

Die aktualisierte DGN-Handlungsempfehlung zur Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen: differenzierte Einordnung neuer Aspekte

Commentary on the latest DGN procedure guidelines for radioiodine therapy for benign thyroid diseases

Autorinnen/Autoren

Markus Dietlein, Alexander Drzezga, Matthias Schmidt

Institute

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln, Köln (Cologne), Germany

Key words

radioiodine therapy, Graves disease, TSH receptor antibody, neonatal hyperthyroidism

eingereicht 24.09.2023

akzeptiert 25.09.2023

Artikel online veröffentlicht 23.10.2023

Bibliografie

Nuklearmedizin 2024; 63: 4–7

DOI 10.1055/a-2185-8082

ISSN 0029-5566

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Markus Dietlein

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln (Cologne), Germany
markus.dietlein@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die aktuelle DGN-Handlungsempfehlung behandelt das Thema der Entwicklung der TRAK-Spiegel nach der Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose erstmals im Vergleich zu den vorangehenden Versionen. Diese neuen Hinweise sollten differenziert eingeordnet und anschließend dem Patienten z. B. in den Aufklärungsunterlagen geeignet zugänglich gemacht werden. Bei der Verwendung fertiger kommerzieller Aufklärungsbögen, herausgegeben von einigen medizinisch orientierten Verlagsgesellschaften, ist auf deren Aktualität zu achten, ggf. sind die noch nicht berücksichtigten Aspekte im Einzelfall handschriftlich nachzutragen. Die Verwendung eigener klinikinterner Aufklärungsblätter zur Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen bietet den Vorteil, dass neue Aspekte durch den behandelnden Nuklearmediziner selbst eingefügt werden können.

Nach erstmaliger Publikation unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin im Jahr 1998 ist die AWMF-Leitlinie zur Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen inzwischen zum sechsten Mal erschienen [1]. Die grundsätzlichen Indikationen zur Radiojodtherapie bei der Schilddrüsenautonomie, bei der Hyperthyreose M. Basedow und bei großvolumiger Struma sind über mehr als 2 Dekaden bestätigt worden. Auch das Konzept der funktionsoptimierten Radiojodtherapie bei der Schilddrüsenautonomie und der ablativen Radiojodtherapie bei der Immunhyperthyreose M. Basedow blieb über den langen Zeitraum unverändert. Die Sicht auf die immunologischen Effekte der Radiojodtherapie im Hinblick auf mögliche Schwangerschaftskomplikationen (z. B. fetale oder neonatale Hyperthyreose) und teratogene Nebenwirkungen der thyreostatischen Medikation bei Patientinnen mit M. Basedow sind in der Aktualisierung der S1-Leitlinie thematisiert worden [2, 3, 4]. Zur Zieldosis der Radio-

jodtherapie bei Struma und Schilddrüsenautonomie werden modifizierende Hinweise gegeben.

Morbus Basedow – Indikationen zur Radiojodtherapie

Die häufigste Indikation zur Radiojodtherapie beim M. Basedow ist die Rezidivhyperthyreose nach einer thyreostatischen Medikation über eine Dauer von 12–24 Monate. Die individuelle Anpassung dieses zeitlichen Korridors richtet sich nach dem Spiegel für den TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK möglichst < 2 U/l vor einem Auslassversuch), nach der Dosierung des Thyreostatikums (möglichst $\leq 2,5$ mg Carbimazol oder Thiamazol vor einem Auslassversuch) und nach der Einstellung der Schilddrüsenfunktion (TSH möglichst $\geq 0,3$ mU/l vor einem Auslassversuch) [5].

Eine vor Jahren konsentrierte Indikation ist die vorgezogene Radiojodtherapie bei der Immunhyperthyreose M. Basedow, wenn nach einem halben Jahr der thyreostatischen Therapie der TRAK-Wert über 10 U/l liegt. In dieser Konstellation liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit der konservativen Therapie unter 5 % [6].

Die neue Fassung der AWMF-S1-Leitlinie beschreibt weitere Indikationen zur Radiojodtherapie beim M. Basedow:

- Latente Hyperthyreose (TSH < 0,1 mU/l) bei Patienten > 65 Jahre bzw. bei Patienten mit Vorhofflimmern/kardiovaskulärer Komorbidität; zudem eine relative Indikation zur Radiojodtherapie im TSH-Bereich von 0,1–0,4 mU/l [5].
- Schilddrüsenrest-Ablation („Moleti-Konzept“), wenn postoperativ Restschilddrüsengewebe verblieben ist und zugleich eine fortgeschrittene floride endokrine Orbitopathie vorliegt. Da eine endogene TSH-Stimulation durch ein temporäres Absetzen der Schilddrüsenmedikation nicht in Betracht kommt, erfolgt eine exogene TSH-Stimulation durch rhTSH als „Off-Label-Use“ in der sonst üblichen Dosierung, gefolgt von der Gabe einer Radiojod-Standardaktivität von 1,1 GBq ¹³¹I [7].

Die in anderen Ländern empfohlene Option, die Radiojodtherapie auch bei Jugendlichen durchführen zu können, wurde in der neuen Version der AWMF-S1-Leitlinie aufgegriffen [5, 8, 9]. Die Dauer eines thyreostatischen Therapieversuchs mit Carbimazol oder Thiamazol sollte bei Jugendlichen länger als bei Erwachsenen sein und kann bei Jugendlichen auf mindestens 3 Jahre (bis zu 6 Jahre) ausgedehnt werden [8]. Wegen des erhöhten Risikos für eine Leberschädigung ist Propylthiouracil bei Jugendlichen kontraindiziert.

Morbus Basedow – immunologische Aspekte

Die Frage nach der Familienplanung und nach einem konkreten Kinderwunsch hat in der neuen Fassung der DGN-Handlungsempfehlung für die Beratung von Patientinnen mit M. Basedow im Hinblick auf immunologische Effekte der Radiojodtherapie an Bedeutung gewonnen. Für die Dauer von bis zu 2 Jahren können nach der Radiojodtherapie wegen einer Immunhyperthyreose die Spiegel für den TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) über dem prätherapeutischen Ausgangsniveau liegen [2]. Die TSH-Rezeptor-Antikörper sind plazentagängig und könnten bei einer Erhöhung über 5 U/l bzw. bei einer Erhöhung über den oberen Grenzwert um den Faktor ≥ 3 – im Falle stimulierender TRAK – zu einer fetalen/neonatalen Hyperthyreose führen [10, 11, 12].

In der häufig zitierten französischen monozentrischen Studie von Abeillon-du Payrat et al. wurden 47 Neugeborene beschrieben, deren Mütter während der Gravidität erhöhte TRAK-Spiegel (Assay der zweiten Generation) aufwiesen [10]. Bei 7 Schwangeren war eine Radiojodtherapie vorausgegangen. Neun der 47 Neugeborenen hatten bei der Geburt laborchemisch eine Hyperthyreose, darunter 5 Neugeborene mit einer behandlungsbedürftigen Hyperthyreose (thyreostatische Medikation für 14–80 Tage, Median 60 Tage). Unterhalb eines maternalen TRAK-Spiegels von 5,6 U/l (im 2. Trimenon gemessen) wurde keine neonatale Hyperthyreose beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit einer neonatalen Hyperthyreose nahm bei hohen TRAK-Werten zu. Der laborchemi-

sche Nachweis einer neonatalen Hyperthyreose war mit relativ hohen maternalen TRAK-Spiegeln von im Median 26,9 U/l assoziiert (Mittelwert 62,4 U/l). Unter den 35 euthyreoten Neugeborenen lagen die maternalen TRAK-Spiegel zwischen 1 und >40 U/l, Median 5,2 U/l, Mittelwert 8,2 U/l. Drei Neugeborene waren hypothyreot als Hinweis auf blockierende Antikörper. Die Autorengruppe aus Frankreich schlussfolgerte ein engmaschiges fetales Monitoring, falls die maternalen TRAK-Spiegel oberhalb von 5 U/l liegen (Messzeitpunkt in der Studie: 2. Trimenon).

Eine monozentrische Studie aus Japan der Autoren Yoshihara et al. [12] analysierte die Wahrscheinlichkeit einer neonatalen Hyperthyreose, wenn nach einer Radiojodtherapie wegen M. Basedow innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren eine Schwangerschaft eingetreten war. Trotz der Radiojodtherapie bedurften 54 der 145 Schwangeren (37 %) entweder einer thyreostatischen Medikation wegen persistierender Hyperthyreose oder einer hochdosierten Jodid-Gabe als ein weiteres Behandlungskonzept der Immunhyperthyreose in Japan. Insgesamt zeigten 8 der 145 Neugeborenen laborchemisch eine neonatale Hyperthyreose, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit von 5,5 %. Vier der 8 hyperthyreoten Neugeborenen bedurften einer thyreostatischen Medikation. Sieben der 8 neonatalen Hyperthyreosen waren bei der Mutter mit einem ausbleibenden Ablationserfolg nach Radiojodtherapie assoziiert. Zwischen dem Zeitpunkt der Konzeption nach einer Radiojodtherapie und der Wahrscheinlichkeit einer neonatalen Hyperthyreose fand sich folgende Assoziation: Wahrscheinlichkeit 8,8 % bei einer Konzeption 6–12 Monate nach der Radiojodtherapie, Wahrscheinlichkeit 5,5 % bei einer Konzeption 12–18 Monate nach Radiojodtherapie bzw. Wahrscheinlichkeit 3,6 % bei einer Konzeption 18–24 Monate nach Radiojodtherapie. Die multivariate Analyse zeigte den TRAK-Wert im 3. Trimester als den einzigen Risikofaktor für eine neonatale Hyperthyreose. In der ROC-Analyse wurde ein TRAK-Grenzwert von 9,7 IU/l für das 3. Trimester errechnet. Unterhalb eines TRAK-Werts von 9,7 IU/l (3. Trimester) wurde keine neonatale Hyperthyreose beobachtet. Wichtig ist die Beobachtung, dass der TRAK-Spiegel in der Regel im Verlauf der Gravidität abnimmt. So lagen im 1. Trimenon die maternalen TRAK-Werte unter den 8 Schwangeren, deren Neugeborene später eine neonatale Hyperthyreose aufwiesen, zwischen 30,6 IU/l und 40 IU/l, wobei 7-mal der TRAK-Wert mit 40 IU/l dokumentiert worden war. In der Studie wurden ferner die TRAK-Werte vor Durchführung der Radiojodtherapie berichtet: Diese prätherapeutischen TRAK-Spiegel lagen bei den 137 Patientinnen, die später ein euthyreotes Neugeborenes gebären, im Median bei 9,95 IU/l (Spannbreite 0,3–40 IU/l) und bei den 8 Patientinnen, deren Neugeborenes später eine neonatale Hyperthyreose aufwies, im Median bei 40 IU/l (Spannbreite 10,2–40 IU/l). Die retrospektiv erhobenen Daten legen nahe, dass ein hoher TRAK-Spiegel bei Erstdiagnose, ein ausbleibender Ablationserfolg nach Radiojodtherapie und ein kurzes Zeitintervall zwischen Radiojodtherapie und Konzeption die Wahrscheinlichkeit einer neonatalen Hyperthyreose erhöhen.

Ferner existiert eine Literaturübersicht der Autoren van Dijk et al. [11] mit 6 Kohortenstudien zur Höhe der individuellen TRAK-Spiegel von denjenigen Schwangeren, bei denen eine fetale oder neonatale Hyperthyreose diagnostiziert wurde. Messanalytisch wurden die TRAK-Spiegel mit Assays der 1.–3. Generation gemes-

sen, sodass die Autoren die maternalen TRAK-Werte in Bezug zu den oberen Grenzwerten des jeweils verwendeten Assays setzten. Da ein konsekutiver Patienteneinschluss nur in einer der 6 Kohortenstudien gegeben war, schränkt ein Selektionsbias den Evidenzgrad möglicher Handlungsempfehlungen ein. Im Ergebnis wurden 31 Fälle einer fetalen/neonatalen Hyperthyreose beschrieben, wobei die maternalen TRAK-Spiegel in den 6 zitierten Kohortenstudien mindestens um die Relation 3,7 bzw. 4 bzw. 9,2 bzw. 19,7 bzw. 26,7 bzw. 32 erhöht waren. Uneinheitliche Messzeitpunkte während verschiedener Trimester schränken den Rückschluss auf überwachungspflichtige präkonzeptionelle TRAK-Werte ebenfalls ein.

Die AWMF-S1-Leitlinie empfiehlt die Aufklärung über eine Erhöhung der plazentagängigen TSH-Rezeptor-Antikörper innerhalb von 2 Jahren nach der Radiojodtherapie. Bei erhöhten Spiegeln für TRAK von >6 IU/l bzw. um $>$ Faktor 3 des oberen Referenzwerts während der Gravidität ist ein fetales Monitoring (fetale Sonografie, fetales Pulsmonitoring) angeraten. Bei Neugeborenen nach einer Gravidität mit hohen maternalen TRAK-Spiegeln wird in der pädiatrischen und endokrinologischen Literatur die TRAK-Messung aus dem Nabelschnurblut zwecks Risikostratifizierung empfohlen [13, 14].

Drängt die Zeit zur Realisierung des Kinderwunschs, gibt die DGN-Handlungsempfehlung keine zwingende Therapievorgabe, da auch die Therapiealternativen der Thyreoidektomie oder der thyreostatischen Medikation mit Propylthiouracil mit ihren spezifischen Behandlungsrisiken einhergehen. Sofern möglich, sollte aber die Radiojodtherapie so frühzeitig durchgeführt werden, dass die Familienplanung für 2 Jahre zurückgestellt werden kann.

Kann Propylthiouracil eine Alternative zur Radiojodtherapie sein?

Ein Warnhinweis zum teratogenen Potenzial wurde für Thiamazol und Carbimazol formuliert. Wie ist die Datenlage für Propylthiouracil? Nach der dänischen Kohortenstudie wurde unter Propylthiouracil ($n = 889$ Schwangere) ein Risiko für fetale Fehlbildungen von 8,3% beobachtet bei einem Risiko für nichtexponierte Schwangere ($n = 1159181$ Schwangere) von spontan 6,7%. Als Hazard Ratio für Propylthiouracil wurde der Wert 1,17 und ein 95%-Konfidenzintervall von 0,91–1,49 errechnet, sodass unter Propylthiouracil die Grenze zur statistischen Signifikanz nicht überschritten wurde [3]. Für Thiamazol ($n = 1574$ Schwangere) wurde das Risiko für eine fetale Fehlbildung mit 9,6% errechnet, die Hazard Ratio lag bei 1,41 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,19–1,67. Damit bestand ein statistisch signifikantes Risiko für Thiamazol im Vergleich zu dem spontanen Risiko für eine fetale Fehlbildung bei Schilddrüsengesunden ohne die Einnahme einer Medikation. In der schwedischen Kohortenstudie lag das Risiko für einen Geburtsdefekt spontan bei 8,04%, für Schwangere unter Propylthiouracil bei 6,42% [4]. Bezogen auf die Art des Geburtsdefekts fanden sich in der schwedischen Kohortenstudie bei Schwangeren unter Propylthiouracil aber statistisch gehäuft Malformationen am Ohr (ICD-10: Q17) und an den ableitenden Harnwegen (ICD-10: Q62). Unter dem Aspekt der fetalen Hypothyreose sollte im dritten Trimester die Dosierung von 150 mg

Propylthiouracil nicht überschritten werden [15]. Falls eine Umstellung nach dem ersten Trimester auf Thiamazol vorgenommen worden ist, sollte im dritten Trimester die Dosierung von 10 mg Thiamazol nicht überschritten werden. Diese Dosisangaben beziehen sich nur auf den Teilaspekt der fetalen Hypothyreose und wurden statistisch anhand von ROC-Kurven ermittelt, gelten aber nicht für das Risiko einer Embryopathie.

Schilddrüsenautonomie und Strumaverkleinerung

Bei der multifokalen Autonomie wird zur Beseitigung der Autonomie üblicherweise ein funktionsoptimiertes Dosiskonzept angestrebt. Als Zieldosis wird in der AWMF-S1-Leitlinie ein Mittelwert von etwa 120 Gy genannt, Entscheidungskorridor für eine Standardtherapie 100–150 Gy. Oberhalb dieses Korridors sind nach der Radiojodtherapie hohe Raten an substitutionsbedürftigen Hypothyreosen von bis zu 70% beobachtet worden, insbesondere wenn die tatsächlich erzielte Schilddrüsendosis bei ≥ 180 Gy lag [16, 17]. Andererseits können im Einzelfall besondere Umstände zur Festlegung der Zieldosis vorliegen, beispielsweise

- relevante Nebenwirkungen auf die thyreostatische Medikation,
- Schilddrüsenautonomie in Kombination mit erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern/Autoimmunthyreoiditis sowie
- die große Rezidivstruma nach Operation.

Unter diesen besonderen Umständen kann dem Patienten eine Zieldosis bis 200 Gy am Schilddrüsengewebe angeboten werden [18]. Dieses individualisierte Dosiskonzept soll für den Patienten transparent sein: Der Patient ist über ein individuelles Behandlungskonzept und über die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer posttherapeutischen Schilddrüsenhormonmedikation aufzuklären. Um eine solche Zieldosis zur Verkleinerung einer Rezidivstruma erzielen zu können, empfiehlt sich temporär ein vollständiges Absetzen von Levothyroxin und Jodid, selbst wenn sich hierdurch temporär erhöhte TSH-Spiegel einstellen können.

Am unteren Rand des Korridors der Zieldosis kann es sinnvoll sein, Patienten mit einer mittelgradig relevanten Autonomie und einem TSH-Spiegel um 0,3 mU/l ein 100 Gy-Konzept anzubieten, wobei der gewünschte Therapieeffekt danach protrahiert innerhalb von 6 Monaten nach der Radiojodtherapie eintreten kann.

Zeitliche Aspekte bei der Durchführung der Radiojodtherapie

Da die Radiojodtherapie üblicherweise eine elektive Behandlung darstellt, sollten bei der Terminierung der Radiojodtherapie optimale Bedingungen zur Minimierung der Strahlenexposition vorliegen. Damit die Strahlenexposition der Mammæ so gering wie möglich bleibt, wurde die empfohlene Zeitspanne zwischen dem Ende des Abstillens und dem Beginn der Radiojodtherapie auf 3 Monate verlängert – in Analogie zu der DGN-Handlungsempfehlung zur Radiojoddiagnostik beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [19]. Als Zeitspanne zwischen der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel und dem Beginn der Radiojodtherapie wurde ein

(Mindest-)Zeitraum von 2 Monaten empfohlen. Bei Applikation spezieller Medikamente (Amiodaron) kann ein sehr viel längerer Zeitraum bis zu einer aussichtsreich durchführbaren Radiojodtherapie erforderlich werden.

Schlussfolgerung

Die aktuelle DGN-Handlungsempfehlung behandelt das Thema der Entwicklung der TRAK-Spiegel nach der Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose erstmals im Vergleich zu den vorangehenden Versionen. Diese neuen Hinweise sollten differenziert eingeordnet und anschließend dem Patienten z. B. in den Aufklärungsunterlagen geeignet zugänglich gemacht werden. Bei der Verwendung fertiger kommerzieller Aufklärungsbögen, herausgegeben von einigen medizinisch orientierten Verlagsgesellschaften, ist auf deren Aktualität zu achten, ggf. sind die noch nicht berücksichtigten Aspekte im Einzelfall handschriftlich nachzutragen. Die Verwendung eigener klinikinterner Aufklärungsblätter zur Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen bietet den Vorteil, dass neue Aspekte durch den behandelnden Nuklearmediziner selbst eingefügt werden können.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Stand 6/2022) – AWMF-Registernummer: 031–003
- [2] Kim J, Choi MS, Park J et al. Changes in thyrotropin receptor antibody levels following total thyroidectomy or radioiodine therapy in patients with refractory Graves' disease. *Thyroid* 2021; 8: 1264–1271. doi:10.1089/thy.2020.0756
- [3] Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J et al. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 6040–6048. doi:10.1210/jc.2019-01343
- [4] Andersen SL, Lonn S, Vestergaard P et al. Births defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 369–378
- [5] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L et al. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–186. doi:10.1159/000490384
- [6] Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. *Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology. Med Klin (Munich)* 2009; 104: 343–348. doi:10.1007/s00063-009-1072-0
- [7] Moleti M, Violi MA, Montanini D et al. 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
- [8] 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. doi:10.1530/EJE-16-0938
- [9] Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–1420. doi:10.1089/thy.2016.0229
- [10] Abeillon-du Payrat J, Chikh K et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 451–460
- [11] Van Dijk MM, Smits IS, Fliers E et al. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid* 2018; 28: 257–264. doi:10.1089/thy.2017.0413
- [12] Yoshihara A, Iwaku K, Yoshimura Noh Y et al. Incidence of neonatal hyperthyroidism among newborns of Graves' disease patients treated with radioiodine therapy. *Thyroid* 2019; 29: 128–134
- [13] Van der Kaay DCM, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics* 2016; 137: e20151878. doi:10.1542/peds.2015-1878
- [14] Besancon A, Beltrand J, Le Gac I et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 855–862
- [15] Yoshihara A, Yoshimura Noh Y, Inoue K et al. Incidence of and risk factors for neonatal hypothyroidism among women with Graves' disease treated with antithyroid drugs until delivery. *Thyroid* 2023; 33: 373–379
- [16] 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
- [17] 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. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x
- [18] Bachmann J, Kobe C, Bor S et al. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 466–471. doi:10.1097/MNM.0b013e32832b5ccc
- [19] Verburg FA, Schmidt M, Kreissl MC et al. Verfahrensweisung für die I-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 5) – AWMF-Registernummer: 031–013. *Nuklearmedizin* 2019; 58: 228–241