

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

## **Radioiodtherapie bei benignen**

## **Schilddrüsenerkrankungen**

Stand: 6/2022 – AWMF-Registernummer: 031-003

### **Autoren**

M. Dietlein<sup>1</sup>, F. Grünwald<sup>2</sup>, M. Schmidt<sup>1</sup>, M. C. Kreissl<sup>3</sup>, M. Luster<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Köln

<sup>2</sup>Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt

<sup>3</sup>Bereich Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg

<sup>4</sup>Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)

Nikolaistraße 29

37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)

### **Weitere Beteiligte**

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der DGAV

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)

Sektion Schilddrüse der DGE

## Keywords

Guideline, radioiodine therapy, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, Graves' disease, toxic goiter

## Summary

This version of the guideline for radioiodine therapy of benign thyroid disorders is an update of the version, which was published by the German Society of Nuclear Medicine (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, DGN) in co-ordination with the German Society of Endocrinology (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, DGE, Sektion Schilddrüse) and the German Society of General- and Visceral-Surgery (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, DGAV) in 2015. This guideline was harmonized with the recommendations of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). According to the German "Directive on Radiation Protection in Medicine" the physician specialised in nuclear medicine („Fachkunde in der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen") is responsible for the justification to treat with radioiodine. Therefore, relevant medical indications for radioiodine therapy and alternative therapeutic options are discussed within the guideline. This procedure guideline is developed in the consensus of an expert group. This fulfils the level S1 (first step) within the German classification of Clinical Practice Guidelines.

## Schlüsselwörter

Leitlinie, Radioiodtherapie, Schilddrüsenüberfunktion, Morbus Basedow, Autonomie, Struma

## Zusammenfassung

Diese Version der Leitlinie zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen ist ein Update der Version, die im Jahr 2015 durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE, Sektion Schilddrüse) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) publiziert worden war. Die Leitlinie ist mit den Empfehlungen der European Association of Nuclear Medicine (EANM) harmonisiert worden. Nach der „Richtlinie

Strahlenschutz in der Medizin“ ist die „rechtfertigende Indikation“ zur Radioiodtherapie durch einen fachkundigen Arzt („Fachkunde in der Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen“) zu stellen. Daher werden Indikationen zur Radioiodtherapie und alternative Behandlungsmöglichkeiten in dieser Leitlinie diskutiert. Die Leitlinie wurde von einer Expertengruppe im informellen Konsens verabschiedet und entspricht damit einer Verfahrensanweisung der ersten Stufe (S1) nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

## I. Definition

Systemische Applikation des  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlers I-131 als Natriumiodid, um hohe intrathyreoidale Strahlendosen zu erreichen.

## II. Indikationen

Manifeste oder latente Hyperthyreose bei Autonomie oder Morbus Basedow (mit Indikation zur definitiven Therapie), Struma mit/ggf. ohne funktionelle Autonomie, Rezidivstruma mit und ohne funktionelle Autonomie (Cooper et al. 2009, Dralle 2004, Kahaly et al. 2018, Stokkel et al. 2010, Schicha et al. 2004, Silberstein et al. 2012, Wesche et al. 2001).

Schilddrüsenrest-Ablation bei Morbus Basedow auch nach erfolgter chirurgischer Beseitigung der Hyperthyreose im Falle von postoperativ noch vorhandenem Restschilddrüsen-Gewebe, wenn eine weitgehende Schilddrüsenablation wegen fortgeschrittener florider endokriner Orbitopathie und persistierender TRAK-Erhöhung erwünscht ist, aber eine Re-Operation vermieden werden soll (Moleti et al. 2014).

Bei Morbus Basedow ist eine Radioiodtherapie auch bei Jugendlichen ab etwa 10 Jahren möglich, wenn die Hyperthyreose nach mehrjähriger thyreostatischer Medikation persistiert und keine bzw. eine geringe Struma vorliegt (Kahaly et al. 2018, Léger et al. 2017, Ross et al. 2016).

Die Radioiodtherapie eines Morbus Basedow kann innerhalb der ersten beiden Jahre nach Radioiodtherapie den Spiegel für den TSH-Rezeptor-Antikörper steigern. Erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper (plazentagängig) um mehr das dreifache der oberen Referenz oder  $> 5$  IU/l können wiederum zu einer Schilddrüsenfehlfunktion beim Feten führen. Bei Frauen mit Hyperthyreose und konkretem Kinderwunsch sind bei der Planung einer Radioiodtherapie die Risiken aller Therapiealternativen (Thyreoidektomie, thyreostatische Medikation mit Propylcil) gegeneinander abzuwägen (Ross et al. 2016, Alexander et al. 2017, Kim et al. 2021).

Empfehlungen:

## 1. Pro thyreostatische Therapie

- Morbus Basedow vorwiegend mit geringem Rezidivrisiko (weibliches Geschlecht, Alter > 40 Jahre, Schilddrüsenvolumen < 40 ml, TRAK < 10 IU/l nach 6 Monaten der konservativen Therapie),
- relevante Begleiterkrankungen oder Umstände, die gegen eine Operation oder eine Radioiodtherapie sprechen.

## 2. Pro Operation

- Malignomverdacht,
- große Zysten,
- Kompressionssymptome (Tracheomalazie, hochgradige Trachealstenose, Stridor); Ein Querdurchmesser der Trachea < 5 – 6 mm in der MRT oder in einer nativ durchgeführten CT spricht für eine Operation.
- Intrathorakale Struma,
- Kindes- und Jugendalter bei Knoten oder nach erfolgloser konservativer Therapie einer Hyperthyreose Morbus Basedow mit Struma,
- Notwendigkeit eines sofortigen Therapieeffekts (schwere Nebenwirkungen einer thyreostatischen Medikation, Hyperthyreose in der Schwangerschaft mit hohem Bedarf an Thyreostatika, thyreotoxische Krise),
- Morbus Basedow: hohes Rezidivrisiko, Persistenz der Hyperthyreose nach sechs bis 12 Monaten der medikamentösen Therapie oder Rezidiv nach konservativer Therapie, insbesondere bei mittelgroßer oder großer Struma,
- Morbus Basedow mit besonderen Begleitumständen: floride endokrine Orbitopathie; Patientinnen mit zeitnahe Kinderwunsch,
- Ablehnung der Radioiodtherapie.

## 3. Pro Radioiodtherapie

- Morbus Basedow: hohes Rezidivrisiko, Persistenz der Hyperthyreose nach sechs bis 12 Monaten der medikamentösen Therapie oder Rezidiv nach konservativer Therapie, insbesondere bei kleiner oder

mittelgroßer Struma. Zudem gilt bei Patienten über 65 Jahren auch die latente Hyperthyreose mit einem TSH-Spiegel  $< 0,1$  mU/l als Indikation zur Radioiodtherapie bzw. gilt die latente Hyperthyreose mit einem TSH-Spiegel zwischen 0,1 und 0,39 mU/L als relative Indikation zur Radioiodtherapie (Kahaly et al. 2018). Bei einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern begründet die latente Hyperthyreose bereits bei Patienten unter 65 Jahren eine Indikation zur Radioiodtherapie (Kahaly et al. 2018).

- Schilddrüsenautonomie/Knotenstruma: Eine definitive Therapie ist bei einer stoffwechselrelevanten Autonomie meist indiziert, z.B. bei einem TSH-Spiegel  $\leq 0,4$  mU/l, der nicht durch eine Schilddrüsenmedikation bedingt ist (Selmer et al. 2012, Selmer et al. 2014).
- kein Malignomverdacht,
- keine großen Zysten,
- Voroperationen an der Schilddrüse bzw. im Halsbereich,
- erhöhtes Operationsrisiko (z. B. vorbestehende Rekurrensparese),
- Ablehnung der Operation.

Ist die Indikation für eine definitive Therapie gegeben, so kommen oft die beiden alternativen Behandlungsmöglichkeiten einer Radioiodtherapie oder einer Operation in Betracht. Nach sachgerechter Aufklärung über die Vorteile und Nachteile beider Therapieoptionen entscheidet der Patient. Abhängig von der Verfügbarkeit der beiden Therapieoptionen sowie der Erfahrung mit der Radioiodtherapie oder Operation ist die Radioiodtherapie auch bei größeren Strumen bzw. die Operation auch bei kleineren Strumen möglich. Bei einer Knotenstruma mit oder ohne Autonomie bestimmen meistens die Begleitumstände die Entscheidung zugunsten einer Operation (Malignomverdacht, große Zysten, intrathorakale Struma, Kompressionssymptome) oder zugunsten einer Radioiodtherapie (Autonomiebeseitigung, höheres Alter des Patienten, Komorbidität, Rezidivstruma, Berufe mit Beanspruchung der Stimme wie z.B. Lehrer, Redner, Sänger).

In jüngster Zeit werden auch lokal ablativ Verfahren zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt (Cesareo et al. 2020, Grani et al. 2020, Dobing und Amrein 2018). Im Kontext von hyperfunktionellen Knoten stellt diese Behandlungsmethode jedoch keineswegs den Standard dar und sollte nur durchgeführt werden, wenn die etablierten Therapien (Radioiod bzw. Operation) nicht einsetzbar sind oder abgelehnt werden.

#### Kontraindikationen der Radioiodtherapie

Schwangere, Stillende. Ein Zeitintervall von vier Monaten bis zum Eintritt einer Schwangerschaft soll gewährleistet sein. Das Stillen sollte – wenn möglich – 3 Monate vor einer Radioiodtherapie beendet werden, um die Strahlenexposition der Mammae zu verringern (Bakheet et al. 1996, Hammami et al. 1996, Haugen et al. 2016). In einem kürzeren Abstand nach dem Abstillen ist die Iodaufnahme in der Brust noch erhöht, was zu einer entsprechend höheren Strahlenexposition der Mammae führt.

### III. Ziel

Beseitigung der Hyperthyreose, Beseitigung der Autonomie, Volumenreduktion der Struma, Antigen-Reduktion zwecks Verminderung der autoimmunogenen Basedow-Aktivität gemäß der Studie von Moleti et al. (2014).

### IV. Vorbereitung

1. Bei manifester Hyperthyreose: thyreostatische Therapie mit Thiamazol oder Carbimazol zur Rekompensation der Schilddrüsenfunktion, zur Optimierung der I-131-Kinetik während der Radioiodtherapie und zur Risikoreduktion für die Exazerbation einer endokrinen Orbitopathie. Bei Frauen im gebärfähigen Alter Aufklärung über das teratogene Risiko von Thiamazol und Carbimazol sowie über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption (Alexander et al. 2017). Vorübergehendes Absetzen von Thiamazol / Carbimazol 2 - 3 Tage vor Radioiodtherapie (Dunkelmann et al. 2007, Kubota et al. 2006, Walter et al. 2006). Propylthiouracil ist – abgesehen vom ersten Trimenon einer Schwangerschaft – wegen des Risikos einer Leberentzündung ein Reservepräparat, das bei Nebenwirkungen auf Thiamazol oder Carbimazol

verordnet wird. Die Datenlage zum teratogenen Potential von Propylthiouracil ist auf der Datenbasis der schwedischen und dänischen Kohortenstudie uneindeutig (Andersen et al. 2017, Andersen et al. 2020). Bei der Frage, wie lang Propylthiouracil vor Radioiodtherapie abgesetzt werden sollte, ist die Datenlage kontrovers (Bonnema et al. 2004, Kobe et al. 2008b, Santos et al. 2004). Unter den Voraussetzungen einer kompensierten Stoffwechsellage und eines Radioiodtests mit individueller Abschätzung der effektiven Halbwertszeit konnten mit einem kurzzeitigen Absetzen von Propylthiouracil, beginnend zwei Tage vor Radioiodtherapie, hohe Erfolgsraten durch eine einmalige Radioiodtherapie erzielt werden (Kobe et al. 2008b). Eine hierzu übereinstimmende Bewertung findet sich in der praktischen Handlungsempfehlung der Society of Nuclear Medicine (Silberstein et al. 2012); hiernach sollte Propylthiouracil drei Tage vor Radioiodtherapie abgesetzt werden. Nach Entlassung von der nuklearmedizinischen Therapiestation bzw. 3 – 5 Tage nach I-131 Gabe erneute thyreostatische Therapie überbrückend bis zum Wirkungseintritt der Radioiodtherapie. Wenn zur symptomatischen Behandlung hyperthyreoter Symptome sinnvoll und nicht kontraindiziert (z.B. Asthma bronchiale), zusätzliche Gabe eines Betablockers. Propranolol (Einnahme 3-mal täglich 10 – 40 mg) hat als nichtselektiver Betablocker den Vorteil, die Deiodinase-Aktivität und damit die Konversion des Levothyroxin (T<sub>4</sub>) in das stoffwechselaktive Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) zu hemmen. Betablocker interferieren nicht mit der I-131 Applikation.

2. Bei Autonomie: endogene, ggf. exogene Suppression, anzustreben ist ein TSH  $\leq$  0,3 mU/l, soweit nicht die Strumaverkleinerung im Vordergrund steht. Ist eine Levothyroxin-Medikation angezeigt, sind bei der Verordnung der Levothyroxin-Dosierung ein bereits vorab niedrig normales TSH, kardiale Begleiterkrankungen sowie Alter und Körpergewicht des Patienten zu berücksichtigen (Dietlein et al. 2014).
3. Vermeidung einer hohen Iod-Zufuhr bzw. eines Iod-Exzesses (z.B. iodhaltige Kontrastmittel, iodhaltige Medikamente, auch Externa, sowie iodhaltige Multivitamin- oder Spurenelementkombinationen, Seetang, Seealgen, Seefisch, Sushi) vor dem Radioiodtest / der Radioiodtherapie über einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen nach iodhaltigem Kontrastmittel



(Nimmons et al. 2013) bzw. deutlich kürzer bei physiologischen Iodmengen in Multivitaminskombinationen oder in einer Schilddrüsenhormon-Medikation mit Iodidzusatz. Hinweis: Nach Applikation von Röntgenkontrastmitteln hatte sich nach einem Zeitraum von einem Monat (Sohn et al. 2014, Padovani et al. 2012) bzw. nach einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen (Mishra et al. 2015) die Iodausscheidung mit dem Urin wieder normalisiert. Da aber iodavidess Gewebe nach der Gabe von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel noch länger abgesättigt sein kann, sollte – wenn möglich – ein längerer zeitlicher Abstand zwischen der Gabe iodhaltiger Röntgenkontrastmittel und der Radioiodtherapie von zumindest 2 Monaten gewährt werden. Analog sollte nach Gabe von Perchlorat vor iodhaltigem Röntgenkontrastmittel verfahren werden. Wesentlich längere Zeitintervalle von  $\geq 12$  Monaten bis zur Durchführung der Radioiodtherapie sind nach Absetzen von Amiodaron zu beachten, ggf. Messung der Iodurie. Eine iodarme Diät (Vermeiden von Iodsalz beim Zusalzen im Haushalt, Vermeiden von Seefisch u.ä.) wird über 2 Wochen vor dem Radioiodtest / der Radioiodtherapie empfohlen.

4. Ausschluss einer Schwangerschaft bei gebärfähigen Frauen durch Befragung und einen beta-hCG-Test im Urin (ggf. einen beta-hCG-Test im Serum) sowie ggf. Maßnahmen der Familienplanung, um eine Karenzzeit von zumindest vier Monaten bis zum Eintritt einer Konzeption sicherzustellen. Präkonzeptionell sollte eine stabile Euthyreose (unter Levothyroxin-Substitution) erreicht worden sein.
5. Anamnese hinsichtlich Vorliegen einer Harninkontinenz und ob im Falle einer Stressinkontinenz geeignete strahlenhygienische Maßnahmen eigenständig durchgeführt werden können. Bei der späteren Entsorgung mit I-131 kontaminierter Hygieneartikel sind die in der Richtlinie Strahlenschutz vorgegebenen Freigrenzen zu beachten.
6. Radioiodtest zur prätherapeutischen individuellen Messung der Retention (Uptake, effektive Halbwertszeit) zur individuellen Aktivitätsbestimmung gemäß der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Schätzwert der effektiven Halbwertszeit nur bei nicht eruierbarer effektiver Halbwertszeit

(siehe Verfahrensanweisung zum Radioiodtest) (Dietlein et al. 2014, Kobe et al. 2010).

7. Bestimmung des Zielvolumens (gesamte Schilddrüse, hyperfunktionelle[r] Knoten) mittels Sonographie, ggf. Magnetresonanztomographie (MRT) oder nativer Computertomographie (CT) bei intrathorakalem Strumaanteil. MRT oder CT bieten bei großen Strumen den zusätzlichen Vorteil, dass der Trachealdurchmesser valide erfasst wird. Bei multifokaler Autonomie und bei schwer reproduzierbarer Bestimmung des Zielvolumens (z.B. bei multiplen Knoten) dient das Gesamtvolumen der Schilddrüse als Berechnungsgrundlage des Zielvolumens.
8. Berechnung der Therapieaktivität (Marinelli-Formel, Bockisch-Formel, ggf. Modifikation aufgrund des Tc-99m Suppressionsuptake, siehe Verfahrensanweisung zum Radioiodtest) (Dietlein et al. 2014, Dunkelmann et al. 1999, Reinhardt et al. 2002).

## V. Aufklärung vor Radioiodtherapie

1. Alternative Therapieformen unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko,
2. Nebenwirkungen (siehe IX.),
3. Durchführung der Radioiodtherapie unter stationären Strahlenschutzbedingungen,
4. ggf. Notwendigkeit einer zweiten Radioiodtherapie (Wahrscheinlichkeit abhängig vom Dosiskonzept, Schilddrüsenvolumen und erzielter Organdosis)
5. Strahlenhygienische Maßnahmen nach der Entlassung (Cappelen et al. 2006, ICRP 2004, RL StrlSch 2011, StrlSchG 2017),
6. Ausschluss einer Schwangerschaft bzw. Notwendigkeit der Kontrazeption über vier Monate für Patientinnen und Patienten. Der Zeitraum von 4 Monaten wird für Patientinnen empfohlen, damit eine stabile und euthyreote Einstellung der Schilddrüsenfunktion nach Wirkungseintritt der Radioiodtherapie gewährleistet ist. In den ersten zwei Jahren nach der Radioiodtherapie wegen eines Morbus Basedow wurden höhere TRAK-Spiegel beobachtet (Kim et al. 2021). Bei Patientinnen mit einem Morbus Basedow empfiehlt sich vor der Konzeption eine Kontrolle des TRAK-Werts, da die Antikörper plazentagängig sind. Ist der TRAK-Spiegel um

mehr als das Dreifache des oberen Referenzwerts erhöht, wird ein Monitoring des Fetens bezüglich einer möglichen Schilddrüsenfehlfunktion empfohlen (Nguyen et al. 2018, Kahaly et al. 2018). In einer Metaanalyse fanden sich für Schwangerschaften nach der Radioiodtherapie keine Risikoerhöhung für Fehlgeburten oder kongenitale Defekte (Sawka et al. 2008). Bei männlichen Patienten ist der Lebenszyklus der Spermatozoen von 4 Monaten Basis dieser Empfehlung.

7. Das Stillen ist etwa 3 Monate vor einer I-131 Applikation zu beenden, um die Strahlenexposition der Mammae und des Kindes zu begrenzen.
8. Notwendigkeit der lebenslangen Nachsorge,
9. Schriftliche Dokumentation der Aufklärung und des Einverständnisses.

Es gibt keine valide Datenbasis, dass die Radioiodtherapie wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen mit einem statistisch gesteigerten Risiko für ein Malignom bzw. für ein Mammakarzinom einhergeht (Tulchinsky und Brill 2019, Giovanella et al. 2020, Zhang et al. 2020, Kreissl et al. 2020, Cohen et al. 2016, Read et al. 2004). In einer aktualisierten Analyse historischer Daten war vielmehr die Einnahme einer thyreostatischen Medikation mit einem erhöhten Risiko für ein Malignom (Quotient 1,28, 95%-Konfidenzintervall 1,09 – 1,48) und für ein Mammakarzinom (Quotient 1,86, 95%-Konfidenzintervall 1,29 – 2,58) assoziiert, nicht aber die alleinige Durchführung einer Radioiodtherapie (Quotient Malignom 1,01, 95%-Konfidenzintervall 0,95 – 1,07, nicht signifikant bzw. Quotient Mammakarzinom 1,11, 95%-Konfidenzintervall 0,94 – 1,30, nicht signifikant) (Tulchinsky und Brill 2019). Die berichteten Assoziationen unterliegen weiteren Einflussfaktoren durch die Art der Erkrankung (Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Östrogenspiegel), durch den Beobachtungsbias bei Patientinnen in einem mittleren Lebensalter von  $49\pm 14$  Jahren (Inzidenz für Mammakarzinom abhängig vom Lebensalter) und durch den Selektionsbias (kaukasische Population mit höherem Risiko für ein Mammakarzinom) (Zhang et al. 2020). Insofern lässt sich die Assoziation zwischen einer thyreostatischen Medikation und dem Malignomrisiko durch andere Einflussfaktoren erklären. Folglich ist die Aufklärung über ein Malignomrisiko bei der Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen nicht zum Thema internationaler Leitlinien geworden (Kahaly et al. 2018, Ross et al. 2016).

## VI. Dosiskonzept

Die hohe Wirksamkeit der unten angegebenen Zieldosen zur Beseitigung einer Hyperthyreose ist empirisch ermittelt worden. Bezogen auf die Radioiodtherapie der Hyperthyreose bei Morbus Basedow sind neben der Zieldosis weitere Faktoren für den Therapieerfolg ausschlaggebend wie die Kompensation der Stoffwechsellage zu Beginn der I-131 Therapie, das Absetzen einer thyreostatischen Medikation vor I-131 Therapie, das Schilddrüsenvolumen bzw. die im Bezug zum Radioiodtest reproduzierbare Iodkinetik.

A) Bei Autonomie mit und ohne Hyperthyreose funktionsoptimiertes Konzept:

1. Uni- / Multifokale Autonomie: um 300 - 400 Gy Herddosis auf das autonome (Knoten-)Volumen (wenn dieses szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung gegenüber dem normalen Schilddrüsenparenchym aufweist).
2. Disseminierte Autonomie und multifokale Autonomie (ohne eindeutig volumetrierbare Herde): um 120 Gy (Entscheidungskorridor für eine Standardtherapie: 100 - 150 Gy).

Mit individualisierter Indikationsstellung und Aufklärung über die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Substitutionspflicht kann eine höhere Zieldosis (bis 200 Gy) bei der disseminierte Autonomie oder der multifokalen Autonomie sinnvoll sein, wenn ein rascher Therapieeffekt notwendig ist, wenn der Grad der Autonomie anhand des Tc-Uptake unter Suppressionsbedingungen als hoch einzustufen ist (Reinhardt et al. 2002, Dunkelmann et al. 1999), wenn relevante Nebenwirkungen auf die thyreostatische Medikation bestehen oder wenn wegen einer begleitenden Autoimmunthyreopathie ein ablatives Behandlungskonzept angestrebt wird.

B) Bei der Immunhyperthyreose Morbus Basedow:

1. Ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose (lebenslange Substitution mit Levothyroxin erforderlich): um 300 Gy (Entscheidungskorridor für eine Standardtherapie: 250 - 350 Gy (Kobe et al. 2008, Willegaignon et al. 2013). Die höhere Zieldosis um 350 Gy kann

als individualisiertes Konzept dann verordnet werden, wenn ein sicherer und zeitnaher Therapieerfolg angestrebt wird, z.B. bei kardialer Komorbidität, zeitlich dringlicher Familienplanung, pathologischen Laborwerten (Leberenzyme, Blutbild) unter thyreostatischer Medikation.

2. Im Einzelfall, sofern der Patient dies wünscht (bevorzugt bei niedrigem Rezidivrisiko): funktionsoptimiertes Konzept mit etwa 150 Gy. Die Langzeitergebnisse eines funktionsoptimierten Konzepts sind unbefriedigend, da die Rate an persistierenden Hyperthyreosen hoch liegt und innerhalb von 10 Jahren nach Radioiodtherapie die Hypothyreoserate kontinuierlich ansteigt.
3. Wenn bei Jugendlichen mit persistierender Immunhyperthyreose eine ablative Radioiodtherapie indiziert ist, liegt die Zieldosis an der Schilddrüse bei 200 – 300 Gy (Chao et al. 2009, Ma et al. 2008, Rivkees et al. 2003, 2007, Silberstein et al. 2012, Stokkel et al. 2010).

C) Verkleinerung der Struma und der Rezidivstruma: um 120 Gy (Entscheidungskorridor für eine Standardtherapie: 100 – 150 Gy). Mit individualisierter Indikationsstellung und Aufklärung kann eine höhere Zieldosis bis 200 Gy am Strumavolumen sinnvoll sein, wenn sich nach Voroperation eine Rezidivstruma entwickelt hat oder wenn eine möglichst hohe Volumenabnahme nach Radioiodtherapie angestrebt wird (Bachmann et al. 2009).

D) Abzulehnen:

1. Standardaktivitäten.
2. Regelmäßige Durchführung einer fraktionierten Radioiodtherapie.

## VII. Durchführung

1. Stationär als Einzeittherapie aus Gründen der Qualitätssicherung und des Strahlenschutzes; eine ambulante (z.B. so genannter Radioiodtherapietourismus) oder fraktionierte Therapie ist daher abzulehnen (StrlSchV 2018, RL StrlSch 2011, SSK 1996, SSK 1997, StrlSchG 2017).
2. Individuelle Überprüfung der Aktivität (z.B. Therapiekapsel) vor Applikation,

3. Verabreichung in der Regel per os (Kapsel oder flüssig); vor Applikation > 4 Stunden nüchtern, nach Applikation mindestens eine Stunde nüchtern,
4. Erfassung von Uptake und effektiver Halbwertszeit unter Therapie durch Messungen, die eine sichere Bestimmung der effektiven Halbwertszeit ermöglichen, in der Regel tägliche Messungen,
5. tägliche Abschätzung der voraussichtlichen Dosis im Zielvolumen und der Restkörperdosis aufgrund der o.g. Messungen,
6. bei Bedarf: Nachtherapie während des gleichen stationären Aufenthaltes (nach zwei bis drei Tagen, später zunehmend verminderter Uptake einer zweiten I-131 Aktivität/ I-131 Therapiekapsel), falls eine relevante Unterschreitung der Dosis im Zielvolumen erkennbar ist,
7. Absetzen der thyreostatischen Therapie 2 – 3 Tage vor der Radioiodtherapie, falls klinisch vertretbar; gleiches Vorgehen vor dem Radioiodtest,
8. Glukokortikoidgabe bei endokriner Orbitopathie und Morbus Basedow (Bartalena et al. 1998, 2008, Kahaly et al. 2018):
  - a) Vor und während der Glukokortikoidtherapie sind eingehende, ggf. internistische und ophthalmologische Abklärungen durchzuführen. Absolute und relative Kontraindikationen der Glukokortikoidtherapie (z.B. Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Elektrolytstörungen, Glaukom) sind zu berücksichtigen.
  - b) Bei vorbestehender endokriner Orbitopathie Glukokortikoidtherapie (pro Tag 0,4 - 0,5 mg Prednison/kg Körpergewicht [KG]) für vier bis sechs Wochen bzw. maximal für 3 Monate; Beginn mit Gabe des Radioiods. Das Konzept einer begleitenden Glukokortikoidtherapie kann gemäß den Empfehlungen der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) risikoadaptiert folgendermaßen modifiziert werden: Bei Patienten mit einer inaktiven endokrinen Orbitopathie kann auf eine Glukokortikoidtherapie verzichtet werden, wenn nach der Radioiodtherapie eine Hypothyreose sicher vermieden wird und andere Risikofaktoren (Nikotinkonsum, TSH-Rezeptor-Antikörper > 7,5 IU/l, hoher fT3-Wert vor Radioiodtherapie) fehlen (Bartalena et al. 2008, Eckstein et al. 2006, Perros et al. 2005, Kahaly et al. 2018).

- c) Ohne vorbestehende Orbitopathie und ohne weitere Risikofaktoren (insbesondere kein Nikotinkonsum) ist eine Prophylaxe mit Glukokortikoiden nicht angeraten. Ohne vorbestehende Orbitopathie mit Risikofaktoren erfolgt die Prophylaxe mit Glukokortikoiden fakultativ, z.B. halbe Dosis im Vergleich zu b, z.B. jeden zweiten Tag (Dederichs et al. 2006) für vier bis sechs Wochen, Beginn mit Gabe des Radioiods. In einer retrospektiven Kohortenstudie erwies sich die tägliche Dosierung von 0,2 – 0,3 mg pro kg KG Prednison über 6 Wochen als ebenso effektiv wie eine höhere Dosierung von 0,3 – 0,5 mg Prednison pro kg KG (Lai et al. 2010). In einer weiteren retrospektiven Studie mit Risikopatienten (Selektionsbias) konnte nur für die intravenöse Gabe von Glukokortikoiden, nicht aber für die orale Gabe von Glukokortikoiden ein Effekt gezeigt werden (Vannucchi et al. 2009). In einer Metaanalyse aus 8 Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer generellen prophylaktischen Glukokortikoidgabe bei Patienten ohne endokrine Orbitopathie ohne weitere Risikofaktoren (Shiber et al. 2014). Nikotinkonsum oder andere Risikofaktoren (z.B. keine Rekompensation der Hyperthyreose, rasch wechselnde Schilddrüsenfunktionswerte unter thyreostatischer Medikation, männliches Geschlecht, höheres Lebensalter) sprechen allerdings für eine prophylaktische, orale Gabe von Glukokortikoiden (Bahn et al. 2011, Kahaly et al. 2011). Auch die Kombination aus erhöhten TSH-Rezeptor-Antikörpern mit niedrigen anti-TPO-Titern bei Erstdiagnose des Morbus Basedow wurde als Risikofaktor für die spätere Manifestation einer endokrinen Orbitopathie beschrieben (Lantz et al. 2014).
- d) Bei florider endokriner Orbitopathie oder Exazerbation ggf. höhere Dosis oder so genannte Stoßtherapie mit anschließender wöchentlicher Dosisreduktion (z.B. Tagesdosis oral 1,0 – 1,5 mg Prednison/kg KG, Reduktion der Tagesdosis wöchentlich um 0,25 mg Prednison/kg KG). Bei hoch florider endokriner Orbitopathie konnte in randomisierten Studien die Überlegenheit der intravenösen Glukokortikoid-Infusion gezeigt werden, wobei in einer

Metaanalyse die intravenöse Glukokortikoid-Therapie mit einer Morbidität von 6,5 % und einer Mortalität von 0,6 % einherging (Zang et al. 2011) und deshalb eingehende Erfahrungen voraussetzt. Bei hoch florider endokriner Orbitopathie ist die Indikation zur Radioiodtherapie besonders streng zu stellen, insbesondere bei Rauchern.

- e) Bei einer Glukokortikoid-Therapie über vier bis sechs Wochen (b, c) ist ein kurzzeitiges Ausschleichen (z.B. 2,5 mg Prednison/d über ein bis zwei Wochen) vertretbar. Bei einer Glukokortikoidtherapie wie unter d) ist eine über mehrere Wochen protrahierte Dosisreduktion, zuletzt unterhalb der Cushing-Schwelle ( $\leq 5$  mg Prednison/d), angezeigt.
  - f) Da die Hypothyreose nach Radioiodtherapie (Stan et al. 2013) bzw. die Schilddrüsendiffunktion nach Radioiodtherapie (Chen et al. 2014) einen wesentlichen Risikofaktor für die Exazerbation oder die Erstmanifestation einer endokrinen Orbitopathie darstellt, sollte nach Radioiodtherapie eine stabile Euthyreose gewährleistet sein. Dies macht kurzfristige Kontrollen der Schilddrüsenfunktionsparameter nach Radioiodtherapie erforderlich. Bei beginnendem Wirkungseintritt der Radioiodtherapie sollte eine thyreostatische Medikation frühzeitig mit Levothyroxin kombiniert werden, um die Schilddrüsenfunktion zu kompensieren (Nwatsock et al. 2012). Bei vollständiger Wirkung der Radioiodtherapie wird die Medikation als Levothyroxin-Substitution fortgeführt.
9. Bei milder endokriner Orbitopathie hat sich die Gabe von 200 µg Selen für 6 Monate in einer prospektiv randomisierten Studie als wirksam erwiesen (Marcocci et al. 2011). Falls eine Selenbestimmung im Serum regional verfügbar ist, sollte ein bestehender Selenmangel ausgeglichen werden.
10. Behandlung einer selten auftretenden Strahlenthyreoiditis (Reihenfolge: Eiskrawatte, Antiphlogistikum, Glukokortikoide).
11. In den ersten 24 Stunden nach Gabe des Radioiod sollte der Patient genügend Flüssigkeit trinken und die Harnblase entleeren, um die Strahlenexposition der Harnblase zu reduzieren.



12. Entlassung bei einer Dosisleistung von  $\leq 3,5 \mu\text{Sv/h}$  in 2 m Abstand (entsprechend 250 MBq I-131 Restaktivität); anzeigepflichtige Ausnahmeregelungen sind möglich (StrlSchV 2018, RL StrlSch 2011, SSK 1997). Wenn innerhalb weniger Wochen nach Radioiodtherapie eine Flugreise geplant ist (Flughäfen teilweise mit Detektoren auf Radioaktivität ausgestattet), sollte der Patient Dokumente mit sich führen, aus denen die durchgeführte Radioiodtherapie ersichtlich wird.

## VIII. Ergebnisse

Die Erfolgsrate der Radioiodtherapie hängt ab vom Schilddrüsenvolumen, von der euthyreoten Einstellung der Schilddrüsenfunktion (fT4, fT3) vor Beginn der Radioiodtherapie im Falle einer initialen Hyperthyreose, vom zeitgerechten Absetzen der thyreostatischen Therapie, von der Höhe der alimentären Iodzufuhr und von den Dosiskonzepten bei den verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen. Glukokortikoide beeinflussen die Wirkung der Radioiodtherapie nicht (Jensen et al. 2005)

1. Der Wirkungseintritt der Radioiodtherapie ist meistens nach etwa zwei bis drei Monaten zu erwarten. Der Behandlungseffekt kann allerdings auch bereits wenige Wochen nach Radioiodtherapie einsetzen oder verzögert innerhalb von einem halben Jahr nach Radioiodtherapie eintreten.
2. Beseitigung der Autonomie beim genannten Dosiskonzept nach erster Radioiodtherapie in etwa 90 % (Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormon-Medikation zur Vermeidung erhöhter TSH-Spiegel im Langzeitverlauf als häufiger Begleiteffekt, wobei in monozentrischen Studien Werte zwischen 10 % und 70 % berichtet werden) (Dunkelmann et al. 1999, Kahraman et al. 2012, Reinhardt et al. 2002, Vogt et al. 2006). Durch eine Metaanalyse mit 7 Studien ist belegt, dass die Dosiskalkulation mittels Radioiodtest (vorgeschrieben gemäß StrlSchV) der Verwendung fixer I-131 Aktivitäten im Ergebnis (Autonomiebeseitigung durch eine einzeitige Radioiodtherapie) überlegen ist (Rokni et al. 2014).
3. Beseitigung der Hyperthyreose beim Morbus Basedow durch ein ablatives Konzept in über 95 % (Notwendigkeit einer frühzeitigen Schilddrüsenhormon-Medikation > 95 %) (Kobe et al. 2008); bei einem funktionsoptimierten Konzept Beseitigung der Hyperthyreose in etwa 60 –

80 % (Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormon-Medikation etwa 50 %, im Langzeitverlauf bis 90 %) (Dunkelmann et al. 2005, Reinhardt et al. 2002b). Wegen der hohen Rate an persistierenden Hyperthyreosen und der hohen Rate an Hypothyreosen im Langzeitverlauf bei hoher zeitlicher Schwankung, wann mit der Levothyroxin-Medikation begonnen werden muss, wird das funktionsoptimierte Konzept beim Morbus Basedow nicht empfohlen.

4. Reduktion des Schilddrüsenvolumens bei Struma nodosa bis auf etwa 30 - 50 % (Bachmann et al. 2009, Dietlein et al. 2006, Wesche et al. 2001), bei Morbus Basedow bis auf etwa 10 – 20 % bzw. Reduktion des Knotenvolumens bei fokaler Autonomie bis auf etwa 10 - 20 % des prätherapeutischen Volumens. Das Ausmaß der Volumenreduktion bei der Knotenstruma hängt ab von Ausgangsvolumen, vom Ausmaß der zystischen Degeneration, von der topographischen Verteilung des Radioiods innerhalb der Knotenstruma und von der erzielten Organdosis.

## IX. Nebenwirkungen

1. Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormon-Medikation zum Ausgleich einer Hypothyreose sowohl beim funktionsoptimierten Konzept als auch beim ablativen Konzept. Über die Notwendigkeit einer Levothyroxin-Medikation nach Radioiodtherapie wegen Schilddrüsenautonomie und Knotenstruma wird mit einer breiten Spannbreite von 10 – 70% berichtet, abhängig von der erzielten Dosis am Zielgewebe, der Volumenrelation zwischen Autonomie und paranodulärem Gewebe und der Zeitspanne der Nachbeobachtung (Ceccarelli et al. 2005, Holm et al. 1982, Kahraman et al. 2012, Reinhardt et al. 2002, 2006).
2. Strahlenthyreoiditis (selten),
3. chronische Entzündung der Speicheldrüsen (sehr selten bei Aktivitäten zur Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen; bei üblichen I-131 Aktivitäten kein Speicheldrüsenschutz durch Zitrone oder Ähnliches angezeigt),
4. Immunthyreopathie nach Radioiodtherapie einer funktionellen Autonomie bei etwa 1 % der Behandlungen (Dunkelmann et al. 2004, Schmidt et al. 2006), nur selten geht die mit der Radioiodtherapie einer funktionellen

Autonomie assoziierte Immunthyreopathie mit einer endokrinen Orbitopathie einher. Erhöhte Inzidenz einer Immunthyreopathie (um 10 %) bei prätherapeutisch erhöhten TPO-Antikörpern und/oder Thyreoglobulin-Antikörpern. Die posttherapeutische immunogene Hyperthyreose wird für einige Monate thyreostatisch behandelt, falls notwendig folgt eine Levothyroxin-Medikation. Bei den meisten Patienten ist keine zweite Radioiodtherapie erforderlich.

5. Erstmanifestation oder Progredienz der endokrinen Orbitopathie in 5 % (mit Glukokortikoiden) bis 15 % (ohne Glukokortikoide und bei Risikofaktoren) (aber auch im Spontanverlauf) (Bartalena et al. 1998, 2008, Dederichs et al. 2006). Der stärkste Risikofaktor ist ein Nikotinkonsum. Die Patienten sind anzuhalten, das Rauchen aufzugeben. Erhöhte fT3-Spiegel vor Radioiodtherapie, eine Persistenz der Hyperthyreose trotz Radioiodtherapie, eine nicht kompensierte Hypothyreose nach Radioiodtherapie sowie erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einher.

## X. Nachsorge

1. Anpassung der medikamentösen Therapie (thyreostatische Therapie, Levothyroxin) nach Kontrolle der Stoffwechsellage (Intervalle: 2 - 3 Wochen unter thyreostatischer Medikation) bis zum Erfolgseintritt der Radioiodtherapie:
  - a) Fortführung einer thyreostatischen Therapie über zwei bis drei Monate, nach Radioiodtherapie einer Immunhyperthyreose ggf. vorübergehend und kombiniert mit Levothyroxin bereits bei niedrig normalen Spiegeln für fT3 und fT4,
  - b) Absetzen einer TSH-supprimierenden Therapie mit Levothyroxin.
2. Erfolgskontrolle der Radioiodtherapie nach etwa drei bis sechs Monaten, entsprechend der Verpflichtung des verantwortlichen fachkundigen Arztes zur Dokumentation der Wirkung der Radioiodtherapie (Klinik, Schilddrüsen-Labor, Sonographie, ggf. Szintigraphie) (RL StrlSch 2011, SSK 1998, StrlSchG 2017). Wenn sechs Monate nach einer Radioiodtherapie die Hyperthyreose persistiert und sonographisch ein

relevantes Schilddrüsenvolumen vorhanden ist, empfiehlt sich die Planung einer zweiten Radioiodtherapie.

3. Weitere Kontrollintervalle: 6 Monate, danach jährlich,
4. ggf. Einleitung einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin.
5. Teile der Nachsorge können an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben werden, wenn dieser der Mitteilungspflicht an den behandelnden Nuklearmediziner nachkommt (RL StrlSch 2011, SSK 1998).

## XI. Andere Konzepte zur Ermittlung der Therapieaktivität

Neben dem dosimetrischen Ansatz unter Verwendung einer krankheitsspezifischen Zieldosis (Gy) am Schilddrüsengewebe bzw. am autonomen Gewebe und einer im Radioiodtest individuell ermittelten Iodkinetik (maximaler I-131 Uptake, effektive I-131 Halbwertszeit, Kurvenintegral) gibt es in der Verfahrensanweisung der EANM (Stokkel et al. 2010) und in Studien aus China (Chen et al. 2009, 2011) den Ansatz, die I-131 Therapieaktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe zu ermitteln. Eine solche ausschließlich Volumen-basierte Aktivitätsberechnung entspricht in Deutschland nicht den Vorgaben der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin.

## XII. Offene Fragen

1. Lokal ablative Therapie von Schilddrüsenknoten mit relevanter Schilddrüsenautonomie als Alternative zur Radioiodtherapie (Cesareo et al. 2020, Grani et al. 2020, Dobing und Amrein 2018).

## Literatur

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315 – 389.

2. Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 6040 – 6048.
3. Andersen SL, Lonn S, Vestergaard P, Topping O. Births defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 369 – 378.
4. Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt M. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 466 – 471.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593 – 641.
6. Bakheet SM, Hammami MM. Patterns of radioiodine uptake by the lactating breast. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 604 – 608.
7. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73 – 78.
8. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158: 273 – 285.
9. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before I-131 therapy of hyperthyroid diseases; effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4439 – 4444.
10. Cappelen T, Unhjem JF, Amundsen AL, Kravdal G, Følling I. Radiation exposure to family members of patients with thyrotoxicosis treated with iodine-131. *Eur J Nucl Med*. 2006; 33: 81 – 86.

11. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 331 – 335.
12. Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, Manfrini S, Trimboli P, Stacul F et al. Radiofrequency ablation on autonomously functioning thyroid nodules: a critical appraisal and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 317.
13. Chao M, Jiawei X, Guoming W, Jianbin L, Wanxia L, Driedger A, et al. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1165 – 1169.
14. Chen DY, Jing J, Schneider PF, Chen TH. Comparison of the long-term efficacy of low-dose <sup>131</sup>I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 160 – 168.
15. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, He ZM, Jing J, Chen TH. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid* 2011; 21: 647 – 654.
16. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, Luo XY, He ZM, Chen TH. Changes in Graves' ophthalmopathy after radioiodine and anti-thyroid drug treatment of Graves' disease from 2 prospective, randomized, open-label, blinded end point studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 1 – 6.
17. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 319 – 325.
18. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167 – 1214.
19. Dederichs B, Dietlein M, Jenniches-Kloth B, Schmidt M, Theissen P, Schicha H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 115 : 366 – 370.

20. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/002, letzte Aktualisierung 2010; [www.awmf.de/leitlinien/detail/II/003-002.html](http://www.awmf.de/leitlinien/detail/II/003-002.html)
21. Dietlein M, Dederichs B, Kobe C, Theissen P, Schmidt M, Schicha H. Therapy for non-toxic multinodular goiter: radioiodine therapy as attractive alternative to surgery. [German] *Nuklearmedizin* 2006; 45: 21 – 34.
22. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, Luster M. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4). Stand 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012.
23. Dietlein M, Eschner W, Lassmann H, Verburg FA, Luster M. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). Stand 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-011.
24. Dobnig H, Amrein K. Monopolar radiofrequency ablation of thyroid nodules: a prospective Austrian single-center study. *Thyroid* 2018; 28: 472 – 480.
25. Dralle H, Sekulla C. Morbidität nach subtotaler und totaler Thyreoidektomie beim Morbus Basedow: Entscheidungsgrundlage für Operationsindikation und Resektionsausmaß. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundh* 2004; 98(Suppl V): 45 – 53.
26. Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A, Rudolph F, Groth P, Schümichen C. Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 131 – 139.
27. Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schümichen C. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur J Nucl Med* 2004; 31: 1428 – 1434.
28. Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Kunstner H, Schümichen C. Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten Radioiodtherapie bei Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 238 – 242.
29. Dunkelmann S, Kuenster H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C. Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and

- discontinued antithyroid medication in Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 228 – 236.
30. Eckstein AE, Plicht M, Lex H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464 – 3470.
  31. Giovanella L, Verburg FA, Ovcaricek PP, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, Zerdoud S, Hoffmann M, Luster M. "Quid autem vides festucam in oculo fratris tui et trabem in oculo tuo non vides" on the hyperthyroidism-induced mortality and antithyroid drug-induced side effects in the era of radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; doi:10.1007/s00259-020-04748-4.
  32. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 2869 – 2883.
  33. Hammami MM, Bakheet S. Radioiodine breast uptake in nonbreastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics. *J Nucl Med* 1996; 37(1): 26 – 31.
  34. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1 – 133.
  35. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; 23: 103 – 107.
  36. International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Ann ICRP*. 2004;34:1–79. Erratum in: *Ann ICRP* 2004; 34(3–4): 281. *Ann ICRP* 2006; 36: 77.
  37. Jensen BE, Bonnema SJ, Hegedues L. Glucocorticoids do not influence the effect of radioiodine therapy in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 15–21.
  38. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167 – 186.



39. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid* 2008; 21: 585 – 591.
40. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C. Development of hypothyroidism in long-term follow-up in patients with toxic goiter after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 297 – 303.
41. Kim J, Choi MS, Park J, Park H, Jang HW, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Cho YS, Choi JY, Kim TH, Chung JH, Kim SW. Changes in thyrotropin receptor antibody levels following total thyroidectomy or radioiodine therapy in patients with refractory Graves' disease. *Thyroid* 2021; 8: 1264 – 1271.
42. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, Schicha H. Graves' disease and radioiodine therapy: Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 13 – 17.
43. Kobe C, Weber I, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy: is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 153 – 166.
44. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of <sup>131</sup>I? *Nucl Med Commun* 2010; 31: 201 – 205.
45. Kreissl MC, Reinecke M, Luster M. Strahlenrisiken nach Radiojodtherapie. *Der Nuklearmediziner* 2020; 43: 213 – 217.
46. Kubota S, Ohye H, Yano G, Nishihara E, Kudo T, Ito M, et al. Two-day thioamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocrine J* 2006; 53: 603 – 607.
47. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1333 – 1337.

48. Lantz M, Planck T, Asman P, Hallengren B. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 113 – 117.
49. Léger J, Carel JC. Management of endocrine disease: arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R59 – R67.
50. Ma C, Kuang A, Xie J, Liu GJ. Radioiodine for pediatric Graves' disease. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006294. doi:10.1002/14651858.CD006294.pub2.
51. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Bodoridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1920 – 1931.
52. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015; 193(2): 731 – 737.
53. Moleti M, Violi MA, Montanini D, Trombetta C, Di Bella B, Sturniolo G, Presti S, Alibrandi A, Campenni A, Baldari S, Trimarchi F, Vermiglio F. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after treatment with recombinant human TSH (rh TSH) in patients with moderate-to-severe Graves' orbitopathy (GO): a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1783 – 1789.
54. Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4:4.
55. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM, Pagedar NA. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 479 – 482.
56. Nwatsock JF, Taieb D, Tessonier L, Mancini J, Dong-A-Zok F, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in Graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med* 2012; 11: 7 – 11.

57. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, Marone MM, Maciel RM, Biscolla RP. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012; 22(9): 926 – 930.
58. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321 – 5323.
59. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229 – 4233.
60. Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D, Zimmerlin M, Manka-Waluch A, Palmedo H, Krause TM. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate thyroid uptake. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 480 – 485.
61. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1118 – 1124.
62. Reinhardt M, Kim B, Wissmeyer M, Juengling F, Brockmann H, von Mallek D, et al. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients according to thyroid uptake of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate: applicability to unifocal thyroid autonomy? *Eur J Nucl Med*. 2006; 33: 608 – 612.
63. Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) vom 26. 05.2011 (GMBI 2011, Nr. 44-47, S. 867), zuletzt geändert durch RdSchr. d. BMUB v. 11.07.2014 (GMBI. 2014, Nr.49, S. 1020)
64. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797 – 800.
65. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003; 111:745 – 749.
66. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular

- goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(2): e14424.
67. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343 – 1420.
68. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2004; 14: 525 – 530.
69. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 479 – 490.
70. Schicha H, Reiners C, Moser E, Schober O. Subclinical thyroid disease [Editorial]. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 69 – 71.
71. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, Faust M, Stützer H, Eschner W, Theissen P, Schicha H. Incidence of post-radioiodine immunogenic hyperthyroidism / Graves' disease in relation to a temporary increase in TSH-receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006; 16: 281 – 288.
72. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Schjerning AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*, 2012 Nov 27; 345: e7895.
73. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2372 – 2382.
74. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2014; 24: 1515 – 1523.

75. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. J Nucl Med 2012; 53: 1633 – 1651.
76. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, Joung JY, Cho YY, Park SM, Kim TH, Jin SM, Bae JC, Lee SY, Chung JH, Kim SW. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. Thyroid 2014; 24: 872 – 877.
77. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. Thyroid 2013; 23: 620 – 625.
78. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 2218 – 2228.
79. Strahlenschutzverordnung – StrlSchV – vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034, 2036), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 20. November 2020 (BGBl. I S. 2502) geändert worden ist.
80. Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) vom 27.06.2017 (BGBl. I S. 1966), das zuletzt durch Artikel 5 Absatz 1 des Gesetzes vom 23. Oktober 2020 (BGBl. I S. 2232) geändert worden ist.
81. Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Ambulante, fraktionierte Radioiodtherapie. Empfehlung der Strahlenschutzkommission vom 22./23. Februar 1996. Bundesanzeiger Nr. 132 (18.7.1996).
82. Reaktorsicherheit. Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiodtherapie. Empfehlung Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und der Strahlenschutzkommission vom 5./6. Dezember 1996. Bundesanzeiger Nr. 68 (11.4.1997).
83. Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission vom 11./12. Februar 1998. Bundesanzeiger Nr. 114 (6.8.1998).

84. Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) - Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung, zuletzt geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27.06.2017 (BGBl. I S. 1966). [www.gesetze-im-internet.de/strlschg](http://www.gesetze-im-internet.de/strlschg).
85. Strahlenschutzverordnung. Textausgabe mit einer erläuternden Einführung von Hans-Michael Veith. 8. Aufl. Köln: Bundesanzeiger-Verlag 2010.
86. Tulchinsky M, Brill AB. Spotlight on the association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism is keeping the highest risk from antithyroid drugs in the blind spot. *Clin Nucl Med* 2019; 44: 789 – 791.
87. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Ratiglia R, Beck-Peccoz P, Salvi M. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3381 – 3386.
88. Vogt H, Wengenmair H, Kopp J et al. Radioiodine therapy for combined disseminated and nodular thyroid autonomy. [German] *Nuklearmedizin* 2006; 45: 101 – 104.
89. Walter MA, Crist-Crain M, Schindler C, Mueller-Brand J, Mueller B. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison. *Eur J Nucl Med* 2006; 33: 730 – 737.
90. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 998 – 1005.
91. Willegaignon J, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Radioiodine therapy for Graves disease: thyroid absorbed dose of 300 Gy - tuning the target for therapy planning. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 231 – 236.
92. Zang S, Ponto KA, Kahaly G. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320 – 332.
93. Zhang X, Shan G, Liu Q, Lin Y. Regarding the manuscript entitled "Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in

patients with hyperthyroidism” Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;  
doi:10.1007/s00259-019-04522-1.

**Versionsnummer: 6.0**

**Erstveröffentlichung: 03/1998**

**Überarbeitung von: 06/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 06/2027**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online