

Aus der  
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Ergebnisse der Radioiodtherapie bei Patienten mit  
immunogener Hyperthyreose unter besonderer  
Berücksichtigung einer thyreostatischen Begleitmedikation**

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

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

**vorgelegt von**

**Wagner, Vera Kristina**

**2022**

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Heni

Tag der Disputation:

10.08.2021

## Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Historie der immunogenen Hyperthyreose .....   | 1         |
| 1.2      | Symptomatik.....   | 1         |
| 1.3      | Ätiologie und Pathomechanismus .....   | 2         |
| 1.4      | Prävalenz und Inzidenz .....   | 3         |
| 1.5      | Diagnostik.....  | 4         |
| 1.6      | Therapie der autoimmunen Hyperthyreose .....   | 5         |
| 1.7      | Radioiodtherapie .....   | 6         |
| 1.8      | Dosiskonzepte bei Morbus Basedow.....  | 8         |
| 1.9      | Therapieplanung.....   | 8         |
| 1.10     | Erfolgsrate der Radioiodtherapie .....   | 9         |
| 1.11     | Thyreostase vor oder während RIT .....   | 10        |
| 1.12     | Fragestellung.....   | 11        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden</b> .....   | <b>12</b> |
| 2.1      | Datenerfassung: .....  | 12        |
| 2.1.1    | Patientenkollektiv, genutzte Computersoftware,<br>Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien..... | 12        |
| 2.1.2    | Planung und Durchführung der Radioiodtherapie .....  | 15        |
| 2.1.3    | Statistische Methoden.....   | 17        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>18</b> |
| 3.1      | Ergebnis der RIT .....   | 18        |
| 3.2      | Deskriptive Betrachtung relevanter Parameter für die Durchführung der<br>RIT .....                 | 19        |
| 3.3      | Thyreostase vor und bei Radioiodtherapie .....   | 21        |
| 3.3.1    | Einfluss des Thyreostatikums auf das Behandlungsergebnis ...                                       | 21        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.3.2    | Effekt des Absetzzeitpunkts der Thyreostase auf den Therapieerfolg .....   | 22        |
| 3.4      | Effekt der Thyreostase bei verschiedenen Zieldosen .....   | 24        |
| 3.5      | Prüfung des Dosiseffekts.....  | 24        |
| 3.5.1    | Einfluss der erreichten Herddosis auf den Therapieerfolg .....   | 24        |
| 3.5.2    | Einfluss der erreichten Herddosis auf den Therapieerfolg unter Berücksichtigung des Absetzzeitpunkts der Thyreostase ..... | 26        |
| 3.6      | Prüfung eines Dosis-unabhängigen Effekts der Thyreostase auf das Therapieergebnis.....                                     | 28        |
| 3.7      | Weitere Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg .....   | 30        |
| 3.7.1    | Geschlecht .....   | 30        |
| 3.7.2    | Alter.....   | 31        |
| 3.7.3    | Endokrine Orbitopathie .....   | 31        |
| 3.7.4    | Glukokortikoidprophylaxe .....   | 32        |
| 3.7.5    | Glukokortikoidprophylaxe in Bezug zur Schilddrüsenfunktion vor RIT .....   | 35        |
| 3.7.6    | Prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen .....   | 35        |
| 3.7.7    | Schilddrüsenfunktion vor RIT .....   | 36        |
| 3.7.8    | TRAK-Werte vor RIT .....   | 38        |
| 3.8      | Binäre logistische Regressionsanalyse für Variablen mit einem möglichen Einfluss auf das Therapieergebnis .....            | 39        |
| 3.9      | Absenkung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni .....   | 42        |
| 3.10     | Zusammenfassung der Ergebnisse und Beantwortung der Fragen...  | 44        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion .....</b>  | <b>45</b> |
| 4.1      | Ergebnisse.....  | 45        |
| 4.2      | Limitationen .....   | 49        |
| 4.3      | Fazit und Ausblick .....   | 51        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung.....</b>               | <b>53</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>         | <b>55</b> |
| <b>7</b> | <b>Anhang.....</b>                        | <b>63</b> |
| 7.1      | Tabellen zu gematchten Dosisgruppen ..... | 63        |
| 7.2      | Erklärung zum Eigenanteil.....            | 68        |
| 7.3      | Danksagung .....                          |           |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| %      | Prozent  |
| <      | kleiner  |
| >      | größer   |
| ≤      | kleiner gleich   |
| bzw.   | beziehungsweise  |
| ca.    | <i>circa, lat. circum ea - um herum, etwa, ungefähr</i>  |
| CD40   | Clusters of Differentiation,<br>Oberflächenantigene von Makrophagen und B-Zellen   |
| CTLA-4 | <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4</i>   |
| d. h.  | <i>das heißt</i>   |
| DGN    | <i>Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.</i>   |
| eO     | endokrine Orbitopathie   |
| et al. | <i>lateinisch: et alii; deutsch: und andere</i>  |
| fT3    | <i>freies Triiodthyronin</i>   |
| fT4    | <i>freies Thyroxin, freies Tetraiodthyronin</i>  |
| GD     | <i>Graves Disease</i>  |
| ggf.   | <i>gegebenenfalls</i>  |
| Gy     | Gray,<br>Energiedosis ionisierender Strahlung in Materie = : 1 Joule/Kilogramm   |
| h      | Stunden  |
| HLA    | <i>Humane Leukozytenantigene</i>   |
| HWZ    | <i>Halbwertszeit</i>   |
| i.d.R. | <i>in der Regel</i>  |
| IBM    | <i>International Business Machines Corporation,<br/>US-amerikanisches IT-Beratungsunternehmen</i>  |
| ISH    | <i>Industry Solution Healthcare – klinisches Informationssystem</i>  |
| iSoft  | <i>auch Lorenzo und später RadCentre genannt; IT-Lösung für Abläufe<br/>und Befundspeicherung in der Radiologie, entwickelt von der Firma<br/>iSOFT Health GmbH, jetzt i-SOLUTIONS Health GmbH</i> |
| IU/l   | <i>Internationale Einheiten pro Liter</i>  |

|                    |  |
|--------------------|--|
| KI.....            | <i>Konfidenzintervall</i>  |
| Lauris .....       | <i>elektronisches System zur Befundabfrage von Laborwerten</i>                                   |
| L-Thyroxin .....   | <i>Levothyroxin</i>  |
| MB.....            | <i>Morbus Basedow</i>  |
| MBq.....           | <i>verabreichte Aktivität in Megabecquerel = <math>1 \cdot 10^6</math> Kernzerfälle/ Sekunde</i> |
| ml .....           | <i>Milliliter</i>  |
| n .....            | <i>Anzahl, Stichprobengröße</i>  |
| o.g.....           | <i>oben genannten</i>  |
| OP .....           | <i>Operation</i>   |
| RIS.....           | <i>Radiologie-Informationen-System</i>   |
| RIT .....          | <i>Radioiodtherapie</i>  |
| SD .....           | <i>Schilddrüse</i>   |
| SEM .....          | <i>standard error of the mean,<br/>Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes</i>            |
| SPSS.....          | <i>Statistical Package for the Social Sciences, Softwareprodukt<br/>herausgegeben von IBM</i>    |
| T3.....            | <i>Triiodthyronin</i>  |
| T4.....            | <i>Thyroxin, Tetraiodthyronin</i>  |
| TG .....           | <i>Thyreoglobulin</i>  |
| TRAK.....          | <i>TSH-Rezeptorantikörper</i>  |
| TSH.....           | <i>Thyreidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin</i>   |
| TSH-Rezeptor ..... | <i>Rezeptor des Thyreidea stimulierenden Hormones;<br/>Thyreotropin-Rezeptor</i>                 |
| u.a.....           | <i>unter anderem</i>   |
| z.T.....           | <i>zum Teil</i>  |

## Abbildungsverzeichnis

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| Abbildung 1:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und geplante Herddosis in Gray (Gy) .....  | 20 |
| Abbildung 2:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT .....  | 22 |
| Abbildung 3:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzintervalle der Thyreostase vor RIT .....   | 23 |
| Abbildung 4:  | Erreichte Herddosis in Gray (Gy) bei den erfolgreichen und erfolglosen Radioiodtherapien (RIT) .....                                 | 25 |
| Abbildung 5:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von erreichter Herddosis und Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT .....       | 27 |
| Abbildung 6:  | Erreichte Herddosis der Patienten, die ihre Thyreostase < 3 Tage vor RIT abgesetzt hatten.....                                       | 28 |
| Abbildung 7:  | Erreichte Herddosis der Patienten, die ihre Thyreostase > 2 Tage vor RIT abgesetzt hatten.....                                       | 29 |
| Abbildung 8:  | Glukokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie (RIT) und Ergebnis der RIT .....   | 33 |
| Abbildung 9:  | Erreichte Herddosis der Patienten mit bzw. ohne Glukokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie .....                                  | 33 |
| Abbildung 10: | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis und Einnahme einer Glukokortikoidprophylaxe.....    | 34 |
| Abbildung 11: | Erreichte Herddosis in Gray (Gy) in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage vor und einer Glukokortikoidgabe bei Radioiodtherapie..... | 35 |
| Abbildung 12: | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Schilddrüsenvolumen vor RIT (in ml) .....  | 36 |



Abbildung 13: Schilddrüsenfunktion vor Radioiodtherapie (RIT) und  
Ergebnis der RIT ..... 37

## Tabellenverzeichnis

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1:  | Ein- und Ausschlusskriterien .....   | 13 |
| Tabelle 2:  | Für die Auswertung erhobene Daten.....   | 14 |
| Tabelle 3:  | Geplante Herddosis der eingeschlossenen Patienten.....   | 16 |
| Tabelle 4:  | Dosimetrie relevante Parameter bei Radioiod-Test und -<br>Therapie .....   | 20 |
| Tabelle 5:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und eingesetztes<br>Thyreostatikum vor RIT .....   | 21 |
| Tabelle 6:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und eingesetztes<br>Thyreostatikum (< 15 Tage vor RIT abgesetzt) .....                             | 22 |
| Tabelle 7:  | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzzeitpunkt der<br>Thyreostase vor RIT .....   | 24 |
| Tabelle 8:  | Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von der<br>erreichten Herddosis in Gray.....                                     | 26 |
| Tabelle 9:  | Erreichte Herddosis in Abhängigkeit von Thyreostase und<br>Ergebnis der Radioiodtherapie.....  | 27 |
| Tabelle 10: | Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in den verschiedenen<br>Bereichen der erreichten Herddosis (alle Patienten).....                 | 29 |
| Tabelle 11: | Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in den verschiedenen<br>Dosisbereichen und in Bezug zum Absetzzeitpunkt der<br>Thyreostase ..... | 30 |
| Tabelle 12: | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit vom<br>Geschlecht .....  | 31 |
| Tabelle 13: | Zusammenhang zwischen Patientenalter, Geschlecht und<br>Behandlungsergebnis der Radioiodtherapie .....                                 | 31 |
| Tabelle 14: | Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit vom<br>Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie (eO).....                       | 32 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 15: Erreichte Herddosis (in Gray) in Bezug zur Glukokortikoidprophylaxe und zum Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) .....                                  | 34 |
| Tabelle 16: Erreichte Herddosis in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage und dem Ergebnis der Radioiodtherapie .....   | 38 |
| Tabelle 17: Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) bei TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) positiven und negativen Patienten .....                                       | 38 |
| Tabelle 18: Auswertung der Variablen in der logistischen Regressionsanalyse .....  | 41 |
| Tabelle 19: Genutzte Tests und Überprüfung auf Signifikanz nach Herabsetzen des Signifikanzniveaus nach Bonferroni .....   | 43 |
| Tabelle 20: Häufigkeitstabelle der erreichten Herddosis in Gray (Gy), in der Gruppe, die eine Thyreostase < 3 Tage vor Radioiodtherapie (RIT) abgesetzt hatte..... | 63 |
| Tabelle 21: Häufigkeitstabelle der erreichten Herddosis in Gray (Gy), in der Gruppe, die eine Thyreostase > 2 Tage vor Radioiodtherapie (RIT) abgesetzt hatte..... | 64 |

## **1 Einleitung**

### **1.1 Historie der immunogenen Hyperthyreose**

Die Symptomatik der immunogenen Hyperthyreose wurde erstmals von Caleb Hillier Parry im Jahre 1786 beschrieben (Parry and Parry, 1825, Buschan, 1894). Im deutschsprachigen Raum ist der Name Morbus Basedow (MB) gebräuchlich. Dieser geht zurück auf Carl Adolf Basedow, Arzt in Merseburg, welcher 1840 einen Zusammenhang zwischen Exophthalmus, Struma und Tachykardie (Merseburger Trias) beschrieb (Buschan, 1894, Ahmed and Ahmed, 2005, Göring, 2014). Im englischsprachigen Raum setzte sich der Name Graves Disease (GD) durch. Die Bezeichnung geht auf den Iren Robert James Graves zurück, der im Jahre 1835 den Zusammenhang der Symptome Struma, Tachykardie und Exophthalmus erkannte, diesen aber einer kardiologischen Ätiologie zuschrieb (Graves, 1835).

### **1.2 Symptomatik**

Neben den oben genannten sind als weitere mögliche Symptome der immunogenen Hyperthyreose Engegefühl, Atem- sowie Schluckbeschwerden, Palpitationen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, gesteigerte Blutdruckamplituden und arterielle Hypertonie, gesteigerter Appetit, Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie, Hyperglykämien und pathologische Glukosetoleranz, gesteigerte Stuhlfrequenz mit Diarrhoe, reduziertes Durstempfinden, Zyklusstörungen und Infertilität, warme, feuchte Haut, weiches, dünnes Haar, Wärmeintoleranz, Schweißausbrüche und subfebrile Temperaturen bekannt. Auch Myopathien des Oberschenkels, Adynamie, Osteoporose durch negative Kalziumbilanz, Hyperkalzämie und Hyperkalziurie sowie erhöhte alkalische Phosphatase wurden beschrieben. Ebenso können psychische Beschwerden, mit Agitation, feinschlägiger Tremor, Nervosität, Gereiztheit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und depressive Stimmung vorkommen. Als spezifische Manifestation der immunogenen Hyperthyreose gelten die endokrine Orbitopathie (eO), das prätibiale Myxödem sowie die seltene Akropachie (Graves, 1835, Kendall-Taylor, 1972, Herold, 2020).

### 1.3 Ätiologie und Pathomechanismus

Die Ätiologie der immunogenen Hyperthyreose ist multifaktoriell (Davies et al., 2003). Risikofaktoren sind Rauchen, Umweltstress, Viren und Bakterien, sowie Iodexposition (Wenzel et al., 1996, Tanda et al., 2009, Bartalena and Tanda, 2018). Zudem wurden auch Veränderungen an verschiedenen Genloki gefunden (Davies et al., 2003, Morshed et al., 2012). Diese umfassen sowohl immunologische als auch gewebespezifische Gene und sind insbesondere mit HLA-, aber auch CTLA-4-, Thyreoglobulin (TG)-, und CD40-Veränderungen assoziiert, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen (Davies et al., 2003, Levin and Tomer, 2003, Morshed et al., 2012, Cortes and Zeron, 2019). Die Aussagen zur genetischen Prädisposition variieren. Von Villanueva et al. wird angenommen, dass das Erkrankungsrisiko für Geschwister um das 11,6-fache erhöht sei (Villanueva et al., 2003). In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass bei einem erkrankten, eineiigen Zwilling das Erkrankungsrisiko für den zweiten Zwilling bei 30 bis 50 % liegt. Kinder erkrankter Eltern sind zweimal häufiger betroffen (Davies et al., 2003). Umweltfaktoren sind laut McLachlan et al. für die Entstehung autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen nicht verantwortlich, sondern können diese nur verstärken oder offenlegen (McLachlan and Rapoport, 2014).

Über den Pathomechanismus der immunogenen Hyperthyreose wird viel diskutiert. Eine Stimulation des TSH-Rezeptors durch Antikörper gegen den TSH-Rezeptor ist gesichert (Morshed and Davies, 2015, Ehlers et al., 2018). Über den agonistischen Effekt am TSH-Rezeptor wird die Steigerung der Hormonsynthese erklärt, die zum typischen laborchemischen Befund führt (Kahaly et al., 2018). Auch ein Wechsel von stimulierenden zu inhibierenden Antikörpern mit spontaner Remission der Hyperthyreose wurde gefunden (McLachlan and Rapoport, 2013) bzw. vermutet (Gonzalez-Gonzalez et al., 2009). Michalek et al. berichten zusätzlich von neutralen Antikörpern, die am TSH-Rezeptor weder stimulierend noch inhibierend wirken (Michalek et al., 2009). Durch Studien an Nagern konnten Morshed et al. ebenfalls neutrale Bindungen an den TSH-Rezeptor nachweisen, die eine Wirkung über eine

Signalkaskade vermuten lassen (Morshed et al., 2010, Morshed et al., 2013, Morshed and Davies, 2015). Dabei zeigten Morshed et al. bereits 2013, dass mehrere Autoantikörper parallel vorliegen können, die Schilddrüsenzellen vor der Apoptose schützen und zur Zellproliferation beitragen, während andere die Signalkaskade aktivieren, die letztendlich zur Apoptose der Zelle führt und dabei natürliche immunogene Prozesse und die lokale Entzündung aktiviert (Morshed et al., 2013).

Latif R. et al 2019 kamen zu dem Schluss, dass es verschiedene Isoformen des TSH-Rezeptors gibt, welche in unterschiedlichen Geweben gebildet werden und zudem Pseudorezeptoren vorkommen, welche ebenfalls mit TSH und auch den Antikörpern reagieren können (Latif et al., 2019). Die Autoantikörper und Rezeptoren lassen sich auch im Orbita-Gewebe, genauer in den Fibroblasten, finden und sind mit der eO, aber auch mit dem prätibialen Myxödem, assoziiert (Morshed et al., 2010).

#### **1.4 Prävalenz und Inzidenz**

Prävalenz und Inzidenz werden meist gemeinsam für alle Formen der Hyperthyreose angegeben. Für den amerikanischen Raum wurde von Hollowell eine Prävalenz von insgesamt 1,3 % festgehalten, wobei 0,5 % als klinisch und 0,7 % als subklinisch eingeschätzt werden (Hollowell et al., 2002). In einer dänischen Kohortenstudie wird von 0,7 % manifesten und von 1,0 % latenten Hyperthyreosen berichtet (Selmer et al., 2012). Brix et al sahen eine Prävalenz von bis zu 2 % in Iod suffizienten Gebieten (Brix et al., 2001). Prinzipiell gibt es Unterschiede abhängig vom Ausmaß der Iodversorgung und auch abhängig vom Alter der Patienten.

Furszyfer et al. fanden über 33 Jahre in Rochester-Olmsted County, Minnesota, USA eine Inzidenz von 36,8 Frauen/100000/Jahr, wobei in der Gruppe der 20-39-jährigen der größte Anteil an Erkrankungen zu finden war. Im Durchschnitt erkrankten Frauen in dieser Kohorte ca. 5,56 mal häufiger als Männer (Furszyfer et al., 1972).

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 2014 zeigen für den europäischen Raum eine Inzidenz der Hyperthyreose von 51,04/100000/Jahr (95 % Konfidenzintervall (KI), 49,23–52,88). Dabei waren Frauen mit 82,47/100000/Jahr und Männer mit 16,24/100000/Jahr betroffen. Die Prävalenz der Hyperthyreose allgemein wurde mit 0,75 % (95 % KI 0,73-0,77 %) berechnet (Garmendia Madariaga et al., 2014). In der Italienischen Kohortenstudie von Aghini-Lombardi wurde berichtet, dass die immunogene Hyperthyreose einen Anteil von 1 zu 2,2 an allen Hyperthyreosen habe. Die Prävalenz in dem untersuchten Iod-defizitären Gebiet wurde mit 2,9 % angegeben. Die Anzahl der Hyperthyreosen allgemein sei doppelt so hoch gewesen, wie in Iod-suffizienten Gebieten. Häufigste Ursache der Hyperthyreose sei die autonome Knotenstruma (toxic nodular goiter) gewesen (Aghini-Lombardi et al., 1999).

Von Laurberg wird der Anteil an immunogenen Hyperthyreosen in iodärmeren Gebieten halb so hoch angegeben wie in Iodsuffizienten Gebieten (Laurberg et al., 1991, Laurberg et al., 2010). Die Ergebnisse von Petersen et al. 2019 stützen diese Angaben. In einer Kohortenstudie der dänischen, bzw. jütländischen Bevölkerung waren im Zeitraum von 2014 bis 2016, nach der vollständigen Iodierung des Speisesalzes 2001, die Inzidenzraten der Hyperthyreose von 97,7 auf 48,8/100000/Jahr gesunken. Dabei nahm der Anteil der Knotenstruma, die zuvor als häufigste Ursache für die Hyperthyreose gesehen worden war, um knapp 82 % und der Anteil der Adenome um knapp 74 % sehr stark ab. Die immunogene Hyperthyreose reduzierte sich um ca. 33 % und war dann mit 22/100000/Jahr die häufigste Ursache der Hyperthyreose (Petersen et al., 2019).

## 1.5 Diagnostik

Die Diagnose der immunogenen Hyperthyreose erfolgt anhand des klinischen Bildes, der laborchemischen Parameter sowie der sonographischen oder szintigraphischen Befunde der Schilddrüse (SD). Die Laborwerte zeigen ein erniedrigtes Serum-TSH, kombiniert mit erhöhten fT3- und fT4-Werten. Die Diagnostik wird ergänzt durch die Bestimmung der für den MB spezifischen TSH-Rezeptorantikörper (TRAK) (Heufelder et al., 1996, Kahaly et al., 2018). In 5-20

% der Fälle kann auch ein TRAK-negativer MB ohne eO auftreten (Heufelder et al., 1996, Dietlein et al., 2017).

Sonographisch ist ein echoarmes, inhomogenes Gewebe, mit Hyperperfusion typisch.

Die Szintigraphie zeigt eine i.d.R. symmetrisch vergrößerte SD mit diffus, homogener Mehranreicherung (Heufelder et al., 1996, Kahaly et al., 2018, Allelein and Schott, 2019).

## **1.6 Therapie der autoimmunen Hyperthyreose**

Hyperthyreosen wurden zunächst ausschließlich chirurgisch behandelt (Ahmed and Ahmed, 2005). Um das Jahr 1940 kamen die thyreostatische Therapie und die Radioiodtherapie (RIT) als Behandlungsmöglichkeiten dazu (Becker and Sawin, 1996, Sawin and Becker, 1997).

Für die immunogene Hyperthyreose wird als Therapie der ersten Wahl im europäischen Raum heutzutage zunächst eine Thyreostase mit Carbimazol, dessen aktivem Metaboliten Thiamazol oder (bei Unverträglichkeiten) Propylthiouracil genutzt, welche die Hormonsynthese hemmt (Kendall-Taylor, 1972, Abraham et al., 2005). Bei Auftreten einer Rezidivhyperthyreose erfolgt i.d.R. eine endgültige Therapie mittels Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie (Bartalena et al., 2005, Abraham et al., 2005, Schmidt and Schicha, 2011, Dietlein et al., 2016). In seltenen Fällen wird eine niedrigdosierte Langzeitthyreostase in Erwägung gezogen. Laut Derwahl K.M. 2017 eignen sich hierfür insbesondere Patienten, die keine Struma, keine Knoten, niedrige TRAK-Titer, eine eO, ein geringes Ausmaß der Hyperthyreose mit relativ niedriger T3/T4 Aktivität, sowie eine nur geringe Schilddrüsenperfusion aufweisen. Zudem sei die Therapie bei Frauen und Kindern erfolgsversprechender als bei Männern (Derwahl, 2017).

Die Remission der Hyperthyreose hält nach Thyreostase laut einer Longitudinalstudie von Sjölin et al. bei 40-50 % über 6 bis 10 Jahre an (Sjölin et al., 2019). Durch die Arbeitsgruppe von Brito et al. wurde ein



Hyperthyreoserezidiv unter bzw. nach Thyreostatikatherapie im Median nach 6,8 Monaten beobachtet, nach der RIT und der Operation (OP) zeigte sich eine erneute Hyperthyreose im Median nach 3 Monaten (Brito et al., 2020). Ebenso sind Fälle einer spontanen oder auf der Veränderung der Lebensbedingungen basierenden Remission bekannt (Brogan et al., 2019).

### **1.7 Radioiodtherapie**

Die RIT zählt zu den definitiven Therapieformen. Ihr Ziel ist die Beseitigung der Hyperthyreose. Im deutschen Raum und beim ablativen Konzept wird die substituionspflichtige Hypothyreose angestrebt. Diese soll möglichst zeitnah nach RIT erreicht und mittels L-Thyroxin eingestellt werden, um Schwankungen im Hormonhaushalt, Symptome der Hypothyreose und das Risiko einer eO zu vermeiden (Dietlein et al., 2017, Dietlein et al., 2016). Das Therapieziel wird i.d.R. innerhalb der ersten 3, mit Latenz bis 6 Monate nach RIT erreicht (Dietlein et al., 2016, Alexander and Larsen, 2002).

Die RIT ist indiziert, wenn es nach einer thyreostatischen Therapie zu einem Hyperthyreoserezidiv kommt oder Nebenwirkungen bzw. ungenügendes Ansprechen der Thyreostatika eine Änderung der Therapie erforderlich machen. Absolute Kontraindikationen für die RIT stellen Schwangerschaft und Stillzeit sowie Malignitätsverdacht dar. Unter relative Kontraindikationen fallen eine ausgeprägte eO oder dringender Kinderwunsch (Misaki, 2012, Allelein and Schott, 2019).

Nebenwirkungen der RIT bestehen in lokalen Schmerzen und Schwellung als Ausdruck einer Strahlenthyreoiditis sowie dem Auftreten einer radiogenen Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen. Zudem kann eine eO verstärkt werden oder neu auftreten. Zwangsläufig kommt es durch die therapiebedingte Schrumpfung der SD zu einer Hypothyreose, die jedoch problemlos durch zeitgerechte Einleitung einer L-Thyroxin-Substitution behoben werden kann (Dietlein et al., 2016).

Besondere Aufmerksamkeit muss bei der RIT auf eine etwaig zuvor bestehende eO gerichtet werden. Diese kommt laut Perros et al. mit einer Prävalenz von 0,1 % in Europa vor (Perros et al., 2017). Sie ist gekennzeichnet durch entzündliche Prozesse mit Fibroblasteninvasion in den Retrobulbärraum und führt dadurch zu einer Protrusion des Augapfels (Exophthalmus) mit Druckgefühl und weiteren lokalen Beschwerden, z.T. mit Visusverschlechterung. Eine Assoziation zu TSH-Rezeptorantikörpern ist gesichert bzw. wird vermutet (Allelein and Schott, 2019). Während bei Thyreostatikatherapie und OP kein erhöhtes Risiko für eine Progression oder ein Neuauftreten der eO gesehen wird, betrachtet man das Risiko bei der RIT als erhöht. Es kann jedoch durch eine begleitende Glukokortikoidprophylaxe wieder gesenkt werden (Bartalena et al., 1998, Bartalena et al., 1989, Hegedus et al., 2012, Vannucchi et al., 2009). Gemäß den Empfehlungen der European Thyroid Association von 2018 sollte eine RIT nicht durchgeführt werden, falls eine bestehende eO den Schweregrad mild bis schwer und inaktiv überschreitet (Kahaly et al., 2018). Der Schweregrad mild bis schwer wird bei drohendem Visusverlust überschritten (Bartalena et al., 2016). Die eO-Aktivität kann hierbei mit einem Score nach Mourits et al. anhand vorhandener Entzündungszeichen und deren Ausprägung festgelegt werden. Von einer aktiven eO wird gesprochen, wenn der Score den Wert 3 überschreitet (Mourits et al., 1989, Mourits et al., 1997).

Die Glukokortikoidprophylaxe der eO zeigte in einigen Studien keinen signifikanten Effekt auf die Erfolgsrate der RIT (Hautzel et al., 2010, Jensen et al., 2005, Chiovato et al., 1998, Bartalena et al., 1998). Laut Hautzel et al. wird durch sie bei der RIT die effektive Halbwertszeit signifikant reduziert und über eine renale Erhöhung des Plasmavolumens mit erhöhter Elimination des Radioiods evtl. ein geringerer Uptake bewirkt. Der Iod-Uptake war im Gruppenvergleich jedoch nicht signifikant abweichend (Hautzel et al., 2010). Gamstedt et al. fanden unter Betamethason im Vergleich mit Placebo eine signifikant geringere Erfolgsrate der RIT (Gamstedt and Karlsson, 1991). Dagegen konnten die Arbeitsgruppe von Oszukowska 2010 einen positiven

Effekt und eine höhere Erfolgsrate bei RIT unter Glukokortikoidprophylaxe feststellen (Oszukowska et al., 2010).

### **1.8 Dosiskonzepte bei Morbus Basedow**

Zwei verschiedene Dosiskonzepte finden bei der RIT des MB Anwendung: Das ablative Konzept mit einer Zieldosis von 200 bis 300 Gy, bei dem sich obligat eine substitutionspflichtige Hypothyreose entwickelt, und das nur noch selten angewandte, weniger erfolgreiche funktionsoptimierte Konzept mit einer Zieldosis von 150 Gy (Dietlein et al., 2016, Willegaignon et al., 2013, Kobe et al., 2008a). Ein fraktioniertes Therapiekonzept gilt heutzutage als obsolet (Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, 1996a). In vielen Ländern werden Standardaktivitäten (z.B. 185, 370 oder 555 MBq) verabreicht (Mumtaz et al., 2009, Allahabadia et al., 2001, Esfahani et al., 2005). In Deutschland hingegen wird, entsprechend der Anforderungen der Strahlenschutzgesetzgebung, eine individuelle Therapieplanung, die auch in der gültigen Leitlinie festgelegt ist, durchgeführt (Dietlein et al., 2016, Bundesministerium für Umwelt, 2011).

### **1.9 Therapieplanung**

Für die Therapieplanung sind die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens, des maximalen Iod-Uptakes, die zu erwartende Halbwertszeit (HWZ) und die Festlegung der Zieldosis relevant. Dazu wird in Deutschland neben der sonographischen Schilddrüsen-Volumetrie ein Radioiodtest durchgeführt. (Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, 1996b, Hänscheid et al., 2013, Dietlein et al., 2014) Er sollte kurz vor RIT und unter gleichen Bedingungen wie die RIT, bestmöglich in Euthyreose und nach einem 2-3 tägigen Thyreostatika-freiem Intervall, erfolgen. Die Testaktivität beträgt ca. 2 MBq  $^{131}\text{I}$ -Natriumiodid. Der Iod-Uptake wird zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und die HWZ berechnet oder anhand empirischer Daten festgelegt (Bockisch et al., 1993, Hammes et al., 2018, Hänscheid et al., 2013, Kobe et al., 2008a, Kobe et al., 2010). Im Anschluss daran wird, z. B. anhand der Marinelli-

Formeln die individuelle Therapieaktivität bestimmt (Dietlein et al., 2014, Kobe et al., 2010).

### 1.10 Erfolgsrate der Radioiodtherapie

Wie unter 1.7 genannt, wird eine zeitnah nach RIT erreichte, substituionspflichtige Hypothyreose angestrebt (Alexander and Larsen, 2002, Dietlein et al., 2016). Reinhardt et al. fanden bei ablativem Konzept mit 150 bis 300 Gy bis zu 15 Monaten nach RIT ähnlich wie Kendall-Taylor et al. Hypothyreoseraten von knapp 70 %, wobei mit steigender Dosis höhere Hypothyreoseraten erzielt wurden (Kendall-Taylor et al., 1984, Reinhardt et al., 2002). Willegaignon et al. zeigten 2013, dass bei Zieldosen von 200 bis 300 Gy eine Erfolgsrate von 83 bis 86,7 % erreicht werden kann (Willegaignon et al., 2013). Bei anderen Dosiskonzepten wurde in Longitudinalstudien deutlich, dass auch nach einer geringeren Strahlendosis langfristig eine Hypothyreose möglich ist (Holm et al., 1982, Sridama et al., 1984, Metso et al., 2004). Metso S. et al. berichten, dass es bei 24 % der Patienten ein Jahr nach der RIT und bei 82 % der Patienten 25 Jahre nach der RIT zu einer Hypothyreose gekommen war (Metso et al., 2004). Laut Bonnema und Hegedus ist von einer jährlichen Hypothyreoserate von 3 – 5 % ab dem ersten Jahr nach Radioiodtherapie auszugehen (Bonnema and Hegedus, 2012).

Schon oft wurde diskutiert, welche Faktoren den Therapieerfolg der Radioiodtherapie beeinflussen. Neben dem Dosiskonzept, der erreichten Dosis, dem Schilddrüsenvolumen, der Vaskularisierung und der Echogenität der SD, der Höhe des TRAK-Titers, dem Geschlecht und Alter des Patienten wird auch immer wieder eine vor oder während der Therapie eingenommene Thyreostase als Ursache für Therapieversager angeschuldigt. Eine Analyse von Sabri et al. ergab, dass ein Volumen über 25 ml, erhöhte TRAK-Titer und eine Thyreostase unter Radioiodtherapie als Risikofaktoren für ein Hyperthyreoserezidiv nach RIT anzusehen sind (Sabri et al., 1998). Alexander et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen Therapieversagen und geringem Alter der Patienten, größerem Volumen der SD, höherem Iod-Uptake im Test, höheren T4-

Konzentrationen vor der RIT und der Einnahme einer Thyreostase vor RIT (Alexander and Larsen, 2002). Andrade et al. identifizierten als Faktoren für den Misserfolg der RIT ein hohes Schilddrüsenvolumen, einen hohen 24-Stunden-Uptake und hohe T3-Titer vor Radioiodtherapie (Andrade et al., 2001). In Arbeiten von Willegaignon et al., Aktay R. et al., Van Isselt und Broekhuizen-de Gast wurde auch ein Zusammenhang zwischen einem schnellen Iod-Turnover der SD (hoher Quotient aus 4 oder 6- / 24h-Uptake) und einem erhöhten Therapieversagen beschrieben (Willegaignon et al., 2013, Aktay et al., 1996, van Isselt and Broekhuizen-de Gast, 2010).

### **1.11 Thyreostase vor oder während RIT**

In früheren Veröffentlichungen wurde bereits eine erhöhte Rate an Versagern der RIT unter begleitender Thyreostase festgestellt (Sabri et al., 1998, Moka et al., 2002, Walter et al., 2006). Die Thyreostase vor RIT wurde von Moka et al als Hauptursache für eine verminderte Herddosis und einen verminderten Radioiod-Uptake bewertet und daher ein Absetzen der Thyreostase vor RIT empfohlen (Moka et al., 2002). Im Jahr 2003 wurde eine kleine prospektive Studie der Arbeitsgruppe um Gómez-Arnaiz veröffentlicht, die als Nebenbefund keinen Unterschied des Therapieoutcomes der Radioiodtherapie in Abhängigkeit von einer 2 Monate vor RIT abgesetzten Thyreostase zeigte (Gómez-Arnaiz et al., 2003). Imseis E. et al. untersuchten den Einfluss des gewählten Thyreostatikums auf den Erfolg der RIT und konnten zeigen, dass bei kurzfristigem Absetzen der Thyreostase vor RIT der Erfolg signifikant geringer war, wenn zuvor Propylthiouracil anstatt Thiamazol gegeben worden war (Imseis et al., 1998). Auch Santos et al fanden einen geringeren Therapieerfolg in der Patientengruppe, die vor der RIT Propylthiouracil erhalten und 15 Tage vor RIT abgesetzt hatte, im Vergleich zu den Gruppen, die 15 Tage vor Radioiodtherapie Methimazol abgesetzt hatten oder gar kein Thyreostatikum erhielten (Santos et al., 2004).

In Studien von Walter et al. (2005, 2006) wurde gezeigt, dass sich bei Absetzen der Thyreostase 3 Tage vor Radioiodgabe kein Unterschied im Radioiod-Uptake

im Vergleich zu Patienten ohne Thyreostase ergab. Bei Patienten, die noch zum Zeitpunkt der Radioiodgabe thyreostatisch behandelt wurden, war der Radioiod-Uptake jedoch signifikant geringer (Walter et al., 2005). In der Folgestudie zeigte sich in den drei Gruppen (ohne Thyreostase, abgesetzt 3 Tage vor RIT und RIT unter Thyreostase), eine ähnliche Erfolgsrate für die Patienten ohne Thyreostase bzw. die, die eine Thyreostase 3 Tage vor RIT abgesetzt hatten. Die Erfolgsrate unter begleitender Thyreostase war demgegenüber signifikant geringer (Walter et al., 2006). Kobe et al. fanden heraus, dass sich bei Absetzen einer Thyreostase 2 Tage vor RIT die Erfolgsrate, im Vergleich zu einer RIT ohne vorheriger Thyreostase, nicht unterscheidet. Auch die Wahl des Thyreostatikums (Thiamazol bzw. Carbimazol versus Propylthiouracil) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der RIT (Kobe et al., 2008b). In den Leitlinien der europäischen Thyroid Association 2018 (Kahaly et al.) und von Walter et al wird angeraten, eine Thyreostase vor der RIT zu unterbrechen (Walter et al., 2007, Kahaly et al., 2018). Die S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) empfiehlt, eine thyreostatische Medikation 2 bis 3 Tage vor der RIT abzusetzen und ggf. nach 2 bis 5 Tagen erneut zu beginnen (Dietlein et al., 2016).

### **1.12 Fragestellung**

Aufgrund der oben erwähnten, teils diskrepanten Studienergebnisse über den Effekt einer thyreostatischen Behandlung auf das Ergebnis einer Radioiodtherapie sollten durch die vorgelegte retrospektive Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Faktoren beeinflussen das Ergebnis einer RIT der immunogenen Hyperthyreose?
- Wirkt sich eine thyreostatische Behandlung nur unter laufender Thyreostase oder auch nach vorherigem Absetzen auf den Erfolg einer RIT aus?
- Ist dieser Effekt auf eine Verminderung der erreichten Herddosis zurückzuführen oder dosisunabhängig?

Hierzu wurden folgende Hypothesen geprüft:

- 1) Eine thyreostatische Behandlung kurz vor oder während der RIT führt zu einer signifikanten Verschlechterung des Therapieerfolgs.
- 2) Eine thyreostatische Behandlung kurz vor oder während der RIT führt zu einer signifikanten Unterschreitung der geplanten Herddosis.
- 3) Wird die thyreostatische Behandlung mehr als 2 Tage vor Beginn der RIT abgesetzt, kommt es zu keiner Verschlechterung des Therapieerfolgs.
- 4) Unter thyreostatischer Behandlung kommt es auch dosisunabhängig zu einer signifikanten Verschlechterung des Therapieerfolgs.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerfassung:**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv, genutzte Computersoftware, Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien**

In der vorliegenden, retrospektiven Arbeit wurden Daten aller Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 01/2005 bis 04/2011 eine Radioiodtherapie wegen einer immunogenen Hyperthyreose durchgeführt worden war. Die Patienten wurden anhand einer Abfrage im Radiologie-Informationssystem (RIS) des Universitätsklinikums Tübingen (iSoft®, Suchbegriffe: „RIT benigne“ und „Morbus Basedow“) identifiziert, die zu 284 Treffern führte. Als nächster Schritt wurde mit den in Tabelle 1 aufgelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien geprüft, ob der jeweilige Patient für die weitere Auswertung in Betracht kam. Dies geschah unter Benutzung der im RIS und in den Datenbanksystemen ISH® und Lauris® hinterlegten Daten sowie der Originalakten, eingescannten Akten und Befunddokumente. Eine Übersicht über die genutzten Parameter findet sich in Tabelle 2. Die ausgewerteten Daten umfassten sowohl die Radioiodbehandlung als auch Untersuchungen, die im Vorfeld, während des Radioiodtests, im Rahmen der Nachsorge 3 und mindestens 12 Monate nach der Therapie erfolgt waren. Da aufgrund von Incompliance, Wegzug oder Tod der Patienten nicht immer eine Nachkontrolle in der Nuklearmedizin Tübingen durchgeführt werden konnte, wurden auch Hausärzte und niedergelassene Nuklearmediziner angeschrieben und um

Informationen über den klinischen Verlauf der Patienten gebeten. Die Daten wurden in einer SPSS®-Tabelle (IBM SPSS® Statistics, letzte verwendete Version 25.0.0.1) festgehalten. Bei der weiteren verwendeten Software handelt es sich um Microsoft® Word for Office 365 Pro Plus und Endnote X9 Version 19.2.0.13018.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

| Einschlusskriterien                              | Ausschlusskriterien  |
|--|--|
| Immunogene Hyperthyreose <sup>1</sup>            | Unsichere Diagnose   |
| Erste Radioiodtherapie                           | Frühere Radioiodtherapie   |
| Befunde aus dem Radioiodtest <sup>2</sup>        | Unvollständige Testdaten   |
| Schilddrüsenvolumen vor Therapie                 | Unvollständige Daten   |
| TRAK vor Therapie                                | Unvollständige Daten   |
| TSH vor und nach Therapie                        | Unvollständige Daten <sup>5</sup>  |
| Daten zur Vor- und Nachmedikation                | Unvollständige Daten   |
| Intratherapeutische Dosimetriedaten <sup>3</sup> | Unvollständige Dosimetriedaten   |
| Eindeutiges Therapieergebnis <sup>4</sup>        | Ungeklärtes Therapieergebnis   |
| Nachsorge über mindestens 12 Monate <sup>5</sup> | Fehlende oder unvollständige Nachsorgedaten nach 12 Monaten <sup>5</sup> |

Anmerkungen: <sup>1</sup>Diagnose gesichert durch Nachweis von TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK), einer endokrinen Orbitopathie (eO) oder typischer sonstiger Merkmale (klinischer Verlauf, sonographischer Befund). <sup>2</sup>Iod-Uptake (%) & geplante Herddosis (in Gray (Gy)). <sup>3</sup>Iod-Uptake (%), HWZ (d), erreichte Herddosis (Gy). <sup>4</sup>Ein Therapieerfolg wird angenommen, wenn es nach spätestens 12 Monaten zu einer substituierungspflichtigen Hypothyreose gekommen ist. Ein Misserfolg ist gegeben, wenn keine Hypothyreose eintritt oder bei persistierender Hyperthyreose frühzeitig eine 2. RIT erfolgte. <sup>5</sup>Bei erfolgloser RIT und frühzeitiger 2. RIT wurde die 1. RIT als erfolglos gewertet und infolge dessen fehlende Werte der 12 Monatskontrolle akzeptiert. Fehlende Nachsorgedaten führten in diesem Fall nicht zum Ausschluss des Datensatzes, weil dies, wie auch die Aufnahme von Werten nach erfolgter 2. RIT, die Daten verfälscht und das Ergebnis verzerrt hätte.



Tabelle 2: Für die Auswertung erhobene Daten

| Parameter                                   | Erklärung   |
|---|---|
| Radioiodtherapie                            | Datum   |
| Zweittherapie                               | Datum, bzw. nicht erfolgt   |
| Dritttherapie                               | Datum, bzw. nicht erfolgt   |
| Geschlecht                                  | männlich / weiblich   |
| Alter bei Therapie                          | in Jahren   |
| Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT     | In Tagen (Werte von 0 – 16):<br>0 = nicht abgesetzt<br>1 = am Tag der Therapie abgesetzt<br>2 = 1 d vor Therapie abgesetzt<br>3 = 2 d vor Therapie abgesetzt<br>4 = 3 d vor Therapie abgesetzt<br>5 = 4 d vor Therapie abgesetzt<br>6 = 5 d vor Therapie abgesetzt<br>7 = 6 d vor Therapie abgesetzt<br>8 = 7 d vor Therapie abgesetzt<br>9 = 8 d vor Therapie abgesetzt<br>10 = 9 d vor Therapie abgesetzt<br>11 = 10 d vor Therapie abgesetzt<br>12 = 11 d vor Therapie abgesetzt<br>13 = 12 d vor Therapie abgesetzt<br>14 = 13 d vor Therapie abgesetzt<br>15 = 14 d vor Therapie abgesetzt<br>16 = > 14 d vor Therapie abgesetzt |
| Thyreostatikum vor Radioiodtherapie         | Carbimazol / Thiamazol /<br>Propylthiouracil / nicht benannt  |
| Endokrine Orbitopathie vor Radioiodtherapie | Ja / Verdacht / nein / keine Angabe   |
| TRAK  | max. 60 Tage vor RIT bestimmt   |
| TRAK positiv                                | vor oder nach RIT: ja / nein  |
| TSH, fT3, fT4                               | max. 7 Tage vor RIT erhoben, in % des Referenzbereichs  |
| Erwartete Halbwertszeit                     | in Tagen  |
| Effektive und geschätzte Halbwertszeit      | in Tagen  |
| Radioiod-Uptake (Test)                      | in %  |
| Radioiod-Uptake (Therapie)                  | in %  |
| Geplante Herddosis                          | in Gy   |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Erreichte Herddosis (Marinelli)                 | in Gy                   |
| Verabreichte Aktivität                          | in MBq                  |
| Glukokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie   | ja / nein               |
| Cortisondosis bei Radioiodtherapie              | in mg / Tag             |
| Substitutionsdosis (L-Thyroxin) nach 12 Monaten | in µg / Tag             |
| Stoffwechsellage nach 12 Monaten                | euthyreot / hypothyreot |
| Therapieerfolg                                  | ja / nein               |

Insgesamt kamen 190 Datensätze in die Auswertung. Ausgeschlossen wurden 54 Datensätze, bei denen es sich um eine wiederholte Radioiodtherapie handelte, 7 Datensätzen, bei denen die Befunde gegen einen Morbus Basedow sprachen und 33 weitere Datensätze mit unvollständigen Basisdaten.

In der Regel wurden die ausgewerteten Daten im Rahmen des ambulanten Radioiodtests vor Radioiodtherapie bestimmt. Bei Laboraten wurde als maximaler zeitlicher Abstand zwischen Blutentnahme und Radioiodtherapie für TRAK-Werte 60 Tage, für die übrigen Werte 7 Tage festgelegt. Wenn mehrere Werte vorkamen, wurde der dem Therapiezeitpunkt am nächsten gelegene Wert für die Auswertung verwendet.

Z.T. wurden auch extern bestimmte Laborbefunde genutzt, sofern Informationen über den Referenzbereich vorlagen. Da dieser sich z.T. vom Referenzbereich des Tübinger Zentrallabors unterschied, wurden die Werte zu Vergleichszwecken in Prozent des Referenzbereichs umgerechnet, wobei der kleinste Wert im Referenzbereich als 0 %, der größte als 100 % gesetzt wurde. Somit entsprechen negative Werte oder Werte größer 100 pathologischen Testresultaten.

### 2.1.2 Planung und Durchführung der Radioiodtherapie

Die Berechnung der Therapieaktivität erfolgte individuell unter Benutzung der Formel nach Marinelli (Dietlein et al., 2014). Zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens wurde die Sonographie verwendet. Der maximale Iod-Uptake wurde im Radioiodtest festgestellt. Für die effektive Halbwertszeit wurden empirisch ermittelte Werte verwendet und ggf. an die aktuelle Stoffwechsellage

angepasst. Im Falle einer Hypothyreose wurden 6 Tage, bei einer Euthyreose 5 Tage, bei einer moderaten Hyperthyreose 4 Tage und bei einer ausgeprägten Hyperthyreose 3 Tagen angenommen. Die Schilddrüsenvolumina wurden auf Plausibilität geprüft und im Falle fehlerhafter bzw. unschlüssiger Ergebnisse erneut anhand der vorliegenden Sonographiebilder nach dem Rotationsellipsoidmodell berechnet. Dabei wurde die Formel nach Brunn benutzt und durch den Faktor 0,5 anstatt  $\frac{\pi}{6}$  vereinfacht (Brunn et al., 1981).

Die für die Behandlung eines Morbus Basedow angestrebten Herddosen sind in Tabelle 3 dargestellt. Gemäß den jeweils gültigen Empfehlungen steigerten sie sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Die empfohlene Dosis lag beim ablativen Therapiekonzept bei initial 200, nun 300 Gy. Bei 15 Datensätzen wurde von diesem Konzept abgewichen. In 10 Fällen lag die geplante Dosis bei 150 Gy. Diese Patienten wurden gemäß Aktenlage wie eine multifokale bzw. disseminierte Autonomie behandelt. In 4 Fällen betrug die Zieldosis 400 Gy. Hier lag zusätzlich zum Morbus Basedow szintigraphisch auch eine Schilddrüsenautonomie vor, die bei dominantem Befund der Therapieplanung zugrunde gelegt wurde. Beim letzten Fall wurde bei Zustand nach vorheriger Strumektomie und gesichertem Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie zur sicheren Erzielung einer substituitionsbedürftigen Hypothyreose eine Zieldosis von 350 Gy gewählt.

Tabelle 3: Geplante Herddosis der eingeschlossenen Patienten

| Geplante Herddosis (in Gray) | n   | %    |
|------------------------------|-----|------|
| 150                          | 10  | 5,3  |
| 200                          | 10  | 5,3  |
| 230                          | 1   | 0,5  |
| 250                          | 154 | 81,1 |
| 300                          | 10  | 5,3  |
| 350                          | 1   | 0,5  |
| 400                          | 4   | 2,1  |

Kam es bei der Therapie zu einer Unterschreitung des Test-Uptakes um mehr als 25 %, wurde eine weitere Radioiodkapsel verabreicht, um die geplante Dosis zu erreichen.

Das Therapieziel war die substitutionspflichtige Hypothyreose. Eine Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn die substitutionspflichtige Hypothyreose nach mindestens 12 Monaten eingetreten war. Ein Misserfolg wurde bei einer persistierenden oder rezidierten Hyperthyreose angenommen, die i.d.R. zu einer 2. RIT führte. Diese erfolgte meist frühzeitig, d. h. vor Kontrolle nach 12 Monaten.

### **2.1.3 Statistische Methoden**

#### **2.1.3.1 Deskriptive Statistik**

Zur deskriptiven Betrachtung wurden absolute und relative Häufigkeiten, zudem Minimum, Maximum, die 25. und 75. Perzentile als Quartilen, der Median sowie der Mittelwert, die Standardabweichung, der Standardfehler und die Schiefe ermittelt. Die Schiefe wurde als Maß für die Normalverteilung genutzt. Bei einem Wert der Schiefe zwischen -1 und +1 wurde Normalverteilung angenommen (Spriestersbach et al., 2009).

Da viele Variablen mit metrischem Merkmal allgemein oder in der Betrachtung von Teilstichproben in Bezug auf das Therapieergebnis oder den Absetzzeitpunkt der Thyreostase nicht normalverteilt waren, wurde in diesen Fällen der Median, mit Quartilen als „(25. Perzentil-Wert; 75. Perzentil-Wert)“ angegeben. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und einheitlichen Gestaltung wurden auch die anderen Variablen unter Angabe von Median und Quartilen genannt. Wenn es für eine Variable in der gesamten Betrachtung möglich war und eine Normalverteilung vorlag, wurde zudem der Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwertes (SEM) als Schwankung im 95 % Konfidenzintervall festgehalten. Die angegebenen Konfidenzintervalle sind, soweit nicht gesondert benannt, 95 % Konfidenzintervalle des arithmetischen Mittelwertes und wurden mittels der

Internetseite <https://www.omnicalculator.com/statistics/confidence-interval> unter der Angabe der Standardabweichung und der Stichprobengröße ermittelt.

Zur Einschätzung von Verteilungen wurden Kreuztabellen, zur Visualisierung Balkendiagramme, Boxplots, Streudiagramme und Tabellen verwendet.

### 2.1.3.2 Statistische Tests

Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  als ausreichend festgelegt.

Zur statistischen Prüfung eines Zusammenhangs wurden bei nominal- oder ordinal skalierten Variablen und unverbundenen Stichproben nichtparametrische Tests (Chi-Quadrat-Test oder exakter Test nach Fisher) verwendet.

Abschließend wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der zuvor untersuchten einzelnen Faktoren auf den Behandlungserfolg in einem gemeinsamen Modell zu bestimmen (Bender et al., 2007b, Bühl, 2014, Mayerl and Urban, 2010).

Um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art aufgrund mehrerer Testungen auf Signifikanz zu vermeiden, wurde zu guter Letzt nach der konservativen Methode nach Bonferroni das Signifikanzniveau durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt und die Ergebnisse unter Beachtung des herabgesetzten Signifikanzniveaus neu bewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnis der RIT

Insgesamt wurden 190 Datensätze über erstmalig erfolgte Radioiodbehandlungen bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose in die Auswertung eingeschlossen. Bei 127 Patienten (66,8 %) war die Behandlung nach den o.g. Kriterien erfolgreich.

### **3.2 Deskriptive Betrachtung relevanter Parameter für die Durchführung der RIT**

Die applizierte Radioaktivitätsmenge betrug zwischen 235 und 1359 MBq, im Mittel 643,8 MBq (95 % KI; SEM  $\pm$  31,86; n = 190).

Das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen belief sich im Median auf 25 ml, Bereich: 2 - 100 ml, Quartilen: 15,8; 35,0 ml. In 117 Fällen (61,6 %) waren vor Radioiodtherapie die TSH-Werte erniedrigt, in 63 Fällen (33,1 %) im Referenzbereich und bei 10 (5,3 %) erhöht. Da der Referenzbereich für die bestimmten TRAK-Werte nicht einheitlich war, wurden für die Auswertungen nur Ergebnisse mit dem Referenzwert  $<1,5$  IU/l negativ (n = 168) betrachtet. Für diese Gruppe reichten die Werte 1,0 bis 242,2 IU/l, Median: 3,8, Quartilen: 1,6; 9,0.

Die während des Radioiodtests bzw. der Radioiodtherapie erhobenen Daten (Iod-Uptake, Halbwertszeit, Herddosis) sind in Tabelle 4 dargestellt. Für alle Parameter ergaben sich unter Therapiebedingungen deutlich höhere Werte.

Tabelle 4: Dosimetrie relevante Parameter bei Radioiod-Test und -Therapie

| Parameter             | n   | MW (95%KI:± SEM) | Median | 25.P.; 75.P. | Einheit |
|-----------------------|-----|------------------|--------|--------------|---------|
| Iod-Uptake (Test)     | 190 | 51,0 (± 2,2)     | 52,8   | 40,2; 63,5   | %       |
| Iod-Uptake (Therapie) | 190 | 56,1 (± 2,3)     | 58,3   | 45,0; 67,9   | %       |
| Erwartete HWZ         | 188 | 4,6 (± 0,1)      | 4      | 4; 5         | Tage    |
| Erreichte HWZ gesamt  | 190 | 5,4 (± 0,2)      | 5,4    | 4; 6,7       | Tage    |
| Geplante Herddosis    | 190 | 248,3 (± 5,2)    | 250    | 250; 250     | Gray    |
| Erreichte Herddosis   | 190 | 315,5 (± 17,8)   | 302,0  | 222,8; 391,0 | Gray    |

Abkürzungen: HWZ = Halbwertszeit; n = Anzahl der Radioiodtherapien; MW (95 % KI: ± SEM) = arithmetischer Mittelwert inkl. Standardfehler des Mittelwertes im 95 % Konfidenzintervall; P. = Perzentile.

\* Die erreichte HWZ wurde bei 187 Radioiodtherapien anhand von > 2 Uptake-Werten errechnet und bei 3 Radioiodtherapien anhand von nur 2 Messwerten geschätzt.

Die geplante Herddosis unterschied sich zwischen den erfolgreichen (n = 127) und erfolglosen (n = 63) Radioiodtherapien nicht. Sie betrug, wie auch in der gesamten Stichprobe im Median, der 25. und 75. Perzentile 250 Gy. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die erfolgreichen und erfolglosen Radioiodtherapien, gegliedert nach der angestrebten Herddosis.

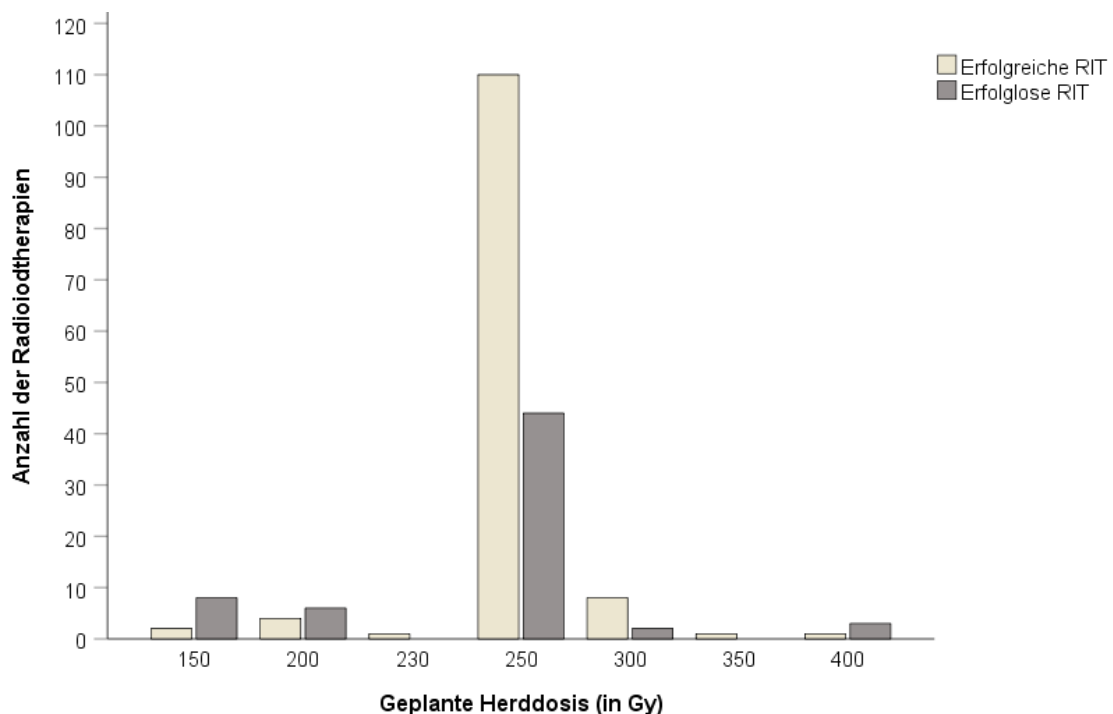


Abbildung 1: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und geplante Herddosis in Gray (Gy)

### 3.3 Thyreostase vor und bei Radioiodtherapie

#### 3.3.1 Einfluss des Thyreostatikums auf das Behandlungsergebnis

Bei 176 der 190 analysierten Radioiodtherapien wurde vor der Behandlung ein Thyreostatikum eingesetzt. In Tabelle 5 sind die verschiedenen Thyreostatika den erzielten Behandlungsergebnissen gegenübergestellt. Am weitesten häufigsten wurde Carbimazol verabreicht (80,1 %). Die unterschiedlichen Erfolgsraten bei den übrigen Präparaten sind bei deutlich geringerer Fallzahl nicht sicher bewertbar.

Tabelle 5: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und eingesetztes Thyreostatikum vor RIT

| Präparat         | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|------------------|------------------|------|------------------|------|
|                  | n                | %    | n                | %    |
| Carbimazol       | 99               | 70,2 | 42               | 29,8 |
| Thiamazol        | 14               | 60,9 | 9                | 39,1 |
| Propylthiouracil | 5                | 41,7 | 7                | 58,3 |

Da der Absetzzeitpunkt der Thyreostase den Effekt der anschließenden RIT beeinflussen kann, wurden bei der nächsten Auswertung nur die Therapien betrachtet, bei denen die Thyreostatika „innerhalb von 14 Tagen vor RIT abgesetzt“ worden waren. Lag der Absetzzeitpunkt mehr als 14 Tage vor der RIT, wurde von einem fehlenden Effekt der Thyreostase ausgegangen.

Im Folgenden werden die 137 Datensätze betrachtet, bei denen das Thyreostatikum noch kurzfristig vor oder während der RIT eingenommen wurde. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die verwendeten Präparate und das Ergebnis der RIT. Auch hier überwiegt mit 110 Fällen die Carbimazol-Einnahme, wobei sich die Behandlungsergebnisse nicht wesentlich von der Gesamtgruppe unterscheiden. Auch hier sind die Erfolgsraten bei Vormedikation mit Propylthiouracil und Thiamazol geringer, aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch nicht sicher bewertbar.



Tabelle 6: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und eingesetztes Thyreostatikum (< 15 Tage vor RIT abgesetzt)

| Präparat         | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|------------------|------------------|------|------------------|------|
|                  | n                | %    | n                | %    |
| Carbimazol       | 75               | 68,2 | 35               | 31,8 |
| Thiamazol        | 9                | 52,9 | 8                | 47,1 |
| Propylthiouracil | 4                | 40   | 6                | 60   |

### 3.3.2 Effekt des Absetzzeitpunkts der Thyreostase auf den Therapieerfolg

Um abzuschätzen, ab welchem Absetzzeitpunkt mit einem Effekt der Thyreostase auf den Therapieerfolg gerechnet werden kann, wurde das Verhältnis erfolgreicher und erfolgloser Radioiodtherapien bezogen auf den Absetzzeitpunkt der Thyreostase untersucht (Abbildung 2).

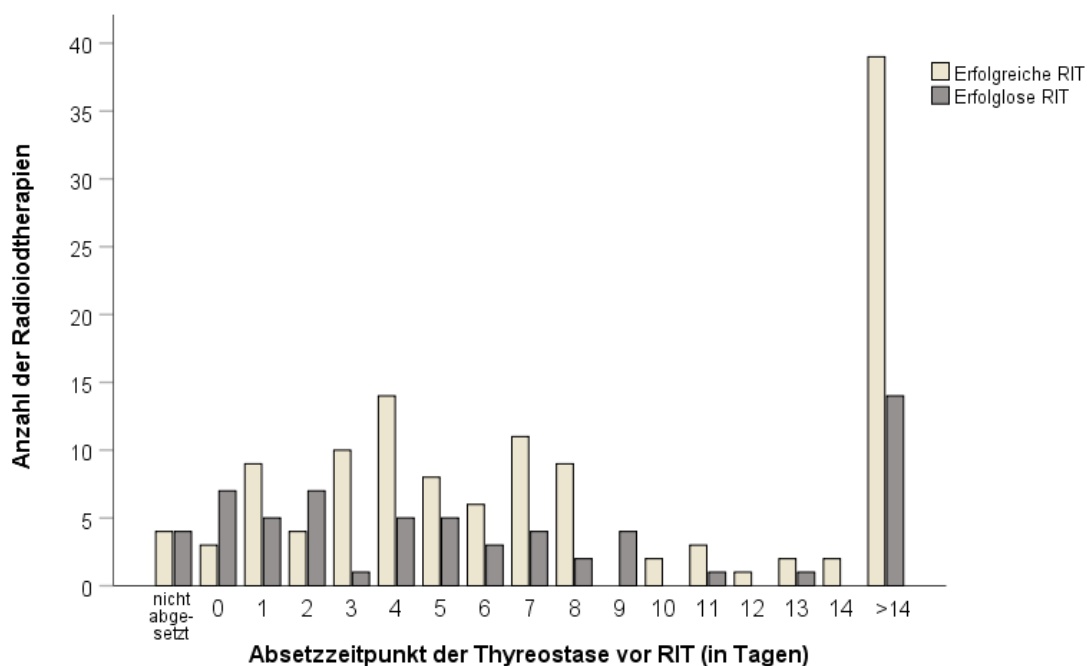
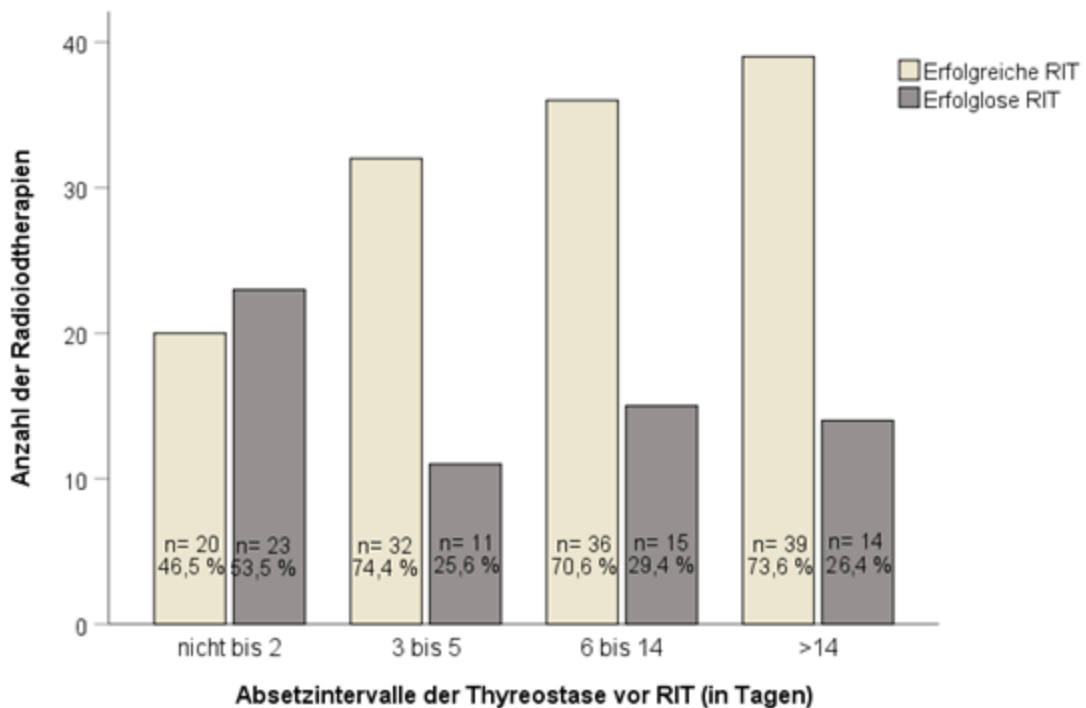


Abbildung 2: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT

Um die Daten besser vergleichen zu können, wurde anhand der Variablen „Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT (in Tagen)“ die Variable „Absetzintervall der Thyreostase vor RIT (in Tagen)“ gebildet. Die Daten wurden

in vier vergleichbar große Gruppen zusammengefasst. Es ergibt sich die Situation, wie in Abbildung 3 dargestellt.

Patienten, bei denen die Thyreostase > 2 Tage vor RIT abgesetzt worden war, hatten deutlich bessere Ergebnisse als Patienten, bei denen die Thyreostase kürzer oder gar nicht abgesetzt worden war.



Anmerkung: Intervall „nicht bis 2“ beinhaltet die Radioiodtherapien, die unter Thyreostase erfolgten und die, bei denen am RIT-Tag, einen oder zwei Tage vor RIT die Thyreostase abgesetzt worden war. Die Thyreostase in den restlichen Intervallen wurde dementsprechend zwischen 3 und 5 Tagen, 6 und 14 Tagen oder > 14 Tage vor RIT abgesetzt.

Abbildung 3: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzintervalle der Thyreostase vor RIT

Für die weiteren Analysen wurden die Fälle gemäß des Absetzzeitpunkts der Thyreostase in eine Gruppe mit < 3 und eine Gruppe mit > 2 Tage vor RIT zusammengefasst (Übersicht in Tabelle 7). Nach Chi-Quadrat-Test zeigt sich mit  $p = 0,001$  ein signifikant schlechteres Therapieergebnis in der Gruppe, die eine Thyreostase < 3 Tage vor RIT abgesetzt oder bei RIT weiter eingenommen hatte.

Tabelle 7: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT

| Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|---|------------------|------|------------------|------|
|   | n                | %    | n                | %    |
| < 3*                                    | 20               | 46,5 | 23               | 53,5 |
| > 2                                     | 107              | 72,8 | 40               | 27,2 |
| Gesamt                                  | 127              | 66,8 | 63               | 33,2 |

\*Anmerkung: Der Absetzzeitpunkt der Thyreostase < 3 Tage vor RIT beinhaltet: Thyreostase „nicht abgesetzt“, „am RIT-Tag abgesetzt“, „einen Tag vor RIT abgesetzt“ und „zwei Tage vor RIT abgesetzt“.

### 3.4 Effekt der Thyreostase bei verschiedenen Zieldosen

Bezieht man das Behandlungsergebnis der beiden Gruppen auf die geplante Herddosis, beträgt diese in jeder Subgruppe 250 Gy. Die einzige Ausnahme stellt die Gruppe der erfolglosen Radioiodtherapien unter Thyreostase dar (n = 23), die in der 25. Perzentile eine geplante Herddosis von 200 Gy aufweist, im Median und der 75. Perzentile jedoch mit den anderen Gruppen übereinstimmt.

### 3.5 Prüfung des Dosiseffekts

#### 3.5.1 Einfluss der erreichten Herddosis auf den Therapieerfolg

Die erreichte Herddosis betrug bei den 190 Radioiodtherapien im Mittel 315,5 Gy ( $\pm 17,8$  Gy, n = 190), Minimum waren 35, Maximum 710 Gy. Der Median lag bei 302,0 (222,8; 391,0) Gy. In der Gruppe der erfolgreichen Radioiodtherapien war die mediane erreichte Herddosis 326,0 (248,0; 409,0) Gy, das Minimum waren 78,0, das Maximum 703,0 Gy. In der Gruppe der erfolglosen Radioiodtherapien war die mediane erreichte Herddosis 260 (183,0; 335,0) Gy, das Minimum 35, das Maximum 710 Gy. Die Daten sind in Abbildung 4 vergleichend dargestellt.

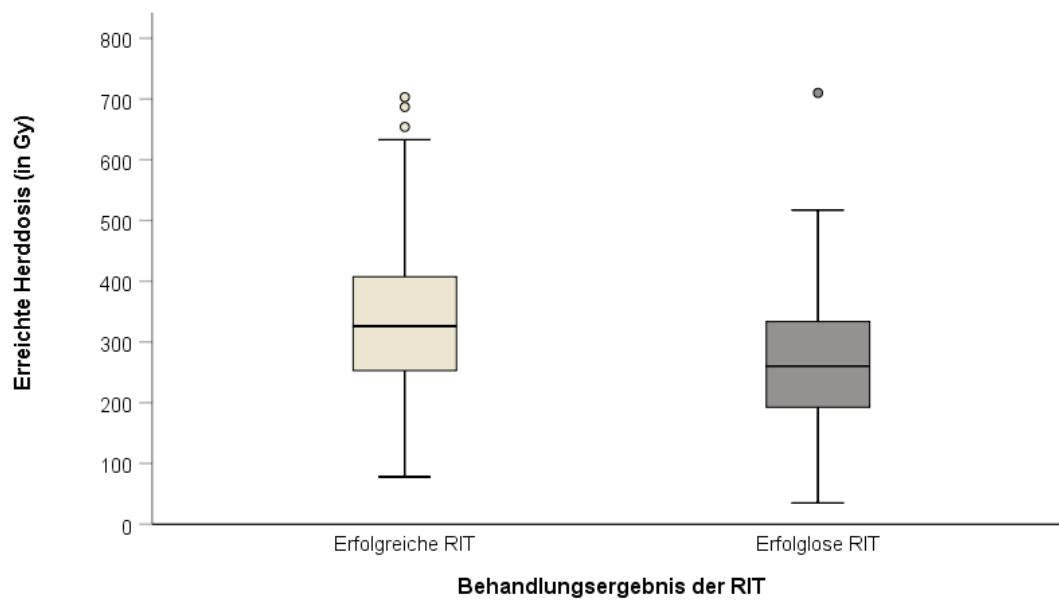


Abbildung 4: Erreichte Herddosis in Gray (Gy) bei den erfolgreichen und erfolglosen Radioiodtherapien (RIT)

Um die Dosisabhängigkeit der Behandlungsergebnisse zu untersuchen, wurden die Behandlungsfälle zu Gruppen zusammengeschlossen. Da im Dosisbereich über 450 Gy die Fallzahlen sehr gering waren, wurde der gesamte Bereich von 450 bis 710 Gy zusammengefasst (Tabelle 8). Es zeigt sich eine stetige Zunahme des Anteils der erfolgreichen Radioiodtherapien von 50 % auf 86,4 %.

Tabelle 8: Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis in Gray

| Dosis         | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|---------------|------------------|------|------------------|------|
|               | n                | %    | n                | %    |
| ≤ 150         | 9                | 56,3 | 7                | 43,7 |
| > 150 - ≤ 200 | 9                | 50,0 | 9                | 50   |
| > 200 - ≤ 250 | 14               | 58,3 | 13               | 41,7 |
| > 250 - ≤ 300 | 17               | 58,6 | 12               | 41,4 |
| > 300 - ≤ 350 | 22               | 71,0 | 9                | 29,0 |
| > 350 - ≤ 400 | 20               | 74,1 | 7                | 25,9 |
| > 400 - ≤ 450 | 17               | 85   | 3                | 15   |
| > 450 - ≤ 710 | 19               | 86,4 | 3                | 13,6 |
| Gesamt        | 127              | 66,8 | 63               | 33,2 |

### 3.5.2 Einfluss der erreichten Herddosis auf den Therapieerfolg unter Berücksichtigung des Absetzzeitpunkts der Thyreostase

Tabelle 9 und Abbildung 5 geben für die erfolgreich bzw. nicht erfolgreich behandelten Patienten eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen erreichter Herddosis und Absetzzeitpunkt der Thyreostase (< 3 vs. > 2 Tage vor RIT). Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den erfolgreichen und erfolglosen Behandlungen, nicht jedoch zwischen erfolgreichen Radioiodtherapien mit und ohne Thyreostase bzw. den erfolglosen Radioiodtherapien mit und ohne Thyreostase.

Tabelle 9: Erreichte Herddosis in Abhängigkeit von Thyreostase und Ergebnis der Radioiodtherapie

|                  |             | n   | Median | 25. P. | 75. P. | Min.  | Max.  |
|------------------|-------------|-----|--------|--------|--------|-------|-------|
| Alle RIT         | Gesamt      | 190 | 302,0  | 222,8  | 391,0  | 35,0  | 710,0 |
|                  | Erfolgreich | 127 | 326,0  | 248,0  | 409,0  | 78,0  | 703,0 |
|                  | Erfolglos   | 63  | 260,0  | 183,0  | 335,0  | 35,0  | 710,0 |
| mit Thyreostase  | Gesamt      | 43  | 292,0  | 211,0  | 366,0  | 128,0 | 512,0 |
|                  | Erfolgreich | 20  | 332,0  | 250,8  | 447,3  | 190,0 | 512,0 |
|                  | Erfolglos   | 23  | 233,0  | 177,0  | 322,0  | 128,0 | 441,0 |
| ohne Thyreostase | Gesamt      | 147 | 313,0  | 229,0  | 391,0  | 35,0  | 710,0 |
|                  | Erfolgreich | 107 | 323,0  | 248,0  | 404,0  | 78,0  | 703,0 |
|                  | Erfolglos   | 40  | 272,0  | 204,3  | 344,0  | 35,0  | 710,0 |

Anmerkung: Angegeben ist die mediane Herddosis in Gray (Gy); mit Thyreostase = Thyreostase < 3 Tage vor Radioiodtherapie (RIT) abgesetzt; ohne Thyreostase = Thyreostase > 2 Tage vor RIT abgesetzt.

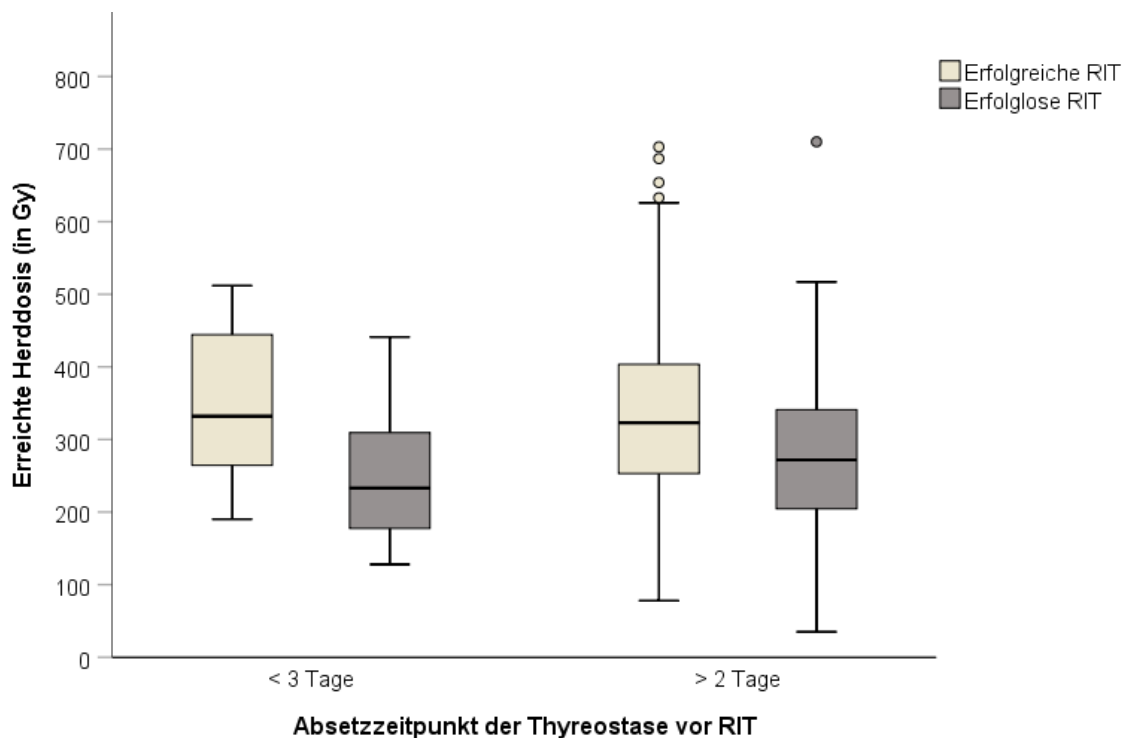


Abbildung 5: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von erreichter Herddosis und Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT

### 3.6 Prüfung eines Dosis-unabhängigen Effekts der Thyreostase auf das Therapieergebnis

Um zu überprüfen, ob es einen dosisunabhängigen Effekt der Thyreostase auf den Erfolg der RIT gibt, wurden zunächst für die Gruppe, deren Thyreostase < 3 Tage vor RIT abgesetzt worden war (n = 43, Abbildung 6), die Dosisbereiche 194, 245, 330 und 420 Gy für einen späteren Gruppenvergleich festgelegt. Eine Schwankung um den Mittelwert von  $\pm 10\%$  wurde akzeptiert. Im Anschluss daran wurden die Herddosen der 2. Gruppe (Abbildung 7) in dieselben Dosisbereiche eingeteilt. Insgesamt konnten 129 Datensätze in die Auswertung einbezogen werden. Sie verteilen sich auf folgende Dosisgruppen:

194 Gy (175 bis 213 Gy) n = 21;

245 Gy (221 bis 270 Gy) n = 26;

330 Gy (297 bis 363 Gy) n = 43;

420 Gy (378 bis 462 Gy) n = 39.

Die Tabellen mit den vollständigen Daten finden sich unter Kapitel 7.1 im Anhang.



Abbildung 6: Erreichte Herddosis der Patienten, die ihre Thyreostase < 3 Tage vor RIT abgesetzt hatten

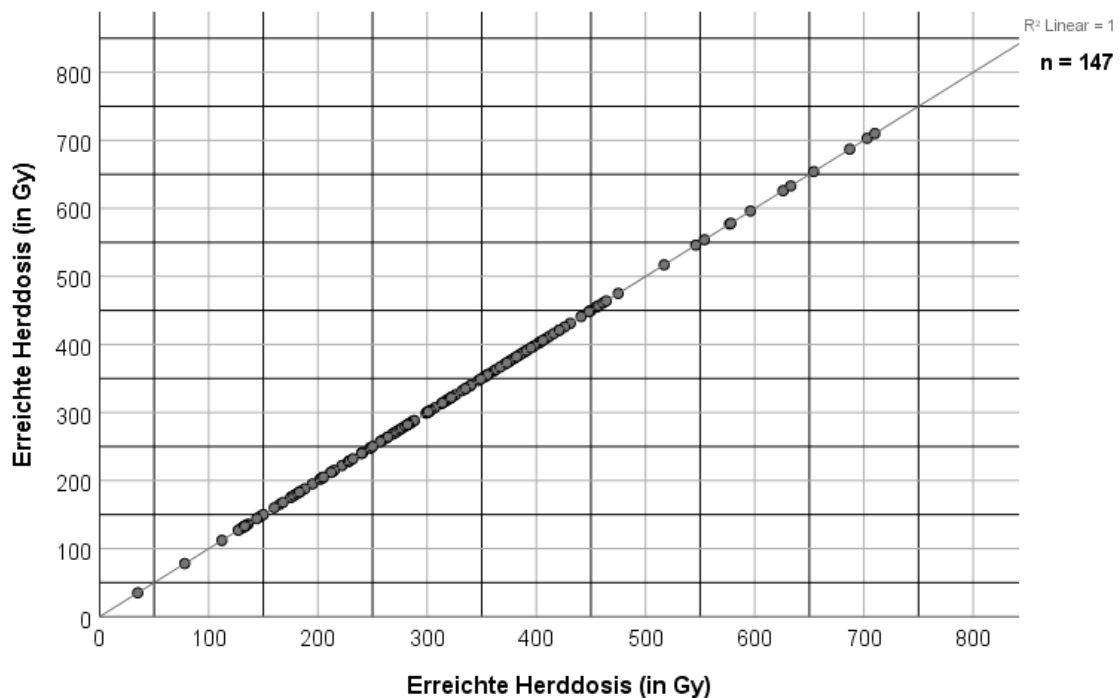


Abbildung 7: Erreichte Herddosis der Patienten, die ihre Thyreostase > 2 Tage vor RIT abgesetzt hatten

Bei 92 Patienten (71,3 %) dieses Kollektivs war die Radioiodtherapie erfolgreich und bei 37 (28,7 %) erfolglos. 32 Patienten hatten ihre Thyreostase < 3 Tage und 97 Patienten > 2 Tage vor RIT abgesetzt. Die Ergebnisse der RIT in den verschiedenen Dosisbereichen sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in den verschiedenen Bereichen der erreichten Herddosis (alle Patienten)

| Erreichte Dosis (in Gy) | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|-------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                         | n                | %    | n                | %    |
| 175 – 213               | 13               | 61,9 | 8                | 38,1 |
| 221 – 270               | 13               | 50   | 13               | 50   |
| 297 – 363               | 32               | 74,4 | 11               | 25,6 |
| 378 – 462               | 34               | 87,2 | 5                | 12,8 |
| Gesamt                  | 92               | 71,3 | 37               | 28,7 |



Tabelle 11: Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) in den verschiedenen Dosisbereichen und in Bezug zum Absetzzeitpunkt der Thyreostase

|                         | Thyreostase < 3 T. vor RIT abgesetzt |      |                 |      | Thyreostase > 2 T. vor RIT abgesetzt |      |                 |      |
|-------------------------|--------------------------------------|------|-----------------|------|--------------------------------------|------|-----------------|------|
|                         | Erfolgreich RIT                      |      | Erfolgreich RIT |      | Erfolgreich RIT                      |      | Erfolgreich RIT |      |
| Erreichte Dosis (in Gy) | n                                    | %    | n               | %    | n                                    | %    | n               | %    |
| 175 – 213               | 3                                    | 50   | 3               | 50   | 10                                   | 66,7 | 5               | 33,3 |
| 221 – 270               | 2                                    | 25   | 6               | 75   | 11                                   | 61,1 | 7               | 38,9 |
| 297 – 363               | 7                                    | 70   | 3               | 30   | 25                                   | 75,8 | 8               | 24,2 |
| 378 – 462*              | 5                                    | 62,5 | 3               | 37,5 | 29                                   | 93,5 | 2               | 6,5  |
| Gesamt**                | 17                                   | 53,1 | 15              | 46,9 | 75                                   | 77,3 | 22              | 22,7 |

Anmerkung: T. = Tage. \*Zusammenhang zwischen Absetzzeitpunkt der Thyreostase und Therapieergebnis einseitig signifikant nach exaktem Test nach Fischer, \* $p = 0,049$ ; \*\* $p = 0,009$ . In den nicht gekennzeichneten Dosisgruppen ist  $p > 0,05$ .

Die Daten belegen einerseits die bereits dargestellte Dosisabhängigkeit des Therapieerfolgs, andererseits aber auch einen davon unabhängigen negativen Einfluss der nur kurz oder gar nicht abgesetzten Thyreostase. Dieser lässt sich im exakten Test nach Fischer für die gesamte Gruppe ( $p = 0,009$ ) und für den gematchten Dosisbereich von 378 bis 462 Gy statistisch sichern ( $p = 0,049$ ), im Dosisbereich von 221 bis 270 Gy wird die exakte einseitige Signifikanz bei geringer Fallzahl knapp verfehlt ( $p = 0,101$ ).

### 3.7 Weitere Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg

#### 3.7.1 Geschlecht

Von den 190 Patienten waren 149 Frauen (78,4 %) und 41 Männer (21,6 %). Die Erfolgsrate unterschied sich bei weiblichen und männlichen Patienten nicht (Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit vom Geschlecht

| Geschlecht | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|------------|------------------|------|------------------|------|
|            | n                | %    | n                | %    |
| männlich   | 28               | 68,3 | 13               | 31,7 |
| weiblich   | 99               | 66,4 | 50               | 33,6 |
| Gesamt     | 127              | 66,8 | 63               | 33,2 |

### 3.7.2 Alter

Das Alter der Patienten betrug 21 bis 86 Jahre, im Mittel 53,7 ( $\pm 2,2$ ;  $n = 190$ ), im Median 53,0 (43; 67) Jahre. Eine Übersicht über das Alter der erfolgreich bzw. ohne Erfolg behandelten Patienten findet sich in Tabelle 13. Es zeigt sich zwischen den beiden Gruppen bei erheblicher Streuung der Werte kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Patientenalter, Geschlecht und Behandlungsergebnis der Radioiodtherapie

|          | Erfolgreiche RIT   | Erfolgreiche RIT   | Gesamt             |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| männlich | 51,9 ( $\pm 5,6$ ) | 54,2 ( $\pm 8,6$ ) | 52,6 ( $\pm 4,6$ ) |
| weiblich | 52,3 ( $\pm 2,8$ ) | 57,2 ( $\pm 5,1$ ) | 54,0 ( $\pm 2,5$ ) |
| Gesamt   | 52,2 ( $\pm 2,5$ ) | 56,6 ( $\pm 4,4$ ) | 53,7 ( $\pm 2,2$ ) |

Anmerkung: Angegeben sind das mittlere Alter in Jahren inklusive Schwankung des Standardfehlers des Mittelwertes im 95 % Konfidenzintervall ( $n = 190$ ).

### 3.7.3 Endokrine Orbitopathie

Zum Vergleich der Patienten mit bzw. ohne endokrine Orbitopathie konnten 174 Datensätze ausgewertet werden. Da eine dichotome Betrachtung erfolgen sollte, wurde die ursprüngliche Variable unterteilt in eO vor RIT - ja ( $n = 33$ ) vs. eO vor RIT - nein ( $n = 141$ ). „EO vor RIT - nein“ fasst die Gruppe zusammen, bei der vor RIT keine Symptome einer eO in den Akten vermerkt war und für die keine eO ophthalmologisch gesichert war. Die Ergebnisse der RIT sind der Tabelle 14 zu entnehmen. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass eine eO vor RIT den Therapieerfolg verschlechtert.

Tabelle 14: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer endokrinen Orbitopathie (eO)

| Endokrine Orbitopathie vor RIT | Erfolgreiche RIT |      | Erfolgreiche RIT |      |
|--------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                | n                | %    | n                | %    |
| ja                             | 24               | 72,7 | 9                | 27,3 |
| nein                           | 93               | 66,0 | 48               | 34,0 |
| Gesamt                         | 117              | 67,2 | 57               | 32,8 |

Anmerkung: Die Auswertung beinhaltet, aufgrund fehlender Werte, nur 174 von 190 Datensätzen.

### 3.7.4 Glukokortikoidprophylaxe

In 124 Fällen wurde eine Glukokortikoidprophylaxe bei RIT gegeben. Die minimale Dosis betrug 5 mg, die maximale 90 mg, die mediane Prednisolondosis 30,0 (30,0; 30,0) mg. Sie unterschied sich nicht zwischen den erfolgreich (n = 91) bzw. erfolglos (n = 33) behandelten Patienten. In der Gruppe ohne Cortisonprophylaxe (n = 66) wurde in einem Fall 30 mg Decortin® nicht am RIT-Tag, sondern nachträglich verabreicht. Dieser Fall wurde in der Auswertung als „Radioiodtherapie ohne Glukokortikoidprophylaxe“ gewertet.

Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der RIT mit bzw. ohne begleitende Glukokortikoidprophylaxe. Überraschenderweise zeigte sich eine deutlich höhere Erfolgsrate bei Glukokortikoidgabe.

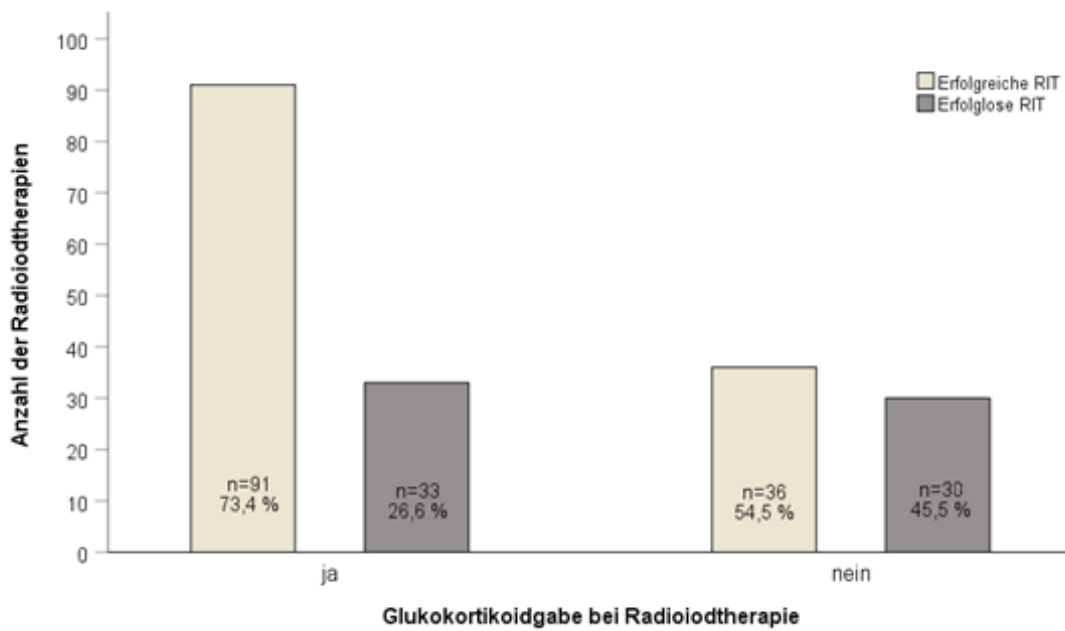


Abbildung 8: Glukokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie (RIT) und Ergebnis der RIT

Die erreichten Herddosen sind für die Gruppe mit (n = 124) bzw. ohne Cortisonprophylaxe in Abbildung 9 dargestellt. Sie unterscheiden sich nicht.

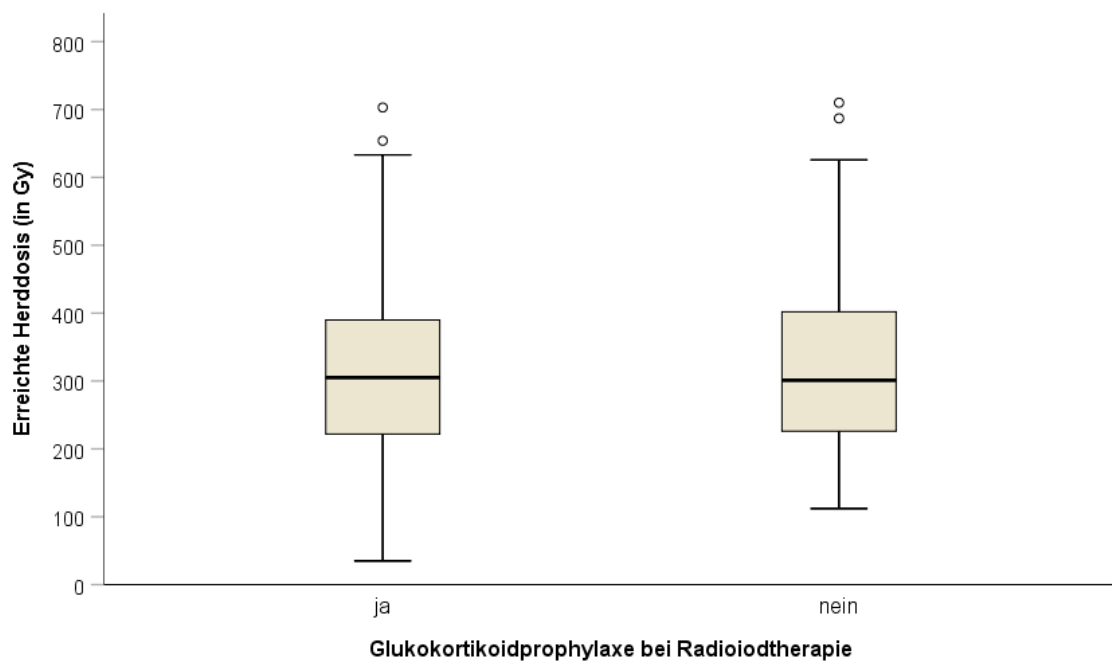


Abbildung 9: Erreichte Herddosis der Patienten mit bzw. ohne Glukokortikoidprophylaxe bei Radioiodtherapie

Betrachtet man die Herddosis für die erfolgreich bzw. ohne Erfolg behandelten Gruppen mit oder ohne Glukokortikoidprophylaxe (Tabelle 15 und Abbildung 10), so ergibt sich wie bei den bereits vorgestellten Auswertungen eine höhere Herddosis bei erfolgreich behandelten Patienten. Dagegen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Glukokortikoidprophylaxe.

Tabelle 15: Erreichte Herddosis (in Gray) in Bezug zur Glukokortikoidprophylaxe und zum Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT)

|                                       |             | n   | Median | 25. P. | 75. P. | Min.  | Max.  |
|---------------------------------------|-------------|-----|--------|--------|--------|-------|-------|
| Alle RIT                              | Gesamt      | 190 | 302,0  | 222,8  | 391,0  | 35,0  | 710,0 |
|                                       | Erfolgreich | 127 | 326,0  | 248,0  | 409,0  | 78,0  | 703,0 |
|                                       | Erfolglos   | 63  | 260,0  | 183,0  | 335,0  | 35,0  | 710,0 |
| mit<br>Glukokortikoid-<br>prophylaxe  | Gesamt      | 124 | 305,0  | 221,5  | 390,5  | 35,0  | 703,0 |
|                                       | Erfolgreich | 91  | 323,0  | 241,0  | 404,0  | 78,0  | 703,0 |
|                                       | Erfolglos   | 33  | 259,0  | 204,5  | 322,0  | 35,0  | 517,0 |
| Ohne<br>Glukokortikoid-<br>prophylaxe | Gesamt      | 66  | 301,0  | 225,0  | 402,3  | 112,0 | 710,0 |
|                                       | Erfolgreich | 36  | 344,0  | 268,5  | 422,5  | 112,0 | 687,0 |
|                                       | Erfolglos   | 30  | 262,0  | 177,8  | 363,0  | 128,0 | 710,0 |

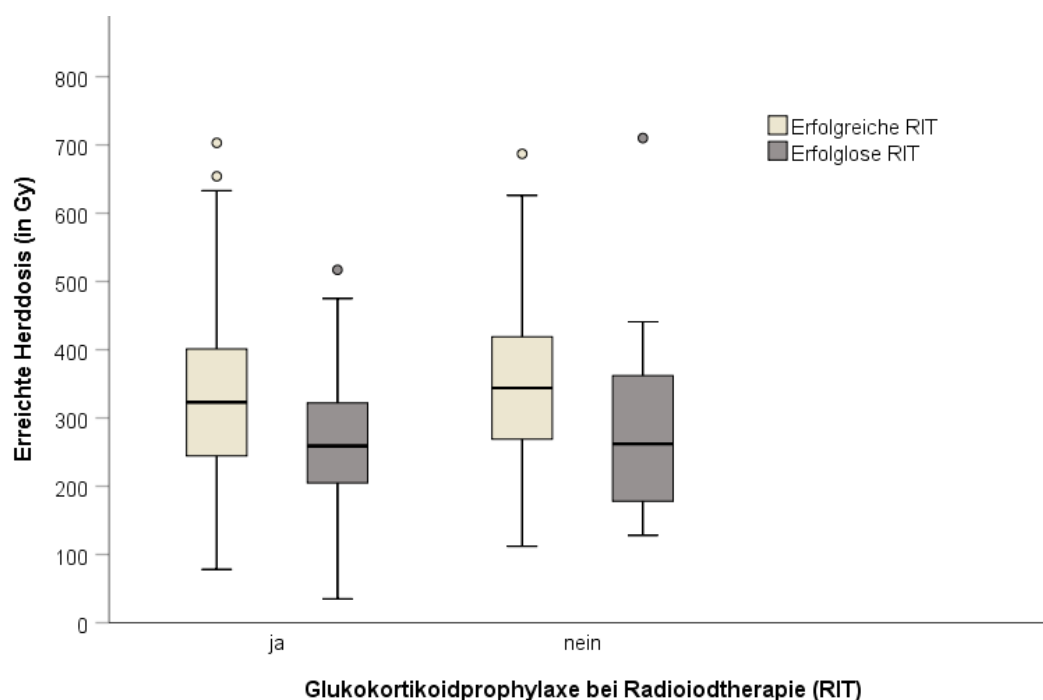


Abbildung 10: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) in Abhängigkeit von der erreichten Herddosis und Einnahme einer Glukokortikoidprophylaxe

### 3.7.5 Glukokortikoidprophylaxe in Bezug zur Schilddrüsenfunktion vor RIT

Es wurde überprüft, ob die Auswirkung der Glukokortikoidprophylaxe auf den Erfolg der RIT durch andere Parameter bedingt sein könnte. Die Daten wurden auf einen gemeinsamen Einfluss von Glukokortikoidprophylaxe und Stoffwechsellage vor RIT auf die erreichte Herddosis untersucht. Bei starken Schwankungen waren die medianen erreichten Herddosen in allen Stoffwechselgruppen sehr ähnlich (Abbildung 11). Somit scheint der Effekt der Glukokortikoidprophylaxe dosisunabhängig und auch unabhängig von der Floridität der immunogenen Hyperthyreose zu sein.

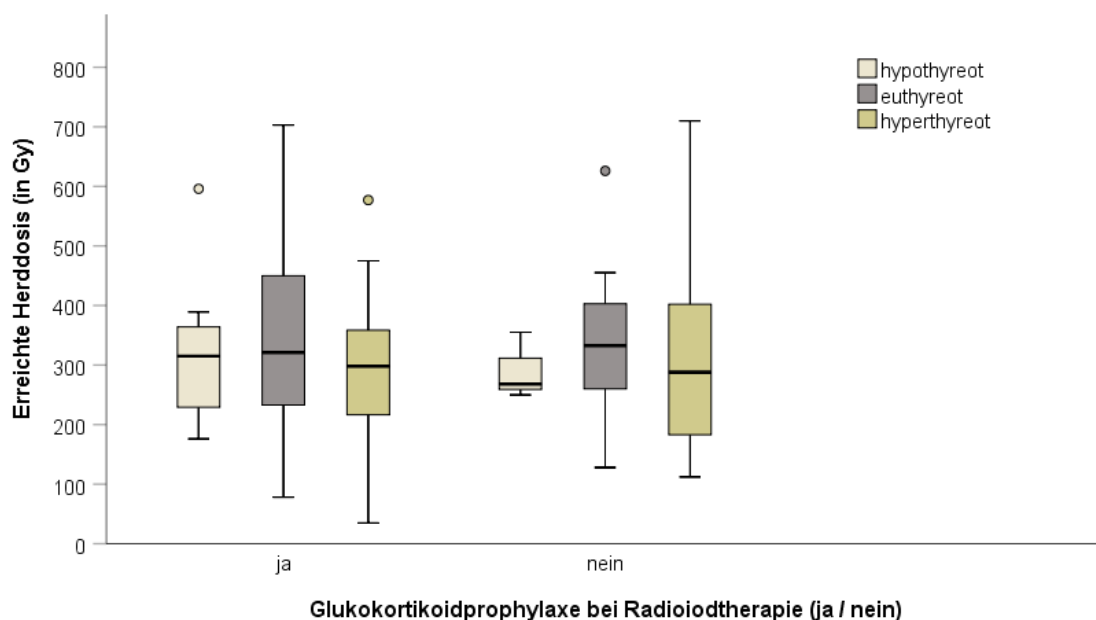


Abbildung 11: Erreichte Herddosis in Gray (Gy) in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage vor und einer Glukokortikoidgabe bei Radioiodtherapie

### 3.7.6 Prätherapeutisches Schilddrüsenvolumen

Das mediane Schilddrüsenvolumen vor RIT betrug 25 (15,8; 35,0) ml. Das minimale Schilddrüsenvolumen vor RIT waren 2, das maximale 100 ml. In der Gruppe der erfolgreichen Radioiodtherapien lag vor RIT ein medianes Schilddrüsenvolumen von 21,0 (14,0; 32,5) ml vor. In der Gruppe der erfolglosen Radioiodtherapien lag das mediane Volumen dagegen vor RIT bei 30,0 (22,5; 47) ml. Die Schilddrüsenvolumina der 127 erfolgreich behandelten Patienten

waren deutlich niedriger als die der 63 erfolglos therapierten Patienten (Abbildung 12).

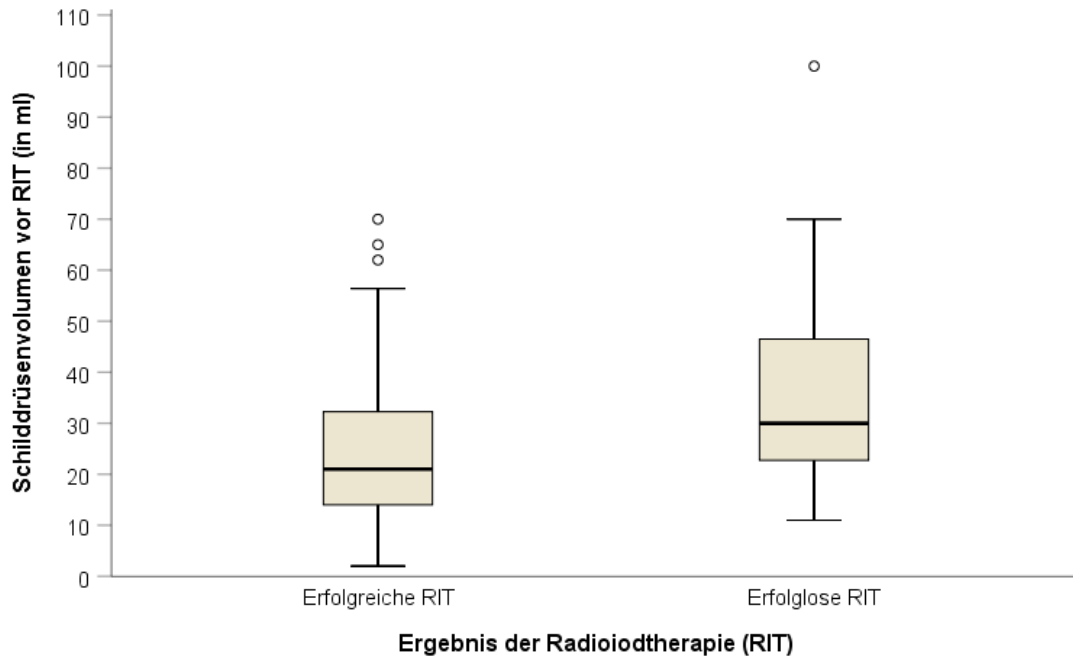


Abbildung 12: Ergebnis der Radioiodtherapie (RIT) und Schilddrüsenvolumen vor RIT (in ml)

### 3.7.7 Schilddrüsenfunktion vor RIT

In 10 Fällen (5,3 %) lag zum Zeitpunkt der RIT eine Hypothyreose, in 63 Fällen (33,1 %) eine Euthyreose und in 117 Fällen (61,6 %) eine Hyperthyreose vor. Der Zusammenhang zwischen Funktionslage und Erfolg der RIT ist in Abbildung 13 dargestellt. Bei hyperthyreoten Patienten zeigt die RIT schlechtere Ergebnisse als bei Eu- oder Hypothyreose.

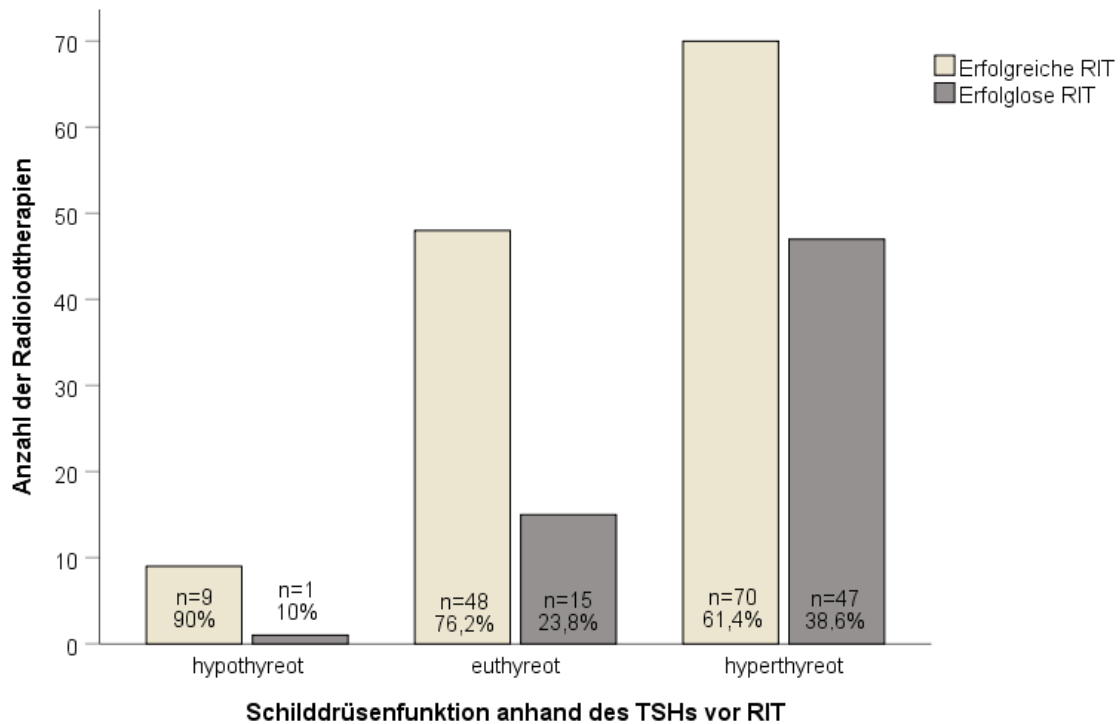


Abbildung 13: Schilddrüsenfunktion vor Radioiodtherapie (RIT) und Ergebnis der RIT

Der Zusammenhang zwischen Behandlungsergebnis, prätherapeutischer Stoffwechsellage und erreichter Herddosen wird in Tabelle 16 dargestellt. Wie zuvor finden sich bei erfolgreich behandelten Patienten höhere Dosen als bei Therapieversagern. Die Gruppe mit Euthyreose weist die höchsten Herddosen auf. Die Gruppe mit Hyperthyreose hat die geringste Erfolgsrate, dabei ist die erzielte Herddosis hier bei den erfolgreichen Radioiodtherapien geringer und bei den erfolglosen Therapien höher als in den Vergleichsgruppen mit Hypo- oder Euthyreose. Die Unterschiede sind jedoch nur gering.



*Tabelle 16: Erreichte Herddosis in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage und dem Ergebnis der Radioiodtherapie*

|              |             | n   | Median | 25. P. | 75. P. | Min.  | Max.  |
|--------------|-------------|-----|--------|--------|--------|-------|-------|
| Hypothyreot  | Gesamt      | 10  | 292,5  | 234,5  | 363,5  | 176,0 | 596,0 |
|              | Erfolgreich | 9   | 315,0  | 228,0  | 372,0  | 176,0 | 596,0 |
|              | Erfolglos   | 1   | 250,0  | 250,0  | 250,0  | 250,0 | 250,0 |
| Euthyreot    | Gesamt      | 63  | 322,0  | 240,0  | 449,0  | 78,0  | 703,0 |
|              | Erfolgreich | 48  | 359,0  | 272,3  | 453,8  | 78,0  | 703,0 |
|              | Erfolglos   | 15  | 248,0  | 215,0  | 322,0  | 128,0 | 517,0 |
| Hyperthyreot | Gesamt      | 117 | 297,0  | 208,5  | 374,0  | 35,0  | 710,0 |
|              | Erfolgreich | 70  | 310,5  | 231,3  | 395,5  | 112,0 | 687,0 |
|              | Erfolglos   | 47  | 271,0  | 178,0  | 347,0  | 35,0  | 710,0 |

### 3.7.8 TRAK-Werte vor RIT

Bei der Auswertung wurden nur die Datensätze verwendet, bei denen der TRAK-Spiegel mit demselben Test bestimmt wurde und daher auch denselben Referenzbereich (< 1,5 IU/l negativ) aufweist. Es wurde zwischen erhöhten (= positiv) und unterhalb des Referenzwertes befindlichen Werten (= negativ) unterschieden. Unter den 168 auswertbaren Datensätzen fanden sich 110 (65,5 %) erfolgreiche und 58 (34,5 %) erfolglose Radioiodtherapien. Tabelle 17 stellt die Verteilung auf TRAK-positive und -negative Patienten dar.

*Tabelle 17: Ergebnisse der Radioiodtherapie (RIT) bei TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) positiven und negativen Patienten*

| TRAK    | Erfolgreiche RIT |      | Erfolglose RIT |      |
|---------|------------------|------|----------------|------|
|         | n                | %    | n              | %    |
| positiv | 85               | 65,4 | 45             | 34,6 |
| negativ | 25               | 65,8 | 13             | 34,2 |
| Gesamt  | 110              | 65,5 | 58             | 34,5 |

### **3.8 Binäre logistische Regressionsanalyse für Variablen mit einem möglichen Einfluss auf das Therapieergebnis**

Für einen Teil der Variablen, die einen Zusammenhang mit dem Therapieergebnis erkennen ließen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der Auswahl wurde auf eine große Zahl auswertbarer Datensätze, eine möglichst große und homogene Fallzahl in den Subgruppen und auf den Vergleich von maximal 2 Subgruppen in kategorialen Variablen geachtet. Die unabhängigen Variablen „erreichte Herddosis“, „Schilddrüsenvolumen vor RIT“, „Absetzzeitpunkt der Thyreostase vor RIT (< 3 vs. > 2 Tage vor RIT)“, „Glukokortikoidprophylaxe“ und „Hyperthyreose vor RIT“ wurden als metrische oder dichotome Variablen in die binär logistische Regressionsanalyse aufgenommen.

Anhand von 190 Datensätzen wurde geprüft, welchen Einfluss diese Variablen im gemeinsamen Modell auf die binäre und abhängige Variable „Therapieergebnis der RIT“ hatten. Um alle Variablen gleichzeitig zu analysieren und nicht die Anzahl an p-Werten zu erhöhen, wurde die Einschluss-Methode gewählt.

Die Betrachtung der logistischen Regression erfolgte in folgenden Teilschritten: Zunächst wurde das Anfangsmodell (Block 0) ohne unabhängige Variablen mit dem Block 1, dem Modell, in welchem die unabhängigen Variablen enthalten sind, über den Omnibus-Test der Modellkoeffizienten verglichen. Hierbei sollte herausgefunden werden, ob die Methode, mit Einschluss der unabhängigen Variablen, ein signifikant besseres Erklärungsmodell liefert als das Modell ohne die unabhängigen Variablen und die Auswertung fortgesetzt werden sollte. Dazu wurde der Vergleich des „-2Log-Likelihood-Wert“ (hier 202,729) genutzt, der um den Chi-Quadrat-Wert (hier 38,682) des Omnibus-Tests kleiner ist als der Ausgangswert und damit eine Verbesserung des Modells bedeutet. Die Differenz, dargestellt als Chi-Quadrat-Wert, zeigte sich mit  $p = 0,00000027519$

hoch signifikant für ein besseres Erklärungsmodell mit Methode Einschluss, in Block 1.

Die Güte des Modells wird dargestellt anhand des R-Quadrats nach Cox und Schell (hier 0,184) und des R-Quadrats nach Nagelkerkes (hier 0,256). Es erklärt, laut R-Quadrat nach Nagelkerkes, 25,6 % der Abweichungen zwischen den Blöcken. Die Auswertung konnte daher fortgesetzt werden.

Im Hosmer-Lemeshow-Test wird betrachtet, ob das Verhältnis von richtig vorhergesagten und beobachteten Ereignissen in beiden Methoden (Block 0 vs. Block 1) nicht signifikant voneinander abweicht. Es zeigt sich ein Chi-Quadrat-Wert von 4,038,  $p = 0,854$ , sodass bei nicht signifikantem Wert angenommen werden darf, dass das Modell (Block 1) für die Betrachtung adäquat ist. Das Modell zeigt in der Klassifizierungstabelle für Modell 1, 89,8 % richtig beobachtete und vorhergesagte erfolgreiche Radioiodtherapien und 46,0 % richtig beobachtete und vorhergesagte erfolglose Radioiodtherapien. Der Gesamtprozentsatz der richtig vorhergesagten Ergebnisse beträgt 75,3 %.

Letztlich können die unabhängigen Variablen in der Gleichung, die auf Ihren Einfluss auf die abhängige Variable Therapieergebnis (Misserfolg) untersucht wurden, ausgewertet werden. Nur signifikante Werte werden genauer analysiert. Die anderen Werte werden als nicht signifikant festgehalten. Bei den Variablen, die im gesamten Modell einen signifikanten Wert zeigen, wird betrachtet, ob der Exp B-Wert als Odds Ratio, größer oder kleiner 1 war. Zudem wurde überprüft, ob das 95 % Konfidenzintervall den Wert 1 einschloss oder nicht. Bei einem 95 % Konfidenzintervall, welches Werte kleiner und größer 1 aufweist, dürfte und könnte, trotz signifikantem Wert in der Tabelle, keine Aussage getroffen werden, ob im vorliegenden Fall ein Ansteigen oder Absinken der Erfolgsrate angenommen werden darf. Der Exp B-Wert (die Odds Ratio) wurde interpretiert.

Tabelle 18: Auswertung der Variablen in der logistischen Regressionsanalyse

| Variablen in Schritt 1      | Regress .koeff. B | SE    | Wald  | df | Sig.  | Exp(B) | 95 % KI für EXP(B) |             |
|-----------------------------|-------------------|-------|-------|----|-------|--------|--------------------|-------------|
|                             |                   |       |       |    |       |        | Unterer Wert       | Oberer Wert |
| HD (in Gy)                  | -0,003            | 0,002 | 2,583 | 1  | 0,108 | ,998   | 0,994              | 1,001       |
| Tx abgesetzt (< 3 vs. > 2d) | 0,951             | 0,392 | 5,888 | 1  | 0,015 | 2,589  | 1,267              | 5,582       |
| SD-Vol. (ml)                | 0,034             | 0,013 | 6,702 | 1  | 0,010 | 1,035  | 1,008              | 1,062       |
| GKP (j/n)                   | -0,456            | 0,369 | 1,525 | 1  | 0,217 | 0,634  | 0,307              | 1,307       |
| Hyperth. (j/n)              | 0,814             | 0,377 | 4,660 | 1  | 0,031 | 2,257  | 1,078              | 4,726       |
| Konstante                   | -1,331            | 0,946 | 1,977 | 1  | 0,160 | 0,265  |                    |             |

Abkürzungen: Regress.koeff. B = Regressionskoeffizient B; SE = Standardfehler; Wald = Chi-Quadrat-verteilte Wald Statistik; df = Freiheitsgrade; abhängig von der Anzahl der Variablen; Sig. = Signifikanz; EXP (B) = Odd's Ratio; KI = Konfidenzintervall; HD = erreichte Herddosis; Tx = Thyreostase; SD-Vol. = Schilddrüsenvolumen; GKP = Glukokortikoidprophylaxe; Hyperth. = Hyperthyreose.

\*190 Datensätze wurden eingeschlossen. Die Merkmale der kategorialen Variablen auf die überprüft wurde, waren bei der abhängigen Variablen „Misserfolg“, bei den unabhängigen Variablen „Absetzzeitpunkt der Thyreostase < 3 Tage vor RIT abgesetzt“, „Glukokortikoidprophylaxe ja“ und „Hyperthyreose vor RIT ja“. Die Konstante kann genutzt werden, um bei bekannten Werten der unabhängigen Variablen eines Patienten die individuelle Wahrscheinlichkeit auf eine in diesem Fall erfolglose RIT zu berechnen.

In der Auswertung der Variablen in der Gleichung zeigen sich das Schilddrüsenvolumen vor RIT ( $p = 0,010$ ), der Absetzzeitpunkt der Thyreostase < 3 vs. > 2 Tage vor RIT abgesetzt ( $p = 0,015$ ) und die Schilddrüsenfunktion anhand des TSH (Hyperthyreose vor RIT) (ja / nein) ( $p = 0,031$ ) signifikant. Die erreichte Herddosis verfehlt mit einem p-Wert von 0,108 und die Glukokortikoidprophylaxe mit  $p = 0,217$  das Signifikanzniveau.

Die Odd's Ratio (Exp(B)) für den Einfluss des Schilddrüsenvolumens auf das Therapieergebnis ist 1,035, sodass bei einem erhöhtem Schilddrüsenvolumen vor RIT um 1ml, die Wahrscheinlichkeit eines Misserfolgs der RIT um 3,5 % erhöht ist.

Für das Absetzintervall vor RIT (< 3 vs. > 2 Tage vor RIT abgesetzt) zeigt sich eine Odds's Ratio von 2,589, sodass bei einem Absetzen der Thyreostase < 3 Tage vor RIT die Wahrscheinlichkeit eines Misserfolgs um das 1,59-fache erhöht ist. Die Schilddrüsenfunktion vor RIT anhand des TSHs (Hyperthyreose vor RIT) (ja / nein) spricht mit einer Odds Ratio (Exp(B)) von 2,257 für eine 1,26-fach erhöhte Misserfolgswahrscheinlichkeit im Falle einer hyperthyreoten Stoffwechsellage vor RIT.

### **3.9 Absenkung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni**

Um dem Fehler erster Art durch multiples Testen entgegenzuwirken, wurde die konservative Methode nach Bonferroni gewählt und das Signifikanzniveau  $\alpha$  durch die Anzahl der p-Werte geteilt. Die ermittelten p-Werte wurden daraufhin erneut bewertet und gelten bei Einhaltung des abgesenkten Signifikanzniveaus auf dem 95 % Signifikanzniveau als signifikant.

Insgesamt wurden mit Fokus auf die Auswertung 11 p-Werte bestimmt. P- Werte, die im Verlauf der logistischen Regression zur Qualitätssicherung der Methode ermittelt wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Es gilt: Signifikant auf dem 95 % Signifikanzniveau ist mit  $p < 0,05 / 11 = 0,004\overline{5}$  nur noch die Einzelauswertung der Absetzintervalle der Thyreostase (< 3 vs. > 2 Tage) vor RIT mittels Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,001$ ). Eine Übersicht über die Ergebnisse nach der Anpassung nach Bonferroni ist in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Genutzte Tests und Überprüfung auf Signifikanz nach Herabsetzen des Signifikanzniveaus nach Bonferroni

| Test und Anwendung             |  | p-Wert  | Sig.                     |                      |      |
|--------------------------------|--|---|--------------------------|----------------------|------|
| Chi-Quadrat-Test               | auf Zusammenhang der Thyreostase-Absetzzeit (< 3 vs. > 2 Tage) vor RIT in Bezug zum Ergebnis der RIT.  | 0,001   | ja                       |                      |      |
| Exakter Test nach Fischer (x5) | auf dosisunabhängigen Zusammenhang der Thyreostase-Absetzzeit (< 3 vs. > 2 Tage) vor RIT in Bezug zum Ergebnis der RIT (in 4 gematchten Dosisgruppen). | 3 Dosisbereiche<br>1 Dosisbereich (378 bis 462 Gy)<br>Gesamte Gruppe                              | > 0,05<br>0,049<br>0,009 | nein<br>nein<br>nein |      |
|                                | Logistische Regressionsanalyse   | zur Betrachtung der unabhängigen Variablen in Bezug zum Behandlungsergebnis der RIT (Misserfolg). | HD (in Gy)               | 0,108                | nein |
|                                |  | Tx abgesetzt (< 3 vs. > 2 d)  | 0,015                    | nein                 |      |
| SD- Vol. (ml)                  |  | 0,010   | nein                     |                      |      |
| GKP (ja / nein)                |  | 0,217   | nein                     |                      |      |
|                                |  | Hyperth. (ja / nein)  | 0,031                    | nein                 |      |

Abkürzungen: Sig. = Signifikanz; RIT = Radioiodtherapie; HD = erreichte Herddosis; Tx = Thyreostase; SD-Vol. = Schilddrüsenvolumen; GKP = Glukokortikoidprophylaxe; Hyperth. = Hyperthyreose vor RIT. \* $p < 0,0045$  signifikant auf dem 95 % Signifikanzniveau. Die Einzelanalyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte ein einseitig signifikant schlechteres Therapieergebnis unter Thyreostase, die < 3 Tage vor RIT abgesetzt oder weiter eingenommen worden war.

### 3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse und Beantwortung der Fragen

66,8 % der 190 Radioiodtherapien waren erfolgreich. Keinen Einfluss auf den Erfolg hatten bei deskriptiver Betrachtung das Geschlecht, das Alter, eine endokrine Orbitopathie vor RIT und die TRAK-Werte vor RIT.

Da es sich bei der Radioiodbehandlung um eine Strahlentherapie handelt, ist zu fordern, dass der Therapieerfolg von der angestrebten Herddosis abhängt. Dies zeigte sich tendenziell auch bei den ausgewerteten Daten. Aufgrund der mehrheitlich (n = 154) gewählten Zieldosis von 250 Gy ließ sich jedoch kein relevanter Unterschied zu den sonstigen Zieldosen nachweisen.

Einen Einfluss auf den Erfolg hatten das gewählte Thyreostatikum, die Glukokortikoidprophylaxe, das prätherapeutische Schilddrüsenvolumen, die Schilddrüsenfunktion vor Radioiodtherapie, die erreichte Herddosis und der Absetzzeitpunkt der Thyreostase. Die Signifikanz der genannten Variablen wurde mit Ausnahme der Thyreostatikawahl durch geeignete Tests geprüft. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen bei Anwendung von Thiamazol oder Propylthiouracil wurde der Einfluss des Thyreostatikums nicht näher untersucht.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse im Hinblick auf die zu prüfenden Hypothesen zusammengefasst werden.

#### **Eine thyreostatische Behandlung kurz vor oder während der RIT führt zu einer signifikanten Verschlechterung des Therapieerfolgs.**

Im Chi-Quadrat-Test und in der logistischen Regressionsanalyse ergab sich ein signifikant schlechteres Behandlungsergebnis der Gruppe, die die Thyreostase < 3 Tage vor RIT oder gar nicht abgesetzt hatte. Nach Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni zeigte sich der signifikante Unterschied nicht mehr, so dass die Hypothese nicht bestätigt werden kann. Der vermutete Effekt kann jedoch dennoch als wahrscheinlich angesehen werden.

**Eine thyreostatische Behandlung kurz vor oder während der RIT führt zu einer signifikanten Unterschreitung der geplanten Herddosis.**

Eine Thyreostase kurz vor oder während RIT führte in der gesamten Stichprobe und den Teilstichproben im Median zu einer höheren erreichten Herddosis als geplant. Dies traf sowohl für die Gruppe der erfolgreichen wie auch der nicht erfolgreichen Radioiodtherapien zu. Die Hypothese muss daher verworfen werden.

**Wird die thyreostatische Behandlung mehr als 2 Tage vor Beginn der RIT abgesetzt, kommt es zu keiner Verschlechterung des Therapieerfolgs.**

Die Behandlungsergebnisse bei Patienten, die die Thyreostase mehr als 14 Tage vor RIT abgesetzt hatten, unterschieden sich nicht von denen, die 3-5 Tage vor RIT abgesetzt hatten. Die Hypothese kann somit angenommen werden.

**Unter thyreostatischer Behandlung kommt es auch dosisunabhängig zu einer signifikanten Verschlechterung des Therapieerfolgs.**

Beim Vergleich des Therapieerfolgs bei hinsichtlich des Dosisbereichs gematchten Gruppen mit und ohne Thyreostase ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Gruppe mit der größten erreichten Herddosis ( $p = 0,049$ ) und die gesamte Gruppe ( $p = 0,009$ ). Da er nach Anwendung der Bonferroni-Methode nicht mehr signifikant war, kann die Hypothese zwar nicht bestätigt werden, der vermutete Effekt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Ergebnisse**

Ziel der Radioiodbehandlung einer immunogenen Hyperthyreose ist deren definitive Beseitigung, die (wie auch die chirurgische Therapie) mit dem Eintreten einer substituionspflichtigen Hypothyreose verbunden ist. Die für das betrachtete Patientengut ermittelte Erfolgsrate der RIT entspricht den Ergebnissen früherer Studien (Reinhardt et al., 2002, Kendall-Taylor et al., 1984), z.T. wurden auch höhere Erfolgsraten von 77 bzw. 83 % mitgeteilt (Alexander and Larsen, 2002, Chiovato et al., 1998).



Bei der Analyse der Faktoren, die einen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben, gilt die erreichte Herddosis als gesichert (Willegaignon et al., 2013, Aktay et al., 1996, van Isselt and Broekhuizen-de Gast, 2010, Allahabadia et al., 2001). Auch die eigenen Daten legen dies nahe, wenn auch der Einfluss der Herddosis nach der logistischen Regressionsanalyse nicht das Signifikanzniveau erreichte. Dies dürfte u.a. auf Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der erreichten Herddosis zurückzuführen sein. In diese gehen Schilddrüsenvolumen, maximaler Radioiod-Uptake und die effektive Halbwertszeit des Radioiods ein. Für die Schilddrüsenvolumetrie werden je nach Verfahren und Erfahrung des Untersuchers Messungenauigkeiten von 10 - 30 % angenommen (Andermann et al., 2007, Dietlein et al., 2003, Schlögl et al., 2001, Hänscheid et al., 2013). Bei der Uptake-Messung wird über Ungenauigkeiten von bis zu 10 % und bei der Festlegung der Halbwertszeit von Abweichungen in der Größenordnung bis ca. 20 % Abweichung berichtet (Hänscheid et al., 2013).

Auch eine begleitende Medikation kann die Wirkung der Radioiodtherapie beeinflussen. Wie in früheren Studien von Sabri, Walter und Moka zeigte sich auch in der eigenen Auswertung ein negativer Einfluss einer thyreostatischen Medikation auf das Therapieergebnis, sofern diese zur RIT nicht oder weniger als 3 Tage vor Beginn abgesetzt wurde (Sabri et al., 1998, Moka et al., 2002, Walter et al., 2006). Dieser Effekt erwies sich auch in der logistischen Regressionsanalyse, nicht aber nach Korrektur des multiplen Testens nach Bonferroni als signifikant. Demgegenüber fanden Kobe et al. keinen Einfluss der Thyreostase auf den Erfolg der RIT, wenn die Medikation 2 Tage vor RIT abgesetzt worden war (Kobe et al., 2008b).

Moka führte den Einfluss der Thyreostase auf eine geringere erreichte Herddosis zurück (Moka et al., 2002). Die eigenen Ergebnisse widersprechen dieser Annahme insofern, als im Median die erreichten Herddosen mit oder ohne Thyreostase höher waren als die geplanten. Die erfolgreichen Radioiodtherapien unter Thyreostase wiesen im Subgruppenvergleich die höchsten erreichten

medianen Herddosen auf. Allerdings war bei den unter Thyreostase aufgetretenen Therapieversagern die erreichte Herddosis niedriger als bei den übrigen Patienten, so dass der von Moka angeschuldigte Dosis-Effekt nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

Ein Einfluss der Thyreostase lässt sich nach logistischer Regressionsanalyse auch unabhängig von der erreichten Herddosis beobachten. Der Effekt des Absetzzeitpunkts der Thyreostase war hier stärker als der Effekt der erreichten Herddosis. Dies kann durch die kombinierte Wirkung dosisabhängiger und dosisunabhängiger Effekte der Thyreostase erklärt werden, die auf eine reduzierte Strahlensensibilität des thyreostatisch vorbehandelten Schilddrüsengewebes deutet.

Um dies zu prüfen, wurden für das eigene Patientenkollektiv gematchte Dosisgruppen gebildet, durch die Unterschiede der Strahlenwirkung in Abhängigkeit von der Thyreostase erkennbar werden können. Die beobachteten Unterschiede waren allerdings nur im höchsten Dosisbereich und in der Gesamtgruppe signifikant und nach Anpassung mittels der Methode nach Bonferroni blieb die Signifikanz nicht erhalten. Auch bei diesem Vergleich müssen jedoch die o.g. Ungenauigkeiten bei der Berechnung der Herddosis, berücksichtigt werden. Wie in der deskriptiven Statistik zu sehen ist, wichen die Halbwertszeit und der Iod-Uptake in der Therapie deutlich von den Werten im Radioiodtest ab. Auch sollte beachtet werden, dass die Gruppen mit und ohne Thyreostase durch die geringe Fallzahl der Gruppe mit Thyreostase ( $n = 43$ ) nicht perfekt vergleichbar waren. Die Breite der Dosisbereiche ergab sich durch die zugelassene maximale Abweichung von  $\pm 10\%$  um den zentralen Wert, die sich aus der Fehlerabschätzung für die Volumen-, Uptake- und Halbwertszeitbestimmung ableitet. Höhere Dosisbereiche bilden daher einen größeren Werte-Bereich ab und haben dementsprechend auch größere Fallzahlen für den Vergleich, die den Nachweis stärkerer Zusammenhänge begünstigen.

Ein besonders ungünstiger Effekt des Thyreostatikums Propylthiouracil auf den Therapieerfolg, wie er von Imseis und Santos geschildert wurde (Imseis et al., 1998, Santos et al., 2004), konnte anhand der eigenen Daten nicht bestätigt werden. Tendenziell zeigte sich unter Propylthiouracil allerdings eine etwas geringere Erfolgsrate als in den Vergleichsgruppen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl der mit Propylthiouracil vorbehandelten Patienten (nur 6,3 % aller Datensätze) ist die Aussagekraft dieser Beobachtung jedoch gering und es wurde keine Signifikanztestung durchgeführt.

In früheren Studien hatte das Schilddrüsenvolumen einen erheblichen Einfluss auf den Erfolg der Radioiodtherapie (Alexander and Larsen, 2002, Andrade et al., 2001, Sabri et al., 1998, Allahabadia et al., 2001). Dies zeigte sich tendenziell auch bei den Ergebnissen der vorgelegten Auswertung. Der Zusammenhang erwies sich in der logistischen Regressionsanalyse signifikant, sodass jedes ml Schilddrüsenvolumen, das über das normale Volumen hinausgeht, zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens um 3,5 % führt. Er erreichte aber nach der Anwendung der Bonferroni-Methode nicht mehr das Signifikanzniveau.

Die Durchführung einer Glukokortikoidprophylaxe bei RIT war deskriptiv mit einer höheren Erfolgsraten der RIT assoziiert. Dieses Ergebnis überrascht, denn es stimmt nicht mit den Resultaten der meisten früheren Studien überein (Hautzel et al., 2010, Jensen et al., 2005, Chiovato et al., 1998, Bartalena et al., 1998, Gamstedt and Karlsson, 1991). Auch stützen die eigenen Daten nicht Hautzels Annahme, dass es unter Glukokortikoidgabe zu einer schnelleren Elimination des Radioiods und damit zu einem reduzierten Radioiod-Uptake in der Schilddrüse kommt (Hautzel et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse wie bei der eigenen Auswertung wurden von Oszukowska berichtet, die eine signifikant höhere Erfolgsrate der RIT unter Glukokortikoidprophylaxe, jedoch keinen Einfluss auf die erreichte Herddosis und auch keinen Effekt der hyperthyreoten Stoffwechsellage sah (Oszukowska et al., 2010).

Die vorgelegten Daten belegen, dass in den Gruppen mit und ohne Glukokortikoidprophylaxe ähnliche Herddosen erreicht werden, sodass kein dosisabhängiger Effekt auf das Behandlungsergebnis angenommen werden kann. Radioiod-Uptake, effektive Halbwertszeit und Nierenwerte wurden jedoch nicht genauer analysiert. Die Assoziation der Glukokortikoidprophylaxe zur Stoffwechsellage wurde deskriptiv in Bezug zur erreichten Herddosis untersucht. Es zeigten sich dabei sehr ähnliche mediane Herddosen innerhalb der verschiedenen Stoffwechselgruppen. Die Patienten ohne Glukokortikoidprophylaxe wiesen insbesondere bei hypo- oder hyperthyreoter Stoffwechselfunktion vor RIT allenfalls leicht niedrigere Herddosen auf. Der Effekt wurde nicht auf Signifikanz überprüft. Die Variable „Glukokortikoidprophylaxe bei RIT“ wurde aber in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen und erwies sich dort nicht mehr als signifikant. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Faktoren durch die Glukokortikoidprophylaxe beeinflusst werden oder mit ihr in Wechselwirkung stehen. Eine Erklärung des Effekts der Glukokortikoidprophylaxe ist anhand der vorliegenden Daten und Literaturergebnisse daher nicht abschließend möglich, eine Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit des Gewebes kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die Schilddrüsenfunktion vor der Radioiodtherapie zeigte den erwarteten deutlichen Effekt auf das Therapieergebnis (Dietlein et al., 2016, Sabri et al., 1998). Er war auch in der logistischen Regression, jedoch nicht mehr nach Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni signifikant. Patienten mit Hyperthyreose erreichten zudem im Median tendenziell geringere Herddosen. Eine Multikollinearität oder Beeinflussung durch weitere Variablen sind denkbar.

#### **4.2 Limitationen**

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde versucht, multiples Testen und damit den Fehler erster Art zu vermeiden bzw. diesem entgegenzuwirken. Daher wurden Unterschiede zunächst nur deskriptiv betrachtet. Deutliche Einflüsse auf das Ergebnis der RIT wurden in der nachfolgenden logistischen Regression

untersucht. Es wurden möglichst wenige p-Werte ermittelt. Danach wurde die Methode nach Bonferroni angewandt und das Signifikanzniveau herabgesenkt (Bender et al., 2007a). Dabei wurde auch in Kauf genommen, dass vormals signifikante Unterschiede verloren gingen.

Die Fragestellungen und Hypothesen wurden auf den negativen Einfluss der Thyreostase auf das Ergebnis der RIT fokussiert. Daher wurde auch die abhängige Variable auf den Misserfolg überprüft und die unabhängigen Variablen analog zum Merkmal „Thyreostase vor RIT < 3 Tage vor RIT abgesetzt“ betrachtet. In der Klassifizierungstabelle der logistischen Regressionsanalyse für das Modell mit unabhängigen Variablen ist der negative prädiktive Wert mit 46,0 % deutlich kleiner als der positive prädiktive Wert. Obwohl das Modell mit den benutzten Variablen in der Aussage adäquat ist und insgesamt 75,3 % richtig vorhergesagte Therapieergebnisse liefert, scheint es eher sensitiv, aber weniger spezifisch zu sein.

Um weitere Signifikanztests zu vermeiden, wurden vor der logistischen Regression keine weiteren Tests durchgeführt. Daher sind Fehlerquellen, die die Qualität der logistischen Regression einschränken können, nur teilweise betrachtet worden. So hätte beispielsweise eine Prüfung auf Multikollinearität mehr Aufschluss über etwaige Korrelationen der unabhängigen Variablen in der Gleichung und dadurch zu hohe Regressionskoeffizienten und Odds Ratios liefern können.

Die unbeobachtete Heterogenität, d. h. der Einfluss weiterer unabhängiger Variablen auf die bewertete abhängige Variable, wurde nicht genauer untersucht. Unkorrelierte unbeobachtete Heterogenität könnte die Odds Ratios fälschlicherweise reduziert haben. Auch wird der Vergleich von Gruppen in der logistischen Regression als fehleranfällig beschrieben (Mayerl and Urban, 2010).

Es ist denkbar, dass Variablen, die nicht genauer untersucht wurden, wie Halbwertszeit und Radioiod-Uptake, mit den Variablen in der logistischen Regressionsanalyse verbunden sind, dieser Einfluss aber nicht berücksichtigt

wird. Diese Möglichkeit erscheint mit Blick auf das unerwartet gute Therapieergebnis unter Glukokortikoidprophylaxe oder die im Median höheren erreichten als geplanten Herddosen wahrscheinlich. Insbesondere der letztgenannte Umstand spricht für eine systematische Ursache im Rahmen der Therapieplanung, die jedoch angesichts der noch verbesserungsfähigen Therapieergebnisse keinen unerwünschten Effekt hatte.

In der logistischen Regressionsanalyse können vollständige Separation, dass eine Ausprägung der abhängigen Variable ausschließlich gemeinsam mit einem Merkmal auftritt, ebenso wie Merkmalsausprägungen, die keine Zelhäufigkeit zeigen, ausgeschlossen werden. Die Zahl der Extremwerte war relativ gering (< 5 %). Die Fallzahl lag mit 190 auswertbaren Datensätzen sehr nah an der Empfehlung von ca. 200. Die verglichenen Gruppen sind z.T. jedoch in der Fallzahl sehr unterschiedlich, was die Qualität limitiert und insbesondere für die Variable „Absetzzeitpunkt der Thyreostase (< 3 vs. > 2 Tage vor RIT)“ die Durchführbarkeit mancher Tests bzw. die Aussagekraft von Auswertungen erschwert bzw. schwächt. Daher wurde z.B. die Variable „Schilddrüsenfunktion vor RIT“ nur in der Ausprägung „hyperthyreot“ vs. „nicht hyperthyreot“ anhand des TSH-Werts betrachtet. Die Mindestfallzahl der Gruppen der abhängigen Variablen konnte in der logistischen Regression wie von Mayerl und Urban empfohlen (Mayerl and Urban, 2010) dennoch eingehalten werden.

#### **4.3 Fazit und Ausblick**

Die vorgelegten Ergebnisse stützen frühere Studien, die auf einen Einfluss der Thyreostase auf den Erfolg einer Radioiodbehandlung hingewiesen haben, sofern diese nicht früher als 2 Tage vor RIT abgesetzt wird. Zusätzlich konnte ein dosisunabhängiger Effekt der Thyreostase auf den Behandlungserfolg gezeigt werden, der auf eine Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit hinweist. Dies sollte zur Vermeidung unnötiger Therapieversager in Zukunft bei der Planung und Durchführung einer Radioiodtherapie berücksichtigt werden.

Ein positiver Einfluss einer Glukokortikoidmedikation auf das Therapieergebnis ist möglich, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, bei denen auch die

Auswirkung auf Radioiod-Uptake, effektive Halbwertszeit, Schilddrüsen- und Nierenfunktion systematisch und prospektiv geprüft werden sollte.

## 5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 190 Datensätze von Patienten analysiert, die aufgrund einer immunogenen Hyperthyreose im Zeitraum von Januar 2005 bis April 2011 einer Radioiodtherapie (RIT) unterzogen wurden. Primäres Ziel war es, einen etwaigen dosisunabhängigen Einfluss der Thyreostase auf das Behandlungsergebnis nachzuweisen. Hierzu wurden die Patienten, bei denen die Thyreostase  $> 2$  Tage ( $n = 147$ ) bzw.  $< 3$  Tage vor RIT abgesetzt worden war ( $n = 43$ ) allgemein und in gematchten Dosisgruppen verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie, TRAK-Titer, Schilddrüsenfunktion und -volumen, erreichter Herddosis, Einnahme einer Glukokortikoidprophylaxe, Thyreostatikum und Absetzzeitpunkt vor RIT geprüft. Anhand einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Variablen erreichte Herddosis, Schilddrüsenvolumen, Absetzzeitpunkt der Thyreostase, Schilddrüsenfunktion und Glukokortikoidprophylaxe bewertet. Um multiplem Testen entgegenzuwirken, wurde abschließend das Signifikanzniveau auf 95 % reduziert.

Es zeigten sich Einflüsse der Schilddrüsenfunktion, des Schilddrüsenvolumens, der erreichten Herddosis, des Thyreostatikums und seines Absetzzeitpunkts vor RIT auf das Behandlungsergebnis, dazu auch ein positiver Einfluss der Glukokortikoidgabe. Von den 5 in der logistischen Regressionsanalyse betrachteten Variablen waren die erreichte Herddosis ( $p = 0,108$ ) und die Glukokortikoidprophylaxe ( $p = 0,217$ ) nicht mehr signifikant, Hyperthyreose vor RIT ( $p = 0,031$ ), das Absetzen der Thyreostase  $< 3$  Tage vor RIT bzw. die Einnahme einer Thyreostase bei RIT ( $p = 0,015$ ), sowie erhöhte Schilddrüsenvolumina ( $p = 0,010$ ) steigerten die Wahrscheinlichkeit des Misserfolgs. Nach Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni blieb in der logistischen Regressionsanalyse kein signifikanter Einflussfaktor bestehen. Unabhängig von der erreichten Herddosis zeigten sich schlechtere Erfolgsraten unter Thyreostase. Im höchsten Dosisbereich ( $p = 0,049$ ) und der gesamten Teilstichprobe der gematchten Dosisgruppen war dieser Einfluss jedoch deutlich ( $p = 0,009$ ). Ein signifikanter Zusammenhang konnte nach Herabsetzen des Signifikanzniveaus allerdings nicht mehr nachgewiesen werden.



Der ungünstige Einfluss einer nicht oder nur < 3 Tage vor RIT abgesetzten Thyreostase sollte bei Planung und Durchführung einer RIT zukünftig berücksichtigt werden. Zur Prüfung des Einflusses von Glukokortikoiden sind weitere, möglichst prospektive Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

- ABRAHAM, P., AVENELL, A., PARK, C. M., WATSON, W. A. & BEVAN, J. S. (2005). A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 153, 489-498.
- AGHINI-LOMBARDI, F., ANTONANGELI, L., MARTINO, E., VITTI, P., MACCHERINI, D., LEOLI, F., RAGO, T., GRASSO, L., VALERIANO, R., BALESTRIERI, A. & PINCHERA, A. (1999). The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 561-566.
- AHMED, A. M. & AHMED, N. H. (2005). History of disorders of thyroid dysfunction. *East Mediterr Health J*, 11, 459-469.
- AKTAY, R., REZAI, K., SEABOLD, J. E., BAR, R. S. & KIRCHNER, P. T. (1996). Four- to twenty-four-hour uptake ratio: an index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism. *J Nucl Med*, 37, 1815-1819.
- ALEXANDER, E. K. & LARSEN, P. R. (2002). High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1073-1077.
- ALLAHABADIA, A., DAYKIN, J., SHEPPARD, M. C., GOUGH, S. C. & FRANKLYN, J. A. (2001). Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3611-3617.
- ALLELEIN, S. & SCHOTT, M. (2019). [Update Graves' disease 2019]. *Dtsch Med Wochenschr*, 144, 152-155.
- ANDERMANN, P., SCHLÖGL, S., MÄDER, U., LUSTER, M., LASSMANN, M. & REINERS, C. (2007). Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin*, 46, 1-7.
- ANDRADE, V. A., GROSS, J. L. & MAIA, A. L. (2001). The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3488-3493.
- BARTALENA, L., BALDESCHI, L., BOBORIDIS, K., ECKSTEIN, A., KAHALY, G. J., MARCOCCI, C., PERROS, P., SALVI, M. & WIERSINGA, W. M. (2016). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*, 5, 9-26.
- BARTALENA, L., MARCOCCI, C., BOGAZZI, F., MANETTI, L., TANDA, M. L., DELL'UNTO, E., BRUNO-BOSSIO, G., NARDI, M., BARTOLOMEI, M. P., LEPRI, A., ROSSI, G., MARTINO, E. & PINCHERA, A. (1998). Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 338, 73-78.
- BARTALENA, L., MARCOCCI, C., BOGAZZI, F., PANICUCCI, M., LEPRI, A. & PINCHERA, A. (1989). Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 321, 1349-1352.
- BARTALENA, L. & TANDA, M. L. (2018). Smoking and the Thyroid. In: HUHTANIEMI, I. & MARTINI, L. (eds.) *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. Oxford: Academic Press, 719-722.

- BARTALENA, L., TANDA, M. L., BOGAZZI, F., PIANTANIDA, E., LAI, A. & MARTINO, E. (2005). An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother*, 6, 851-861.
- BECKER, D. V. & SAWIN, C. T. (1996). Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med*, 26, 155-164.
- BENDER, R., LANGE, S. & ZIEGLER, A. (2007a). [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e26-29.
- BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. (2007b). [Logistic regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e33-35.
- BOCKISCH, A., JAMITZKY, T., DERWANZ, R. & BIERSACK, H. J. (1993). Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med*, 34, 1632-1638.
- BONNEMA, S. J. & HEGEDUS, L. (2012). Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*, 33, 920-980.
- BRITO, J. P., PAYNE, S., SINGH OSPINA, N., RODRIGUEZ-GUTIERREZ, R., MARAKA, S., SANGARALINGHAM, L. R., IÑIGUEZ-ARIZA, N. M., MONTORI, V. M. & STAN, M. N. (2020). Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*, 30, 357-364.
- BRIX, T. H., KYVIK, K. O., CHRISTENSEN, K. & HEGEDUS, L. (2001). Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 930-934.
- BROGAN, K., MARCELINO, G., PEDRO, C. & SIEFERT, A. (2019). Healing of Graves' Disease Thorough Lifestyle Changes: A Case Report. *Adv Mind Body Med*, 33, 4-11.
- BRUNN, J., BLOCK, U., RUF, G., BOS, I., KUNZE, W. P. & SCRIBA, P. C. (1981). [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 106, 1338-1340.
- BÜHL, A. (2014). Binäre logistische Regression. *SPSS 22 : Einführung in die moderne Datenanalyse*. 14. ed. Lilienthalstraße 2, 85399 Hallbergmoos Berlin: Pearson Deutschland GmbH, 458-467.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND NUKLEARE SICHERHEIT - LÄNDERAUSSCHUSS FÜR ATOMKERNENERGIE. (2011). *Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (RL StrlSchV)* [Online]. : Bundesministerium des Innern. URL: <https://www.bmu.de/gesetz/richtlinie-zur-strahlenschutzverordnung/> [Zugriff 10.12.2020].
- BUSCHAN, G. (1894). *Die Basedow'sche Krankheit : (Goître exophthalmique, Graves' disease, Morbo di Flajani); eine Monographie / von G. Buschan*, Leipzig ; Wien, Franz Deuticke.
- CHIOVATO, L., FIORE, E., VITTI, P., ROCCHI, R., RAGO, T., DOKIC, D., LATROFA, F., MAMMOLI, C., LIPPI, F., CECCARELLI, C. & PINCHERA, A. (1998). Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 40-46.

- CORTES, J. M. R. & ZERON, H. M. (2019). Genetics of Thyroid Disorders. *Folia Med (Plovdiv)*, 61, 172-179.
- DAVIES, T. F., GREENBERG, D. & TOMER, Y. (2003). The genetics of the autoimmune thyroid diseases. *Ann Endocrinol (Paris)*, 64, 28-30.
- DERWAHL, K.-M. (2017). Autoimmunhyperthyreose: wann langfristig medikamentös behandeln? *Dtsch med Wochenschr*, 142, 1701-1702.
- DIETLEIN, M., DRESSLER, J., GRÜNWARD, F., JOSEPH, K., LEISNER, B., MOSER, E., REINERS, C., RENDL, J., SCHICHA, H., SCHNEIDER, P. & SCHOBER, O. (2003). [Guideline for in vivo- and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2)]. *Nuklearmedizin*, 42, 109-115.
- DIETLEIN, M., ESCHNER, W., LASSMANN, M., HÄNSCHIED, H., VERBURG, F. & LUSTER, M. (2014). *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4)* [Online]. URL: [https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-012|\\_S1\\_Radioiodtest\\_2014-10.pdf](https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-012|_S1_Radioiodtest_2014-10.pdf) [Zugriff 14.11.2020].
- DIETLEIN, M., GRUNWALD, F., SCHMIDT, M., SCHNEIDER, P., VERBURG, F. A. & LUSTER, M. (2016). [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. *Nuklearmedizin*, 55, 213-220.
- DIETLEIN, M., KOPKA, K. & SCHMIDT, M. (2017). Endokrine Organe. In: DIETLEIN, M., KOPKA, K. & SCHMIDT, M. (eds.) *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 8 ed. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlag; 464: 171-231, 464: 171-231.
- EHLERS, M., ALLELEIN, S. & SCHOTT, M. (2018). TSH-receptor autoantibodies: pathophysiology, assay methods, and clinical applications. *Minerva Endocrinol*, 43, 323-332.
- ESFAHANI, A. F., KAKHKI, V. R., FALLAHI, B., EFTEKHARI, M., BEIKI, D., SAGHARI, M. & TAKAVAR, A. (2005). Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq <sup>131</sup>I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hell J Nucl Med*, 8, 158-161.
- FURSZYFER, J., KURLAND, L. T., MCCONAHEY, W. M., WOOLNER, L. B. & ELVEBACK, L. R. (1972). Epidemiologic aspects of Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in Rochester, Minnesota (1935-1967), with special reference to temporal trends. *Metabolism*, 21, 197-204.
- GAMSTEDT, A. & KARLSSON, A. (1991). Pretreatment with betamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 125-131.
- GARMENDIA MADARIAGA, A., SANTOS PALACIOS, S., GUILLEN-GRIMA, F. & GALOFRE, J. C. (2014). The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 923-931.
- GÓMEZ-ARNAIZ, N., ANDÍA, E., GUMÀ, A., ABÓS, R., SOLER, J. & GÓMEZ, J. M. (2003). Ultrasonographic Thyroid Volume as a Reliable Prognostic Index of Radioiodine-131 Treatment Outcome in Graves' Disease Hyperthyroidism. *Horm Metab Res*, 35, 492-497.
- GONZALEZ-GONZALEZ, A., RECIO CORDOVA, J. M., AZNAR ONDONO, I. & DEL MONTE JARABO BUENO, M. (2009). [Spontaneous hypothyroidism in 4 patients with Graves-Basedow disease]. *Endocrinol Nutr*, 56, 273-276.

- GÖRING, H. D. (2014). Dr. med. Carl Adolph von Basedow – berühmter Arzt und Spross einer angesehenen Familie. *Akt Dermatol*, 40, 244-250.
- GRAVES, R. J. (1835). Dr. Graves's Clinical Lectures. Newly observed Affection of the Thyroid Gland. *London medical and surgical journal*, VII, 516-517.
- HAMMES, J., VAN HECK, L., HOHBERG, M., REIFEGERST, M., STOCKTER, S., DIETLEIN, M., WILD, M., DRZEZGA, A., SCHMIDT, M. & KOBE, C. (2018). Impact of different approaches to calculation of treatment activities on achieved doses in radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *EJNMMI Phys*, 5, 1-10.
- HÄNSCHIED, H., CANZI, C., ESCHNER, W., FLUX, G., LUSTER, M., STRIGARI, L. & LASSMANN, M. (2013). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 1126-1134.
- HAUTZEL, H., PISAR, E., YAZDAN-DOUST, N., SCHOTT, M., BEU, M. & MÜLLER, H. W. (2010). Qualitative and quantitative impact of protective glucocorticoid therapy on the effective <sup>131</sup>I half-life in radioiodine therapy for Graves disease. *J Nucl Med*, 51, 1917-1922.
- HEGEDUS, L., BONNEMA, S. J., SMITH, T. J. & BRIX, T. H. (2012). Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 26, 313-324.
- HEROLD, G. (2020). Endokrinologie, Schilddrüse; Hyperthyreose In: HEROLD, G. (ed.) *Innere Medizin 2020*. Köln, Germany: Dr. med. Gerd Herold, 759-765.
- HEUFELDER, E. A., HOFBAUER, C. & HÖRMANN, R. (1996). Morbus Basedow: Neuester Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 93, A-2690-2696.
- HOLLOWELL, J. G., STAEHLING, N. W., FLANDERS, W. D., HANNON, W. H., GUNTER, E. W., SPENCER, C. A. & BRAVERMAN, L. E. (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 489-499.
- HOLM, L. E., LUNDELL, G., ISRAELSSON, A. & DAHLQVIST, I. (1982). Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med*, 23, 103-107.
- IMSEIS, R. E., VANMIDDLESWORTH, L., MASSIE, J. D., BUSH, A. J. & VANMIDDLESWORTH, N. R. (1998). Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 685-687.
- JENSEN, B. E., BONNEMA, S. J. & HEGEDÜS, L. (2005). Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol*, 153, 15-21.
- KAHALY, G. J., BARTALENA, L., HEGEDUS, L., LEENHARDT, L., POPPE, K. & PEARCE, S. H. (2018). 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*, 7, 167-186.
- KENDALL-TAYLOR, P. (1972). Hyperthyroidism. *Br Med J*, 2, 337-341.

- KENDALL-TAYLOR, P., KEIR, M. J. & ROSS, W. M. (1984). Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289, 361-363.
- KOBE, C., ESCHNER, W., SUDBROCK, F., WEBER, I., MARX, K., DIETLEIN, M. & SCHICHA, H. (2008a). Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin*, 47, 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 <sup>131</sup>I? *Nucl Med Commun*, 31, 201-205.
- KOBE, C., WEBER, I., ESCHNER, W., SUDBROCK, F., SCHMIDT, M., DIETLEIN, M. & SCHICHA, H. (2008b). Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin*, 47, 153-156.
- LATIF, R., MEZEI, M., MORSHED, S. A., MA, R., EHRLICH, R. & DAVIES, T. F. (2019). A Modifying Autoantigen in Graves' Disease. *Endocrinology*, 160, 1008-1020.
- LAURBERG, P., CERQUEIRA, C., OVESEN, L., RASMUSSEN, L. B., PERRILD, H., ANDERSEN, S., PEDERSEN, I. B. & CARLE, A. (2010). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24, 13-27.
- LAURBERG, P., PEDERSEN, K. M., VESTERGAARD, H. & SIGURDSSON, G. (1991). High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*, 229, 415-420.
- LEVIN, L. & TOMER, Y. (2003). The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmun Rev*, 2, 377-386.
- MAYERL, J. & URBAN, D. (2010). Binär-logistische Regressionsanalyse: Grundlagen und Anwendung für Sozialwissenschaftler. *SISS - Schriftenreihe des Instituts für Sozialwissenschaften der Universität Stuttgart*, No. 3/ 2010, 34.
- MCLACHLAN, S. M. & RAPOPORT, B. (2013). Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*, 23, 14-24.
- MCLACHLAN, S. M. & RAPOPORT, B. (2014). Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity. *Endocrine Reviews*, 35, 59-105.
- METSO, S., JAATINEN, P., HUHTALA, H., LUUKKAALA, T., OKSALA, H. & SALMI, J. (2004). Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 641-648.
- MICHALEK, K., MORSHED, S. A., LATIF, R. & DAVIES, T. F. (2009). TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev*, 9, 113-116.

- MISAKI, T. (2012). [Indication and contraindication of radioiodine therapy for Graves' disease]. *Nihon Rinsho*, 70, 1922-1926.
- MOKA, D., DIETLEIN, M. & SCHICHA, H. (2002). Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 Suppl 2, S486-491.
- MORSHED, S. A., ANDO, T., LATIF, R. & DAVIES, T. F. (2010). Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. *Endocrinology*, 151, 5537-5549.
- MORSHED, S. A. & DAVIES, T. F. (2015). Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. *Horm Metab Res*, 47, 727-734.
- MORSHED, S. A., LATIF, R. & DAVIES, T. F. (2012). Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res*, 54, 191-203.
- MORSHED, S. A., MA, R., LATIF, R. & DAVIES, T. F. (2013). How one TSH receptor antibody induces thyrocyte proliferation while another induces apoptosis. *J Autoimmun*, 47, 17-24.
- MOURITS, M. P., KOORNNEEF, L., WIERSINGA, W. M., PRUMMEL, M. F., BERGHOUT, A. & VAN DER GAAG, R. (1989). Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*, 73, 639-644.
- MOURITS, M. P., PRUMMEL, M. F., WIERSINGA, W. M. & KOORNNEEF, L. (1997). Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47, 9-14.
- MUMTAZ, M., LIN, L. S., HUI, K. C. & MOHD KHIR, A. S. (2009). Radioiodine I-131 for the therapy of graves' disease. *Malays J Med Sci*, 16, 25-33.
- OSZUKOWSKA, L., KNAPSKA-KUCHARSKA, M., MAKAREWICZ, J. & LEWIŃSKI, A. (2010). The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment ((131)I) in hyperthyroid patients. *Endokrynol Pol*, 61, 56-61.
- PARRY, C. H. & PARRY, C. H. (1825). *Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry*, London, King's College London; St. Thomas's Hospital, Underwoods.
- PERROS, P., HEGEDÜS, L., BARTALENA, L., MARCOCCI, C., KAHALY, G. J., BALDESCHI, L., SALVI, M., LAZARUS, J. H., ECKSTEIN, A., PITZ, S., BOBORIDIS, K., ANAGNOSTIS, P., AYZAZ, G., BOSCHI, A., BRIX, T. H., CURRÒ, N., KONUK, O., MARINÒ, M., MITCHELL, A. L., STANKOVIC, B., TÖRÜNER, F. B., VON ARX, G., ZARKOVIĆ, M. & WIERSINGA, W. M. (2017). Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 1-6.
- PETERSEN, M., BÜLOW PEDERSEN, I., KNUDSEN, N., ANDERSEN, S., JØRGENSEN, T., PERRILD, H., OVESEN, L., BANKE RASMUSSEN, L., THUESEN, B. H. & CARLÉ, A. (2019). Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 91, 652-659.
- REINHARDT, M. J., BRINK, I., JOE, A. Y., VON MALLEK, D., EZZIDDIN, S., PALMEDO, H. & KRAUSE, T. M. (2002). Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-

- treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 1118-1124.
- SABRI, O., SCHULZ, G., ZIMNY, M., SCHRECKENBERGER, M., ZIMNY, D., WAGENKNECHT, G., KAISER, H. J., DOHMEN, B. M., BARES, R. & BULL, U. (1998). [Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease]. *Nuklearmedizin*, 37, 83-89.
- SANTOS, R. B., ROMALDINI, J. H. & WARD, L. S. (2004). Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*, 14, 525-530.
- SAWIN, C. T. & BECKER, D. V. (1997). Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*, 7, 163-176.
- 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, 569-574.
- SCHMIDT, M. & SCHICHA, H. (2011). [Thyroid disorders]. *Versicherungsmedizin*, 63, 176-179.
- SELMER, C., OLESEN, J. B., HANSEN, M. L., LINDHARDSEN, J., OLSEN, A. M., MADSEN, J. C., FABER, J., HANSEN, P. R., PEDERSEN, O. D., TORP-PEDERSEN, C. & GISLASON, G. H. (2012). The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *Bmj*, 345, e7895.
- SJÖLIN, G., HOLMBERG, M., TÖRRING, O., BYSTRÖM, K., KHAMISI, S., DE LAVAL, D., ABRAHAM-NORDLING, M., CALISSENDORFF, J., LANTZ, M., HALLENGREN, B., FILIPSSON NYSTRÖM, H. & WALLIN, G. (2019). The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid*, 29, 1545-1557.
- SPRIESTERSBACH, A., RÖHRIG, B., DU PREL, J. B., GERHOLD-AY, A. & BLETTNER, M. (2009). Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 578-583.
- SRIDAMA, V., MCCORMICK, M., KAPLAN, E. L., FAUCHET, R. & DEGROOT, L. J. (1984). Long-term follow-up study of compensated low-dose <sup>131</sup>I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med*, 311, 426-432.
- STRAHLENSCHUTZKOMMISSION (SSK) DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND NUKLEARE SICHERHEIT. (1996a). *Ambulante, fraktionierte Radioiodtherapie. Empfehlung der Strahlenschutzkommission* [Online]. Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt,, Naturschutz und nukleare Sicherheit. URL: [https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/1996/1996\\_02.html?nn=2041716](https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/1996/1996_02.html?nn=2041716) [Zugriff 26.09.2020].
- STRAHLENSCHUTZKOMMISSION (SSK) DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND NUKLEARE SICHERHEIT. (1996b). *Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiod -Therapie Empfehlung der Strahlenschutzkommission* [Online]. Bonn: Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt,, Naturschutz und nukleare Sicherheit. URL:



[https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/1996/1996\\_13.html?nn=2041716](https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/1996/1996_13.html?nn=2041716) [Zugriff 26.09.2020].

- TANDA, M. L., PIANTANIDA, E., LAI, A., LOMBARDI, V., DALLE MULE, I., LIPARULO, L., PARIANI, N. & BARTALENA, L. (2009). Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res*, 41, 436-442.
- VAN ISSELT, J. W. & BROEKHUIZEN-DE GAST, H. S. (2010). The radioiodine turnover rate as a determinant of radioiodine treatment outcome in Graves' disease. *Hell J Nucl Med*, 13, 2-5.
- VANNUCCHI, G., CAMPI, I., COVELLI, D., DAZZI, D., CURRO, N., SIMONETTA, S., RATIGLIA, R., BECK-PECCOZ, P. & SALVI, M. (2009). Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3381-3386.
- VILLANUEVA, R., GREENBERG, D. A., DAVIES, T. F. & TOMER, Y. (2003). Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 13, 761-764.
- WALTER, M. A., BRIEL, M., CHRIST-CRAIN, M., BONNEMA, S. J., CONNELL, J., COOPER, D. S., BUCHER, H. C., MÜLLER-BRAND, J. & MÜLLER, B. (2007). Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 334, 514.
- WALTER, M. A., CHRIST-CRAIN, M., MULLER, B. & MULLER-BRAND, J. (2005). Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication: a prospective paired comparison. *Nuklearmedizin*, 44, 33-36.
- WALTER, M. A., CHRIST-CRAIN, M., SCHINDLER, C., MULLER-BRAND, J. & MULLER, B. (2006). Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33, 730-737.
- WENZEL, B. E., PETERS, A. & ZUBASCHEV, I. (1996). Bacterial virulence antigens and the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases (AITD). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 104 Suppl 4, 75-78.
- WILLEGAINON, J., SAPIENZA, M. T. & BUCHPIGUEL, C. A. (2013). Radioiodine therapy for Graves disease: thyroid absorbed dose of 300 Gy-tuning the target for therapy planning. *Clin Nucl Med*, 38, 231-236.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen zu gematchten Dosisgruppen

Tabelle 20: Häufigkeitstabelle der erreichten Herddosis in Gray (Gy), in der Gruppe, die eine Thyreostase < 3 Tage vor Radioiodtherapie (RIT) abgesetzt hatte

| Absetzzeitpunkt der Thyreostase | Dosis in Gy | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|---------------------------------|-------------|------------|---------|---------------------|
| < 3 Tage vor RIT                | 128,00      | 1          | 2,3     | 2,3                 |
|                                 | 140,00      | 1          | 2,3     | 4,7                 |
|                                 | 153,00      | 1          | 2,3     | 7,0                 |
|                                 | 161,00      | 1          | 2,3     | 9,3                 |
|                                 | 162,00      | 1          | 2,3     | 11,6                |
|                                 | 177,00      | 1          | 2,3     | 14,0                |
|                                 | 178,00      | 1          | 2,3     | 16,3                |
|                                 | 190,00      | 1          | 2,3     | 18,6                |
|                                 | 196,00      | 1          | 2,3     | 20,9                |
|                                 | 202,00      | 1          | 2,3     | 23,3                |
|                                 | 211,00      | 1          | 2,3     | 25,6                |
|                                 | 221,00      | 1          | 2,3     | 27,9                |
|                                 | 223,00      | 1          | 2,3     | 30,2                |
|                                 | 226,00      | 1          | 2,3     | 32,6                |
|                                 | 229,00      | 1          | 2,3     | 34,9                |
|                                 | 233,00      | 1          | 2,3     | 37,2                |
|                                 | 237,00      | 1          | 2,3     | 39,5                |
|                                 | 260,00      | 1          | 2,3     | 41,9                |
|                                 | 266,00      | 1          | 2,3     | 44,2                |
|                                 | 271,00      | 1          | 2,3     | 46,5                |
|                                 | 277,00      | 1          | 2,3     | 48,8                |
|                                 | 292,00      | 1          | 2,3     | 51,2                |
|                                 | 297,00      | 1          | 2,3     | 53,5                |
|                                 | 301,00      | 1          | 2,3     | 55,8                |
|                                 | 308,00      | 1          | 2,3     | 58,1                |
|                                 | 311,00      | 1          | 2,3     | 60,5                |
|                                 | 322,00      | 1          | 2,3     | 62,8                |
|                                 | 327,00      | 1          | 2,3     | 65,1                |
|                                 | 337,00      | 1          | 2,3     | 67,4                |
|                                 | 343,00      | 1          | 2,3     | 69,8                |
|                                 | 345,00      | 1          | 2,3     | 72,1                |
|                                 | 362,00      | 1          | 2,3     | 74,4                |
|                                 | 366,00      | 1          | 2,3     | 76,7                |
| 395,00                          | 1           | 2,3        | 79,1    |                     |

|  |        |    |       |       |
|--|--------|----|-------|-------|
|  | 417,00 | 1  | 2,3   | 81,4  |
|  | 432,00 | 1  | 2,3   | 83,7  |
|  | 439,00 | 1  | 2,3   | 86,0  |
|  | 441,00 | 1  | 2,3   | 88,4  |
|  | 450,00 | 1  | 2,3   | 90,7  |
|  | 461,00 | 2  | 4,7   | 95,3  |
|  | 494,00 | 1  | 2,3   | 97,7  |
|  | 512,00 | 1  | 2,3   | 100,0 |
|  | Gesamt | 43 | 100,0 |       |

Anmerkung: In verschiedenen Graustufen sind die Gruppeneinteilungen der angepassten Dosisbereiche dargestellt.

Tabelle 21: Häufigkeitstabelle der erreichten Herddosis in Gray (Gy), in der Gruppe, die eine Thyreostase > 2 Tage vor Radioiodtherapie (RIT) abgesetzt hatte

| Absetzzeitpunkt der Thyreostase | Dosis in Gy | Häufigkeit | Prozent | Kumulierte Prozente |
|---------------------------------|-------------|------------|---------|---------------------|
| > 2 Tage vor RIT                | 35,00       | 1          | ,7      | ,7                  |
|                                 | 78,00       | 1          | ,7      | 1,4                 |
|                                 | 112,00      | 1          | ,7      | 2,0                 |
|                                 | 127,00      | 1          | ,7      | 2,7                 |
|                                 | 130,00      | 1          | ,7      | 3,4                 |
|                                 | 132,00      | 1          | ,7      | 4,1                 |
|                                 | 133,00      | 3          | 2,0     | 6,1                 |
|                                 | 134,00      | 1          | ,7      | 6,8                 |
|                                 | 136,00      | 1          | ,7      | 7,5                 |
|                                 | 144,00      | 1          | ,7      | 8,2                 |
|                                 | 147,00      | 1          | ,7      | 8,8                 |
|                                 | 150,00      | 1          | ,7      | 9,5                 |
|                                 | 160,00      | 1          | ,7      | 10,2                |
|                                 | 165,00      | 1          | ,7      | 10,9                |
|                                 | 168,00      | 1          | ,7      | 11,6                |
|                                 | 175,00      | 1          | ,7      | 12,2                |
|                                 | 176,00      | 1          | ,7      | 12,9                |
|                                 | 178,00      | 1          | ,7      | 13,6                |
|                                 | 181,00      | 1          | ,7      | 14,3                |
|                                 | 183,00      | 1          | ,7      | 15,0                |
|                                 | 184,00      | 1          | ,7      | 15,6                |
|                                 | 188,00      | 1          | ,7      | 16,3                |
|                                 | 195,00      | 1          | ,7      | 17,0                |
| 202,00                          | 1           | ,7         | 17,7    |                     |
| 203,00                          | 1           | ,7         | 18,4    |                     |

|        |   |     |      |
|--------|---|-----|------|
| 204,00 | 2 | 1,4 | 19,7 |
| 205,00 | 1 | ,7  | 20,4 |
| 212,00 | 2 | 1,4 | 21,8 |
| 214,00 | 1 | ,7  | 22,4 |
| 215,00 | 1 | ,7  | 23,1 |
| 222,00 | 1 | ,7  | 23,8 |
| 228,00 | 1 | ,7  | 24,5 |
| 229,00 | 1 | ,7  | 25,2 |
| 232,00 | 1 | ,7  | 25,9 |
| 240,00 | 2 | 1,4 | 27,2 |
| 241,00 | 1 | ,7  | 27,9 |
| 248,00 | 2 | 1,4 | 29,3 |
| 250,00 | 1 | ,7  | 29,9 |
| 257,00 | 1 | ,7  | 30,6 |
| 258,00 | 1 | ,7  | 31,3 |
| 259,00 | 1 | ,7  | 32,0 |
| 263,00 | 1 | ,7  | 32,7 |
| 264,00 | 1 | ,7  | 33,3 |
| 268,00 | 1 | ,7  | 34,0 |
| 270,00 | 2 | 1,4 | 35,4 |
| 272,00 | 1 | ,7  | 36,1 |
| 273,00 | 1 | ,7  | 36,7 |
| 275,00 | 1 | ,7  | 37,4 |
| 277,00 | 1 | ,7  | 38,1 |
| 280,00 | 1 | ,7  | 38,8 |
| 282,00 | 2 | 1,4 | 40,1 |
| 283,00 | 1 | ,7  | 40,8 |
| 285,00 | 1 | ,7  | 41,5 |
| 286,00 | 1 | ,7  | 42,2 |
| 288,00 | 2 | 1,4 | 43,5 |
| 299,00 | 1 | ,7  | 44,2 |
| 300,00 | 2 | 1,4 | 45,6 |
| 301,00 | 4 | 2,7 | 48,3 |
| 303,00 | 1 | ,7  | 49,0 |
| 307,00 | 1 | ,7  | 49,7 |
| 313,00 | 1 | ,7  | 50,3 |
| 314,00 | 1 | ,7  | 51,0 |
| 315,00 | 1 | ,7  | 51,7 |
| 318,00 | 1 | ,7  | 52,4 |
| 319,00 | 1 | ,7  | 53,1 |
| 321,00 | 1 | ,7  | 53,7 |

|        |  |   |     |      |
|--------|--|---|-----|------|
| 322,00 |  | 2 | 1,4 | 55,1 |
| 323,00 |  | 1 | ,7  | 55,8 |
| 326,00 |  | 1 | ,7  | 56,5 |
| 332,00 |  | 1 | ,7  | 57,1 |
| 335,00 |  | 2 | 1,4 | 58,5 |
| 339,00 |  | 1 | ,7  | 59,2 |
| 340,00 |  | 1 | ,7  | 59,9 |
| 347,00 |  | 1 | ,7  | 60,5 |
| 349,00 |  | 1 | ,7  | 61,2 |
| 352,00 |  | 1 | ,7  | 61,9 |
| 353,00 |  | 1 | ,7  | 62,6 |
| 355,00 |  | 1 | ,7  | 63,3 |
| 356,00 |  | 2 | 1,4 | 64,6 |
| 361,00 |  | 1 | ,7  | 65,3 |
| 363,00 |  | 1 | ,7  | 66,0 |
| 367,00 |  | 1 | ,7  | 66,7 |
| 371,00 |  | 1 | ,7  | 67,3 |
| 373,00 |  | 1 | ,7  | 68,0 |
| 375,00 |  | 1 | ,7  | 68,7 |
| 376,00 |  | 1 | ,7  | 69,4 |
| 378,00 |  | 1 | ,7  | 70,1 |
| 380,00 |  | 1 | ,7  | 70,7 |
| 382,00 |  | 1 | ,7  | 71,4 |
| 384,00 |  | 1 | ,7  | 72,1 |
| 386,00 |  | 1 | ,7  | 72,8 |
| 387,00 |  | 1 | ,7  | 73,5 |
| 389,00 |  | 1 | ,7  | 74,1 |
| 391,00 |  | 2 | 1,4 | 75,5 |
| 395,00 |  | 1 | ,7  | 76,2 |
| 397,00 |  | 1 | ,7  | 76,9 |
| 398,00 |  | 1 | ,7  | 77,6 |
| 402,00 |  | 1 | ,7  | 78,2 |
| 403,00 |  | 1 | ,7  | 78,9 |
| 404,00 |  | 1 | ,7  | 79,6 |
| 406,00 |  | 1 | ,7  | 80,3 |
| 409,00 |  | 1 | ,7  | 81,0 |
| 412,00 |  | 1 | ,7  | 81,6 |
| 416,00 |  | 1 | ,7  | 82,3 |
| 421,00 |  | 2 | 1,4 | 83,7 |
| 426,00 |  | 1 | ,7  | 84,4 |
| 431,00 |  | 1 | ,7  | 85,0 |

|        |  |     |       |       |
|--------|--|-----|-------|-------|
| 441,00 |  | 1   | ,7    | 85,7  |
| 448,00 |  | 1   | ,7    | 86,4  |
| 449,00 |  | 1   | ,7    | 87,1  |
| 450,00 |  | 1   | ,7    | 87,8  |
| 455,00 |  | 2   | 1,4   | 89,1  |
| 457,00 |  | 1   | ,7    | 89,8  |
| 461,00 |  | 1   | ,7    | 90,5  |
| 464,00 |  | 1   | ,7    | 91,2  |
| 475,00 |  | 1   | ,7    | 91,8  |
| 517,00 |  | 1   | ,7    | 92,5  |
| 546,00 |  | 1   | ,7    | 93,2  |
| 554,00 |  | 1   | ,7    | 93,9  |
| 577,00 |  | 1   | ,7    | 94,6  |
| 578,00 |  | 1   | ,7    | 95,2  |
| 596,00 |  | 1   | ,7    | 95,9  |
| 626,00 |  | 1   | ,7    | 96,6  |
| 633,00 |  | 1   | ,7    | 97,3  |
| 654,00 |  | 1   | ,7    | 98,0  |
| 687,00 |  | 1   | ,7    | 98,6  |
| 703,00 |  | 1   | ,7    | 99,3  |
| 710,00 |  | 1   | ,7    | 100,0 |
| Gesamt |  | 147 | 100,0 |       |

Anmerkung: In verschiedenen Graustufen sind die Gruppeneinteilungen der angepassten Dosisbereiche dargestellt.

## 7.2 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in dem Department für Radiologie der Universitätsklinik Tübingen, in der Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Roland Bares durchgeführt.

Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Roland Bares und nach Beratung durch Frau Dipl.-Stat. Aline Nauman des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie und in Rücksprache mit Herrn Professor Dr. Bares, welcher auch Anregungen gegeben, das Manuskript gelesen und korrigiert hat.

Die Daten, die zuvor von erfahrenen Untersuchern aus der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung erhoben und befundet worden waren, wurden von mir aus den Unterlagen der Nuklearmedizin entnommen.

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

Tübingen, den 18.12.2020

### 7.3 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Bares für die Überlassung des Dissertationsthemas, die sehr gute Betreuung, Anregungen, Austausch, Rat, Unterstützung in Planung, Fokussierung und Korrektur aber auch seine Motivation und Geduld!

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der Universität Tübingen, insbesondere bei Dipl. Ing. Martin Bökle für Erklärungen zu Abläufen und Geräten, Hilfe bei der Nutzung der radiologischen Softwareprogramme, aber auch für die Unterstützung mit bürokratischen Anforderungen und Anja Klaus ebenfalls für die Unterstützung mit bürokratischen Anforderungen, wie der Aktenbeschaffung, bedanken.

Gleichermaßen spreche ich Frau Dipl.-Stat. Aline Nauman und Herrn Dr. Gunnar Blumenstock des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen meinen Dank aus für Beratung und Unterstützung in statistischen Fragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Medizindidaktik, der Schreibberatung, des Promotionsbüros und der Universitätsbibliothek für Auskünfte und Hinweise, z.B. zur Darstellung von Quellen und Handhabung von Literaturverwaltungsprogrammen, die beim Schreiben dieser Arbeit allgemein sehr hilfreich waren.

Besonderer Dank gebührt zudem meiner Familie, insbesondere Ulf und Johanna. Eure Liebe ist die beste Begleitung, Unterstützung und Motivation!