

# Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5)\*

## DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Markus Dietlein<sup>1</sup>; Frank Grünwald<sup>2</sup>; Matthias Schmidt<sup>1</sup>; Peter Schneider<sup>3</sup>; Frederik A. Verburg<sup>4</sup>; Markus Luster<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln; <sup>2</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt am Main; <sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg; <sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, RWTH Aachen; <sup>5</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Philipps-Universität Marburg

### Schlüsselwörter

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

### Zusammenfassung

Die Version 5 der Leitlinie zur Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen ist ein Update der Version 4, die im Jahr 2007 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 repräsentativen Expertengruppe im informellen Konsens verabschiedet und entspricht damit einer Verfahrensweisung der ersten Stufe (S1) nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

### Keywords

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

### Summary

The version 5 of the guideline for radioiodine therapy of benign thyroid disorders is an update of the version 4, 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 2007. 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 a representative expert group. This fulfils the level S1 (first step) within the German classification of Clinical Practice Guidelines.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Markus Dietlein  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln  
Tel. 02 21/478 5024, Fax 02 21/47 88 90 85  
E-Mail: markus.dietlein@uk-koeln.de

### Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5) German Guideline

Nuklearmedizin 2016; 55: 213–220  
<http://dx.doi.org/10.3413/Nukmed-0823-16-04>  
received: April 30, 2016  
accepted in revised form: May 2, 2016

\* Stand 10/2015 – AWMF-Registrierungsnummer: 031 – 003; Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Nikolaistr. 29, 37073 Göttingen; 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

## I. Definition

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

## II. Indikationen

Manifeste Hyperthyreose bei Autonomie und Morbus Basedow, latente Hyperthyreose bei Autonomie, Struma mit/ggf. ohne funktionelle Autonomie, Rezidivstruma mit und ohne funktionelle Autonomie (13, 19, 52, 57, 60, 70).

## Empfehlungen

### A. Pro thyreostatische Therapie

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

### B. Pro Operation

- Malignomverdacht,
- große Zysten,
- Kompressionssymptome (Tracheomalazie, hochgradige Trachealstenose, Stridor); Ein links-rechts Querdurchmesser der Trachea < 5–6 mm in der MRT oder einer nativ durchgeführten CT spricht für eine Operation.
- Intrathorakale Struma,
- Kindes- und Jugendalter bei Knoten oder nach erfolgloser konservativer Therapie einer Hyperthyreose Morbus Basedow (15),
- 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 6–12 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 Kinderwunsch, der zeitlich nicht aufgeschoben werden soll.
- Ablehnung der Radioiodtherapie.

### C. 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,
- 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 (54, 55).
- Kein Malignomverdacht,
- keine großen Zysten,
- Voroperationen an der Schilddrüse,
- 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 sind 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 zu Gunsten einer Operation (Malignomverdacht, große Zysten, intrathorakale Struma, Kompressionssymptome) oder zugunsten einer Radioiodtherapie (Autonomiebeseitigung, Alter des Patienten, Komorbidität, Rezidivstruma, Berufe wie z. B. Lehrer, Redner, Sänger).

## III. Kontraindikationen

Schwangere, Stillende. Ein Zeitintervall von vier Monaten bis zum Eintritt einer Schwangerschaft soll gewährleistet sein. Das Stillen sollte mindestens 4–6 Wochen vor einer Radioiodtherapie beendet werden, um die Strahlenexposition der Mammae zu verringern.

## IV. Ziel

Beseitigung der Hyperthyreose, Beseitigung der Autonomie, Volumenreduktion der Struma.

## V. Vorbereitung

1. Bei manifester Hyperthyreose: thyreostatische Therapie mit Thiamazol oder Carbimazol zur Rekompensation der Schilddrüsenfunktion, zur Optimierung der  $^{131}\text{I}$ -Kinetik während der Radioiodtherapie und zur Risikoreduktion für die Exazerbation einer endokrinen Orbitopathie. Vorübergehendes Absetzen von Thiamazol / Carbimazol 2–3 Tage vor Radioiodtherapie (23, 35, 69). Propylthiouracil ist – abgesehen vom ersten Trimenon einer Schwangerschaft – wegen des Risikos einer Leberentzündung ein Reservepräparat, das bei Nebenwirkungen auf Thiamazol oder Carbimazol verordnet wird. Bei der Frage, wie lang Propylthiouracil vor Radioiodtherapie abgesetzt werden sollte, ist die Datenlage kontrovers (5, 33, 51). 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 (33). Eine hierzu übereinstimmende Bewertung findet sich in der praktischen Handlungsempfehlung der Society of Nuclear Medicine (57); hiernach sollte Propylthiouracil drei Tage vor Radioiodtherapie abgesetzt werden. Nach Entlassung von der nuklearmedizinischen Therapiestation bzw. 3–5 Ta-

ge nach  $^{131}\text{I}$ -Gabe erneute thyreostatische Therapie überbrückend bis zum Wirkungseintritt der Radioiodtherapie. Wenn zur symptomatischen Behandlung hyperthyreoter Symptome sinnvoll, zusätzliche Gabe eines Betablockers. Propranolol (Einnahme dreimal täglich 10–40 mg) hat als nicht selektiver 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  $^{131}\text{I}$ -Applikation.

2. Bei Autonomie: endogene, ggf. exogene Suppression, anzustreben ist ein TSH  $\leq 0,3$  mU/l, soweit nicht die Strumaverkleinerung im Vordergrund steht. Die bei Schilddrüsengesunden zur TSH-Suppression notwendige Dosierung von 2  $\mu\text{g}$  Levothyroxin pro kg Körpergewicht ist bei einem bereits niedrig normalen TSH zu reduzieren und kardiale Begleiterkrankungen sind zu berücksichtigen (18).
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 (42) bzw. deutlich kürzer bei physiologischen Iodmengen in Multivitaminskombinationen oder in einer Schilddrüsenhormon-Medikation mit Iodidzusatz. 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 zwei 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.

5. Anamnese hinsichtlich Vorliegen einer Harninkontinenz und ob im Falle einer Stressinkontinenz geeignete strahlenhygienische Maßnahmen eigenständig durchgeführt werden können. Bei der späteren Entsorgung mit  $^{131}\text{I}$  kontaminierter Hygieneartikel sind die in der Richtlinie Strahlenschutz vorgegebenen Freigrenzen zu beachten.
6. Radioiodtest zur prätherapeutischen individuellen Messung der Retention (Uptake, effektive Halbwertszeit) zur individuelle Aktivitätsbestimmung gemäß der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Schätzwert der effektiven Halbwertszeit nur bei nicht eruierbarer effektiver Halbwertszeit (siehe Verfahrensweisung zum Radioiodtest) (17, 34).
7. Bestimmung des Zielvolumens (gesamte Schilddrüse, heiße(r) Knoten) mittels Sonographie, ggf. Magnetresonanztomographie (MRT) oder native Computertomographie (CT) bei mediastinalem 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  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Suppressionsuptake, ► Verfahrensweisung zum Radioiodtest) (17, 20, 45, 46).

## VI. Aufklärung vor Radioiodtherapie

1. Alternative Therapieformen unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko,
2. Nebenwirkungen (► X.),
3. Durchführung der Radioiodtherapie unter stationären Strahlenschutzbedingungen,
4. ggf. Notwendigkeit einer zweiten Radioiodtherapie (Wahrscheinlichkeit abhängig vom Dosiskonzept, Schilddrüsenvolumen und erzielter Organodosis)

5. Strahlenhygienische Maßnahmen nach der Entlassung (7, 28, 61),
6. Ausschluss einer Schwangerschaft bzw. Notwendigkeit der Kontrazeption über vier Monate für Patientinnen und Patienten. Der Zeitraum von vier Monaten wird für Patientinnen empfohlen, damit eine stabile und euthyreote Einstellung der Schilddrüsenfunktion nach Wirkungseintritt der Radioiodtherapie gewährleistet ist. Bei Patienten ist der Lebenszyklus der Spermatozoen von vier Monaten Basis dieser Empfehlung.
7. Das Stillen ist etwa acht Wochen vor einer  $^{131}\text{I}$ -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.

## VII. Dosiskonzept

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

### A) Bei Autonomie mit und ohne Hyperthyreose funktionsoptimiertes Konzept

1. Unifokale Autonomie: etwa 300–400 Gy Herddosis,
2. multifokale und disseminierte Autonomie: etwa 120 Gy (Entscheidungskorridor 100–150 Gy).

### B) Bei der Immunhyperthyreose Morbus Basedow

1. Ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose (lebenslange Substitution mit Levothyroxin erforderlich): etwa 200–300 Gy (32, 71).

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 (9, 39, 48, 49, 57, 60).

### C) Verkleinerung der Struma und der Rezidivstruma

Etwa 100–150 Gy.

### D) Abzulehnen

1. Standardaktivitäten,
2. regelhafte Durchführung einer fraktionierten Radioiodtherapie.

## VIII. Durchführung

1. Stationär als Einzeithherapie aus Gründen der Qualitätssicherung und des Strahlenschutzes; eine ambulante (z. B. so genannter Radioiodtherapietourismus) oder fraktionierte Therapie ist daher abzulehnen (61, 62, 63, 65).
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 <sup>131</sup>I-Aktivität/ <sup>131</sup>I-Therapiekapsel), falls eine relevante Unterschreitung der Dosis im Zielvolumen erkennbar ist,

7. Absetzen der thyreostatischen Therapie 2–3 Tage vor der Radioiodtherapie, falls klinisch möglich; gleiches Vorgehen vor dem Radioiodtest,
8. Glukokortikoide bei endokriner Orbitopathie und Morbus Basedow (3, 4):
  - 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 drei Monate; Beginn mit Gabe des Radioiods. Das Konzept einer begleitenden Glukokortikoidtherapie kann gemäß den Empfehlungen der European Group on Graves' Orbitopathy (EU-GOGO) 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 (4, 24, 44).
  - c) Fakultativ ist die Prophylaxe mit Glukokortikoiden ohne vorbestehende Orbitopathie z. B. halbe Dosis im Vergleich zu b), z. B. jeden zweiten Tag (14) 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 sechs Wochen als ebenso effektiv wie eine höhere Dosierung von 0,3–0,5 mg Prednison pro kg KG (36). 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 (67). In einer Metaanalyse aus acht Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer generellen prophylaktischen Glukokortikoidgabe bei Patienten ohne endokrine Orbitopathie ohne weitere Risikofaktoren (56). 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 (2, 30). 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 (37).
- 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 (72) 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 Gluko-



kortikoidtherapie wie unter d) ist eine über mehrere Wochen prothrahierte Dosisreduktion, zuletzt unterhalb der Cushing-Schwelle (<5 mg Prednison/d), angezeigt.

- f) Da die Hypothyreose nach Radioiodtherapie (59) bzw. die Schilddrüsen-dysfunktion nach Radioiodtherapie (12) 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 (43). Bei vollständiger Wirkung der Radioiodtherapie wird die Medikation als Levothyroxin-Substitution fortgeführt.
9. Behandlung einer selten auftretenden Strahlenthyreoiditis (Reihenfolge: Eiskrawatte, Antiphlogistikum, Glukokortikoide),
  10. 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.
  11. Entlassung bei einer Dosisleistung von <math><3,5 \text{ mSv/h}</math> in 2 m Abstand (entsprechend 250 MBq  $^{131}\text{I}$ -Restaktivität); anzeigepflichtige Ausnahmeregelungen sind möglich (61, 63, 65). 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.

## IX. Ergebnisse

Die Erfolgsrate der Radioiodtherapie hängt ab vom Schilddrüsenvolumen, von der euthyreoten Einstellung der Schilddrüsenfunktion (fT4, fT3) vor Beginn der Radio-

iodtherapie 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 (29).

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 um 50%) (20, 31, 45, 68). Durch eine Metaanalyse mit 7 Studien ist belegt, dass die Dosiskalkulation mittels Radioiodtest (vorgeschrieben gemäß StrlSchV) der Verwendung fixer  $^{131}\text{I}$ -Aktivitäten im Ergebnis (Autonomiebeseitigung durch eine einzeitige Radioiodtherapie) überlegen ist (50).
3. Beseitigung der Hyperthyreose beim Morbus Basedow durch ablatives Konzept in über 95% (Notwendigkeit einer frühzeitigen Schilddrüsenhormon-Medikation > 95%) (32); bei funktionsoptimiertem Konzept Beseitigung der Hyperthyreose in etwa 60–80% (Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormon-Medikation etwa 50%, im Langzeitverlauf bis 90%) (22, 46). 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% (1, 16, 70), 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 Vo-

lumenreduktion bei der Knotenstruma hängt ab vom Ausgangsvolumen, vom Ausmaß der zystischen Degeneration und von der topographischen Verteilung des Radioiods innerhalb der Knotenstruma. Eine Injektion von 0,03 mg bzw. 0,1 mg „modified-release“ rekombinantem humanem TSH (MRrhTSH) vor der Radioiodtherapie bietet die Option, die Iodspeicherung innerhalb einer Knotenstruma zu homogenisieren und das Ausmaß der Strumaverkleinerung zu erhöhen, wobei die Rate an substituionspflichtigen Hypothyreosen steigt (6, 25, 26, 38, 40, 41, 58). Bislang ist MRrhTSH für die Radioiodtherapie der benignen Schilddrüsenerkrankung nicht zugelassen.

## X. Nebenwirkungen

1. Notwendigkeit einer Schilddrüsenhormon-Medikation zum Ausgleich einer Hypothyreose sowohl beim funktionsoptimierten Konzept als auch beim ablativen Konzept. Im Langzeitverlauf ein bis zwei Dekaden nach Radioiodtherapie wegen Schilddrüsenautonomie und Knotenstruma lag die Wahrscheinlichkeit einer Levothyroxin-Medikation in mehreren Studien bei bis zu 60–70% (8, 27, 31).
2. Strahlenthyreoiditis (selten),
3. chronische Entzündung der Speicheldrüsen (sehr selten bei Aktivitäten zur Radioiodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen),
4. Immunthyreopathie nach Radioiodtherapie einer funktioneller Autonomie bei etwa 1% der Behandlungen (21, 53), 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) (3, 4, 14). Der stärkste Risikofaktor ist ein Nikotinkonsum. Die Patienten sind anzuhaltend, 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.

## XI. 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 frühzeitig kombiniert mit Levothyroxin,
  - 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 (61, 64) zur Dokumentation der Wirkung der Radioiodtherapie (Klinik, Schilddrüsen-Labor, Sonographie, ggf. Szintigraphie). 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: sechs 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 (61, 65).

## XII. 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  $^{131}\text{I}$ -Uptake, effektive  $^{131}\text{I}$ -HWZ, Kurvenintegral) gibt es in der Verfahrensanweisung der EANM (60) und international Berechnungsschemata, welche die  $^{131}\text{I}$ -Therapieaktivität pro Gramm Schilddrüsengewebe ermitteln. Eine solche Volumen-basierte Aktivitätsberechnung entspricht in Deutschland nicht den Vorgaben der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Studien aus China zur Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose weisen allerdings darauf hin, dass mit niedrigen, auf das Schilddrüsenvolumen und die Krankheitsaktivität bezogenen  $^{131}\text{I}$ -Aktivitäten relativ hohe Euthyreoseraten nach einer einzeitigen Radioiodtherapie erzielbar sind (10, 11). Die Prüfung solcher Konzepte geschah in China vor dem Hintergrund, dass dort die medikamentöse Versorgung mit Levothyroxin ein Problem sein kann. Diese prospektiv randomisierten Studien aus China sollten Anlass geben, ähnliche Fragestellungen im multizentrischen Ansatz auch in Deutschland zu untersuchen.

## XIII. Offene Fragen

1. Dosierung und Dauer der Glukokortikoid-Therapie bei der Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose bei vorbestehender aktiver Orbitopathie. Indikation zur Glukokortikoid-Therapie bei inaktiver milder Orbitopathie ohne weitere Risikofaktoren und bei fehlender Orbitopathie.
2. Stellenwert von „modified-release“ rekombinantem humanem TSH (MRrhTSH) zur Strumaverkleinerung, wobei rhTSH für die Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen bislang nicht zugelassen ist.
3. Radiofrequenzablation von Schilddrüsenknoten mit relevanter Schilddrüsen-

autonomie als Alternative zur Radioiodtherapie (66)

## XIV. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Bachmann J, Kober C, Bor S et al. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 466–471.
2. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–641.
3. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273–285.
5. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Vejse A et al. 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.

6. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H et al. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3424–3434.
7. Cappelen T, Unhjem JF, Amundsen AL et al. Radiation exposure to family members of patients with thyrotoxicosis treated with iodine-131. *Eur J Nucl Med* 2006; 33: 81–86.
8. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 331–335.
9. Chao M, Jiawei X, Guoming W et al. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1165–1169.
10. 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.
11. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS et al. 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.
12. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS et al. 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.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
14. Dederichs B, Dietlein M, Jenniches-Kloth B et al. 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.
15. 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
16. Dietlein M, Dederichs B, Kobe C et al. Therapy for non-toxic multinodular goiter: radioiodine therapy as attractive alternative to surgery. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 21–34.
17. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4). Stand 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012.
18. Dietlein M, Eschner W, Lassmann H et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). Stand 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-011.
19. 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.
20. Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A et al. Ergebnisse der TcTUs-optimierten Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 131–139.
21. Dunkelmann S, Wolf R, Koch A et al. 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.
22. Dunkelmann S, Neumann V, Staub U et al. Ergebnisse einer risikoadaptierten und funktionsorientierten Radioiodtherapie bei Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 238–242.
23. Dunkelmann S, Kuenster H, Nabavi E et al. 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.
24. Eckstein AE, Plicht M, Lex H et al. 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.
25. Fast S, Nielsen VE, Grupe P et al. Optimizing <sup>131</sup>I uptake after rhTSH stimulation in patients with nontoxic multinodular goiter: evidence from a prospective, randomized, double-blind study. *J Nucl Med* 2009; 50: 732–737.
26. Fast S, Hegedüs L, Pacini F et al. Long-term efficacy of modified release recombinant human thyrotropin augmented radioiodine therapy for benign multinodular goiter: results from a multicenter, international, randomized, placebo-controlled, dose-selection study. *Thyroid* 2014; 24: 727–735.
27. 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.
28. 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: 281. *Ann ICRP* 2006; 36: 77.
29. 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.
30. 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.
31. Kahraman D, Keller C, Schneider C et al. Development of hypothyroidism in long-term follow-up in patients with toxic goiter after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 297–303.
32. Kobe C, Eschner W, Sudbrock F et al. Graves' disease and radioiodine therapy: Is success of ablation dependent on the achieved dose above 200 Gy? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 13–17.
33. Kobe C, Weber I, Eschner W et al. Graves' disease and radioiodine therapy: is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 153–166.
34. Kobe C, Eschner W, Wild M et al. 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.
35. Kubota S, Ohye H, Yano G 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.
36. Lai A, Sassi L, Compri E et al. 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.
37. 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.
38. Lee YY, Tam KW, Lin YM et al. Recombinant human thyrotropin before iodine-131 therapy in patients with nodular goiter: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 702–710.
39. 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.
40. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H et al. Stimulation with 0.3 mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign non-toxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476–1482.
41. Nieuwlaet WA, Huysmans DA, van den Bosch HC et al. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3121–3129.
42. Nimmons GL, Funk GE, 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.
43. Nwatsock JF, Taieb D, Tessonier L et al. Radioiodine thyroid ablation in Graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med* 2012; 11: 7–11.
44. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C et al. 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.
45. Reinhardt MJ, Joe A, von Mallek D et al. 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.
46. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY 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.
47. Reinhardt M, Kim B, Wissmeyer M 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.



48. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797–800.
49. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003; 111: 745–749.
50. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z et al. 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: e14424.
51. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14: 525–530.
52. Schicha H, Reiners C, Moser E, Schober O. Subclinical thyroid disease. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 69–71.
53. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M et al. 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.
54. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *Br Med J* 2012; 345: e7895.
55. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. 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.
56. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I et al. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2014; 24: 1515–1523.
57. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med* 2012; 53: 1633–1651.
58. Silva MN, Rubió IG, Romão R et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goiters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 300–308.
59. Stan MN, Durski JM, Brito JP et al. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid* 2013; 23: 620–625.
60. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218–2228.
61. Strahlenschutz in der Medizin – Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV). Gemeinsames Ministerialblatt 2011, S. 867.
62. 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).
63. Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Strahlenschutzgrundsätze für die Radioiodtherapie. Empfehlung der Strahlenschutzkommission vom 5./6. Dezember 1996. *Bundesanzeiger* Nr. 68 (11.4.1997).
64. 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).
65. Strahlenschutzverordnung. Textausgabe mit einer erläuternden Einführung von Hans-Michael Veith. 8. Aufl. Köln: Bundesanzeiger-Verlag 2010.
66. Sung JY, Baek JH, Jung SL et al. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid* 2015; 25: 112–117.
67. Vannucchi G, Campi I, Covelli D et al. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3381–3386.
68. Vogt H, Wengenmair H, Kopp J et al. Radioiodine therapy for combined disseminated and nodular thyroid autonomy. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 101–104.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Zang S, Ponto KA, Kahaly G. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 320–332.