fällen der von der aktuellen Leitlinie „Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen“ empfohlene Dosisbereich unterschritten. Vier der 6 Therapieversager hatten eine große Struma und in 4 der 6 Fälle wurde die Radioiodtherapie geplant zweizeitig durchgeführt. Darunter waren alle 3 Patienten mit Dosisunterschreitung. Bis auf eine Ausnahme wiesen alle Thera-

pieversager mindestens einen dieser Risikofaktoren auf. Nur bei diesem einen Patienten lag kein erkennbarer Grund für das verringerte Ansprechen auf die Therapie vor.

Auch in der Literatur wird über Therapieversagen aus unklarem Grund bei einem kleinen Teil der Patienten berichtet. Eine Studie über 226 Patienten mit Morbus Basedow nennt einen Anteil von 2,2% solcher Therapieversager (Sabri et al. 2001). Als möglicher Grund wird in der Literatur eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit des Gewebes diskutiert (Yang et al. 2018).

## **4.5 Nebenwirkungen**

### *Substitutionsbedarf*

Der Substitutionsbedarf aufgrund einer Hypothyreose ist die bedeutendste Nebenwirkung der Radioiodtherapie (Stokkel et al. 2010, Beslic et al. 2017, Schmidt 2018). Beim ablativen Therapiekonzept des Morbus Basedow ist der Substitutionsbedarf jedoch identisch mit dem Therapieerfolg, eine hohe Hypothyreoserate also erwünscht (Abschnitt 2.3.4.2). Die Ergebnisse wurden bereits in Abschnitt 4.3 diskutiert. Im Folgenden soll der Substitutionsbedarf als Nebenwirkung bei der Radioiodtherapie der euthyreoten Struma und der funktionellen Autonomie beleuchtet werden. Auch hier muss für einen guten Therapieerfolg eine gewisse Hypothyreoserate in Kauf genommen werden. Dosiskonzepte, die auf kleinere Hypothyreoseraten abzielen, führen zu häufigeren Misserfolgen (Bonnema et al. 2004, Metso et al. 2004, Ceccarelli et al. 2005). In der Literatur werden zum Substitutionsbedarf sehr unterschiedliche Zahlen präsentiert. Die Studien sind nur schwer vergleichbar, da unterschiedliche Dosiskonzepte zur Anwendung kommen bis hin zur Verwendung von Standardaktivitäten beispielsweise im amerikanischen Raum. Die Patientenkollektive sind durch andere Einschlusskriterien unterschiedlich zusammengesetzt, beispielsweise bezüglich der Schilddrüsenvolumina oder Diagnosen, und die Beobachtungszeiträume sind sehr unterschiedlich. Gerade bei der euthyreoten Struma und der funktionellen Autonomie zeigen Langzeitstudien, dass sich eine Hypothyreose noch Jahre nach der Radioiodtherapie einstellen kann und die Hypothyreoserate folglich über mehrere Jahre kontinuierlich wächst (Bonnema et al. 2004, Metso et

al. 2004, Ceccarelli et al. 2005). Auch in der eigenen Auswertung zeigte sich ein Ansteigen der Hypothyreoserate während des Nachbeobachtungszeitraums. Besonders ausgeprägt war dies in der Gruppe HFA. Kahraman berichtet in einer Studie über 265 Patienten mit funktioneller Autonomie eine Hypothyreoserate von 32% nach 3 Monaten, 55% nach 1 Jahr und 73% 8 Jahre nach der Radioiodtherapie (Kahraman et al. 2012). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eigenen Studie mit 32,9% zur 1. Nachkontrolle nach 3 Monaten und 50,0% zur 2. Nachkontrolle in der Gruppe HFA. Auch bei der Radioiodtherapie der euthyreoten Struma sind die Literaturzahlen zur Hypothyreose uneinheitlich. In einer Studie über 50 Patienten mit euthyreoter Struma wurde eine Hypothyreoserate von 48% nach zwei Jahren gefunden (Le Moli et al. 1999). Auch dort wird ein weiterer Anstieg in nachfolgenden Jahren prognostiziert. Ein quantitativer Vergleich mit dem Ergebnis der eigenen Studie von 87,5% der Fälle ist schwierig, da die Gruppe ES nur 8 Patienten umfasste und daher mit großen zufälligen Schwankungen zu rechnen ist. Hypothyreoseraten in diesem hohen Bereich werden in der Literatur oft erst für Nachbeobachtungszeiträume von mehreren Jahren genannt. Bachmann et al. berichten eine Hypothyreoserate von 60% nach 5 Jahren und beobachteten in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls eine höhere Hypothyreoserate bei euthyreoten im Vergleich zu hyperthyreoten Strumen (Bachmann et al. 2009). Eine Studie über 15 Patienten mit euthyreoten Strumen berichtet, dass 8 Jahre nach Radioiodtherapie alle noch nachbeobachteten Patienten hypothyreot waren (Verelst et al. 1990). Möglicherweise trat die Hypothyreose bei den in der eigenen Studie untersuchten voroperierten Patienten früher ein. Es ist bekannt, dass Patienten nach Voroperation ein erhöhtes Risiko für eine Hypothyreose nach Radioiodtherapie haben (Berding und Schicha 1990, Metso et al. 2004). Ein früheres Eintreten der Hypothyreose bei voroperierten Patienten im Vergleich zu nicht operierten Patienten wurde bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow beschrieben (Vestergaard und Laurberg 1992).

In der Gruppe HFA wurde bei höheren Herddosen ein häufigerer Substitutionsbedarf beobachtet. Dieser Effekt ist auch in der Literatur beschrieben (Moser 1992). Ursächlich kommen mehrere Mechanismen in Betracht: Grundsätzlich ist

nach vorausgegangener Operation das Auftreten einer Hypothyreose vom Volumen des verbliebenen Schilddrüsenrests abhängig. Liegt zusätzlich eine funktionelle Autonomie vor, so kann diese auch bei wenig Restgewebe für eine Euthyreose sorgen, die jedoch nach Ablation der Autonomie in eine Hypothyreose übergeht. Mit zunehmender Wirkung der Radioiodtherapie (d.h. bei steigender Herddosis) nimmt somit auch die Wahrscheinlichkeit einer posttherapeutischen Hypothyreose zu. Verbleibt dagegen eine Restautonomie, ist durch deren Funktionsanteil das Hypothyreoserisiko verringert. Eine andere Ursache für das Auftreten einer Hypothyreose ist die Bestrahlung des paranodulären Gewebes innerhalb des Schilddrüsenrests. Diese kann einerseits auf eine unvollständige TSH-Suppression zum Therapiezeitpunkt zurückzuführen sein, andererseits auch durch das Vorliegen einer zusätzlichen disseminierten Autonomie bedingt sein. In beiden Fällen kommt es bei der Radioiodtherapie nicht nur zur Bestrahlung des autonomen Adenoms, sondern auch des übrigen Schilddrüsenorgans, das in der Folgezeit schrumpft, so dass das Hypothyreoserisiko steigt.

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist allein die geringe Größe des gesunden Gewebes für das Auftreten der Hypothyreose ausschlaggebend. Die vergleichsweise hohe Hypothyreoserate im eigenen Kollektiv erklärt sich somit dadurch, dass die voroperierten Patienten kleine Restschilddrüsen mit wenig nicht autonomem Gewebe hatten. Bei vollständiger Beseitigung der Autonomie muss daher häufig mit einer Hypothyreose gerechnet werden. Der Zusammenhang zwischen Ablation der Autonomie und Hypothyreose war signifikant ( $p$ -Wert = 0,018 im exakten Test nach Fisher). Bei Vorliegen großer Restschilddrüsen sollte dieser Zusammenhang weniger stark ausgeprägt sein. Wegen der geringen Anzahl entsprechender Patienten war eine weitere statistische Analyse jedoch nicht möglich.

#### *Neu aufgetretener Morbus Basedow*

Zwei Patienten aus der Gruppe HFA entwickelten posttherapeutisch einen Morbus Basedow. Dies entsprach 2,9% der hyperthyreoten Patienten mit funktioneller Autonomie bzw. unter Einbeziehung der Fälle mit Autonomie in der Gruppe ES 2,6% aller Patienten mit funktioneller Autonomie. In der Literatur werden

unterschiedliche Ursachen dazu diskutiert. Unter anderem wird eine mögliche Antigenfreisetzung vermutet durch den therapeutisch bedingten Zerfall der Thyreozyten (Hirsch et al. 1997, Dunkelmann et al. 2004). Zwei Studien über große Kollektive mit mehr als 1000 Patienten (Dunkelmann et al. 2004, Schmidt et al. 2006) zeigten Inzidenzraten von 1,2% bzw. 1,1%. Andere Studien über kleinere Kollektive (Nygaard et al. 1999, Custro et al. 2003, Kahraman et al. 2012) beobachteten Inzidenzraten zwischen 1,9% und 5,3%. Der Morbus Basedow entwickelte sich in der Regel 3 bis 6 Monate nach der Therapie. Die Beobachtungen der eigenen Studie decken sich mit den Befunden in der Literatur. Als Risikofaktor wird ein prätherapeutisch erhöhter TPO-AK-Wert diskutiert (Nygaard et al. 1999, Wallaschofski et al. 2002, Meller et al. 2006). Dies traf auch auf die beiden Fälle dieser Studie zu, wobei der Wert bei einem der Patienten nur grenzwertig erhöht war.

#### *Erstmanifestation oder Progredienz einer EOP in der Gruppe HMB*

Der Morbus Basedow wird oft von einer EOP begleitet. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken in der Literatur stark. Geschätzt werden Werte zwischen 25% und 50% (Küchlin et al. 2021) oder 60% (Schultheis et al. 2018, Herold 2019), wobei zu beachten ist, dass die EOP häufig eine milde Verlaufsform aufweist. Eine Studie über 103 Radioiodtherapien aufgrund von Morbus Basedow (Weigand et al. 1998) weist eine Häufigkeit von 55,3% auf. Mit 50,0% steht das Ergebnis dieser Studie im Einklang mit der Literatur. Unter dem Einfluss der Radioiodtherapie kann es zur Progredienz der bestehenden EOP kommen oder zu einer Erstmanifestation. Das Risiko hierfür wird mit 15% angegeben, unter Kortikoid-Prophylaxe mit 5% (Bartalena et al. 2008, Dietlein et al. 2015). Dabei weist Tallstedt (Tallstedt et al. 1992, 1994) auf die Wichtigkeit der Kontrolle von Risikofaktoren hin. Dazu zählen vor allem eine posttherapeutisch nicht kompensierte Hypothyreose, eine persistierende Hyperthyreose trotz Therapie, ein prätherapeutisch erhöhter fT3-Wert und ein TRAK-Wert  $> 7,5$  IU/l (Stan et al. 2013, Dietlein et al. 2015). Der einzige Patient der eigenen Studie mit einer Erstmanifestation der EOP nach Therapie hatte bei erhöhtem fT3-Wert eine Kortikoid-Prophylaxe abgelehnt. Die 5 Patienten mit Progredienz der EOP erhielten eine Kortikoid-Prophylaxe. Zwei Patienten wiesen drei Risikofaktoren gleichzeitig auf

(fT3, TRAK, posttherapeutische Hypothyreose), einer zeigte trotz Therapie eine persistierende Hyperthyreose. Nur bei 2 Patienten (6,3%) wurde eine Progredienz der EOP ohne bekannte Risikofaktoren beobachtet. Die ermittelten Fallzahlen in dieser kleinen Patientengruppe liegen unter Einbeziehung zufälliger Schwankungen im Rahmen der Erwartung.

#### *Strahlenthyreoiditis*

Eine Strahlenthyreoiditis entwickelte keiner der Patienten in Folge der Radioiodtherapie in Übereinstimmung mit den niedrigen in der Literatur berichteten Inzidenzraten. Eine Studie (Mizokami et al. 2016) über 927 Patienten mit Morbus Basedow nennt eine Inzidenzrate von 0,5%, eine weitere (Sundaresh et al. 2017) mit 664 Patienten eine Inzidenzrate von 1,2%. Teilweise werden auch etwas höhere Inzidenzraten im einstelligen Prozentbereich genannt (Nygaard et al. 1993, Wesche et al. 2001, Pfestroff und Luster 2016). Zu beachten ist, dass eine Strahlenthyreoiditis oft asymptomatisch oder mild verläuft (Mizokami et al. 2016) und damit unsicher zu diagnostizieren ist, was die unterschiedlichen in der Literatur genannten Häufigkeiten erklären kann.

#### **4.6 Volumeneffekte**

Das mediane Schilddrüsenvolumen vor der Radioiodtherapie betrug in den Gruppen ES 43,3 ml, HFA 23,3 ml, HMB 15,1 ml und in den Untergruppen HFA–UFA 22,7 ml und HFA–MFA 28,8 ml. Diese Unterschiede in den Ausgangsvolumina zwischen den Gruppen sind nicht überraschend und werden auch bei nicht voroperierten Patienten beobachtet (Hartmann et al. 2017). Die symptomatischen Strumen der Gruppe ES sind typischerweise größer als die Strumen in den Gruppe HFA und HMB, bei denen die Hyperthyreose die Indikation zur Therapie ist. Jedoch waren die Ausgangsvolumina in dieser Studie insgesamt kleiner im Vergleich zu vielen Studien in der Literatur. Grund dafür ist, dass bei allen Patienten mindestens eine Voroperation an der Schilddrüse stattgefunden hatte und es sich somit um Restschilddrüsenvolumina handelte. Andere Studien unterschieden in der Regel nicht zwischen voroperierten und nichtvoroperierten Patienten. Die Kollektive bestanden überwiegend oder ausschließlich aus Patienten ohne Voroperation. Dederichs fand in seiner Studie

mit 100 Patienten als mittleres Ausgangsvolumen mit Standardabweichung bei UFA  $47,3 \pm 19,9$  ml, bei MFA  $58,9 \pm 19,6$  ml und bei Morbus Basedow  $43,0 \pm 21,5$  ml (Dederichs et al. 1996). Bei Nygaard wiesen 117 Morbus Basedow Patienten ein medianes Ausgangsvolumen von 33 ml auf (Nygaard et al. 1995). Auch bei der euthyreoten Struma werden in der Literatur deutlich größere Ausgangsvolumina in einem großen Bereich angegeben, etwa  $88 \pm 14,9$  ml (Wesche et al. 1995) oder  $269 \pm 153$  ml (Huysmans et al. 1994). Die unterschiedlichen Ausgangsvolumina bei voroperierten und nicht voroperierten Patienten bestätigt eine Studie an Morbus Basedow-Patienten mit  $21 \pm 13$  ml mit Voroperation und  $41 \pm 21$  ml ohne Voroperation (Pfeilschifter et al. 1997). Das ablativtherapeutische Konzept bei Morbus Basedow führt zu den auch in der vorliegenden Studie beobachteten sehr kleinen Restschilddrüsen bei voroperierten Patienten.

Auch die in der eigenen Studie vermessenen Knotenvolumina waren kleiner als typische Befunde in der Literatur. Direkt vergleichbar ist dabei nur die Untergruppe HFA–UFA mit ihrem medianen Knotenvolumen von 10,2 ml, da bei der unifokalen Autonomie der zu vergleichende Knoten klar definiert ist. Hier liegen auch Literaturdaten vor, beispielsweise  $17,4 \pm 11,9$  ml (Dederichs et al. 1996) oder  $14,4 \pm 8,6$  ml (Tarantini et al. 2006). Die in dieser Studie ebenfalls vermessenen Knotenvolumina bei multifokaler Autonomie sind schwer vergleichbar, da eine Auswahl getroffen wurde (Abschnitt 2.3.1.1) und Literaturdaten spärlich sind.

In allen Diagnosegruppen wurde das Restschilddrüsenvolumen durch die Radioiodtherapie signifikant reduziert. Die größte Reduktion erfolgte bereits innerhalb der ersten 3 Monate, nämlich um 27,9% in der Gruppe ES, 33,7% in der Gruppe HFA und 54,2% in der Gruppe HMB. Auch in den folgenden Monaten wurde eine weitere signifikante Volumenreduktion beobachtet. Ein Jahr nach Radioiodtherapie betrug diese 44,1% in der Gruppe ES, 46,2% in der Gruppe HFA und 73,8% in der Gruppe HMB. In der Literatur werden für die Volumenreduktion der Knotenstruma etwa 30% nach 3 Monaten (Nygaard et al. 1993), etwa 40% nach einem Jahr und bis zu 60% nach zwei Jahren genannt

(Pfestroff et al. 2018, Schultheis et al. 2018, Herold 2019). Für den Morbus Basedow findet man unter Berücksichtigung vergleichbarer Dosiskonzepte (ablatives Konzept, Herddosis > 200 Gy) Werte um 75% nach 1 Jahr (Peters et al. 1996, Sabri et al. 1999a). Auch diese Studien unterschieden nicht zwischen Patienten mit und ohne Voroperation. Überwiegend waren die Patienten nicht voroperiert. Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eigenen Studie deutet darauf hin, dass eine Voroperation keinen Einfluss auf die Größe der Volumenreduktion in der Radioiodtherapie zu haben scheint. Eine Studie, die voroperierte Patienten getrennt betrachtete (Pfeilschifter et al. 1997), kam zum gleichen Ergebnis.

In der Gruppe HMB wurde im Vergleich zu den Gruppen ES und HFA eine deutlich größere Volumenreduktion der Restschilddrüse erzielt. Der Unterschied war signifikant. Dieses Ergebnis wird in anderen Studien bestätigt (Dederichs et al. 1996, Tarantini et al. 2006). Verschiedene Faktoren sind hierfür verantwortlich. Die bei der Therapie des Morbus Basedow nach dem ablativen Therapiekonzept angewendeten Herddosen waren höher als die bei der euthyreoten Struma oder bei der multifokalen Autonomie angewendeten Herddosen. Die posttherapeutisch in der Gruppe HMB beobachteten sehr kleinen Restvolumina (Abbildung 21) sind Ausdruck des ablativen Konzepts. Außerdem wurde die funktionelle Autonomie in der Regel und in Einzelfällen auch die euthyreote Struma unter TSH-Suppression therapiert, um das paranoduläre Gewebe zu schonen. Besonders deutlich zeigte sich der Effekt der Schonung in der Untergruppe HFA–UFA, in der die Herddosis im autonomen Gewebe noch höher war als die Herddosis in der Gruppe HMB. Die Volumenreduktion des autonomen Volumens war folgerichtig ebenfalls größer als die Volumenreduktion der Restschilddrüse in der Gruppe HMB, während die Reduktion des gesamten Volumens in der Untergruppe HFA–UFA als Ausdruck der Schonung des paranodulären Gewebes unterhalb der Volumenreduktion in der Gruppe HMB lag (Abbildung 23). Die Schonung des paranodulären Gewebes zeigte sich auch darin, dass keine signifikante Volumenreduktion des in der Untergruppe HFA–UFA untersuchten paranodulären Gewebes gefunden wurde und in der gesamten Gruppe HFA die prozentuale Volumenreduktion der autonomen Knoten grö-

ßer war als die prozentuale Volumenreduktion der gesamten Restschilddrüse (Abbildung 25, Abbildung 23). Auch in der beobachteten kleineren Volumenreduktion der gesamten Restschilddrüse in der Untergruppe HFA–MFA im Vergleich zu HFA–UFA zeigt sich der Einfluss des paranodulären Gewebes: Die Ausgangsvolumina der Restschilddrüsen waren in der Untergruppe HFA–MFA tendenziell größer (Abbildung 22), während die Knotenvolumina tendenziell in der Untergruppe HFA–UFA größer waren (Abbildung 24). Der Anteil an paranodulärem Gewebe war folglich in der Untergruppe HFA–MFA größer, was die geringere Reduktion des Volumens der gesamten Restschilddrüse in dieser Untergruppe erklärt.

Aufgrund der Vermessung von Referenzknoten nicht nur bei unifokalen, sondern auch bei multifokalen Autonomen lagen über einen weiten Bereich von Herddosen Daten zur Volumenreduktion von autonomem Gewebe vor, sodass der Einfluss der Herddosis auf die Volumenreduktion des Zielgewebes genauer untersucht werden konnte. Mit  $p = 0,33$  zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mittlerer Stärke zwischen der Volumenreduktion der autonomen Knoten in der 2. Nachkontrolle und der erreichten Herddosis. Diese deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung im autonomen Gewebe zeigte sich nicht bei Betrachtung der gesamten Restschilddrüse. Das ist, wie oben ausgeführt wurde, auf die Schonung des paranodulären Gewebes zurückzuführen, welche den Effekt der Schrumpfung des autonomen Gewebes überdeckt.

Der Einfluss der Dosis auf die Volumenänderung zeigt sich auch beim Vergleich der Patienten mit und ohne posttherapeutische Restautonomie. In der 1. Nachkontrolle fand sich in der Gruppe HFA bei Patienten mit Restautonomie eine mediane Volumenreduktion von 26,6% im Gegensatz zu 34,4% ohne Restautonomie ( $p$ -Wert = 0,028 im  $U$ -Test nach Mann-Whitney). In der 2. Nachkontrolle verstärkte sich der Unterschied auf 29,2% mit Restautonomie und 49,8% ohne ( $p$ -Wert = 0,006 im  $U$ -Test nach Mann-Whitney). Die Gruppe der Patienten mit Restautonomie erreichte im Median eine geringere Herddosis (182,0 Gy) als die Gruppe der Patienten ohne Restautonomie (285,0 Gy). Die Restautonomie kann somit als qualitativer Dosisindikator angesehen werden. Bei Patienten mit

Restautonomie kam es zu keiner vollständigen Ablation und in der Folge auch zu einem geringeren Verkleinerungseffekt. Beim Vergleich der Volumenreduktion zwischen Patienten mit und ohne Therapieerfolg (Tabelle 17) fanden sich dagegen bei nur geringer Anzahl von Therapieversagern und unterschiedlichen Ursachen keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe HMB zeigte sich zwischen der Volumenreduktion und der erreichten Herddosis ebenfalls keine signifikante Korrelation. Hierfür kommen mehrere Gründe in Frage. In der Gruppe HMB konzentrierten sich die Herddosen in einem viel schmaleren Bereich als in der Gruppe HFA (Tabelle 7), wodurch sich mögliche Abhängigkeiten eventuell erst in größeren Kollektiven erkennen lassen. Vor allem aber lagen die Herddosen in der Gruppe HMB überwiegend im sicheren Bereich des ablativen Therapiekonzepts, wo die erzielte Volumenreduktion bereits in der Nähe von 100% liegen sollte. Tatsächlich wurden in der Gruppe HMB anders als in den anderen Gruppen auch Volumenreduktionen bis zu 100% beobachtet (Abbildung 23). Ein großer Einfluss der Herddosis ist dann nicht mehr zu erwarten. Tendenziell (nicht signifikant) bestätigte dies Tabelle 16. Patienten der Gruppe HMB im niedrigen Herddosiskorridor wiesen eine reduzierte Volumenreduktion auf, während in den höheren Dosiskorridoren (etwa > 240 Gy) die Volumenreduktion deutlich größer war und nicht mehr mit der Herddosis variierte.

Die Gruppe ES ließ aufgrund der kleinen Patientenzahl keine statistischen Auswertungen zu. Als möglicher weiterer Einflussfaktor auf die Volumenreduktion durch Radioiodtherapie wird in der Literatur ein Einfluss der Grunderkrankung diskutiert (Dederichs et al. 1996).

Abschließend soll noch auf den paradoxen Effekt einer Volumenzunahme der Restschilddrüse oder einzelner autonomer Knoten unter Therapie, der in einzelnen Fällen beobachtet wurde, eingegangen werden. Jede einzelne Volumenbestimmung ist mit einer Unsicherheit von 25% behaftet (Abschnitt 2.3.1.1). Die Volumenreduktion unter Therapie wird durch Differenzbildung aus zwei unabhängigen Volumenmessungen berechnet (Formel (4)). Im ungünstigsten Fall – geringe oder keine Volumenreduktion der Schilddrüse oder des Knotens, maxi-

maler Messfehler in Richtung zu kleiner Werte vor und in Richtung zu großer Werte nach Therapie – ist daher auch eine scheinbare Volumenzunahme von bis zu 50% denkbar. Solche Werte sind im Einzelfall möglich und auch zu erwarten. Dies trifft auf die beobachteten Einzelfälle einer Volumenzunahme der Restschilddrüse (Abbildung 23) bzw. vermessener Referenzknoten (Abbildung 25) zu. Einzige Ausnahme ist ein Referenzknoten, dessen scheinbare Volumenzunahme von 165,3% in der 1. Nachkontrolle und von 126,7% in der 2. Nachkontrolle durch zufällige Messfehler nicht erklärt werden kann. Hier liegt eventuell ein Problem bei der Volumenbestimmung vor Therapie vor, das sich retrospektiv nicht weiter klären ließ.

#### **4.7 Klinische Beschwerden**

Die benignen Schilddrüsenerkrankungen der Patienten dieser Studie wurden sehr häufig von klinischen Beschwerden begleitet. Im Gesamtkollektiv klagten 56,4% der Patienten über mindestens eines der drei untersuchten Symptome Schluckbeschwerden, Globusgefühl und strumabedingte Dyspnoe. Der Vergleich mit Literaturdaten ist mangels großer spezifischer Studien nicht einfach. Zudem werden diese Lokalbeschwerden oft nur im Zusammenhang mit großen Strumen betrachtet. Das häufige Auftreten solcher Beschwerden wird jedoch in diesen Studien bestätigt. In einer Studie über 50 Patienten mit euthyreoter Struma fanden Le Moli et al. 24% der Patienten mit Schluckbeschwerden, 64% mit Globusgefühl und 40% mit Dyspnoe (Le Moli et al. 1999) in Einklang mit den Ergebnissen der eigenen Auswertung: 31,8% Schluckbeschwerden, 50,0% Globusgefühl und 3,6% mit einer strumabedingten Dyspnoe. Angemerkt werden soll, dass in der vorliegenden Studie der Gesamtanteil an Patienten mit Dyspnoe wesentlich höher lag. Jedoch wurden nur die Fälle berücksichtigt, die gemäß Abschnitt 2.3.2 mit Sicherheit durch die Struma bedingt waren. Auch Mehrfachnennungen von Symptomen waren häufig (Abbildung 19). Die Gruppe ES war am stärksten betroffen, die Gruppe HMB am wenigsten. Die unterschiedlichen Restschilddrüsenvolumina in den 3 Gruppen lassen auf das Strumavolumen als Einflussfaktor für Lokalbeschwerden schließen. Tatsächlich zeigte eine genauere Untersuchung der Restschilddrüsenvolumina der Patienten getrennt

nach der Anzahl gleichzeitig vorliegender Symptome, dass die Anzahl gleichzeitig auftretender Symptome umso höher war, je größer das Strumavolumen war. Jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Auch bei Betrachtung der einzelnen Symptome zeigte Tabelle 13 bei symptomatischen Patienten tendenziell größere Restschilddrüsenvolumina als bei asymptomatischen Patienten, jedoch war auch dieser Unterschied nicht signifikant. Am deutlichsten zeigte sich der Zusammenhang bei der strumabedingten Dyspnoe, am wenigsten beim Globusgefühl. Auch andere Autoren fanden eine fehlende Korrelation zwischen der Stärke von Lokalbeschwerden und der Strumagröße (Bonnema et al. 2004). Hauptgrund dürfte die subjektive Einschätzung der Stärke der Beschwerden sein.

Die Lokalbeschwerden wurden durch die Radioiodtherapie bereits innerhalb der ersten Monate signifikant gebessert. Schon in der 1. Nachkontrolle zeigte sich in mehr als 80% der Fälle eine Besserung, in der 2. Nachkontrolle in mehr als 90% der Fälle. Schluckbeschwerden und Globusgefühl waren in der 2. Nachkontrolle in mehr als 70% der Fälle vollständig beseitigt. Über sehr hohe Besserungsraten von Lokalbeschwerden wird auch in der Literatur berichtet (Le Moli et al. 1999, Bonnema et al. 2004, 2014). Dabei zeigte Abbildung 20 einen signifikanten Unterschied in der Volumenreduktion der Restschilddrüsen zwischen den Patienten, bei denen in der 1. Nachkontrolle mindestens ein Symptom vollständig beseitigt wurde, und den Patienten, bei denen kein Symptom vollständig beseitigt wurde. Dies belegt den Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion und der Besserung der Lokalbeschwerden. Interessanterweise traf dies lediglich auf die Gruppen ES und HFA, nicht jedoch auf die Gruppe HMB zu. Hierfür kommen mehrere Gründe in Frage. Die Gruppe HMB hatte kleinere Restschilddrüsenvolumina als die anderen Gruppen und die Häufigkeit von Lokalbeschwerden war in dieser Gruppe am geringsten. Gerade bei leichteren Beschwerden könnte die subjektive Einschätzung der Beschwerdestärke prä- wie auch posttherapeutisch eine größere Rolle spielen und die objektive Volumenreduktion an Bedeutung verlieren. So berichteten einzelne Patienten selbst ohne erkennbare Volumenreduktion über eine Besserung. Dies wurde auch in

anderen Studien beobachtet (Howarth et al. 1997). Hinsichtlich Lokalbeschwerden bei Morbus Basedow finden sich in der Literatur jedoch kaum Angaben.

Unter den Patienten mit Hyperthyreose klagten 65,7% über Herzrhythmusstörungen. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HFA und HMB. Durch die Radioiodtherapie erfolgte bereits zur 1. Nachkontrolle eine signifikante Besserung in mehr als 80% der Fälle. Zur 2. Nachkontrolle waren die Herzrhythmusstörungen in über 90% der Fälle gebessert und in über 80% der Fälle vollständig beseitigt. Literaturdaten liegen auch hierzu nur spärlich und in Studien mit kleineren und anders zusammengesetzten Patientenkollektiven vor. Unterschiede in der Art der Erfassung und Auswertung der subjektiven Angaben der Patienten erschweren die Vergleichbarkeit weiter. Die Studien bestätigen jedoch das häufig gemeinsame Auftreten einer Hyperthyreose und Herzrhythmusstörungen sowie eine hohe Besserungsrate durch die Radioiodtherapie (Spilker et al. 2008, Baczyk et al. 2009).

Zwischen der Beseitigung der Hyperthyreose und der Besserung der Herzrhythmusstörungen zeigte sich ein Zusammenhang (Abbildung 31, Tabelle 23): Patienten, deren Hyperthyreose bei der 2. Nachkontrolle noch nicht beseitigt war, klagten wesentlich häufiger über ein Fortbestehen von Herzrhythmusstörungen als Patienten, deren Hyperthyreose beseitigt war. Aufgrund der geringen Anzahl von Therapieversagern sowie den nur wenigen Fällen ohne Besserung der Herzrhythmusstörungen ließ sich die Signifikanz des beobachteten Zusammenhangs nicht nachweisen.

Die Radioiodtherapie wird häufig mit Körpergewichtsveränderungen in Verbindung gebracht. Es ist bekannt, dass hyperthyreote Patienten aufgrund ihrer erhöhten Stoffwechselaktivität vor der Therapie oft an Körpergewicht verlieren und posttherapeutisch entsprechend dies wieder zunehmen (Dale et al. 2001). Auch in der vorliegenden Studie konnte dieser Effekt beobachtet werden. Ein Großteil der Patienten, die posttherapeutisch eine Gewichtszunahme erfuhren, hatten zuvor eine Gewichtsabnahme (Tabelle 25). Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob eine posttherapeutische Gewichtszunahme nur den Zustand vor der Erkrankung wiederherstellt oder ob die Radioiodtherapie eine zusätzliche Ge-

wichtszunahme verursachen kann (Scheidhauer et al. 2002, Gibb et al. 2013). In der vorgelegten Studie mit fast ausschließlich hyperthyreoten Patienten waren prätherapeutische Gewichtsveränderungen überwiegend Gewichtsverluste und posttherapeutische Gewichtsveränderungen überwiegend Gewichtszunahmen (Tabelle 24). Dabei muss die in der Radioiodtherapie bewirkte Veränderung der Stoffwechsellage hin zu einer Normalisierung als hauptursächlich für die Gewichtsveränderungen angesehen werden. Auch in der Gruppe ES klagten 3 der 8 Patienten bei einer latenten Hypothyreose zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle über eine Gewichtszunahme. Die anderen 5 Patienten zeigten keine Gewichtsveränderung, bis auf einen waren diese euthyreot. Damit bestätigen auch diese Patienten die therapeutisch bedingte Änderung der Stoffwechsellage als Ursache für die Gewichtsveränderung.

Ein signifikanter Unterschied im Gewichtsverhalten zeigte sich zwischen den Gruppen HFA und HMB. Patienten der Gruppe HMB waren etwa 3-mal häufiger von einer Gewichtszunahme  $\geq 3$  kg betroffen als die Patienten der Gruppe HFA. Eine stärkere Gewichtszunahme bei Therapie des Morbus Basedow im Vergleich zur funktionellen Autonomie wurde auch in anderen Studien beobachtet (Dale et al. 2001). Verschiedene Gründe könnten hierfür eine Rolle spielen. Neben anderen Parametern wurde das Eintreten einer posttherapeutischen Hypothyreose als Risikofaktor für Gewichtszunahme identifiziert (Dale et al. 2001, Gibb et al. 2013). In der Gruppe HMB trat der (therapeutisch gewünschte) Substitutionsbedarf früher und häufiger ein als in der Gruppe HFA (Abschnitt 3.3.5). Allerdings konnte kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Stoffwechsellage in der 1. Nachkontrolle erkannt werden (Abbildung 32). Ebenso wenig konnte der Einfluss zwei weiterer in der Literatur diskutierter Prädiktoren, prätherapeutischer  $fT_4$ -Wert (Gibb et al. 2013) und prätherapeutischer BMI (Dale et al. 2001), nachgewiesen werden. Tabelle 25 zeigt einen auffällig hohen Anteil von Fällen, die prätherapeutisch eine Gewichtsabnahme und dann posttherapeutisch eine Gewichtszunahme erfuhren. Die Korrelation der Gewichtsänderungen bei diesen Patienten ergab in der Gruppe HMB  $\rho = -0,67$  für den Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Höhere Gewichtsabnahmen vor Radioiodtherapie waren tatsächlich mit stärkeren Gewichtszu-

nahmen nach Therapie verbunden, jedoch nicht signifikant ( $p$ -Wert = 0,071 bei  $n = 8$ ).

Eine mögliche Ursache für das unterschiedliche Gewichtsverhalten der beiden Gruppen HFA und HMB ist die Kortikoid-Prophylaxe, die in der Gruppe HMB sehr häufig erfolgte. Tatsächlich zeigten die Patienten mit Kortikoid-Prophylaxe doppelt so häufig eine Gewichtszunahme wie die Patienten ohne Kortikoid-Prophylaxe, auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

#### **4.8 Limitationen der Studie**

Beschwerden wurden nicht systematisch mit einem geeigneten Fragebogen erfasst. Die Einschätzung folgte den subjektiven Angaben des Patienten ohne objektiv messbare Parameter. Der Einsatz einer Skala wie der Visuellen Analogskala könnte eine differenziertere Erfassung ermöglichen. Auch die Angaben zum Körpergewicht erfolgten oft nur anamnestisch.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde umfangreiches Bildmaterial begutachtet und nachbefundet, um die Interobserver-Variabilität so weit wie möglich auszuschalten. In einer retrospektiven Studie ist dies nicht vollständig möglich, da die Sonogramme von unterschiedlichen Untersuchern im Rahmen der klinischen Routine angefertigt wurden. Darüber hinaus konnten anhand der vorhandenen Bilder nicht in allen Fällen zuverlässig die Referenzknoten zur Vermessung identifiziert werden.

Für viele Wirkungen und Zusammenhänge konnte statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Dazu zählen die Volumenreduktion der Schilddrüse und die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Ablation des autonomen Gewebes. Bei der Betrachtung von Detailzusammenhängen konnte statistische Signifikanz nicht mehr in jedem Fall nachgewiesen werden, da die zu bildenden Untergruppen teilweise sehr klein wurden. Dazu gehören beispielsweise die Gruppe ES, die Gruppe der Therapieversager oder die Gruppe der Patienten mit posttherapeutischen Herzrhythmusstörungen. Eine verlässliche Klärung kann in diesen Fällen letztlich nur in einer anderen Studie mit einem umfangreicheren oder spezifischeren Patientenkollektiv erfolgen.

## 4.9 Schlussfolgerungen

Die ermittelten Ergebnisse der Radioiodtherapie nach Strumektomie unterscheiden sich nicht wesentlich von Literaturdaten an nicht voroperierten Patienten. Auch hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen finden sich keine Abweichungen. Die hohe Erfolgsrate, sowohl in Bezug auf die Beseitigung der Hyperthyreose als auch in Bezug auf die Reduktion des Schilddrüsenvolumens, die Zerstörung autonomer Knoten sowie die Besserung begleitender Beschwerden, macht die Radioiodtherapie in Verbindung mit ihrem geringen Komplikationsrisiko zum Mittel der Wahl für den Zweiteingriff. Damit bestätigen die Ergebnisse die Möglichkeit einer Radioiodtherapie nicht nur zur Behandlung der Hyperthyreose, sondern auch zur effizienten Volumenverkleinerung etwa bei älteren Patienten.

Ein signifikant höheres Misserfolgsrisiko besteht vor allem bei Unterschreiten des empfohlenen Herddosisbereichs. In Einzelfällen erfolgt bei großer Schilddrüse oder großem Adenom eine Therapieplanung mit reduzierter Dosis außerhalb des empfohlenen Bereichs. Dies geschieht häufig zur Begrenzung der Verweildauer des Patienten auf der nuklearmedizinischen Behandlungsstation, oder um das Risiko einer Strahlenthyreoiditis etwa bei Vorliegen einer relevanten Trachealstenose auszuschließen. Wird eine solche Dosisreduktion vorgenommen, muss mit der Notwendigkeit einer weiteren Radioiodtherapie gerechnet werden. Wenn nicht der Ausschluss des Risikos einer Strahlenthyreoiditis im Vordergrund steht, ist daher zu überlegen, ob eine Dosisreduktion in jedem Fall sinnvoll ist. Die Therapie mit einer höheren Dosis verlängert zwar die Verweildauer des Patienten, reduziert jedoch erheblich das Risiko, dass eine Nachtherapie erforderlich wird.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Analyse der Indikationen und Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen, bei denen zuvor bereits eine Strumektomie erfolgt war. Hierzu wurden die Daten von insgesamt 110 Patienten, die in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 2006 bis 2012 eine RIT erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet. Indikationen für die RIT waren bei 7,3% eine euthyreote Struma (ES) mit Lokalbeschwerden, bei 63,6% eine Hyperthyreose infolge funktioneller Autonomie (HFA) und bei 29,1% eine Hyperthyreose bei Morbus Basedow (HMB).

Die RIT beseitigte die Hyperthyreose in 93,8% (HFA) bzw. 85,2% (HMB) der Fälle. Bei den Patienten der Gruppe ES und HMB erfolgte innerhalb von einem Jahr eine Volumenreduktion der Restschilddrüse um im Median 44,1% (ES) bzw. 73,8% (HMB). In der Gruppe HFA zeigten die autonomen Knoten eine mediane Abnahme um 70,6%. Das Unterschreiten der unteren Grenze der empfohlenen Dosisbereiche ebenso wie eine geplante zweizeitige RIT waren jeweils mit einem signifikant erhöhten Misserfolgsrisiko der RIT verbunden. Der Therapieerfolg und die Volumenreduktion unterschieden sich nicht von den Literaturdaten nicht voroperierter Patienten. Lokalbeschwerden und Herzrhythmusstörungen besserten sich in > 90% der Patienten nach 1 Jahr. Eine posttherapeutische Gewichtszunahme trat meist nach vorherigem Gewichtsverlust und bei Patienten der Gruppe HMB auf.

Die RIT stellt somit auch nach Strumektomie eine wirksame Methode zur Beseitigung einer erstmaligen bzw. rezidierten Hyperthyreose oder von Lokalbeschwerden infolge einer Rezidivstruma dar. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosisbereiche ist das Risiko von Therapieversagern sehr gering. Das Risiko einer späteren Hypothyreose hängt vom Volumen des prätherapeutisch noch vorhandenen normalen Schilddrüsengewebes ab.

## 6 Literaturverzeichnis

- Agarwal G, Aggarwal V. 2008. Is Total Thyroidectomy the Surgical Procedure of Choice for Benign Multinodular Goiter? An Evidence-Based Review. *World Journal of Surgery*, 32(7):1313–1324.
- Alexander EK, Larsen PR. 2002. High Dose <sup>131</sup>I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3):1073–1077.
- Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Löwe B, Hrsg. 2018. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt M. 2009. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nuclear Medicine Communications*, 30(6):466–471.
- Baczyk M, Pisarek M, Czepczyński R, Ziemnicka K, Gryczyńska M, Pietz L, Sowiński J. 2009. Therapy of large multinodular goitre using repeated doses of radioiodine. *Nuclear Medicine Communications*, 30(3):226–231.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, et al. 2008. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*, 158(3):273–285.
- Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer C-T, Goretzki PE. 2018. Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(1–2):1–7.
- Berding G, Schicha H. 1990. Ergebnisse der Radiojodtherapie der manifesten Hyperthyreose und der autonomen Struma mit Euthyreose. *Nuklearmedizin*, 29(4):158–165.
- Beslic N, Licina S, Sadija A, Milardovic R. 2017. Incidence of Hypothyroidism after Radioactive Iodine-131 Treatment in Dependence of Hyperthyroidism Etiology and Therapy Dose. *Medical Archives*, 71(4):270–273.
- Bockisch A, Sonnenschein W, Jentzen W, Hartung V, Görges R. 2008. Dosimetrie bei Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen – Hintergrund und Durchführung. *Der Nuklearmediziner*, 31(3):253–262.
- Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. 2004. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *European Journal of Endocrinology*, 150(4):439–445.
- Bonnema SJ, Fast S, Hegedüs L. 2014. The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(4):619–631.
- Braga-Basaria M, Basaria S. 2003. Marine-Lenhart Syndrome. *Thyroid*, 13(10):991.
- Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. 2005. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clinical Endocrinology*, 62(3):331–335.
- Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. 2001. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*, 55(2):233–239.
- Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H. 1996. Volumenreduktion der Schilddrüse nach Radiojodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie und Morbus Basedow. *Nuklearmedizin*, 35(5):164–169.
- Derwahl K-M, Grünwald F. 2019. *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 3. Auflage. Berlin: Lehmanns Media.

- DGAV. 2015. Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen (S2k-Leitlinie). Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 088/007.
- Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl\*\*\* J, Schicha H, Schneider P, et al. 2003. Leitlinie\* zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2\*\*). *Nuklearmedizin*, 42(3):109–115.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H. 2007. Verfahrensanweisung zum Radioiodtest (Version 3). *Nuklearmedizin*, 46(5):198–202.
- Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, Luster M. 2014a. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4). Stand: 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012.
- Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. 2014b. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). Stand: 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-011.
- Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M. 2015. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-003.
- Dietlein M, Kopka K, Schmidt M, Hrsg. 2017. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Dralle H, Hrsg. 2014. *Endokrine Chirurgie: Evidenz und Erfahrung. Individualisierte Medizin in der klinischen Praxis*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A, Rudolph F, Groth P, Schümichen C. 1999. Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie. *Nuklearmedizin*, 38(5):131–139.
- Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schuemichen C. 2004. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(10):1428–1434.
- Fischli S, Strobel K, Sol Pérez Lago M del, Arnold W, Wicke C. 2020. Moderne Abklärung und Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Therapeutische Umschau*, 77(9):409–417.
- Germer C-T, Keck T, Grundmann RT, Hrsg. 2017. *Evidenzbasierte Viszeralchirurgie benigner Erkrankungen: Leitlinien und Studienlage*. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Gibb FW, Zammitt NN, Beckett GJ, Strachan MWJ. 2013. Predictors of treatment failure, incipient hypothyroidism, and weight gain following radioiodine therapy for Graves' thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(9):764–769.
- Gotthardt M, Rubner C, Bauhofer A, Berce F, Oyen WJG, Goecke J, Pfestroff A, Schlieck A, Corstens FH, Béhé M, et al. 2006. What is the best pre-therapeutic dosimetry for successful radioiodine therapy of multifocal autonomy? *Nuklearmedizin*, 45(5):206–212.
- Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, Veit F, Lehmann N, Mann K. 2012. Funktionelle Aktivität fokaler Schilddrüsenautonomien in Deutschland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137(41):2089–2092.
- Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. 2011. Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9):2786–2795.
- Guhlmann CA, Rendl J, Börner W. 1995. Radiojodtherapie der funktionellen Autonomie und des M. Basedow. *Nuklearmedizin*, 34(1):20–23.

- Hänscheid H, Verburg FA. 2018. Dosimetrie bei Anwendung von  $^{131}\text{I}$  bei benignen Schilddrüsenerkrankungen: DIN 6861-1. *Radiopraxis*, 11(4):E30–E40.
- Happel C, Kranert WT, Ackermann H, Binse I, Bockisch B, Gröner D, Herrmann K, Grünwald F. 2019. Thyroid stunning in radioiodine-131 therapy of benign thyroid diseases. *Endocrine*, 63(3):537–544.
- Hartmann T, Vach W, Frings L, Mix M, Meyer PT, Ruf J. 2017. Radioiodine therapy of benign thyroid-disorders: Assessment of the effective half-lives and determination of influence factors within a Southwestern German cohort. *Nuklearmedizin*, 56(5):171–176.
- Herold G. 2019. *Innere Medizin 2020*. Köln: Herold, Gerd.
- Hirsch C, Spyra JL, Langhammer HR, Laubenbacher C, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M. 1997. Zum Auftreten einer Immunhyperthyreose nach Radiojodtherapie von Schilddrüsenautonomien. *Medizinische Klinik*, 92(3):130–137.
- Holzer K, Bartsch DK. 2020. Struma nodosa. *Der Chirurg*, 91(9):712–719.
- Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA, Allen LW, Akerman R, Lan L. 1997. Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 24(12):1465–1469.
- Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. 1994. Large, Compressive Goiters Treated with Radioiodine. *Annals of Internal Medicine*, 121(10):757–762.
- Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ, Mon C, Díez JJ. 2005. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 63(1):66–72.
- Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C. 2012. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clinical Endocrinology*, 76(2):297–303.
- Klüglich M, Middeke M. 1992. Zirkadianer Blutdruckrhythmus bei Hyperthyreose und primärem Hyperparathyreoidismus. *Zeitschrift für Kardiologie*, 81(Suppl. 2):33–36.
- Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H. 2008. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*, 47(1):13–17.
- Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H. 2010. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of  $^{131}\text{I}$ ? *Nuclear Medicine Communications*, 31(3):201–205.
- Kreißl MC, Reinecke M, Luster M. 2020. Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie. *Der Nuklearmediziner*, 43(3):213–217.
- Kuanrakcharoen P. 2017. Success Rates and their Related Factors in Patients Receiving Radioiodine ( $\text{I-131}$ ) Treatment for Hyperthyroidism. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 100(Suppl. 1):S183–S191.
- Küchlin S, Gruber M, Reich M, Joachimsen L, Metzger M, Beck J, Grauvogel J, Lagrèze WA. 2021. Orbitadekompression bei endokriner Orbitopathie – Erfahrungen und Ergebnisse. *Der Ophthalmologe*, 118(4):345–355.
- Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. 1999. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clinical Endocrinology*, 50(6):783–789.
- Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. 2015. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11):CD010576.

- Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. 1948. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 59(2):260–281.
- Maurer E, Bartsch DK. 2015. Aktueller Stand der operativen Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Hessisches Ärzteblatt*, 76(7/8):413–418.
- Meller J, Siefker U, Hamann A, Hüfner M. 2006. Incidence of Radioiodine Induced Graves' Disease in Patients with Multinodular Toxic Goiter. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 114(5):235–239.
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. 2004. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*, 61(5):641–648.
- Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J. 2016. Painful Radiation Thyroiditis after <sup>131</sup>I Therapy for Graves' Hyperthyroidism: Clinical Features and Ultrasonographic Findings in Five Cases. *European Thyroid Journal*, 5(3):201–206.
- Moalem J, Suh I, Duh Q-Y. 2008. Treatment and Prevention of Recurrence of Multinodular Goiter: An Evidence-based Review of the Literature. *World Journal of Surgery*, 32(7):1301–1312.
- Moser E. 1992. Ergebnisse der Radiojodtherapie bei den unterschiedlichen Formen der Hyperthyreose in Abhängigkeit vom Dosiskonzept. *Aktuelle Radiologie*, 2(4):179–187.
- Müller B, Bares R, Büll U. 1991. Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des <sup>131</sup>I bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie. *Nuklearmedizin*, 30(3):71–76.
- Müller M. 2019. *Chirurgie: Für Studium und Praxis - 2020/21*. 15. Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H. 1993. Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmedizin*, 32(2):91–98.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM. 1993. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *British Medical Journal*, 307(6908):828–832.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søre-Jensen P, Hansen JM. 1995. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *Journal of Internal Medicine*, 238(6):491–497.
- Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM. 1999. Transition of Nodular Toxic Goiter to Autoimmune Hyperthyroidism Triggered by <sup>131</sup>I Therapy. *Thyroid*, 9(5):477–481.
- Osuna PM, Udovcic M, Sharma MD. 2017. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 13(2):60–63.
- Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. 1996. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *European Journal of Clinical Investigation*, 26(1):59–63.
- Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. 1997. Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten <sup>131</sup>I-Therapie mit 150 Gray beim Morbus Basedow. *Nuklearmedizin*, 36(3):81–86.
- Pfestroff A, Luster M. 2016. Radioiodtherapie. *Der Nuklearmediziner*, 39(3):211–217.
- Pfestroff A, Bartsch DK, Luster M. 2018. Therapie der Stuma nodosa. *internistische praxis*, 59(1):52–66.
- Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM. 2002a. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome.

- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 29(9):1118–1124.
- Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM. 2002b. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid uptake. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(4):480–485.
- Riemann B, Schober O. 2012. Wie ist bei der Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankungen zu verfahren? *Der Nuklearmediziner*, 35(1):37–42.
- Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Dohmen BM, Bares R, Büll U. 1998. Bestimmung von Einflußgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. *Nuklearmedizin*, 37(3):83–89.
- Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, Buell U. 1999a. Radioiodine Therapy in Graves' Disease Patients with Large Diffuse Goiters Treated with or without Carbimazole at the Time of Radioiodine Therapy. *Thyroid*, 9(12):1181–1188.
- Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. 1999b. Success Rate of Radioiodine Therapy in Graves' Disease: The Influence of Thyrostatic Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(4):1229–1233.
- Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Nowak B, Ostwald E, Schäfer W, Block S, Setam K, Büll U. 2001. Charakterisierung von Therapieversagern bei der Radioiodtherapie des Morbus Basedow ohne simultane Thyreostase. *Nuklearmedizin*, 40(1):1–6.
- Scheidhauer K, Odatzidu L, Kiencke P, Schicha H. 2002. Körpergewichtsentwicklung nach Radioiodtherapie einer Hyperthyreose. *Nuklearmedizin*, 41(1):47–51.
- Schlögl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S, Reiners C. 2001. The Use of Three-Dimensional Ultrasound for Thyroid Volumetry. *Thyroid*, 11(6):569–574.
- Schmidt M. 2018. Radioiodtherapie der Hyperthyreose. In: Goretzki PE, Hrsg. *Schilddrüse 2017: Thyreologie – interdisziplinär!* 263–276, Berlin: Lehmanns Media;
- Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, Faust M, Stützer H, Eschner W, Theissen P, Schicha H. 2006. Incidence of Postradioiodine Immunogenic Hyperthyroidism/Graves' Disease in Relation to a Temporary Increase in Thyrotropin Receptor Antibodies After Radioiodine Therapy for Autonomous Thyroid Disease. *Thyroid*, 16(3):281–288.
- Schultheis K-H, Mödder U, Antoch G, Germer C-T, Knoefel WT, Laniado M, Hrsg. 2018. *Chirurgie und Bildgebung*. 1. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Seitz K, Braun B, Hrsg. 2016. *Sonografie kompetent: Von der Indikation zur Interpretation*. 1. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, Miller FH, Akduman EI, Ali K, Sartaj S, Moreno CC. 2019. Secondary Hypertension and Complications: Diagnosis and Role of Imaging. *RadioGraphics*, 39(4):1036–1055.
- Spilker L, Happel C, Döbert N, Grünwald F. 2008. Wird die Radioiodtherapie bei Patienten mit Schilddrüsenautonomien zu spät veranlasst? *Nuklearmedizin*, 47(1):8–12.
- Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. 2013. Cohort Study on Radioactive Iodine-Induced Hypothyroidism: Implications for Graves' Ophthalmopathy and Optimal Timing for Thyroid Hormone Assessment. *Thyroid*, 23(5):620–625.

- Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. 2010. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(11):2218–2228.
- Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. 2017. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid*, 27(4):497–505.
- Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. 1992. Occurrence of Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 326(26):1733–1738.
- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. 1994. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *European Journal of Endocrinology*, 130(5):494–497.
- Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, Burrioni L, Vattimo AG, Pacini F. 2006. Effectiveness of radioiodine (<sup>131</sup>I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(7):594–598.
- Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. 1990. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinologica*, 122(4):417–421.
- Vestergaard H, Laurberg P. 1992. Radioiodine treatment of recurrent hyperthyroidism in patients previously treated for Graves' disease by subtotal thyroidectomy. *Journal of Internal Medicine*, 231(1):13–17.
- Wallaschofski H, Müller D, Georgi P, Paschke R. 2002. Induction of TSH-Receptor Antibodies in Patients with Toxic Multinodular Goitre by Radioiodine Treatment. *Hormone and Metabolic Research*, 34(1):36–39.
- Walter MA, Christ-Crain M, Eckard B, Schindler C, Nitzsche EU, Müller-Brand J, Müller B. 2004. Radioiodine therapy in hyperthyroidism: inverse correlation of pretherapeutic iodine uptake level and post-therapeutic outcome. *European Journal of Clinical Investigation*, 34(5):365–370.
- Weigand A, Hinzpeter B, Schicha H. 1998. Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie nach Radioiodtherapie bei M. Basedow? *Nuklearmedizin*, 37(7):234–238.
- Weiß C. 2019. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wesche MF, Tiel-v-Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. 1995. Reduction in goiter size by <sup>131</sup>I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. *European Journal of Endocrinology*, 132(1):86–87.
- Wesche MFT, Tiel-v Buul MMC, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. 2001. A Randomized Trial Comparing Levothyroxine with Radioactive Iodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3):998–1005.
- Wienhold R, Scholz M, Adler J-B, Günster C, Paschke R. 2013. The Management of Thyroid Nodules. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(49):827–834.
- Wong KK, Shulkin BL, Gross MD, Avram AM. 2018. Efficacy of radioactive iodine treatment of graves' hyperthyroidism using a single calculated <sup>131</sup>I dose. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 4:20.
- Yang D, Xue J, Ma W, Liu F, Fan Y, Rong J, Yang A, Yu Y. 2018. Prognostic factor analysis in 325 patients with Graves' disease treated with radioiodine therapy. *Nuclear Medicine Communications*, 39(1):16–21.
- Zantut-Wittmann DE, Ramos CD, Santos AO, Lima MMO, Panzan AD, Facuri FVO, Etchebehere ECSC, Lima MCL, Tambascia MA, Camargo EE. 2005. High pre-therapy [<sup>99m</sup>Tc] pertechnetate thyroid uptake, thyroid size and thyrostatic drugs: predictive factors of failure in [<sup>131</sup>I] iodide therapy in Graves' disease. *Nuclear Medicine Communications*, 26(11):957–963.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Roland Bares, Leiter der Abteilung Nuklearmedizinische Endokrinologie. Herr Prof. Bares hat die Doktorarbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen auf Basis der von der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellten Patientendaten. Sonogramme und Szintigramme wurden von mir selbst vergleichend nachbefundet nach Anleitung durch Herrn Prof. Bares. Die Auswertung der Daten wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, 08.10.2021

Sarah Gehring

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Ermöglichung der Promotion in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen. Für seine hervorragende Betreuung, seine zahlreichen Anregungen und wertvollen Ratschläge und für seine hilfreichen Korrekturen bin ich sehr dankbar.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Ing. Martin Bökle für die freundliche Hilfe bei physikalischen Fragestellungen, organisatorischen Angelegenheiten rund um die Datenerhebung sowie für die Bereitstellung der Patientenlisten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und all denen danken, die mich in dieser Zeit immer liebevoll unterstützt und ermutigt haben.