

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der
Ludwigs-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Hahn

Der Einfluß prätherapeutischer Faktoren auf den Therapieerfolg der Radioiodtherapie.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Walter Koch aus Straubing

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hahn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. B. Göke
Prof. Dr. med. K. Horn
Prof. Dr. med. H.S. Fießl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dipl. phys. Peter Knesewitsch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2002

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG:	1
2	MATERIAL UND METHODEN	3
2.1	Radiopharmakologische Grundlagen:	3
2.2	Ablauf einer Radioiodtherapie am Klinikum Großhadern	5
2.2.1	Vorbereitung des Patienten durch den Hausarzt	5
2.2.2	Therapieplanung	6
2.2.3	Durchführung der Radioiodtherapie, Therapieüberwachung	9
2.3	Einschluß- und Ausschlußkriterien, Übersicht über das Datenmaterial	10
2.3.1	Einschlußkriterien	10
2.3.2	Definition Therapieversager / Therapieerfolg	11
2.4	Datenerfassung, -aufbereitung und –verarbeitung	12
2.5	Verwendete statistische Methoden	14
2.6	Berechnung der erreichten Herddosis	14
3	STATISTISCHE ERGEBNISSE	18
3.1	Verteilung der Diagnosen bei den radioiodtherapierten Patienten	18
3.1.1	Betrachtung der Gruppe der Therapieversager	19
3.1.2	Thyreostatische Vorbehandlung.....	21
3.2	Die Bedeutung der erreichten Herddosis am Therapieerfolg	24
3.2.1	Vergleich zwischen erreichter und gewünschter Herddosis.....	25
3.2.2	Betrachtung der prozentualen erreichten Herddosis unter Ausschluß der Patienten mit M. Basedow ...	26
3.2.2.1	Therapieerfolge	26
3.2.2.2	Therapieversager.....	28
3.2.3	Betrachtung der prozentualen erreichten Herddosis einschließlich der Patienten mit M. Basedow	29
3.2.3.1	Therapieerfolge und Therapieversager.....	29
3.2.4	Prozentual erreichte Herddosis bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten	31
3.2.5	Sonderstellung der Patienten mit M. Basedow	34
3.3	Unterschiede zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern	35
3.3.1	Einleitung / verwendete statistische Methoden	35
3.3.2	Untersuchte Gruppenunterschiede zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern.....	35
3.3.3	Alter und Geschlecht des Patienten.....	36

3.3.3.1	Alter der Patienten	36
3.3.3.2	Geschlecht der Patienten.....	38
3.3.4	Berechnete und applizierte Aktivitätsmenge.....	38
3.3.5	Maximale Radioiod-Speicherung aus dem Radioiodtest	38
3.3.6	Schilddrüsenmasse	42
3.3.7	Schilddrüsenmasse und relativer Uptake	45
3.3.8	Stoffwechsellage vor der Therapie.....	46
3.3.8.1	Normierung der Laborwerte.....	46
3.3.8.2	Stoffwechsellage 2 Tage vor der Radioiodtherapie (Zusammenhang zwischen Stoffwechsellage und Therapieerfolg)	46
3.3.8.3	TT4 Gesamthormon	49
3.3.8.4	TT3 Gesamthormon	50
3.3.8.5	FT4-Index	51
3.3.8.6	Gruppenvergleiche bei hoher und niedriger Stoffwechsellage.....	54
3.3.9	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	56
3.3.10	Iodkinetik der Therapie im Vergleich zum Radioiodtest	57
3.3.10.1	Tatsächliche Halbwertszeit im Vergleich zur in der Therapieplanung verwendeten HWZ.....	57
3.3.10.2	Tatsächlicher Uptake im Vergleich zum Uptake bei der Therapieplanung.....	58
3.3.10.3	Tatsächlich erreichte Herddosis im Vergleich zur in der Therapieplanung erwünschten Herddosis	59
3.3.11	Suppression mit Triiodthyronin vor der Radioiodtherapie.....	60
3.3.12	Einnahme von Thyreostatika vor der Radioiodtherapie.....	60
3.3.13	Einnahme von Thyreostatika während der Therapie.....	63
3.4	Multipler Einfluß mehrerer Parameter auf den Therapieerfolg	66
3.4.1.2	Korrelation von Einflußfaktoren untereinander	69
3.5	Abgrenzung des Einflusses von Thyreostatika und einer erhöhten Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg	76
4	DISKUSSION.....	79
4.1	Einführung.....	79
4.2	Erreichte Herddosis	80
4.3	Schilddrüsenvolumen.....	83
4.4	Thyreostatikaeinnahme vor der Radioiodtherapie	86
4.5	Thyreostase während der Radioiodtherapie.....	90
4.6	Stoffwechsellage unmittelbar vor der Therapie	94
4.6.1	Betrachtung der Stoffwechsellage in univariaten Tests	94

4.6.2	Versuch der Abgrenzung von Stoffwechsellage und Thyreostatikaeinnahme	98
4.7	24h-Radioiod-Uptake	99
4.8	Multiple Einflußanalyse	103
4.9	Optimierungsmöglichkeiten der Radioiodtherapie	105
5	SCHLUßFOLGERUNG	108
6	ZUSAMMENFASSUNG	110
7	LITERATURVERZEICHNIS	111
8	LEBENS LAUF	121
9	DANKSAGUNG	123

1 Einleitung:

Der Erfolg einer Radioiodtherapie kann meist erst längere Zeit nach ihrer Durchführung beurteilt werden. Es ist verständlich, daß der Therapeut eine Rückinformation erwünscht, aus der sich der Erfolg bzw. Mißerfolg seiner Behandlung erkennen läßt. Zugleich interessiert den Nuklearmediziner aber auch, welche einzelnen Faktoren in welcher Gewichtung seinen Therapieerfolg mitbestimmen, damit im Rahmen der Vorbereitung der Behandlung diese einzelnen Faktoren entsprechend gewürdigt werden und bei ungünstiger Konstellation schon im Vorfeld der Therapie nach Alternativen gesucht werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, jene Faktoren und deren Gewichtung aufzuzeigen, die maßgeblich den Therapieerfolg beeinflussen. Insbesondere soll untersucht werden, wie die prätherapeutische Stoffwechsellage den Behandlungserfolg beeinflusst.

Bei der Radioiodtherapie handelt es sich um die Strahlenbehandlung der Schilddrüse durch Inkorporierung eines radioaktiven Iodisotops (Iod-131), das durch selektive Einlagerung in die Schilddrüsenzellen dosisabhängig die Funktionalität anhaltend vermindert und das Volumen der Drüse bzw. autonomer Bereiche der Schilddrüse reduziert.

Iod-131 wird zur Behandlung gutartiger und bösartiger Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. Die vorliegende Arbeit bezieht sich nur auf die gutartigen Erkrankungen der Schilddrüse.

Seit über 60 Jahren (11) gehört die Radioiodtherapie von Schilddrüsenerkrankungen zu den weltweit angewandten und höchst erfolgreichen Therapieformen. Die schnelle Verbreitung hat sie ihren selten auftretenden Nebenwirkungen zu verdanken. Sie kann in vielen Fällen eine chirurgische Therapie erübrigen und die damit verbundenen Gefahren der Strumektomie (u.a. Rekurrensnervschädigung) vermeiden.

Ein weiterer Pluspunkt für die Radioiodtherapie ist die einfache und problemlose Durchführung, so daß sie heute als Behandlungsmethode bei Schilddrüsenerkrankungen einen festen Stellenwert einnimmt.

Die Therapie ist aber nicht in 100 Prozent der Fälle erfolgreich. Selten ist eine Wiederholung der Radioiodtherapie notwendig, da eine zugrunde liegende Hyperthyreose nicht beseitigt werden konnte.

Therapieversager der Radioiodtherapie stellen für alle beteiligten Personen und Institutionen eine Herausforderung dar. Da in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern eine stationäre Behandlung der Patienten vorgeschrieben ist, die Therapie auf einer speziellen Therapiestation mit aufwendiger Beseitigung aller Ausscheidungen des Patienten in einer Abklinganlage durchgeführt werden muß und verständlicherweise nur eine begrenzten Anzahl von Therapiebetten zur Verfügung steht, beträgt die Wartezeit auf die Radioiodtherapie je nach Krankenhaus bis zu mehreren Monaten.

Patienten, bei denen die Therapie beim ersten Mal nicht ausreichend angesprochen hat, müssen also eine weitere Wartezeit über sich ergehen lassen und den Zeitraum möglicherweise durch eine thyreostatische Behandlung überbrücken.

Schließlich entstehen durch das Versagen der Therapie auch weitere Kosten für eine erneute Radioiodtherapie, Laborkontrollen, Medikamente, etc.

Es liegt also im Interesse der Nuklearmediziner, die bereits sehr gute Erfolgsquote von über 90% weiter zu steigern.

Die Gründe für ein Versagen der Radioiodtherapie sind trotz intensiver Forschung in den vergangenen 50 Jahren immer noch nicht vollständig geklärt.

Eines der größten Probleme dabei stellt die Tatsache dar, daß es sich bei der Beeinflussung des Therapieergebnisses um ein multifaktorielles Geschehen handelt und die einzelnen Faktoren eng miteinander verzahnt sind.

Ursprüngliches Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der prätherapeutischen Stoffwechsellage hinsichtlich der Beeinflussung des Therapieerfolges bei der unifokalen, multifokalen, disseminierten Autonomie und bei M. Basedow zu untersuchen.

Die Stoffwechsellage sollte dabei getrennt für Patienten mit und ohne prätherapeutischer thyreostatische Therapie untersucht werden.

Jedoch zeigte sich, daß die Stoffwechsellage nicht isoliert von allen anderen Parametern untersucht werden kann, so daß im Rahmen dieser Arbeit auch auf alle anderen Einflußparameter eingegangen wird und die Wechselbeziehungen der Faktoren untereinander betrachtet werden.

Im folgenden Kapitel wird neben den Grundlagen der Radioiodtherapie auch die Durchführung der Therapie im Klinikum Großhadern erläutert. Die dann folgenden Kapitel beschäftigen sich mit den aus den erfaßten Daten gewonnenen Ergebnissen, die im Diskussionsteil der Arbeit schließlich mit den Resultaten anderer Arbeitsgruppen verglichen und gewertet werden.

Um die Lesbarkeit dieser Arbeit zu erleichtern, wurde versucht, die Interpretation der Ergebnisse nicht unnötig weit von den entsprechenden Tabellen zu entfernen sondern die Notwendigkeit bzw. Absicht hinter jedem Schritt der statistischen Analyse bereits im Ergebnisteil zu erläutern. Deshalb enthält der Ergebnisteil auch Interpretationen der gefundenen Ergebnisse, auf die dann in der folgenden Diskussion zurückgegriffen wird.

2 Material und Methoden

2.1 Radiopharmakologische Grundlagen:

Für die Produktion der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin und Tetraiodthyronin in der Schilddrüse wird Iod benötigt, welches größtenteils aus der Nahrung aufgenommen wird.

Die Resorption von Iod aus dem Darm erfolgt in Form des anorganischen Iodids, welches den größten Anteil des im Blut befindlichen Iodids bildet. Es wird gegen ein Konzentrationsgefälle aktiv – d.h. energieabhängig durch den Na⁺/Iodid-Symporter (lokalisiert an der basalen Zellmembran) – von den Thyreozyten ins Zellinnere transportiert und an die apikale Membran, an der die eigentliche Synthese der Hormone stattfindet, befördert. Unter Zuhilfenahme der Thyroid-Peroxidase (TPO) wird Iodid zu dem elementaren Iod (I₂) oxidiert und organisch an die Tyrosylreste des Thyreoglobulin gebunden.

Radioaktives Iod wird hierbei genau wie das stabile Iodisotop (Iod-127) aufgenommen und ebenso verstoffwechselt.

Das radioaktive Isotop Iod-131 wird von der radiopharmazeutischen Industrie in Form von Kapseln oder in flüssiger Form geliefert. Das Präparat wird oral verabreicht, über den Gastrointestinaltrakt resorbiert und von der Schilddrüse (und in geringerer Menge von anderen Organen) aus dem Blut aufgenommen.

Der Anteil des verabreichten radioaktiven Iods, der von der Schilddrüse aufgenommen wird, ist von der Anzahl der Schilddrüsenzellen, deren Funktionslage (entweder gesteuert durch das

Hypophysenhormon Thyreotropin (TSH) oder regelkreisunabhängig bei den Autonomen) und von medikamentöser Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels (z.B. durch Thyreostatika oder Iodkontamination) abhängig.

Bei dem radioaktiven Nuklid Iod-131 handelt es sich um einen Beta- und Gammastrahler, wobei Betaenergie im Mittel mit 188 keV und Gammaenergie im Mittel mit 385 keV abgegeben werden. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 8,02 Tage.

Da auch die Gammastrahlung einen – wenn auch geringen – Effekt auf das Schilddrüsengewebe bewirkt, müssen bei der Berechnung der absorbierten Energie auch die absorbierten Gammastrahlen berücksichtigt werden, so daß Schilddrüsengewebe von dem Zerfall eines einzelnen Iod-131-Isotops im Mittel durch die Betastrahlung mit 188 keV, insgesamt (unter Berücksichtigung aller Strahlenqualitäten) aber mit bis zu 573 keV exponiert werden kann (2).

Die Kenntnis der absorbierten Energie allein erlaubt jedoch keine Aussage, welche Wirkung dadurch erzielt werden kann.

An einem Beispiel soll dies veranschaulicht werden:

Bezieht man die absorbierte Energie auf die Masse, die bestrahlt wird, so erhält man die „Energiedosis“ (D) mit der Einheit Gray (Gy). Würde z.B. dem Gewebe rasch 100 Joule/kg (=1 Gy) zugeführt, stiege die Temperatur um 0,025 Grad. Da die Einheit Gy bereits aus dem Quotienten absorbierte Energie/Masse besteht, ist die Angabe der Gewebemasse nicht erforderlich.

Die physikalische Erhöhung der Temperatur kann also nicht ausschlaggebend für die biologische Zellwirkung der Radioiodtherapie sein.

Durch die Betateilchen mit einer Energie von 188 keV (mittlere Bahnlänge im Gewebe 0,5 mm) (2) werden Atome der Umgebung ionisiert und somit Ionenpaare gebildet. Beispielsweise werden bei einer Energiedosis von 150 Gy etwa 30 Millionen Ionenpaare pro Zelle erzeugt (2).

Die biologische Wirkung der Betastrahlung erfolgt also durch die im Rahmen der Ionisierung direkt erzeugten Radikale, die auf die Zelle toxisch wirken, indem sie Enzyme verändern, Membranen zerstören, die Zellteilung verhindern oder die DNS der Zelle verändern, schlimmstenfalls eine gesunde Zelle in eine bösartige Zelle transformieren. Gammastrahlen besitzen nicht die Fähigkeit, direkt zu ionisieren. Sie übertragen die Energie zunächst auf ein Hüllenelektron eines Atoms des Gewebes, und erst dieses führt zur Radikalbildung.

Viele der entstandenen Schäden können durch Reparaturmechanismen korrigiert werden, erst eine Intensivierung der Schadenshäufigkeit in kurzer Zeit überfordert den Reparaturmechanismus und führt zum gewünschten Effekt der Radioiodtherapie. Daraus folgt, daß die Dosierung des Radioiods einen entscheidenden Anteil am Therapieerfolg hat.

2.2 Ablauf einer Radioiodtherapie am Klinikum Großhadern

Im folgenden Kapitel wird Vorbereitung und Ablauf einer Radioiodtherapie erläutert, angefangen bei der Vorbereitung der Patienten durch den Hausarzt, über die Planung der Therapie bis zur Ausführung und Kontrolle des Therapieerfolges.

2.2.1 Vorbereitung des Patienten durch den Hausarzt

Mit der Voranmeldung eines Patienten zur Radioiodtherapie in der Klinik für Nuklearmedizin werden sowohl der Patient als auch der Hausarzt über die erforderlichen Maßnahmen vor der Durchführung der Radioiodtherapie informiert.

Da es bei der Radioiodtherapie der Schilddrüse bei benignen Erkrankungen erwünscht ist, nicht einfach die gesamte Schilddrüse durch die radioaktive Strahlung auszuschalten, sondern möglichst gezielt die autonomen Bereiche zu erfassen, ist zur ordnungsgerechten Durchführung der Radioiodtherapie ein supprimiertes basales TSH notwendig. Nur bei einem supprimierten basalen TSH kann davon ausgegangen werden, daß normal funktionierendes Schilddrüsengewebe durch die fehlende Stimulation und damit verminderte (Radio-)Iodaufnahme möglichst geschont wird.

Um eine TSH-Suppression zu erreichen, sollten Patienten, die vor der Therapie mit Carbimazol, Thiamazol oder einem anderen Thyreostatikum vorbehandelt wurden, ihre Thyreostatikamedikation in einem ausreichenden Zeitraum (mindestens 10 Tage) vor der Therapie absetzen.

Durch das Absetzen einer thyreostatischen Medikation kann zudem der in einigen Studien (10, 14, 25, 28) beschriebene negative Effekt auf die Radioiodtherapie (oft begründet mit einer vermehrten Strahlenresistenz von thyreostatisch behandeltem Gewebe bzw. einer veränderten Iodkinetik) vermindert werden.

Andererseits gibt es eine Reihe von Patienten, bei denen man sich wegen Risikofaktoren früh zu einer Radioiodtherapie entschließt, obwohl im Rahmen einer kompensierten Autonomie das TSH noch nicht ausreichend supprimiert ist. Patienten, die im Bereich vor der Therapie kein supprimiertes basales TSH aufweisen, werden deshalb notwendigenfalls durch die Einnahme von Triiodthyronin (Thybon[®]) vorbehandelt, damit die gewünschte Funktionslage zum Therapiezeitpunkt erreicht ist.

2.2.2 Therapieplanung

Da zunächst unklar ist, welche Aktivitätsmenge von Iod-131 dem Patienten für eine erfolgreiche Therapie verabreicht werden muß, ist es erforderlich, die Iodkinetik, die für ein Gelingen der Therapie sehr bedeutend ist, genau zu ermitteln.

Patienten, die sich zur Radioiodtherapie im Klinikum Großhadern vorstellen, erhalten deshalb am Tag Ihrer Aufnahme oral eine Testkapsel mit 2 MBq Iod-131 für den sogenannten Radioiodtest, mit dem die biologisch sehr variablen Größen: effektive Halbwertszeit und maximale Speicherung des radioaktiven Iods in der Schilddrüse individuell ermittelt werden.

24h nach dem Verabreichen der Testkapsel wird mit Hilfe einer Szintillationssonde die radioaktive Strahlung über der Schilddrüse des Patienten gemessen, ausgedrückt in der Größe: Impulse / min.

Da jedoch nur der in die Schilddrüse aufgenommene Anteil des radioaktiven Iods für den Erfolg der Therapie von Interesse ist, muß die Hintergrundstrahlung, d.h. der Strahlenanteil, der durch Iod-131 außerhalb der Schilddrüse aus dem umgebenden Gewebe emittiert wird, subtrahiert werden.

Die Hintergrundstrahlung läßt sich unter Zuhilfenahme einer Zweitmessung außerhalb der Schilddrüse, z.B. am Oberarm sehr gut bestimmen.

Der maximale Uptake der Schilddrüse kann sodann nach der Formel

Gleichung 1 -Berechnung des maximalen Radioioduptake der Schilddrüse

$$Uptake_{24h} = \frac{\text{AktivitätSchilddrüse} - \text{AktivitätOberarm}}{\text{AktivitätTestkapsel} \times \text{Abklingfaktor}}$$

berechnet werden. Da der radioaktive Zerfall der verabreichten Kapsel nach 24h das Ergebnis nicht verfälschen soll, enthält diese Formel den Abklingfaktor, d.h. den Anteil der Aktivität, der nach 24h noch vorhanden ist. Dieser beträgt bei einer Messung 24h nach Verabreichung der Testaktivität etwa 92%.

Da das Iod-131 neben der β -Strahlung, auf der die therapeutische Wirkung hauptsächlich basiert, auch γ -Strahlung emittiert, kann dieser Strahlungsanteil gleichzeitig gut zur Anfertigung eines Schilddrüsenszintigramms genutzt werden.

Dieses Iod-131-Szintigramm wird ebenfalls 24h nach Verabreichung der Testkapsel geschrieben und bildet die Grundlage für eine Kontrolle der beim Patienten gestellten Diagnose. Zudem kann dieses Szintigramm im Zweifelsfall zur Überprüfung der sonographischen Volumenbestimmung der Schilddrüse (Länge und Breite der Lappen) herangezogen werden.

Grundlage der Größenbestimmung der Schilddrüse ist jedoch eine Ultraschalluntersuchung, bei der die Volumina der einzelnen Lappen und auch der einzelnen Knoten berechnet werden.

Um die eventuell erforderliche TSH-Suppression zu überprüfen und zudem ein genaues Bild über die Stoffwechsellage bei jedem Patienten zu erhalten, werden vor der Therapie die Werte für fT3, fT4 und TSH basal bestimmt.

Ein ebenfalls durchgeführtes Routinelabor und selbstverständlich ein Anamnesegegespräch sowie die klinische Untersuchung geben Aufschluß über weitere medizinische Probleme des Patienten (Tracheomalazie? Varikosis? Kontraindikationen?).

Nach Sicherung der Diagnose und Überprüfung zusätzlicher Risikofaktoren wird schließlich die Aktivitätsmenge, die der Patient in der Therapiekapsel erhalten soll, nach der Marinelli-Formel (39) errechnet.

Gleichung 2 – Marinelli-Formel zur Berechnung der zu applizierenden Aktivitätsmenge

$$\text{Aktivität [MBq]} = \frac{\text{Schilddrüsenmasse [g]} \times \text{geplante Herddosis [Gy]} \times 22,5 [d \times \text{MBq} \times \% / \text{g} / \text{Gy}]}{\text{effektive Halbwertszeit [d]} \times \text{max Speicherung [\%]}}$$

Anmerkung zu den einzelnen Faktoren:

- Schilddrüsenmasse: Hier wird das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen eingesetzt, unter der Annahme, daß 1 ml Schilddrüsenewebe etwa 1 g wiegt.
 - Bei den Diagnosen multifokale Autonomie (MFA), disseminierte Autonomie, M. Basedow und bei Therapien zur Verkleinerung geht in die Gleichung das Volumen der **gesamten Schilddrüse** ein.
 - Bei den Diagnosen unifokale Autonomie und bifokale Autonomie wird nur das jeweilige **Knotenvolumen** bzw. bei der bifokalen Autonomie die Summe der beiden Knotenvolumina eingesetzt.
- Geplante Herddosis:
 - Die Herddosis wird entsprechend Tabelle 1 diagnosespezifisch in der Therapieplanung berücksichtigt:

Tabelle 1 – Diagnosespezifische zur Therapieplanung angewandte Herddosis

Diagnose	Geplante Herddosis
Unifokale Autonomie	400 Gy (bezogen auf das Knotenvolumen)
Bifokale Autonomie	400 Gy (bezogen auf die Knotenvolumina)
MFA (multifokale Autonomie)	150 Gy (bezogen auf Gesamtschilddrüse)
Disseminierte Autonomie	150 Gy (bezogen auf Gesamtschilddrüse)
M. Basedow („ablatives“ Therapiekonzept)	300 Gy (bezogen auf Gesamtschilddrüse)
M. Basedow (nicht-ablatives Therapiekonzept)	150 Gy (bezogen auf Gesamtschilddrüse)

- Effektive Halbwertszeit:
 - Auch die Halbwertszeit wird diagnosespezifisch festgesetzt. Bewährt haben sich hierbei die empirisch ermittelten Werte, die für die unifokalen, bifokalen, multifokalen

und disseminieren Autonomien jeweils 5,5 Tage betragen.

Beim M. Basedow wurde die Halbwertszeit bei einigen Therapien aus dem Jahr 1990 noch aus dem Radioiodtest individuell für jeden Patienten bestimmt, spätere Therapien erfolgten mit einer einheitlich festgesetzten Halbwertszeit von 4,5 Tagen.

- Maximale Speicherung: Hier wird der 24h-Speicherungswert aus dem Radioiodtest (siehe oben) eingesetzt.

Die nach der oben genannten Formel ermittelte Aktivität wird anschließend bei der radio-pharmazeutischen Industrie bestellt und einen Tag später zur Durchführung der Radioiodtherapie geliefert.

In der Regel wird die Therapieaktivität in einer Kapsel, die das Iod-131 enthält, oral eingenommen; in seltenen Fällen kann man auf eine Verabreichung in flüssiger Form ausweichen, z.B., wenn der Patient aufgrund starker Schluckbeschwerden nicht in der Lage ist, eine Kapsel zu schlucken.

Um sicher zu gehen, daß auch tatsächlich die angeforderte Aktivitätsmenge Iod-131 zum Einsatz gelangt, erfolgt vor der Verabreichung eine Kontrolle mit einem Aktivitätsmeßgerät.

2.2.3 Durchführung der Radioiodtherapie, Therapieüberwachung

Nach Einnahme der Therapiekapsel wird in regelmäßigen Abständen die vom Patienten in Form von Gammastrahlung abgestrahlte Restaktivität mit Hilfe eines Dosis/Leistungs-Meßgerätes erfaßt.

Diese Meßwerte stellen die Grundlage zur Entscheidung dar, ab wann der Patient die Therapiestation verlassen darf und sind zum anderen notwendig, um die tatsächlich erreichte Strahlung am Zielgewebe (Herddosis) zu errechnen.

Die erste Messung erfolgt dabei in der Regel 24-48h nach Verabreichung des Iod-131 und anschließend in Intervallen von etwa 1 bis 2 Tagen.

Zudem wird unter der Therapie die Stoffwechsellage weiter überwacht, um gegebenenfalls mit thyreostatischer Behandlung eingreifen zu können.

2.3 Einschluß- und Ausschlußkriterien, Übersicht über das Datenmaterial

2.3.1 Einschlußkriterien

Um statistisch verwertbares Datenmaterial zu erhalten, mußten Kriterien für den Ein- und den Ausschluß von Patienten aus der Studie festgelegt werden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Aufnahmekriterien für die Patienten in die Studie.

Tabelle 2 – Übersicht über Einschluß- und Ausschlußkriterien

Kriterien
Radioiod-Ersttherapie in den Jahren 1990 bis 1995
Diagnose: benigne Schilddrüsenerkrankung: unifokale Autonomie, bifokale Autonomie, multifokale Autonomie, disseminierte Autonomie, M. Basedow, Verkleinerungstherapien
Ausreichende Vor- und Nachbeobachtungszeit zur Beurteilung des Therapieerfolgs
Vollständige Antwort des Hausarztes

In die Datenbank wurden 1050 Patienten aus dem Therapieregister in alphabetischer Reihenfolge aufgenommen, die eine Radioiodtherapie in den Jahren 1990 bis einschließlich 1995 im Klinikum Großhadern erhalten hatten. Zugelassen wurden dabei nur Patienten, die wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung therapiert wurden.

Zur Diagnosestellung und –sicherung waren bei diesen Patienten neben den Vorbefunden der Hausärzte weitere Untersuchungen durchgeführt worden. Dazu gehörten die sonographische Beurteilung des Schilddrüsengewebes, ein Iod-131-Szintigramm, das nach Verabreichung der Testkapsel aus dem Radioiodtest geschrieben wurde sowie die Labordiagnostik in Form von T3, T4, TSH basal, TRAK (bzw. fT3 und fT4 nach Einführung der Untersuchung der freien Hormone).

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Patienten zu schaffen, wurden nur Patienten in die Auswertung aufgenommen, die ihre *Ersttherapie* im angegebenen Zeitraum erhalten hatten.

Es wurden 235 Patienten in die Studie aufgenommen. Für diese waren die Einschlusskriterien erfüllt und das entsprechend notwendige Datenmaterial konnte lückenlos über Fragebögen, die den Hausärzten zugesandt wurden, erfaßt werden.

Die Patienten konnten zwischen 75 und 2833 Tagen nach der Therapie anhand der Laborwerte nachbeobachtet werden; im Mittel lag die Nachbeobachtungszeit bei 1104 Tagen (entsprechend 3 Jahren).

Die Laborwerte vor der Radioiodtherapie konnten aus einem Zeitraum von 3404 bis zu 2 Tagen vor der Radioiodtherapie erfaßt werden (im Mittel 548 Tage).

2.3.2 Definition Therapieversager / Therapieerfolg

Um das Therapieergebnis bei jedem Patienten bestimmen zu können, mußten Bemessungskriterien geschaffen werden, die auf alle Patienten angewendet werden konnten und die Zuordnung zu der Gruppe der Therapieversager oder der Therapieerfolge ermöglichten. Die zugrunde liegenden Kriterien sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3 – Kriterien für Therapieerfolg und Therapieversager

Kriterien für den Therapieerfolg	Kriterien für das Therapieversagen
<ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung der Hyperthyreose durch die Radioiodtherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • persistierende latente oder manifeste unbehandelte Hyperthyreose <p style="text-align: center;">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit der Einnahme eines Thyreostatikums nach der Therapie <p style="text-align: center;">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgte Zweittherapie nach mangelndem Erfolg der Ersttherapie.

Der Beurteilung der Stoffwechsellage kam hierbei eine wesentliche Aufgabe zu. Der Erfolg wurde wegen der Gefahr von Ausreißern nicht anhand eines einzelnen Laborwertepaares bestimmt, sondern er ergab sich aus dem Verlauf der Laborwertekurven jedoch mit besonderer Betonung des zuletzt bestimmten Laborwertes für TSH, T3, T4, evtl. fT3, fT4 etc.

Als Therapieerfolge wurden Patienten gewertet, bei denen die Hyperthyreose durch die Radioiodtherapie beseitigt werden konnte.

Ziel der Therapie ist es, eine euthyreote Schilddrüsenfunktion zu erreichen, jedoch entsteht bei einem geringen Teil der Patienten eine Hypothyreose, die unproblematisch ausgleichbar ist.

Eine aufgrund der erhöhten Stoffwechsellage erforderliche Therapie mit Thyreostatika nach der Therapie (ausgenommen eine schon während der Therapie begonnene und zeitlich begrenzt nach der Radioiodtherapie fortgeführte medikamentöse Behandlung) führte zur Zuordnung zu der Gruppe der Therapieversager, ebenso wie die Erfordernis einer Zweittherapie sowie eine persistierende latente oder manifeste Hyperthyreose.

2.4 Datenerfassung, -aufbereitung und -verarbeitung

Um für jeden Patienten einen möglichst umfassenden Einblick in die Krankheitsgeschichte und in den Krankheitsverlauf nach der Radioiodtherapie zu erhalten, wurden die nötigen Informationen über den Fragebogen, der an die Hausärzte geschickt wurde, erfragt.

In einem Begleitschreiben wurden die Ärzte gebeten, alle **schilddrüsenpezifischen Laborwerte** (TT3, TT4, fT4, fT4, TSH basal, (ggf. TSH stimuliert), Anti-TPO-AK, TAK, TRAK) zusammen mit dem **Bestimmungsdatum** und dem zum jeweiligen Test passenden **Referenzbereich** anzugeben. Begleitend zum Schilddrüsenlabor wurden zudem die prä- und posttherapeutische **Schilddrüsenmedikation** erfragt und für jeden Patienten die Art des Medikaments, der Zeitraum der Einnahme und die Dosis des Präparats pro Tag in der Datenbank erfaßt.

Die von den Hausärzten mitgeteilten Daten wurden anschließend unter Zuhilfenahme der Akten und Aufzeichnungen des Klinikums Großhadern vervollständigt.

Zur Datenerfassung wurde die Software Access 97 von Microsoft verwendet. Für jeden Patienten wurden die vollständigen Daten einschließlich des Schilddrüsenlabors erfaßt. Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die pro Patient registrierten Parameter:

- Stammdaten des Patienten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, EDV-Nummer, Beruf)
- Daten des Hausarztes bzw. der behandelnden Hausärzte (Name des Arztes, Anschrift, Telefonnummer, Protokoll über geführte Telefonate etc.)
- Diagnose(n) des Patienten bezüglich der Schilddrüse (einschließlich Erfassung evtl. vorangegangener subtotaler Strumektomien)
- Parameter der Therapieplanung
 - Therapiedatum
 - Angestrebte Herddosis in Gy
 - Speicherung aus dem Radioiodtest bei 6h, 24h und 48h (sofern vorhanden), maximale Speicherung (in %) zur Verwendung in der Marinelli-Formel
 - Effektive Halbwertszeit aus dem Radioiodtest (bei M. Basedow bzw. bei Patienten aus den Jahren 1990 und 1991) bzw. diagnosespezifische Halbwertszeit
 - Sonographisch ermitteltes Schilddrüsenvolumen in ml, aufgeschlüsselt in Volumen der Gesamtschilddrüse und in Knotenvolumen. Lokalisation und Größe der einzelnen Knoten
 - Aus Marinelli-Formel errechnete Aktivität der Therapiekapsel in MBq
 - Vor der Applikation gemessene Aktivität der Therapiekapsel in MBq
- Während der Durchführung der Therapie wurden die Ergebnisse der Strahlungsmessungen erfaßt. Aufgezeichnet wurde hierbei die Aktivität im Halsbereich aus 1 m Entfernung, bestimmt durch ein Dosis/Leistungs-Meßgerät, zusammen mit dem jeweiligen Bestimmungsdatum.

- Medikamentöse Behandlung der Schilddrüse:
 - Wirkstoff des Präparats (Thyreostatikum, Schilddrüsenhormon), Dosis pro Tag
 - Zeitbereich, während dessen das Präparat verabreicht wurde, bzw. Lage dieses Zeitbereichs zur Therapie
 - Dauer des Zeitraums vor der Therapie, während dessen kein Thyreostatikum verabreicht wurde
 - Zudem wurde in die Datenbank eingetragen, ob während der Therapie thyreostatisch behandelt werden mußte.
- Funktionslage der Schilddrüse
 - Laborwerte für TT3, TT4, fT3, fT4, Anti-TPO-AK (MAK), TAK, TRAK
 - Zu jedem Laborwert wurde der zugehörige Referenzbereich und das Bestimmungsdatum erfaßt.
 - Zu festgelegten Zeiten wurde die zugehörige Stoffwechsellage zudem klassifiziert in euthyreot, latent hyperthyreot, manifest hyperthyreot, latent hypothyreot oder manifest hypothyreot.

2.5 Verwendete statistische Methoden

Gruppenunterschiede wurden durch Medianwert, Mittelwert und Streuung quantifiziert und mit dem U-Test auf Signifikanz geprüft. Bei nominalen Variablen wurden Kreuztabellen erstellt und Abhängigkeiten mit Hilfe des Fisher's exact Test untersucht.

Korrelationen wurden unter Zuhilfenahme des Pearson-Korrelationskoeffizienten beschrieben.

Der multiple Einfluß vieler Faktoren auf den Therapieerfolg wurde mit der logistischen Regression untersucht.

Alle Statistiken wurden mit der Statistiksoftware „SPSS“ ausgeführt.

2.6 Berechnung der erreichten Herddosis

Die in der Planung der Therapie für die autonomen Bereiche bzw. für die Gesamtschilddrüse angestrebte Herddosis entspricht nicht immer der tatsächlich erreichten Herddosis während der Therapie. Eine Vielzahl von Einflußparametern kann die unter Therapie erreichte effekti-

ve Herddosis erhöhen oder vermindern. Biologische Einflüsse sowie der einsetzende Therapieeffekt können eine Änderung der Iodkinetik unter Therapie bedingen.

Zur Ermittlung der tatsächlich pro Gramm Schilddrüsengewebe erreichten Dosis (=Herddosis) wird folgendes Verfahren angewendet.

Der Berechnung zugrunde liegen die zu unterschiedlichen Zeiten ausgeführten Messungen der vom Patienten ausgesandte γ -Strahlung. Die Aktivität wird in den der Einnahme der Therapiekapsel folgenden Tagen mittels eines Dosis/Leistungs-Meßgeräts bestimmt, indem die Meßsonde in 1 m Abstand vom Hals des Patienten auf die Schilddrüse gerichtet wird. Eine spezielle Abschirmung des restlichen Körpers erfolgt bei dieser Messung nicht, so daß auch speichernde Areale außerhalb der Schilddrüse von der Meßsonde erfaßt werden.

Die erste Messung findet dabei 24-48h nach der Einnahme der Therapiekapsel statt, da sich zu diesem Zeitpunkt der größte Teil des verabreichten Iod-131 bereits in der Schilddrüse befindet und die Strahlung aus dem restlichen Körper gering ist. Die bestimmte Aktivität kann deshalb als ein Maß für das in die Schilddrüse aufgenommene radioaktive Iod aufgefaßt werden.

Bei wiederholten Messungen fällt die Aktivität in der Regel exponentiell ab, was zum einen den radioaktiven Zerfall und zum anderen die Ausscheidung des Iod-131 aus der Schilddrüse und aus dem Körper widerspiegelt.

Die effektive Halbwertszeit der Aktivitätsabnahme besteht deshalb aus der Komponente der biologischen Halbwertszeit und der physikalischen HWZ.

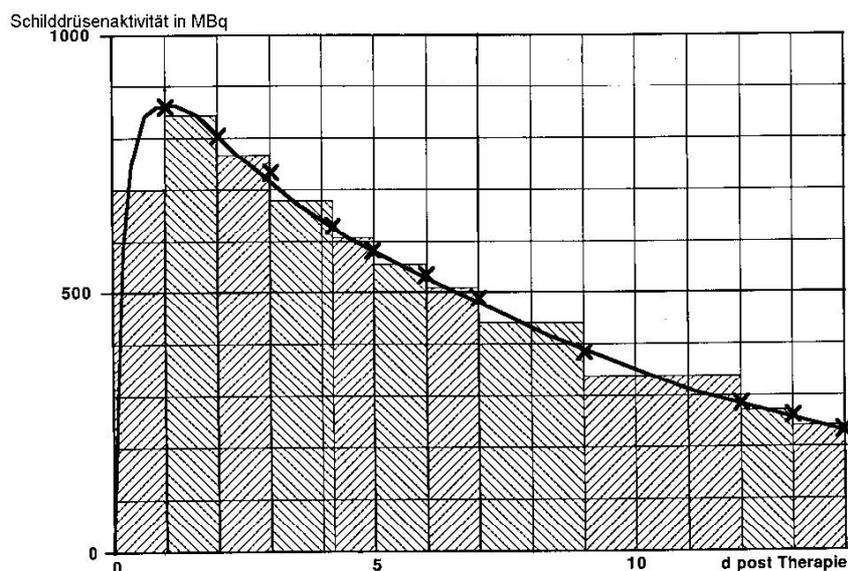


Abb. 1 – modifiziert nach Bauer (2)

Abb. 1 zeigt beispielhaft für einen Patienten die Meßergebnisse. Diese sind dabei auf einer linearen Skala gegen die Zeit aufgetragen. In dieser Darstellung entspricht die Fläche unterhalb der Kurve der kumulierten erreichten Therapedosis.

Deutlich erkennbar ist hier zunächst die Aufnahme des radioaktiven Iods in die Schilddrüse (ansteigender Teil der Kurve) mit einer maximalen Iodaufnahme einen Tag nach Verabreichung der Therapiekapsel (Uptake bei 24h).

Der 2. Teil der Kurve zeigt den exponentiellen Abfall der Aktivität über der Schilddrüse durch den radioaktiven Zerfall und die Ausscheidung aus der Schilddrüse.

Zur Bestimmung der effektiven HWZ während der Therapie und der Speicherung 24h nach Applikation der Therapiekapsel wurde das Programm MS Excel verwendet.

- Trägt man die einzelnen Meßpunkte in semilogarithmischer Darstellung auf, so ergibt sich eine Gerade, aus der die Halbwertszeit während der Therapie abgelesen werden kann.
- Durch Extrapolation der Geraden auf den Meßwert 24h nach Therapie kann die maximale Speicherung unter Therapie bestimmt werden. Die Speicherung wird unter Zuhilfenahme der Formel

Gleichung 3 – maximale Speicherung während der Therapie

$$\text{max Speicherung} = \frac{\text{Aktivität}_{24h}}{\text{Aktivität}_{\text{Therapiekapsel}} \times 0,92}$$

bestimmt, wobei 0,92 (Zerfallsfaktor) den Anteil des verabreichten radioaktiven Iods in der Therapiekapsel angibt, der nach 24h noch vorhanden ist. Der Zerfallsfaktor berechnet sich folgendermaßen:

Gleichung 4 – Ermittlung des Zerfallsfaktors

$$\text{Zerfallsfaktor} = e^{\frac{-\ln 2 \times t}{8,02d}}$$

wobei 8,02 Tage die physikalische HWZ des Iod-131 darstellt.

Durch Auflösen der Marinelli-Formel nach der Herddosis läßt sich schließlich die tatsächlich erreichte Herddosis unter der Therapie errechnen:

Gleichung 5 – tatsächlich erreichte Herddosis

$$effHD = \frac{\text{AktivitätTherapiekapsel} \times \text{TherapieHWZ} \times \text{max Speicherung}}{22,5 \times \text{SchilddrüsenGewicht}}$$

Dabei anzumerken ist, daß bei der sonographischen Bestimmung des Schilddrüsenvolumens Fehler von bis zu 50% (49) beschrieben sind. Da in der klinischen Anwendung keine Möglichkeit besteht, das tatsächliche Schilddrüsenvolumen exakt festzulegen, muß das Schilddrüsenvolumen im Gegensatz zu allen anderen Faktoren in der oben genannten Gleichung aus der Therapieplanung übernommen werden. Es sei also ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die im Laufe der Arbeit verwendeten effektiv erreichten Herddosen auf der Annahme beruhen, daß die sonographische Bestimmung des Schilddrüsenvolumens (bzw. des Knotenvolumens) das tatsächliche Volumen korrekt wiedergeben.

Unter Zuhilfenahme der Meßergebnisse konnte die effektiv erreichte Herddosis jedoch nur bei 180 Patienten (von 235 in die Studie eingeschlossenen Patienten) ermittelt werden. Bei Patienten, bei denen eine niedrige Aktivitätsmenge verabreicht worden war oder bei Patienten mit hohem Iodumsatz lagen wegen des kurzen Klinikaufenthalts häufig nicht genügend Messungen für eine Bestimmung der erreichten Herddosis vor.

3 Statistische Ergebnisse

3.1 Verteilung der Diagnosen bei den radioiodtherapierten Patienten

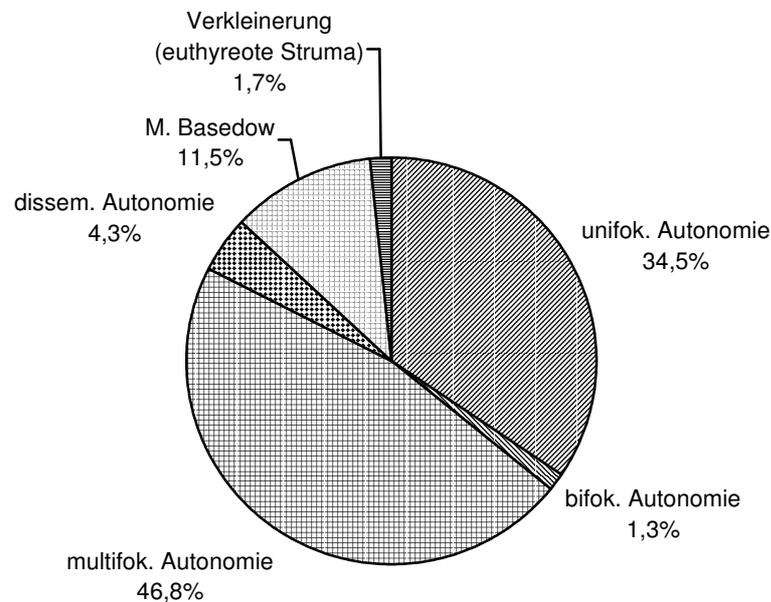


Abb. 2 – Diagnoseverteilung

Abb. 2 zeigt die Verteilung der einzelnen Diagnosen im Gesamtpatientengut. Aus dem Diagramm geht hervor, daß der größte Anteil, nämlich 46,8% aller in die Auswertung aufgenommenen Patienten, wegen einer multifokalen Autonomie (MFA) therapiert wurden. Die zweithäufigst gestellte Diagnose ist die unifokale Autonomie (uFA), mit der 81 Patienten, entsprechend 34,5% aller Patienten therapiert wurden. Der Anteil der Patienten mit M. Basedow schließlich beträgt etwa 11%.

Nur bei 4 Patienten war der Grund für die Radioiodtherapie eine euthyreote Struma. Die Radioiodtherapie wurde hier als Verkleinerungsbehandlung angewendet.

3.1.1 Betrachtung der Gruppe der Therapieversager

Unter den 235 ausgewerteten Patienten wurden in dieser Studie 25 Patienten mit mangelndem Therapieerfolg identifiziert.

Tabelle 4 – Erfolgsquote je Diagnose

		Diagnose	
		M. Basedow	Autonomie
Erfolg	Anzahl	19	186
	Prozent aller Patienten mit dieser Diagnose	70,4%	91,6%
Therapieversager	Anzahl	8	17
	Prozent aller Patienten mit dieser Diagnose	29,6%	8,4%

Tabelle 4 zeigt die Erfolgsquote sortiert nach Diagnosen. Läßt man die Verkleinerungstherapien, bei denen keine hyperthyreote Stoffwechsellage vorlag, außer acht, so ist die Anzahl der Therapieversager mit 8,4% bei den Patienten mit Autonomie (unifokale A., bifokale A., multifokale A., disseminierte A.) am niedrigsten. Weit höher ist die Versagerquote bei Patienten mit M. Basedow. Hier zeigte sich eine Mißerfolgsrate von 29,6%. Die Ursache für die hohe Anzahl von Therapieversagern in der Gruppe der Patienten mit M. Basedow wird im Kapitel „Sonderstellung der Patienten mit M. Basedow“ auf Seite 34 näher untersucht.

Faßt man die oben genannten Zahlen zusammen, so zeigt sich ein Gesamterfolg von 89,4%, entsprechend einer Versagerquote von 10,6%.

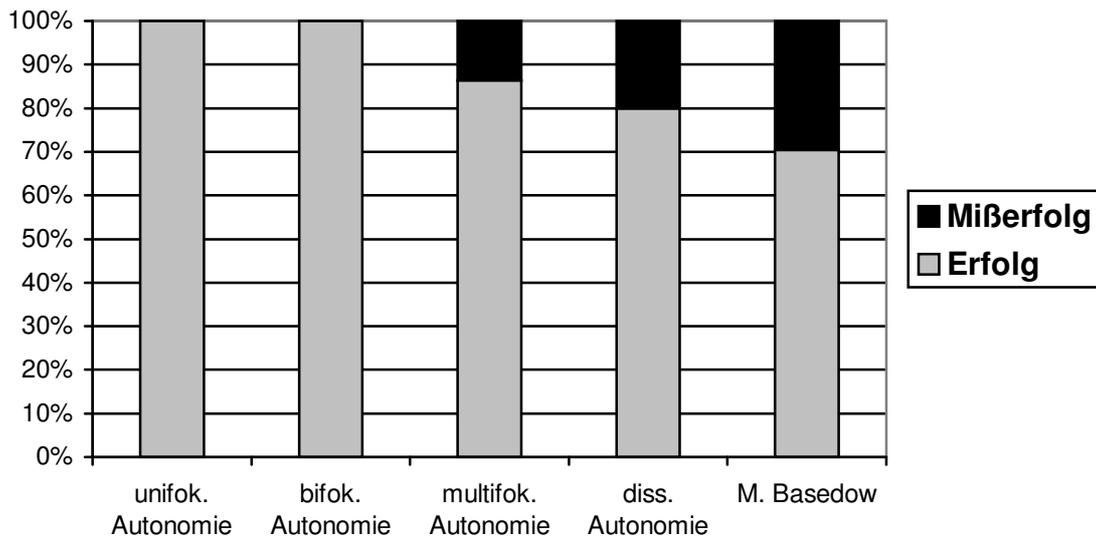


Abb. 3 – Erfolgsquote je Diagnose

Tabelle 5 – Erfolgsquote je Diagnose

			Erfolg	Therapieversager	Gesamt
Diagnose	unifokale	Anzahl	81		81
	Autonomie	%	100,0%		100,0%
	bifok.	Anzahl	3		3
	Autonomie	%	100,0%		100,0%
MFA	Anzahl		95	15	110
	%		86,4%	13,6%	100,0%
diss.	Anzahl		8	2	10
	Autonomie	%	80,0%	20,0%	100,0%
M. Basedow	Anzahl		19	8	27
	%		70,4%	29,6%	100,0%

Abb. 3 und Tabelle 5 schlüsseln das eben dargestellte Zahlenmaterial weiter auf. Interessant erscheinen dabei die Erfolgsquoten in der Gruppe der Schilddrüsenautonomien. Es fällt auf, daß alle Patienten mit den Diagnosen „unifokale Autonome“ und „bifokale Autonomie“ erfolgreich therapiert werden konnten. Nur bei den Patienten, die aufgrund der Diagnose „mul-

tifokale Autonomie“ und „disseminierte Autonomie“ therapiert wurden finden sich Therapieversager.

Das Therapieergebnis von 91,6% Therapieerfolgen bei den Autonomien setzt sich also aus einem 100%-igen Therapieerfolg bei den Patienten mit unifokalen und bifokalen Autonomien einerseits und einer schlechteren Erfolgsquote bei den multifokalen Autonomien (13,6% Therapieversager) und bei den disseminierten Autonomien (20,0% Therapieversager) zusammen. Auf die Hintergründe der differierenden Erfolgsquote bei den Autonomien soll später näher eingegangen werden.

3.1.2 Thyreostatische Vorbehandlung

In Deutschland herrschen strenge Auflagen für die Durchführung der Radioiodtherapie, z.B. die Pflicht zur stationären Durchführung der Therapie in einer speziell hierfür eingerichteten Bettenstation. Alle Ausscheidungen der Patienten sind während der Radioiodtherapie mit Iod-131 kontaminiert und müssen daher in einer Abklinganlage für mindestens 10 Halbwertszeiten aufbewahrt werden, bevor eine Entsorgung über die öffentliche Kanalisation möglich ist.

Durch den hohen Aufwand und die damit verbundene begrenzte Anzahl von Therapiebetten entstehen nicht unerhebliche Wartezeiten auf die Radioiodtherapie.

Patienten mit Hyperthyreose müssen deshalb häufig vor der eigentlichen Radioiodtherapie, d.h. in der Wartezeit auf die Therapie mit Thyreostatika behandelt werden, um die klinischen Symptome der Hyperthyreose zu mildern.

Bei der Überfunktion im Rahmen eines M. Basedow besteht der erste Therapieversuch zumeist in einer thyreostatischen Behandlung mit Auslaßversuch nach 1 Jahr. In der Regel wird erst bei Erfolglosigkeit der medikamentösen Therapie eine Behandlung mit radioaktivem Iod angeschlossen.

In zahlreichen Arbeiten wird auf den Einfluß der Thyreostatika auf den Erfolg der Radioiodtherapie hingewiesen (10, 13, 14, 15, 21, 23, 25, 28, 30, 33, 35, 38, 40, 47, 50, 51, 53, 55, 56, 59, 65, 67). Deshalb soll im folgenden die thyreostatische Vorbehandlung der Patienten näher betrachtet werden.

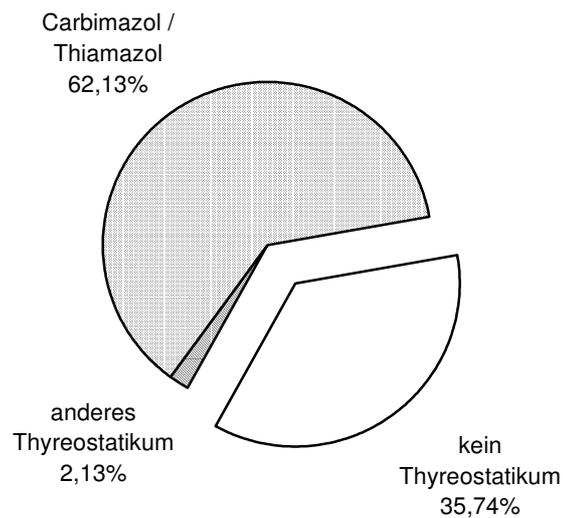


Abb. 4 – Thyreostatische Vorbehandlung

Abb. 4 zeigt, daß insgesamt 64,2% der zur Radioiodtherapie vorgestellten Patienten im Rahmen ihrer Wartezeit bzw. vor der Entscheidung zur Radioiodtherapie mit Thyreostatika behandelt wurden. Bei dieser Betrachtung wurden alle Patienten als „thyreostatisch vorbehandelt“ gewertet, die irgendwann (nicht unbedingt unmittelbar vor der eigentlichen Therapie) und unabhängig von der verabreichten Dosis ein Thyreostatikum eingenommen haben.

Die Auswertung zeigt, daß dabei mit Abstand die meisten Patienten (62,1%) Carbimazol oder Thiamazol (Favistan[®], Metabolit von Carbimazol) zur Vorbehandlung erhalten hatten; nur 2,1% der Patienten nahmen ein anderes Thyreostatikum (Propylthiouracil, Irenat[®] etc.) ein.

Es wurden nur 35,8% der Patienten vor der Therapie nicht medikamentös behandelt.

Ein kleiner Anteil der Patienten (8,1%, Tabelle 6), hier in der Gruppe „keine Vorbehandlung“ eingeschlossen – mußte zur Erreichung eines supprimierten basalen TSHs mit SD-Hormonen anbehandelt werden. In der Regel erhielten diese Patienten das T3-Präparat Thybon[®] über 10d vor der Therapie.

Tabelle 6 – Triiodthyronin-Suppression unmittelbar vor Therapie

	Anzahl	%
keine exogene Suppression	216	91,9%
exogene Suppression mit T3-Präparat	19	8,1%

Interessant erscheint die nähere Betrachtung der medikamentösen Vorbehandlung für jede Diagnose gesondert. Abb. 5 gibt eine Übersicht über die bei jeder Schilddrüsenerkrankung angewandte medikamentöse Vorbehandlung.

(Auf die Darstellung der Verhältnisse bei Patienten mit den Diagnosen „bifokale Autonomie“ und „Verkleinerung“ wurde hier aufgrund der niedrigen zugrunde liegenden Patientenzahl verzichtet)

Aus dem Diagramm wird zum Beispiel erkennbar, daß bei Krankheiten mit hoher Versagerquote (v.a. M. Basedow) ein weit größerer Anteil von Patienten Thyreostatika erhalten hat als bei den Diagnosen mit hohen Therapieerfolgsquoten.

Wie bereits erwähnt, ist bei M. Basedow ein Therapieversuch mit Thyreostatika vor dem Entschluß zur Radioiodtherapie die Regel. Deshalb beträgt der Anteil der Patienten, die vor Therapie Carbimazol, Thiamazol oder ein anderes Präparat eingenommen haben hier über 96%.

Unter den Patienten mit unifokalen Autonomien (0% Versagerquote) finden sich dagegen nur knapp 42% mit Thyreostatika anbehandelte Patienten.

Die multifokale Autonomie (MFA) nimmt – sowohl bei der Erfolgsquote als auch bei der Thyreostatikaaufnahme – eine Mittelstellung ein. Knapp 72% der Patienten mit der Diagnose MFA erhielten schilddrüsenhormonsenkende Präparate (die Versagerquote beträgt bei der MFA 13,6%).

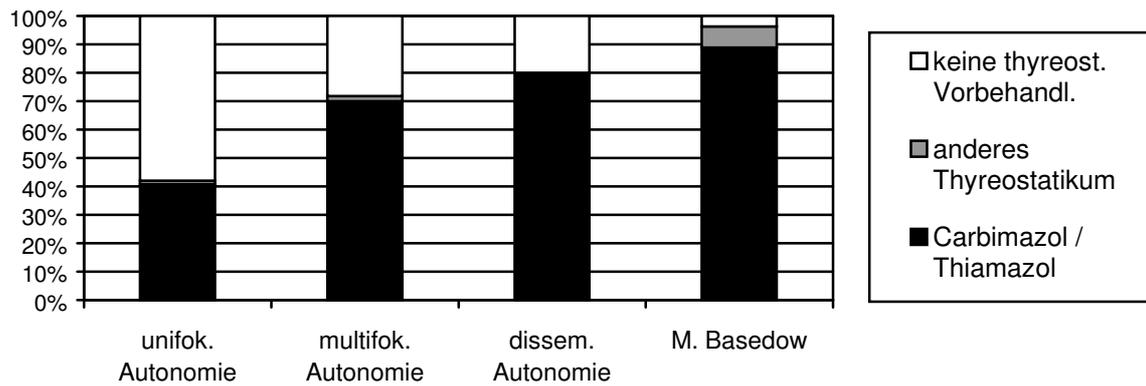


Abb. 5 – Medikamentöse Vorbehandlung / Diagnosen

Tabelle 7 – Med. Vorbehandlung / Diagnosen

	Diagnose							
	unifokale Autonomie		MFA		diss. Autonomie		M. Basedow	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Carbimazol / Thiamazol	33	40,7%	77	70,0%	8	80,0%	24	88,9%
anderes Thyreostatikum	1	1,2%	2	1,8%			2	7,4%
keine thyreostat. Vorbehandlung	47	58,0%	31	28,2%	2	20,0%	1	3,7%
Gesamt	81	100,0%	110	100,0%	10	100,0%	27	100,0%

3.2 Die Bedeutung der erreichten Herddosis am Therapieerfolg

Viele Bestrebungen bei der Therapieplanung der Radioiodtherapie (z.B. die Berechnungsgrundlage in Form der Marinelli-Formel) zielen darauf ab, die in der Planung veranschlagte Herddosis am Zielgewebe unter der Therapie möglichst exakt zu erreichen. Wie aus den Messungen am Patienten nach der Einnahme der Therapiekapsel auf die im entsprechenden Schilddrüsengewebe erreichte Herddosis zurückgeschlossen werden kann, wurde im Abschnitt „Berechnung der erreichten Herddosis“ erläutert. Zudem wurde bereits darauf hingewiesen, daß eine zu niedrige Herddosis mit dem vermehrten Auftreten von Therapieversagern einhergeht, eine zu hohe Therapiedosis führt dagegen zur unnötigen Strahlenbelastung des

Patienten und erhöht außerdem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hypothyreose mit der Verpflichtung des Patienten, lebenslang Schilddrüsenhormone einzunehmen.

Ziel dieses Kapitels ist es deshalb, zu prüfen, ob die gewünschte Herddosis auch tatsächlich erreicht wurde, getrennt nach Therapieerfolgen und Therapieversagern, um zu überprüfen, ob bei Therapieversagern möglicherweise die gewünschte Herddosis unterschritten wurde. Da sich Patienten mit der Diagnose M. Basedow in der Iodkinetik (Radioiod-Uptake und Halbwertszeit) oft von den Patienten mit anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen unterscheiden, werden die Untersuchungen zudem mit Einschluß bzw. mit Ausschluß der Patienten mit der Diagnose M. Basedow durchgeführt. Eine statistische Analyse der Basedow-Gruppe alleine erschien aufgrund der niedrigen Fallzahl (27 Patienten, entsprechend 11,5% des Patientenguts) nicht sinnvoll.

3.2.1 Vergleich zwischen erreichter und gewünschter Herddosis

Beim Vergleich der erreichten Herddosis mit der für die Therapieplanung zugrunde gelegten Herddosis fällt auf, daß diese im Vergleich zur Planung bei der Therapie generell höher liegt. Tabelle 8 veranschaulicht die zugrunde liegenden Zusammenhänge. Die unter Therapie erreichte Herddosis beträgt im Mittel über alle Patienten das 1,16-fache der in der Planung erwünschten Herddosis.

In der Tabelle sind die möglichen Einflußfaktoren 24h-Uptake, Halbwertszeit und Abweichung der applizierten von der berechneten Aktivitätsmenge aufgeführt. Wie deutlich erkennbar wird, liegt die Ursache in einem während der Therapie im Mittel höheren Uptake. Ob die Abweichungen durch systematisch zu niedrige Uptakebestimmungen im Radioiodtest bedingt sind, kann nachträglich nicht bestimmt werden.

Tabelle 8 – Betrachtungen zur eff. HD, eff. HWZ und eff. Uptake

	N	Mittelwert	Standardabweichung
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	180	116,1	34,6
Erreichter Uptake in Prozent des geplanten Uptakes	180	129,0	34,8
Erreichte HWZ in Prozent der geplanten HWZ	180	93,5	27,8
Applizierte Aktivität in Prozent der errechneten Aktivität	235	99,2	6,8

Im folgenden wird nun die erreichte Herddosis im Patientengut genauer untersucht.

Um eine übersichtliche Darstellung zu erreichen, werden die Patienten je nach erreichter prozentualer Herddosis (ausgedrückt in Prozent der angestrebten Herddosis) in Gruppen eingeteilt. Als Optimum wird die Gruppe „-20% bis +20%“ angesehen, d.h. die Patienten bei denen die Herddosis um nicht mehr als 20% von der in der Planung veranschlagten Herddosis abweicht. In den folgenden Diagrammen stellen die Balken rechts der Gruppe „-20% bis +20%“ entsprechend Patienten dar, die eine höhere Herddosis als ursprünglich geplant erhalten haben, die Balken links davon symbolisieren Patienten, die „zu wenig“ Dosis im Zielgewebe erhalten haben.

3.2.2 Betrachtung der prozentualen erreichten Herddosis unter Ausschluß der Patienten mit M. Basedow

3.2.2.1 Therapieerfolge

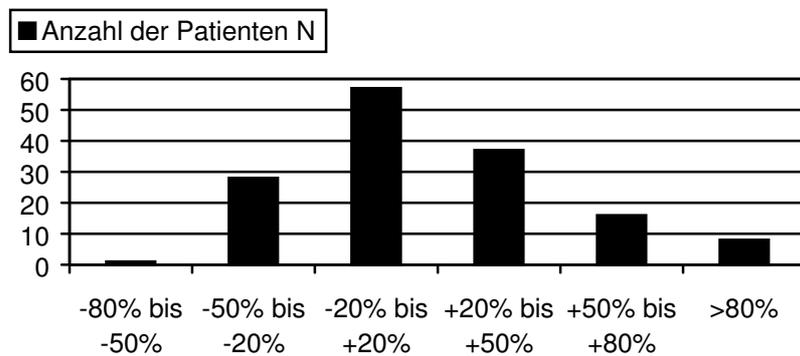


Abb. 6 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit der Diagnose M. Basedow

Tabelle 9 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit der Diagnose M. Basedow

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -80% bis -50%	1	,7	,7
-50% bis -20%	28	19,0	19,7
-20% bis +20%	57	38,8	58,5
+20% bis +50%	37	25,2	83,7
+50% bis +80%	16	10,9	94,6
>80%	8	5,4	100,0
Gesamt	147	100,0	

Abb. 6 und Tabelle 9 stellen die prozentual erreichte Herddosis bei den Therapieerfolgen dar (nicht bei jedem Patienten lagen ausreichend viele Aktivitätsmessungen während der Therapie vor, um die erreichte Herddosis sicher genug bestimmen zu können). Die Spalte „kumulierte Prozente“ gibt dabei den Anteil an Patienten an, die die erwünschte Herddosis von –80% bis zur angegebenen Obergrenze der jeweiligen Gruppe unterschreiten. Ausgeschlossen sind dabei Patienten mit der Diagnose M. Basedow. Aus dem Diagramm bzw. der Tabelle wird ersichtlich, daß unter den Patienten mit Therapieerfolg ein **Anteil von 19,7% die Herddosis um mehr als 20% der geplanten Dosis unterschreitet**.

Der „Idealbereich“ von $\pm 20\%$ kann bei 38,8% der Patienten erreicht werden. Der Anteil der Patienten, die mehr als 120% der geplanten Herddosis erreichen beträgt 41,5%.

Tabelle 10 verdeutlicht darüber hinaus, daß **im Mittel** aller in die Analyse einbezogener Patienten (Erfolge ohne M. Basedow) die **erreichte Herddosis um 14% über der geplanten Herddosis** liegt.

Tabelle 10 – erreichte HD in Prozent bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit M. Basedow – Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	146	37,8	204,1	114,0	35,5

3.2.2.2 Therapieversager

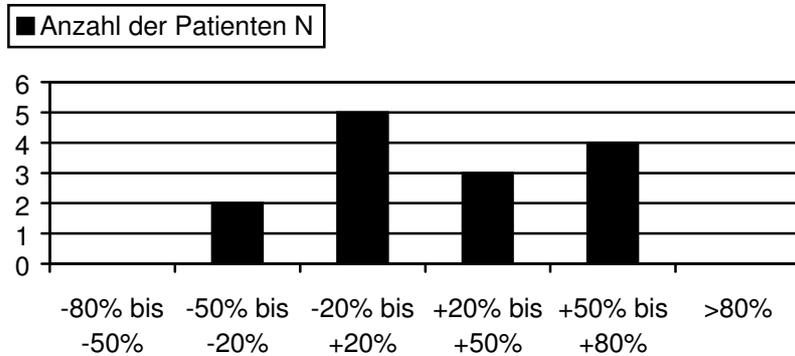


Abb. 7 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieversagern unter Ausschluß der Diagnose M. Basedow

Tabelle 11 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieversagern unter Ausschluß der Diagnose M. Basedow

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -50% bis -20%	2	14,3	14,3
-20% bis +20%	5	35,7	50,0
+20% bis +50%	3	21,4	71,4
+50% bis +80%	4	28,6	100,0
Gesamt	14	100,0	

Analog zu den bei den Therapieerfolgen angeführten Tabellen zeigen Abb. 7 und Tabelle 11 die Verhältnisse bei den Therapieversagern.

Es zeigt sich hier ein sogar kleinerer Anteil an Patienten, die eine zu geringe tatsächlich erreichte Herddosis aufweisen von **nur etwa 14%**. Die Gruppe der Patienten mit einer „Idealherddosis“ von $\pm 20\%$ ist unter den Therapieversagern mit 35,7% der Patienten besetzt. Dagegen erhalten 50% der Patienten eine Herddosis, die höher als gewünscht ausfällt.

Tabelle 12 verdeutlicht, daß unter den Therapieversagern im Mittel die erreichte Herddosis um etwa 21% über der in der Therapieplanung erwünschten Herddosis liegt.

Tabelle 12 – Erreichte HD in Prozent bei den Therapieversagern unter Ausschluß von Patienten mit M. Basedow – Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	14	77,3	167,3	<u>121,1</u>	29,9

3.2.3 Betrachtung der prozentualen erreichten Herddosis einschließlich der Patienten mit M. Basedow

3.2.3.1 Therapieerfolge und Therapieversager

Die folgenden Tabellen zeigen die Verhältnisse bei Einschluß der Patienten mit M. Basedow. Dabei **enthält Tabelle 13** die Statistiken bei den **Therapieerfolgen** und **Tabelle 14** die entsprechenden Zahlen für die **Therapieversager**.

Dabei ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Therapieversagern und -erfolgen. Der Anteil der zu niedrig therapierten Patienten unter den erfolgreich therapierten Patienten beträgt 18,8%, bei den Therapieversagern entsprechend 16,7%.

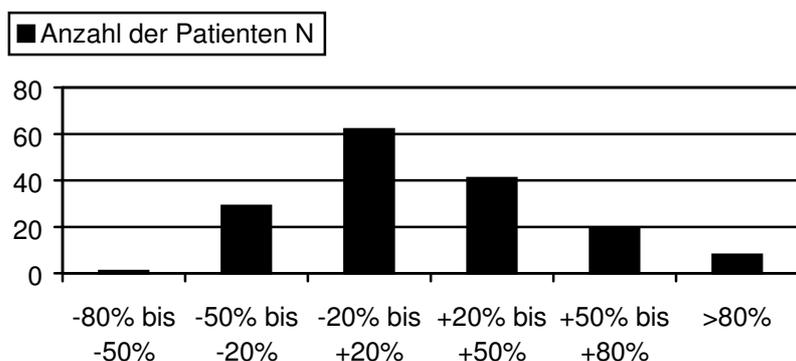


Abb. 8 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieerfolgen (einschließlich M. Basedow)

Tabelle 13 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieerfolgen (einschließlich M. Basedow)

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -80% bis -50%	1	,6	,6
-50% bis -20%	29	18,1	18,8
-20% bis +20%	62	38,8	57,5
+20% bis +50%	41	25,6	83,1
+50% bis +80%	19	11,9	95,0
>80%	8	5,0	100,0
Gesamt	160	100,0	

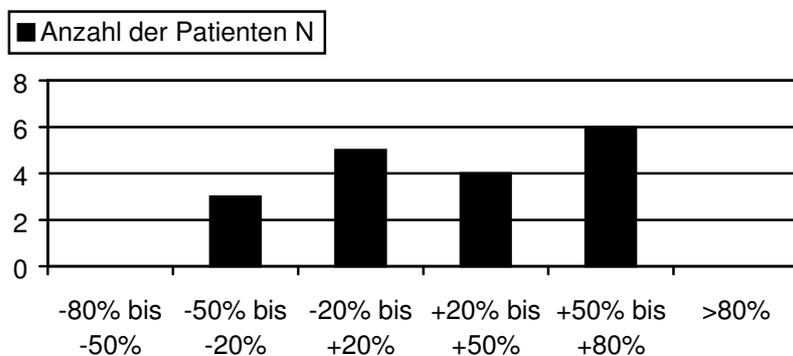


Abb. 9 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieversagern (einschließlich M. Basedow)

Tabelle 14 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieversagern (einschließlich M. Basedow)

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -50% bis -20%	3	16,7	16,7
-20% bis +20%	5	27,8	44,4
+20% bis +50%	4	22,2	66,7
+50% bis +80%	6	33,3	100,0
Gesamt	18	100,0	

Es besteht also kein relevanter Unterschied bezüglich der erreichten Herddosis bei Therapieerfolgen und Therapieversagern.

Der Grund für das Therapieversagen ist folglich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf den Anteil der erreichten Herddosis zurückzuführen.

Tabelle 15 zeigt zudem, daß der Anteil der Therapieerfolge auch bei einer niedrigen erreichten Herddosis im Vergleich zur geplanten Herddosis sehr hoch ist. Die meisten Therapieversager finden sich in der Gruppe der Patienten, die um 50 bis 80% übertherapiert wurden.

Tabelle 15 – Therapieergebnisse je nach erreichter Herddosis

			Therapieergebnis	
			Erfolg	Therapieversager
Erreichte Herddosis in % der geplanten Herddosis - gruppiert.	-80% bis -50%	Anzahl %	1 100,0%	
	-50% bis -20%	Anzahl %	30 90,9%	3 9,1%
	-20% bis +20%	Anzahl %	63 92,6%	5 7,4%
	+20% bis +50%	Anzahl %	43 91,5%	4 8,5%
	+50% bis +80%	Anzahl %	19 76,0%	6 24,0%
	>80%	Anzahl %	8 100,0%	

3.2.4 Prozentual erreichte Herddosis bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten

Interessant erscheint deshalb die Frage, ob die Einnahme von Thyreostatika vor der Therapie einen Einfluß auf die bei diesen Patienten erreichte Herddosis hat, d.h. ob bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten die erreichte Herddosis signifikant niedriger ist als zum Beispiel bei thyreostatisch nicht vorbehandelten Patienten (bzw. im Vergleich zum Gesamtpatientengut).

(Eingeschlossen sind alle Patienten, die vor der Therapie mit Thyreostatika vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten mit der Diagnose M. Basedow)

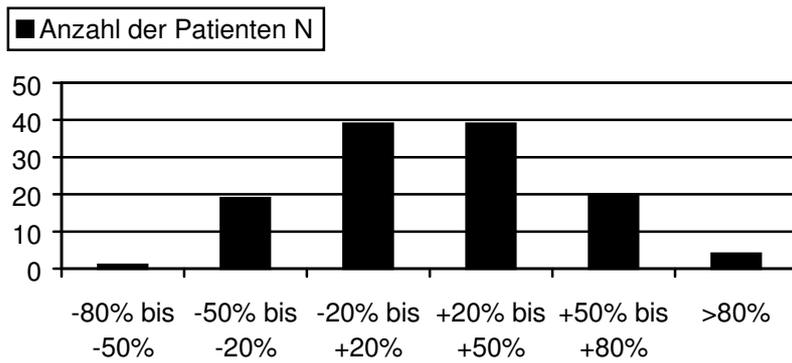


Abb. 10 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten

Tabelle 16 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -80% bis -50%	1	,8	,8
-50% bis -20%	19	15,6	16,4
-20% bis +20%	39	32,0	48,4
+20% bis +50%	39	32,0	80,3
+50% bis +80%	20	16,4	96,7
>80%	4	3,3	100,0
Gesamt	122	100,0	

Aus Abb. 10 und Tabelle 16 wird erkennbar, daß auch bei Vorbehandlung mit Thyreostatika der Anteil der Patienten, **die weniger als 80% der geplanten Herddosis erhalten** haben nicht größer als **16,4%** ist.

Tabelle 17 – Erreichte Herddosis bei thyreostatisch vorbehandelten Patienten

	Mittelwert
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	118,5%

Im Mittel liegt die erreichte Herddosis etwa 19% über der geplanten (siehe Tabelle 17). Damit ist der Anteil der zu niedrig therapierten Patienten unter den thyreostatisch vorbehandelten Patienten sogar geringfügig niedriger als bei Betrachtung aller Patienten.

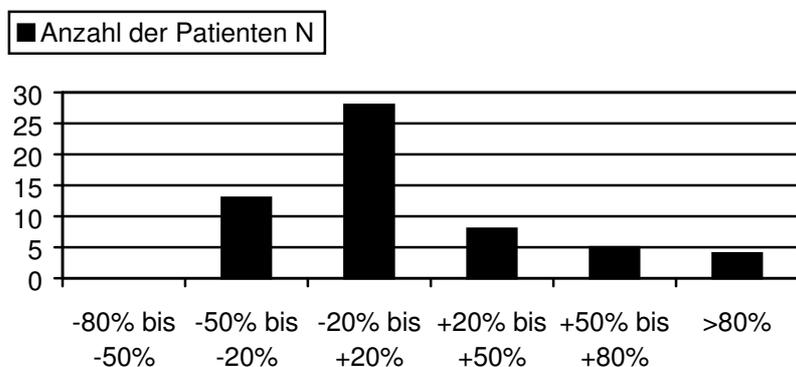


Abb. 11 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten

Tabelle 18 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten

	Anzahl Patienten	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -50% bis -20%	13	22,4	22,4
-20% bis +20%	28	48,3	70,7
+20% bis +50%	8	13,8	84,5
+50% bis +80%	5	8,6	93,1
>80%	4	6,9	100,0
Gesamt	58	100,0	

Bei den Patienten, bei denen keine thyreostatische Vorbehandlung vorgenommen wurde, ergeben sich die in Tabelle 18 aufgeführten Verteilungen. 22,4% der Patienten haben die geplante Herddosis um mehr als 20% unterschritten.

3.2.5 Sonderstellung der Patienten mit M. Basedow

Bei Patienten, bei denen wegen der Diagnose M. Basedow eine Radioiodtherapie durchgeführt werden soll, bieten sich zwei unterschiedliche Therapiekonzepte. Zum einen kann versucht werden, die Schilddrüse möglichst schonend zu therapieren, indem eine niedrige Herddosis von 150 Gy angestrebt wird. Dabei ist jedoch das Risiko eines Hyperthyreoserezidivs (Therapieversager) weit höher als bei anderen Schilddrüsenerkrankungen. Deshalb wurde die empfohlene Therapiedosis in der jeweils aktuellen Literatur in der Vergangenheit ständig angehoben und erreichte zum Abschluß der Studie einen Wert von 300 Gy. So erklärt sich, daß nicht alle Patienten dieser Studie, die sich über einen Zeitraum von 1990 bis 1995 erstreckt, mit der heute üblichen Herddosis von 300 Gy therapiert wurden. Auch nach Einführung der neuen empfohlenen Herddosis haben sich einige Patienten entschlossen, die Behandlung mit 300 Gy (ablative Therapie) abzulehnen und wurden deshalb mit 150 Gy therapiert. Hintergrund ist das bei der ablativen Therapie obligate Auftreten von substitutionspflichtigen Hypothyreosen, die jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen bei anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen nicht mehr als „unschöner“ Therapieerfolg angesehen werden, sondern ein in die Planung einbezogenes Therapieergebnis darstellen.

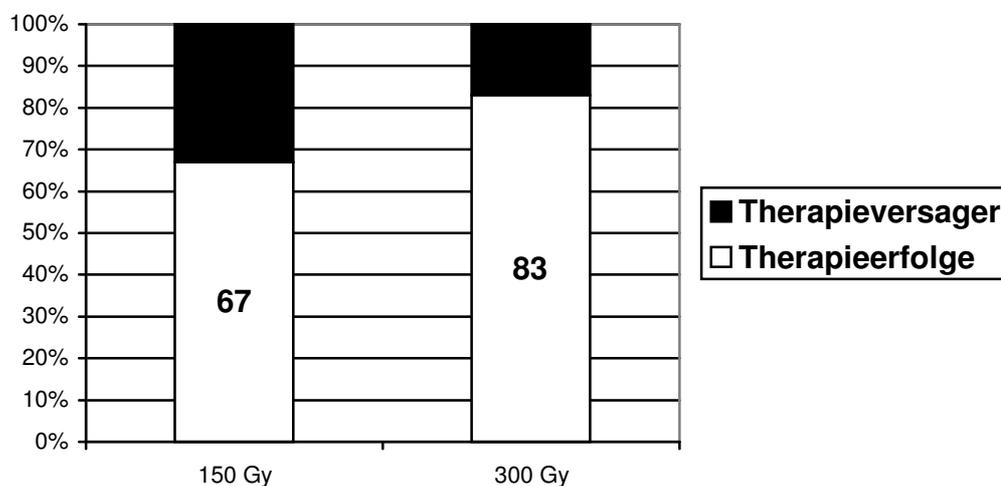


Abb. 12 – Erfolgsquoten bei 150 Gy und 300 Gy Herddosis bei M. Basedow

Abb. 12 verdeutlicht diese Zusammenhänge. Von insgesamt 27 Patienten mit der Diagnose M. Basedow wurden 21 Patienten mit 150 Gy Herddosis behandelt. Nur bei einem kleinen Teil (6 von 27 Patienten) wurde bereits das neuere Therapiekonzept mit 300 Gy angewandt:

Entsprechend erklärt sich auch die bereits angeführte schlechtere Erfolgsquote bei Patienten mit M. Basedow. Aufgeschlüsselt nach Therapiekonzept findet man 14 Erfolge bei 21 mit 150 Gy behandelten Patienten im Gegensatz zu 5 Therapieerfolgen bei den 6 nach dem ablativen 300 Gy-Konzept behandelten Personen.

3.3 Unterschiede zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern

3.3.1 Einleitung / verwendete statistische Methoden

Um mögliche Einflüsse verschiedener Parameter auf den Therapieerfolg genauer bestimmen zu können, wurden im folgenden Teil der Studie die Patienten generell in die 2 Gruppen „Therapieversager“ und „Therapieerfolge“ aufgeteilt. Anschließend wurde versucht zu ermitteln, inwieweit sich bestimmte Einflußgrößen zwischen den Erfolgen und den Therapieversagern unterscheiden (z.B. wurde untersucht, ob das mittlere Schilddrüsenvolumen in der Gruppe der Therapieversager größer ist als bei den Erfolgen).

Da viele in Erwägung gezogene mögliche Einflußgrößen nicht normalverteilt sind, wurde zum statistischen Vergleich der Gruppen der nicht-parametrische U-Test bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ eingesetzt. Nominalskalierte Variablen wurden mit Hilfe des Fisher's exact-Test auf Abhängigkeit zum Therapieerfolg getestet (auch hier mit einem Signifikanzniveau von kleiner oder gleich 5%).

Es sei dennoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß keiner der Teste einen Einfluß auf den Therapieerfolg beweisen kann, sondern daß lediglich der Unterschied eines Parameters zwischen der Gruppe der Therapieversager und der Gruppe der Therapieerfolge als wahrscheinlich belegt werden kann.

3.3.2 Untersuchte Gruppenunterschiede zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern

Im Rahmen der o.g. Analysen wurden zusätzlich Unterschiede und damit potentielle Einflußfaktoren auf den Therapieerfolg bei folgenden Parametern untersucht:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- berechnete und applizierte Aktivität
- Speicherung aus Radioiodtest und unter Therapie (+ klassifizierter Uptake $\leq 43\%$ und $>43\%$)
- Schilddrüsenmasse
- relativer Uptake aus Radioiodtest
- Stoffwechsellaage (für fT3, fT4, T3, T4, TSH jeweils getrennt und für Gesamtstoffwechsellaage (euthyreot, latent hyperthyreot und manifest hyperthyreot) bis 9 Monate vor Therapie, bis 6 Monate vor Therapie, bis 3 Monate vor Therapie, 2 Tage vor Therapie)
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Erreichte Herddosis in % der geplanten Herddosis
- Erreichte Halbwertszeit (HWZ) in % der geplanten HWZ
- Erreichter Uptake in % des geplanten Uptake
- Thybon[®]-Suppression vor Therapie
- klassifiziertes Schilddrüsenvolumen (Grenze bei 25 ml, Grenze bei 58 ml)
- Einnahme eines Thyreostatikums vor der Therapie
- Einnahme von Thyreostatika während der Therapie

Die unterstrichenen Einträge zeigen in den U-Tests bzw. im Fisher's exact Test einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager.

Die Analysen werden im folgenden Abschnitt näher besprochen:

3.3.3 Alter und Geschlecht des Patienten

3.3.3.1 Alter der Patienten

Abb. 13 und Tabelle 19 stellen die Altersverteilung der erfaßten Patienten zum Therapiezeitpunkt dar.

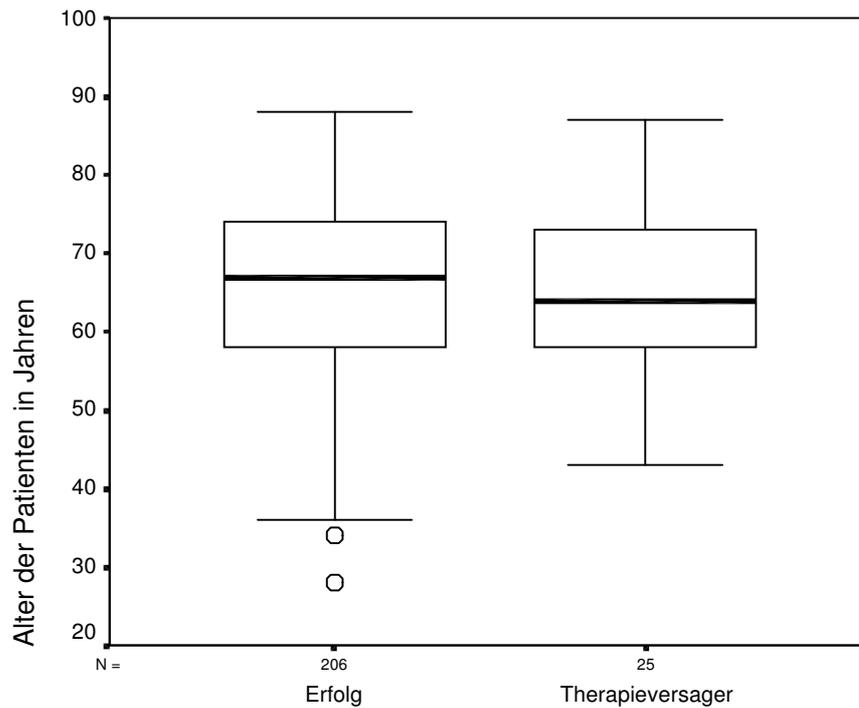


Abb. 13 – Alter der Patienten zum Therapiezeitpunkt

Tabelle 19 – Alter der Patienten zum Therapiezeitpunkt in Jahren

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	206	11,20	67,00	65,17
Therapieversager	25	12,28	64,00	65,08
Insgesamt	231	11,29	67,00	65,16

Das mediane Alter der Patienten mit Therapieerfolg bzw. –versagen ist im vorliegenden Patientengut nahezu identisch (67 Jahre vs. 64 Jahre). Ein Unterschied ist auch statistisch im Mann-Whitney-U-Test nicht vorhanden ($p=0,745$).

3.3.3.2 Geschlecht der Patienten

Tabelle 20 teilt die Patienten dieser Studie nach Geschlecht und Therapieergebnis ein.

Tabelle 20 – Geschlecht der Patienten

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
Geschlecht	männlich	Anzahl	50	3	53
		% von Geschlecht	94,3%	5,7%	100,0%
		% von Therapieergebnis	24,3%	12,0%	22,9%
	weiblich	Anzahl	156	22	178
		% von Geschlecht	87,6%	12,4%	100,0%
		% von Therapieergebnis	75,7%	88,0%	77,1%
Gesamt		Anzahl	206	25	231
		% von Geschlecht	89,2%	10,8%	100,0%
		% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%

Es zeigt sich, daß 156 Frauen und 50 Männer therapiert wurden. Bei den Männern sind 5,7%, bei den Frauen 12,4% Therapieversager, ein signifikanter Unterschied ergibt sich jedoch nicht ($p=0,213$).

3.3.4 Berechnete und applizierte Aktivitätsmenge

Wird die in der Therapieplanung berechnete Aktivitätsmenge bei den Therapieerfolgen und Mißerfolgen verglichen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,813$).

Ein nahezu identisches Untersuchungsergebnis ergibt sich erwartungsgemäß auch bei Beurteilung der applizierten Aktivitätsmenge (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,762$).

Ebenso zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Abweichungen von berechneter und applizierter Aktivität bei Erfolgen und Therapieversagern (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,736$).

3.3.5 Maximale Radioiod-Speicherung aus dem Radioiodtest

Aus Abb. 14 und Tabelle 21 wird der Unterschied zwischen den Therapieerfolgen und den Therapieversagern ersichtlich.

Man erkennt, daß der Median der 24h-Radioiodspeicherung bei den Therapieversagern deutlich höher liegt, also die aus dem Radioiodtest ermittelte maximale Speicherung bei den Therapieversagern größer ist, als bei den Therapieerfolgen.

Da die Erkrankung M. Basedow in der Regel mit erhöhten Werten für den Uptake einhergeht, wurde die Analyse sowohl unter Einschluß als auch unter Ausschluß dieser Patienten durchgeführt. Eine alleinige Untersuchung der Speicherung bei M. Basedow getrennt nach Erfolg und Mißerfolg erschien aufgrund der unterschiedlichen Therapiekonzepte (150 Gy oder 300 Gy) und der dadurch bedingten unterschiedlichen Erfolgsquote bzw. der niedrigen Fallzahlen in der Basedow-Gruppe statistisch nicht sinnvoll.

Wurden die Patienten mit der Diagnose M. Basedow in die Analyse einbezogen, so zeigt sich folgender Unterschied in den Speicherungswerten (Siehe Tabelle 21)

- Erfolge weisen eine Speicherung von median 40% auf
- Bei Therapieversager dagegen ist der mediane Uptake mit 55% **um knapp 38%** höher (bezogen auf den mittleren Uptake bei den Therapieerfolgen)

Werden die Patienten mit M. Basedow nicht berücksichtigt, so erhält man die in Tabelle 22 dargestellten Verhältnisse:

- Erfolge weisen eine Speicherung von median 38% auf
- Bei Therapieversagern dagegen ist der mediane Uptake mit 54% **um knapp 42%** höher (bezogen auf den mittleren Uptake bei den Therapieerfolgen)

Im U-Test wurde geprüft, ob dieser Unterschied statistische Signifikanz erreicht und folglich als mit hoher Wahrscheinlichkeit in nachfolgenden Studien reproduzierbar ist:

Der Unterschied des 24h-Uptakes aus dem Radioiodtest zwischen den Therapieversagern und den Therapieerfolgen erwies sich dabei als hoch signifikant ($p < 0,0005$).

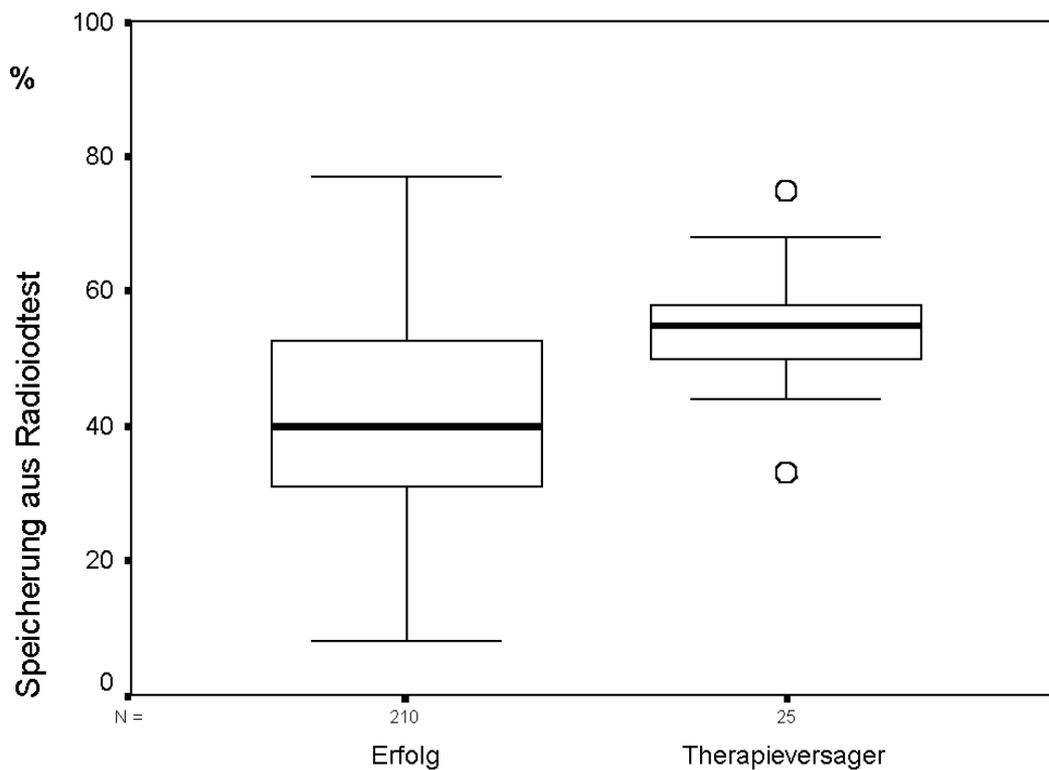


Abb. 14 – Speicherung aus Radioiodtest

Tabelle 21 – Speicherung aus Radioiodtest (M. Basedow eingeschlossen)

Speicherung aus Radioiodtest

Erfolg Ja/Nein	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	210	14,2654	40,0000	41,5676
Therapieversager	25	8,2558	55,0000	54,6760
Insgesamt	235	14,3232	42,0000	42,9621

Tabelle 22 – Speicherung aus Radioiodtest (ohne M. Basedow)

Speicherung aus Radioiodtest

Erfolg Ja/Nein	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	191	13,1210	38,0000	39,7675
Therapieversager	17	9,4757	54,5000	55,1941
Insgesamt	208	13,5244	39,9000	41,0284

Nun wurde versucht, einen Grenzwert festzulegen, der prognostisch eine Abgrenzung zwischen erhöhtem Risiko für ein Therapieversagen und niedrigerem Versagerisiko behilflich sein könnte.

Der Grenzwert wurde hierzu so gewählt, daß

- der Anteil der Therapieerfolge, die eine maximale Speicherung über dem Grenzwert aufweisen addiert mit
- dem Anteil der Therapieversager, die eine maximale Speicherung unter dem Grenzwert aufweisen

möglichst gering ist und sich somit eine maximale Trennung zwischen Therapieversagern und -erfolgen ergibt.

Werden dabei die Patientendaten einschließlich der Patienten mit der Diagnose M. Basedow einbezogen, so ergibt sich ein Grenzwert bei 43%, so daß sich die Patienten in die Gruppen „kleiner oder gleich 43% Uptake aus Radioiodtest“ und „Uptake über 43% aus Radioiodtest“ einteilen lassen.

Tabelle 23 zeigt die Aufteilung des Gesamtpatientenguts nach dem oben genannten Grenzwert:

Tabelle 23 – Uptake aus Radioiodtest – klassifiziert

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
Uptake aus dem Radioiodtest	kleiner oder gleich 43%	Anzahl %	120 99,2%	1 ,8%	121 100,0%
	größer als 43%	Anzahl %	90 78,9%	24 21,1%	114 100,0%
Gesamt		Anzahl %	210 89,4%	25 10,6%	235 100,0%

Aus dieser Tabelle lassen sich folgende Prozentangaben errechnen:

- **21,1%** der Patienten **mit einem Uptake über 43% sind Therapieversager**, d.h. über ein Fünftel der Patienten mit einem Uptake von über 43% in dieser Studie werden zum Therapieversager.
- **0,8%** der Patienten **mit Uptake unter 43% sind Therapieversager**

Anders ausgedrückt:

- 96,0% der Therapieversager hatten vor der Therapie einen erhöhten Uptake von über 43%
- Bei den Erfolgen dagegen lag ein erhöhter Uptake nur bei 42,9% vor.

3.3.6 Schilddrüsenmasse

In zahlreichen Arbeiten wurde die Schilddrüsenmasse und damit das Schilddrüsenvolumen als Einflußfaktor auf den Therapieerfolg gefunden und bestätigt (17, 30, 33, 38, 48, 50, 55, 65, 67). So wird die Radioiodtherapie bei großen Schilddrüsenvolumina nicht als die Therapie der Wahl – und der Operation unterlegen – beschrieben.

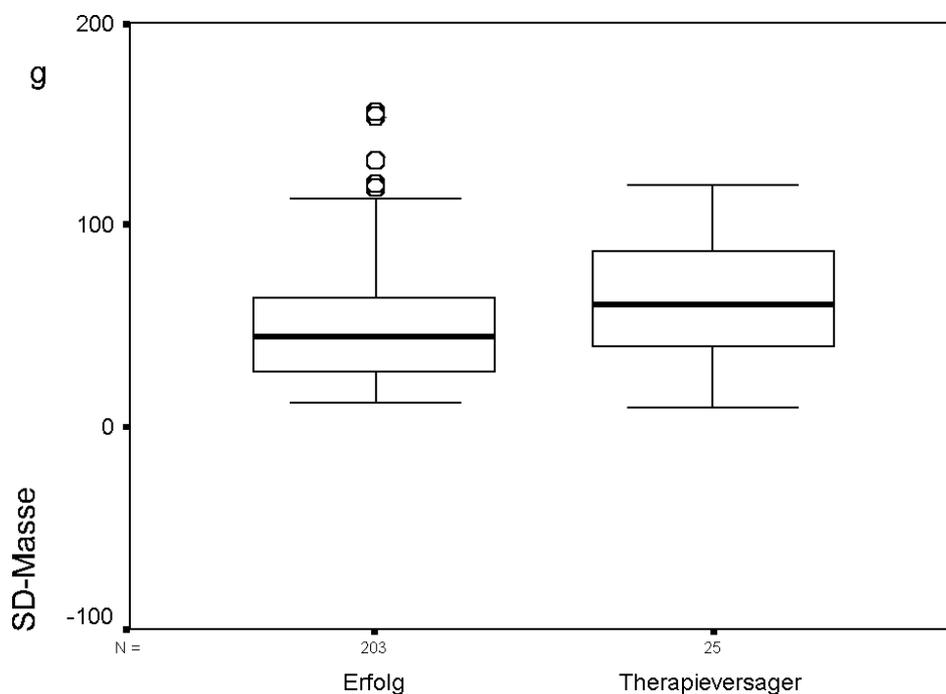


Abb. 15 – Schilddrüsenmasse (g)

Tabelle 24 – Schilddrüsenmasse – Mittelwerte in Erfolgs- und Therapieversagergruppe (Angaben in g)

Erfolg Ja/Nein	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	203	27,1572	45,0000	49,5631
Therapieversager	25	33,3010	60,0000	60,9600
Insgesamt	228	28,0406	45,5000	50,8127

Abb. 15 und Tabelle 24 veranschaulichen den Unterschied zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager (die Patienten, die eine Verkleinerungstherapie erhielten, sind ausgeschlossen). Betrachtet man die Abbildung genauer, so erkennt man, daß sich die Mediane der beiden Gruppen unterscheiden; die Überlagerung der 75%-Intervalle ist jedoch groß.

In Zahlen ausgedrückt:

Der Median der Schilddrüsenmasse in der Gruppe der Therapieversager (60 ml) ist 15 ml höher als der Median bei den Therapieerfolgen (45 ml)

Ein durchgeführter U-Test, der den vermuteten Unterschied näher belegen soll, zeigt jedoch kein signifikantes Ergebnis ($p=0,083$).

Das Schilddrüsenvolumen wird bei gesunden Frauen bis 18 ml, bei Männern bis 25 ml toleriert (26). Eine Abgrenzung bei 25 ml wird deshalb in der Arbeit von Sabri (55) vorgenommen. Da jedoch in dem in dieser Studie untersuchten Patientengut der Median bereits bei den Erfolgen bei etwa 45 ml liegt, erschien dieser Grenzwert als ungeeignet. Deshalb wurde analog zu dem bei der Besprechung des Uptakes angewandten Verfahren auch hier ein Grenzwert ermittelt, der eine möglichst effiziente Trennung zwischen Therapieerfolgen und –versagern ermöglichen soll.

Die Abgrenzung zeigt ein Optimum bei einem Schilddrüsenvolumen von 58 ml, d.h. unterschieden werden Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen kleiner oder gleich 58 ml und Patienten mit einem Volumen über 58 ml.

Tabelle 25 – Schilddrüsenvolumen klassifiziert im Bezug zum Therapieerfolg

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
SD-Volumen	kleiner oder gleich 58ml	Anzahl	141	11	152
		% von Volumengruppe	92,8%	7,2%	100,0%
		% von Therapieergebnis	69,5%	44,0%	66,7%
	größer als 58ml	Anzahl	62	14	76
		% von Volumengruppe	81,6%	18,4%	100,0%
		% von Therapieergebnis	30,5%	56,0%	33,3%
Gesamt	Anzahl	203	25	228	
	% von Volumengruppe	89,0%	11,0%	100,0%	
	% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%	

Die Tabelle 25 zeigt die Aufteilung der Patienten nach Schilddrüsenvolumen und nach Erfolg/Therapieversager:

- Von den 76 Patienten mit Schilddrüsenvolumen von über 58 ml sind 14 Therapieversager
- Von den 152 Patienten mit Schilddrüsenvolumen von kleiner oder gleich 58 ml sind 11 Therapieversager
- 56,0% (14 von 25) der Versager zeigen ein Schilddrüsenvolumen über 58 ml
- 30,5% (62 von 203) der Erfolge weisen einen Schilddrüsenvolumen über 58 ml auf

3.3.7 Schilddrüsenmasse und relativer Uptake

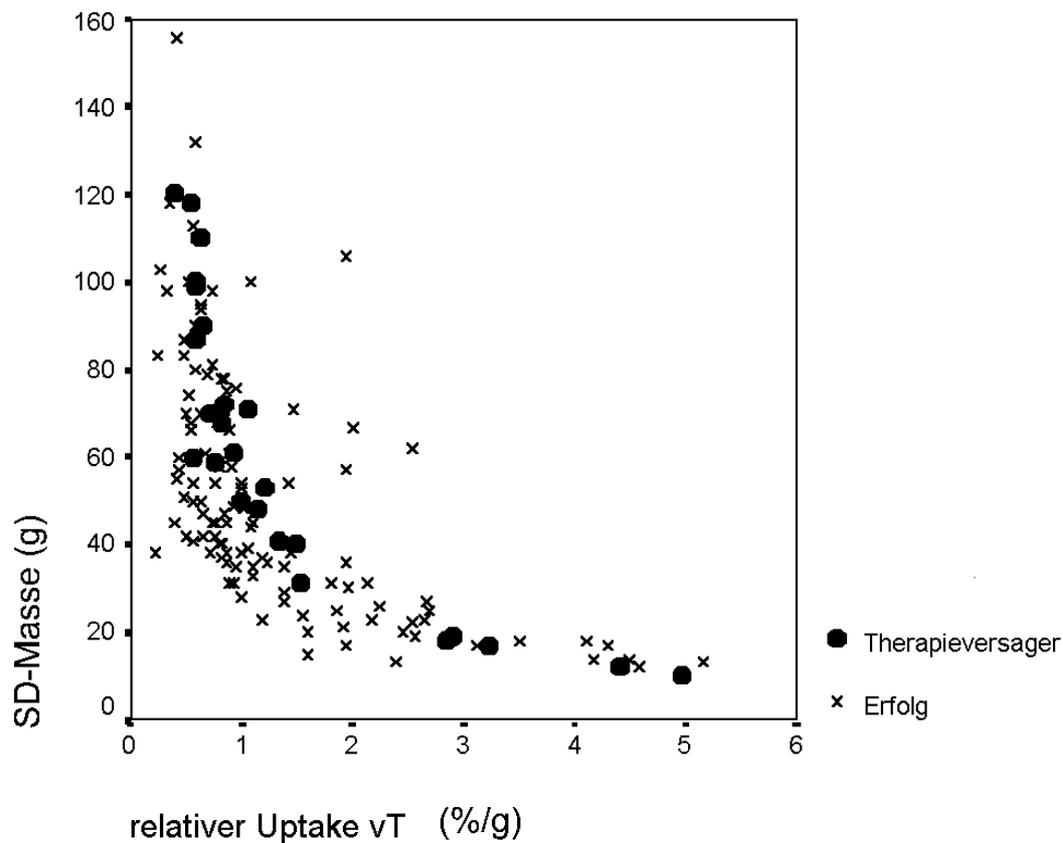


Abb. 16 – Schilddrüsenmasse und relativer Uptake (Verkleinerungstherapien und unifokale Autonomien ausgeschlossen)

Abb. 16 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen relativem Uptake und der Schilddrüsenmasse. Der relative Uptake errechnet sich dabei aus dem Quotienten der maximalen Speicherung im Radioiodtest und der Schilddrüsenmasse und soll deshalb mehr Information über den Uptake der einzelnen Schilddrüsenzellen liefern.

Da bei unifokalen Autonomien eine andere Berechnungsgrundlage zugrunde liegt (Knotenvolumen) und die Verkleinerungstherapien bezüglich der Schilddrüsenmasse eine Ausnahme spielen (höheres Schilddrüsenvolumen), sind diese beiden Diagnosen bei der Erstellung dieses Diagramms ausgeschlossen.

Eine hohe Schilddrüsenmasse geht also mit eher niedrigen Werten für den relativen Uptake einher, während sich hohe relative Uptakes nur bei kleinen Schilddrüsen finden lassen.

3.3.8 Stoffwechsellage vor der Therapie

3.3.8.1 Normierung der Laborwerte

Da eine Vielzahl verschiedener Bestimmungsreagenzien und Tests zur Ermittlung von Schilddrüsenlaborparametern auf dem Markt angeboten werden und ein Großteil der für die Studie benötigten Laborwerte von den Hausärzten, die den jeweiligen Patienten betreuten, selbst bestimmt wurden, ist ein direkter Vergleich zwischen den Laborwerten in der Regel nicht möglich.

Deshalb wurde zu jedem einzelnen Laborparameter auch der dazu gehörende Referenzbereich erfaßt und der Laborwert zu einer „Prozentangabe“ im Normbereich umkodiert.

Das folgende Schema zeigt die dazu verwendete Einteilung:

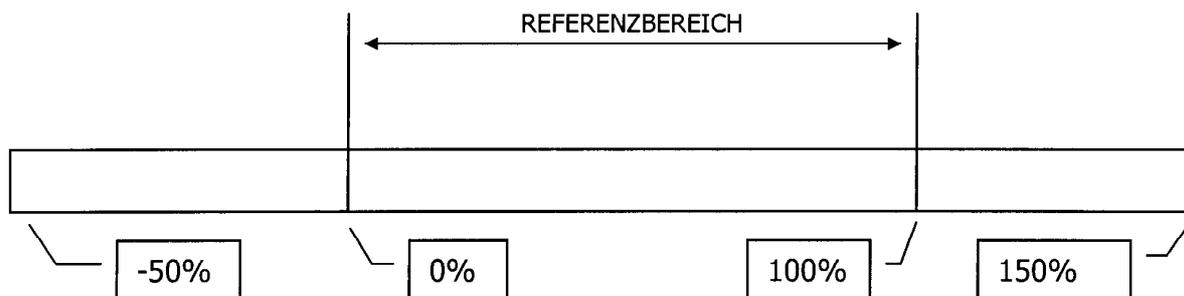


Abb. 17 – Schema zur Laborwertkodierung

- Ein Laborwert an der Untergrenze des Normbereichs erhält den Wert 0%
- Ein Laborwert an der Obergrenze des Normbereichs erhält den Wert 100%
- Bei Werten oberhalb des Referenzbereichs gibt die Zahl an, wie weit der Referenzbereich überschritten wird (hier zum Beispiel 150%)
- Werte unterhalb des Referenzbereichs werden entsprechend negativ angegeben (hier zum Beispiel -50%)

3.3.8.2 Stoffwechsellage 2 Tage vor der Radioiodtherapie (Zusammenhang zwischen Stoffwechsellage und Therapieerfolg)

Um einen Einfluß der Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg feststellen zu können, bedarf es einer Vorauswahl der in die Analysen einbezogenen Laborwerte. Da die einzelnen Labor-

werte T3, T4, TSH basal etc. in der Regel von den Hausärzten nicht in einem festen Zeitraster (z.B. 1 Jahr vor Therapie, ½ Jahr vor Therapie etc.) bestimmt wurden, sind die Laborwerte untereinander schlecht vergleichbar. Es wurden deshalb Mittelwerte über die in einer bestimmten Zeitspanne bestimmten Laborwerte gebildet. Zum Beispiel wird ein Bereich von 3 bis 9 Monate nach der Therapie herangezogen, um die Stoffwechsellage ungefähr 6 Monate nach der Therapie bestimmen zu können.

Ein direkter Vergleich der absoluten Laborwerte bot sich jedoch kurz vor der Radioiodtherapie an, da zu diesem Zeitpunkt die Laborwerte im Klinikum Großhadern vom Zentrallabor erstellt wurden und somit optimal zwischen Patienten verglichen werden können. Die Laborbestimmungen erfolgten zwei Tage vor der Einnahme der Therapiekapsel und sind die Grundlage der folgenden Vergleiche.

Zunächst soll sich der Vergleich zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern nur auf die generelle Stoffwechsellage vor der Therapie beziehen; auf die absoluten Laborwerte für TT3, TT4 etc. soll später eingegangen werden.

Die Stoffwechsellage wird dabei in zwei Gruppen unterschieden:

1. **Euthyreote und latent hyperthyreote Stoffwechsellage**
2. **Manifeste Hyperthyreose**

Tabelle 26 zeigt die Verteilung der Stoffwechsellage getrennt für Therapieerfolge und Therapieversager.

Um durch eine mögliche Dysproteinämie oder andere Einflüsse keine verfälschten Ergebnisse zu erhalten, erfolgte die Beurteilung nun unter Einbeziehung der Proteinbindung von Thyroxin anhand des fT4-Index. Die Berechnungsmethode wird in Kapitel 3.3.8.5 beschrieben. Als Referenzbereich wird dabei 4,2 ug/dl bis 12,9 ug/dl verwendet. Ein fT4-Index-Meßwert innerhalb des Referenzbereiches führte zur Zuordnung des Patienten in die Gruppe der „peripher euthyreoten“ Patienten. Patienten mit erhöhtem fT4-Index-Wert wurden als „peripher hyperthyreot“ klassifiziert. (Bei 10 Patienten lag kein fT4-Index-Wert vor wegen der Umstellung auf freie Hormone im Juni 1994).

Einen fT3-Index kann man aus den Patientendaten nicht errechnen, da sich der Laborwert TBI-Index, der die Proteinbindung des Thyroxins widerspiegelt, nicht ohne weiteres auf den Bindungsgrad von Triiodthyronin übertragen läßt.

Tabelle 26 – Stoffwechsellage 2 Tage vor Therapie (ohne Verkleinerungstherapien) – klassifiziert

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
Stoffwechsellage 2 Tage vor Therapie	peripher euthyreot	Anzahl	147	10	157
		% von Stoffwechsellage	93,6%	6,4%	100,0%
		% von Therapieergebnis	73,9%	45,5%	71,0%
	peripher hyperthyreot	Anzahl	52	12	64
		% von Stoffwechsellage	81,3%	18,8%	100,0%
		% von Therapieergebnis	26,1%	54,5%	29,0%
Gesamt	Anzahl	199	22	221	
	% von Stoffwechsellage	90,0%	10,0%	100,0%	
	% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%	

Erläuterung zur Tabelle:

- Von den Patienten, die zum Therapiezeitpunkt eine peripher hyperthyreote Stoffwechsellage aufwiesen, zeigt die Therapie bei 12 von 64 keine ausreichende Wirkung.
- Patienten mit peripher euthyreoter Stoffwechsellage zum Therapiezeitpunkt sind dagegen nur in 10 von 157 der Fälle Therapieversager
- 12 von 22 Therapieversagern zeigen kurz vor Radioiodtherapie eine periphere Hyperthyreose
- Bei den Erfolgen beträgt der Anteil der Patienten mit erhöhter peripherer Stoffwechsellage nur $52/199 = 26,1\%$
- Dieser Unterschied wird im Fisher's exact test mit $p=0,011$ signifikant

Es scheint also ein deutlicher Unterschied der prätherapeutischen Stoffwechsellage zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Gruppe der Therapieversager zu bestehen. Da jedoch die Laborbestimmungen für T3 bzw. die genauen Meßergebnisse der Stoffwechsellage in den vorangegangenen Statistiken nicht oder nur unvollständig verwertet werden konnten, soll der

gefundene Unterschied nun genauer aufgeschlüsselt und bestätigt werden. Deshalb werden im folgenden Abschnitt die einzelnen Stoffwechselfparameter T3 und T4 gesondert betrachtet.

3.3.8.3 TT4 Gesamthormon

Die den folgenden Tabellen und Diagrammen zugrunde liegenden Laborwerte wurden nach dem oben genannten Prinzip umkodiert, so daß normale (euthyreote) Laborwerte im Bereich 0% bis 100% liegen.

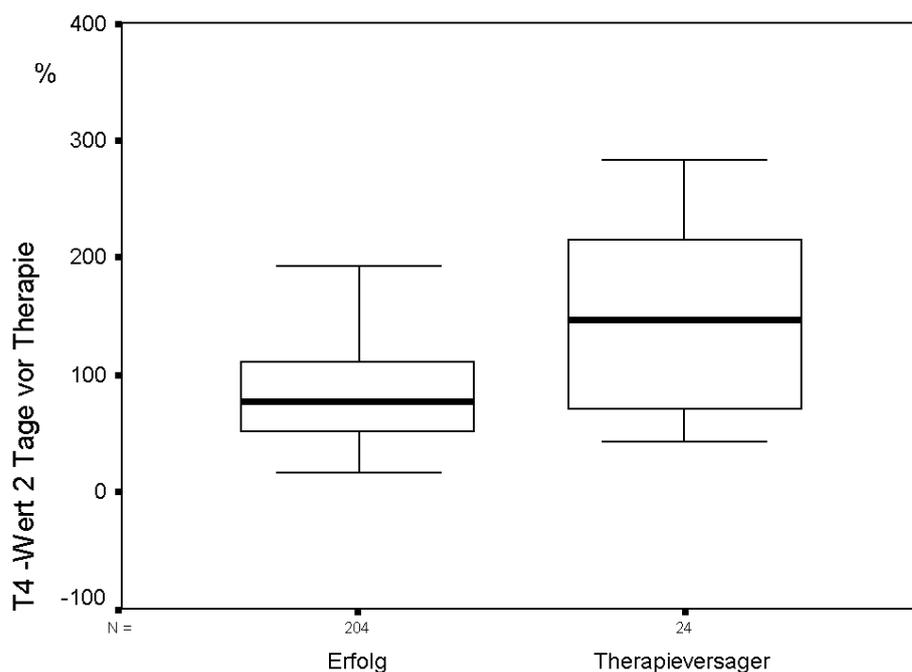


Abb. 18 – T4-Wert 2 Tage vor Therapie

Tabelle 27 – T4-Wert 2 Tage vor der Radioiodtherapie (Angaben in % vom Normbereich)

Erfolg Ja/Nein	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	204	41,4321	77,0161	83,9813
Therapieversager	24	75,3922	145,9677	143,2863
Insgesamt	228	49,4342	79,4355	90,2239

Wie Tabelle 27 zeigt, beträgt der Median für TT4

- bei den Erfolgen 77,0%
- bei den Therapieversagern 146,0%.
- **Verglichen mit den Erfolgen zeigen die Therapieversager einen um 90% höheren Median der TT4-Werte**

Ein anhand dieser Daten durchgeführter U-Test belegt den Unterschied mit einer Signifikanz $p < 0,0005$.

3.3.8.4 TT3 Gesamthormon

Die den folgenden Tabellen und Diagrammen zugrunde liegenden Laborwerte werden nach dem oben genannten Prinzip umkodiert, so daß normale (euthyreote) Laborwerte im Bereich 0% bis 100% liegen.

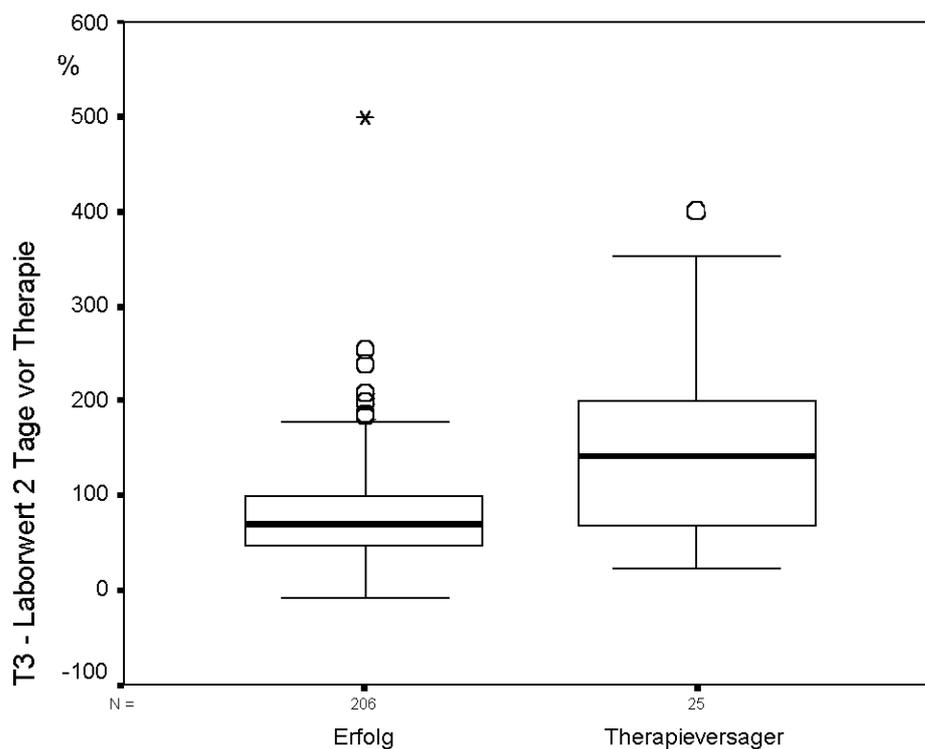


Abb. 19 – T3-Werte 2 Tage vor Therapie

Tabelle 28 – T3-Werte 2 Tage vor Therapie

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	206	53,5239	69,2308	78,9308
Therapieversager	25	106,7196	142,6374	148,7755
Insgesamt	231	64,9207	69,2308	86,4898

Wie Tabelle 28 zeigt, beträgt der Median für TT3

- bei den Erfolgen 69,2%
- bei den Therapieversagern 142,6%.
- **Verglichen mit den Erfolgen zeigen die Therapieversager einen um 106% höheren Median der TT3-Werte**

Ein anhand dieser Daten durchgeführter U-Test belegt den Unterschied mit einer Signifikanz $p=0,001$.

3.3.8.5 FT4-Index

Da alle Betrachtungen der Stoffwechsellage bisher keine Rücksicht auf die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone im Blut genommen haben, wird im folgenden Abschnitt der fT4-Index (ein berechneter Wert, der mit dem freien (ungebundenen) T4 im Blut korreliert) eingeführt.

Der fT4-Index-Wert wird nach Gleichung 6 aus T4-Wert und TBI (Thyroxin Binding Index, Normbereich 0,85 bis 1,25) berechnet.

Gleichung 6 – Berechnung des fT4-Index

$$fT4 - Index = \frac{T4}{TBI}$$

Der fT4-Index entspricht nicht dem Laborparameter fT4. Der fT4-Index ist eine rechnerisches Maß für die freien Hormone, das freie Thyroxin dagegen kann direkt im Blut bestimmt werden. Da jedoch die Bestimmung der freien Hormone erst nach Beginn der Studie allmählich im Labor des Klinikums Großhadern eingeführt wurde, wurden fT3 und fT4 nur bei einer

geringen Zahl von Patienten bestimmt, so daß eine Auswertung von fT3 und fT4 aufgrund der niedrigen Fallzahlen statistisch nicht sinnvoll erscheint.

Die fT4-Index-Werte sind absolut angegeben, da Vergleichswerte nur aus dem Labor des Klinikums Großhadern stammen.

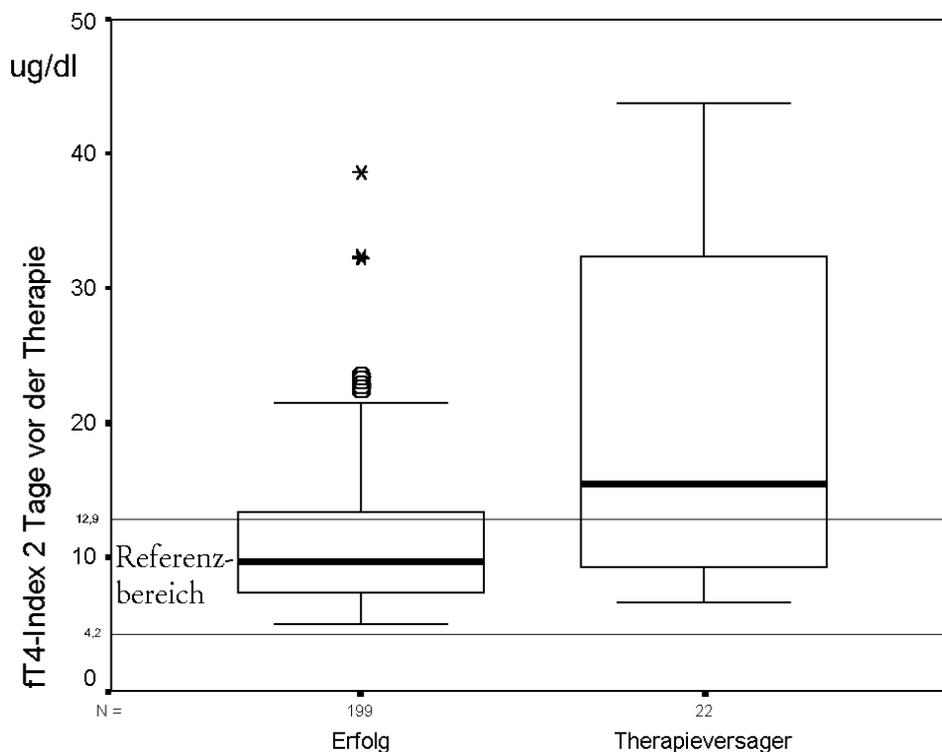


Abb. 20 – fT4-Index 2 Tage vor der Therapie (Skala in µg/dl)

Tabelle 29 – fT4-Index 2 Tage vor der Therapie (Angaben in µg/dl)

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	199	5,0853	9,5876	10,9255
Therapieversager	22	12,2958	15,4191	20,0710
Insgesamt	221	6,7259	9,7321	11,8359

Abb. 20 zeigt, daß sich die Verteilung des fT4-Index zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager stark unterscheidet und somit die Aussagekraft stark eingeschränkt ist. Auffallend ist die große Überlappung der beiden 75%-Intervalle sowie die deutlich größere Streuung unter den Therapieversagern.

Dennoch zeigt sich auch hier ein auffälliger Unterschied der beiden Mediane (bei Erfolg 9,6 µg/dl, bei Therapieversagern 15,4 µg/dl), so daß auch hier der fT4-Index bei den Therapieversagern um etwa 60% höher liegt als bei den Therapieerfolgen.

Auch bei statistischer Überprüfung unter Verwendung des U-Tests erweist sich dieser Unterschied als signifikant (p=0,001).

Prognostisch besser verwertbar wird der fT4-Index nach Festlegung eines Grenzwertes (analog dem bereits beim Uptake und beim Schilddrüsenvolumen beschriebenen Verfahren).

Die Patienten lassen sich unter Verwendung eines Grenzwertes bei 17 µg/dl in zwei Gruppen einteilen:

- Patienten mit einem fT4-Index von bis zu 17 µg/dl und
- Patienten mit einem fT4-Index über 17 µg/dl.

Die folgende Tabelle (Tabelle 30) gibt einen Überblick über die Beziehung der Gruppeneinteilung zum Therapieerfolg:

Tabelle 30 – fT4-Index klassifiziert in Bezug zum Therapieergebnis

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
fT4-Index 2 Tage vor Therapie	kleiner oder gleich 17 ug/dl	Anzahl	179	11	190
		% von fT4-Index-Gruppe	94,2%	5,8%	100,0%
		% von Therapieergebnis	89,9%	50,0%	86,0%
	größer als 17 ug/dl	Anzahl	20	11	31
		% von fT4-Index-Gruppe	64,5%	35,5%	100,0%
		% von Therapieergebnis	10,1%	50,0%	14,0%
Gesamt	Anzahl	199	22	221	
	% von fT4-Index-Gruppe	90,0%	10,0%	100,0%	
	% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%	

Aus der Tabelle gehen folgende Fakten hervor:

- **35,5%** der Patienten mit erhöhtem fT4-Index von über 17 µg/dl sind Therapieversager
- nur **5,8%** der Patienten mit fT4-Index ≤17 µg/dl sind Therapieversager.
- 50,0% der Versager zeigen einen erhöhten fT4-Index (über 17 µg/dl).
- 10,1% der Erfolge weisen einen fT4-Index >17 µg/dl auf.

3.3.8.6 Gruppenvergleiche bei hoher und niedriger Stoffwechsellage

Tabelle 31 – Gruppenvergleich hohe vs. normale fT4-Index-Werte vor der Therapie

	fT4-Index 2 Tage vor Therapie	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Therapie-Radioiod-Uptake in %	Im Referenzbereich	106	15,9	44,3	48,2
	über Referenzbereich	47	13,8	61,6	61,7
Speicherung aus Radioiodtest in %	Im Referenzbereich	146	13,0	35,5	37,5
	über Referenzbereich	50	10,2	49,5	49,5
SD-Gewicht in g	Im Referenzbereich	145	27,4	45,0	50,7
	über Referenzbereich	49	25,8	57,0	57,8
Erreichter Uptake in % des geplanten Uptake	Im Referenzbereich	106	41,6	127,4	132,1
	über Referenzbereich	47	22,5	125,7	127,0
Erreichte HWZ in Prozent der geplanten HWZ	Im Referenzbereich	106	29,4	91,3	91,9
	über Referenzbereich	47	22,4	91,9	91,2
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	Im Referenzbereich	106	36,8	110,9	114,3
	über Referenzbereich	47	32,2	121,2	115,2
Therapie-HWZ	Im Referenzbereich	106	1,4	5,2	5,0
	über Referenzbereich	47	1,0	5,0	4,9

Tabelle 31 vergleicht Patienten mit hohem fT4-Index und peripher euthyreoter Funktionslage, gemessen am fT4-Index. Grundlage dazu bildet der im Testhandbuch zu den Bestimmungs-

testkits für die Schilddrüsenhormone TT4 und TBI aufgeführte Referenzbereich für den fT4-Index.

Da Patienten mit M. Basedow eine von den anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen abweichende Iodkinetik aufweisen, wurden diese bei der Erstellung der Tabelle 31 ausgeschlossen.

Es wird erkennbar, daß Patienten mit hohem fT4-Index im Median auch höhere 24h-Speicherungswerte für Iod-131 im Radioiodtest (49,5% vs. 35,5%), höhere Uptake-Werte unter der Therapie (61,6% vs. 44,3%) und größere Schilddrüsenvolumina (57 ml vs. 45 ml) aufweisen.

Die effektiven Halbwertszeiten dagegen unterscheiden sich nicht relevant.

Der prozentuale Anteil der Halbwertszeit während der Therapie im Vergleich zur Planung ermöglicht jedoch nur Aussagen darüber, ob sich der Uptake während der Therapie geändert hat. Deshalb werden in Tabelle 32 die absoluten Halbwertszeiten während der Therapie, die absoluten Uptake-Werte sowie die Schilddrüsenmasse aufgelistet. Da die Uptake-Werte und Halbwertszeiten diagnosespezifisch stark schwanken, beschränkt sich die Analyse auf Patienten mit der Diagnose „multifokale Autonomie“.

Tabelle 32 – Stoffwechsellage und Schilddrüsenmasse im Vergleich bei Patienten mit der Diagnose MFA

fT4-Index 2 Tage vor Radioiodtherapie		Therapie-HWZ	Speicherung aus Radioiodtest	Therapie-RIUptake	SD-Masse
Im Referenzbereich	Mittelwert	5,1103	41,2449	50,3855	52,9359
	N	66	78	66	78
	Standardabweichung	1,3631	13,4036	15,5131	27,5471
	Median	5,1741	41,0000	47,9917	46,0000
über Referenzbereich	Mittelwert	4,8066	51,4280	64,7996	58,8400
	N	23	25	23	25
	Standardabweichung	,9895	9,3561	13,4960	24,7111
	Median	4,7328	53,0000	63,3033	61,0000

Aus Tabelle 32 wird ersichtlich, daß Patienten mit hohem fT4-Index median etwas niedrigere Halbwertszeiten während der Therapie aufweisen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,371).

Der Unterschied der Uptake-Werte aus dem Radioiodtest bzw. unter der Therapie (von median 41% bzw. 48% bei den Patienten mit peripherer Euthyreose zu 53% bzw. 63% bei den manifest hyperthyreoten Patienten) dagegen ist mit $p=0,001$ bzw. $p<0,0005$ signifikant.

3.3.9 Dauer des stationären Aufenthaltes

Einen signifikanten Unterschied erfaßt man, wenn die Dauer des stationären Aufenthaltes bei Therapieerfolgen und Therapieversagern verglichen wird. Abb. 21 zeigt diesen Sachverhalt graphisch; in Tabelle 33 sind die zugehörigen Zahlenwerte enthalten.

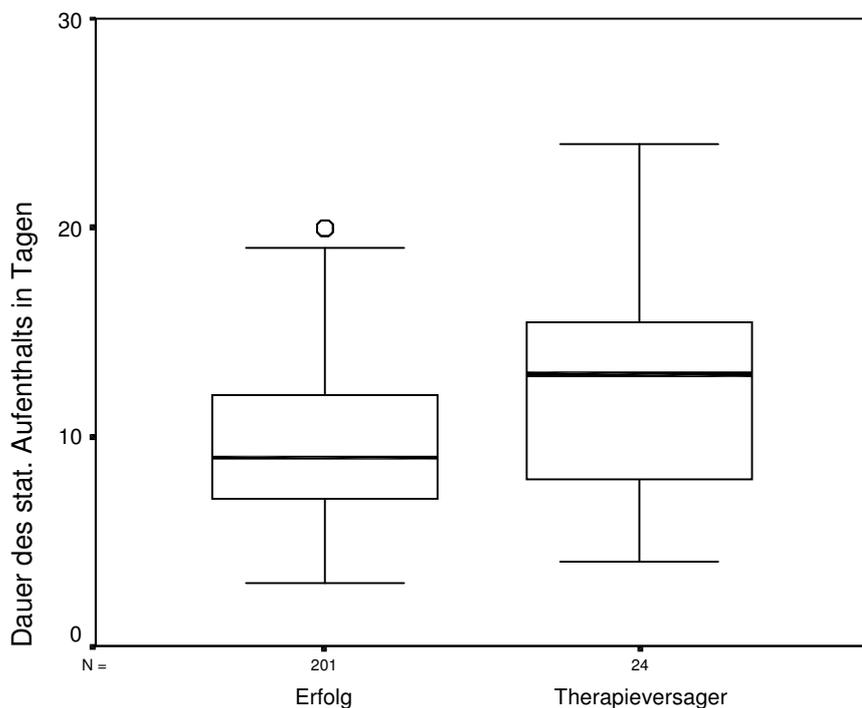


Abb. 21 – Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen

Tabelle 33 – Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	201	3,90	9,00	9,66
Therapieversager	24	5,17	13,00	12,04
Insgesamt	225	4,10	9,00	9,92

Bei den Therapieversagern betrug die mediane Aufenthaltsdauer 13 Tage, während Patienten mit Therapieerfolg nur median 9 Tage stationär blieben. Dieser Unterschied erreicht im U-Test ein Signifikanzniveau von $p=0,021$.

3.3.10 Iodkinetik der Therapie im Vergleich zum Radioiodtest

3.3.10.1 Tatsächliche Halbwertszeit im Vergleich zur in der Therapieplanung verwendeten HWZ

Der Vergleich der Halbwertszeit in der Therapieplanung mit der bei der Radioiodtherapie bestimmten Halbwertszeit ist in Abb. 22 und Tabelle 34 dokumentiert.

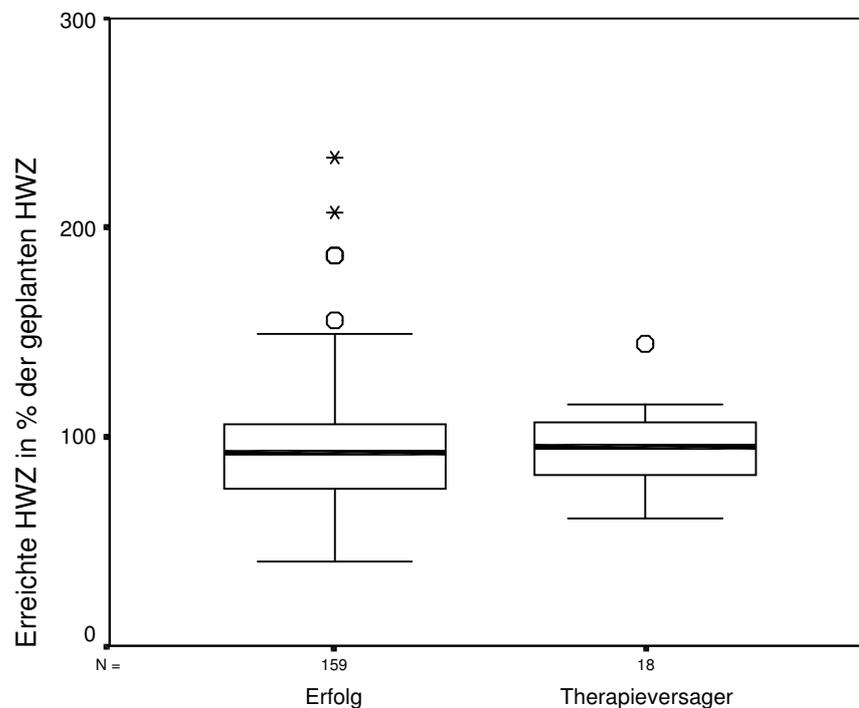


Abb. 22 – Erreichte Halbwertszeit in Prozent der bei Therapieplanung verwendeten HWZ

Tabelle 34 – Erreichte Halbwertszeit in Prozent der bei Therapieplanung verwendeten HWZ

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	159	28,8011	92,2765	93,5422
Therapieversager	18	20,0304	95,0995	94,2952
Insgesamt	177	27,9906	92,7540	93,6188

Die Halbwertszeit während der Radioiodtherapie ist im Median bei den Therapieerfolgen mit 92,3%, bei den Therapieversagern mit 95,1% fast identisch, es zeigt sich kein statistisch faßbarer Unterschied (p im U-Test 0,684).

3.3.10.2 Tatsächlicher Uptake im Vergleich zum Uptake bei der Therapieplanung

Auch bei der Beurteilung des Uptake während der Radioiodtherapie und bei der Therapieplanung zeigt sich bezüglich Erfolg oder Mißerfolg kein signifikanter Unterschied (p=0,315). Die graphische Darstellung zeigt Abb. 23, die errechneten Daten Tabelle 35.

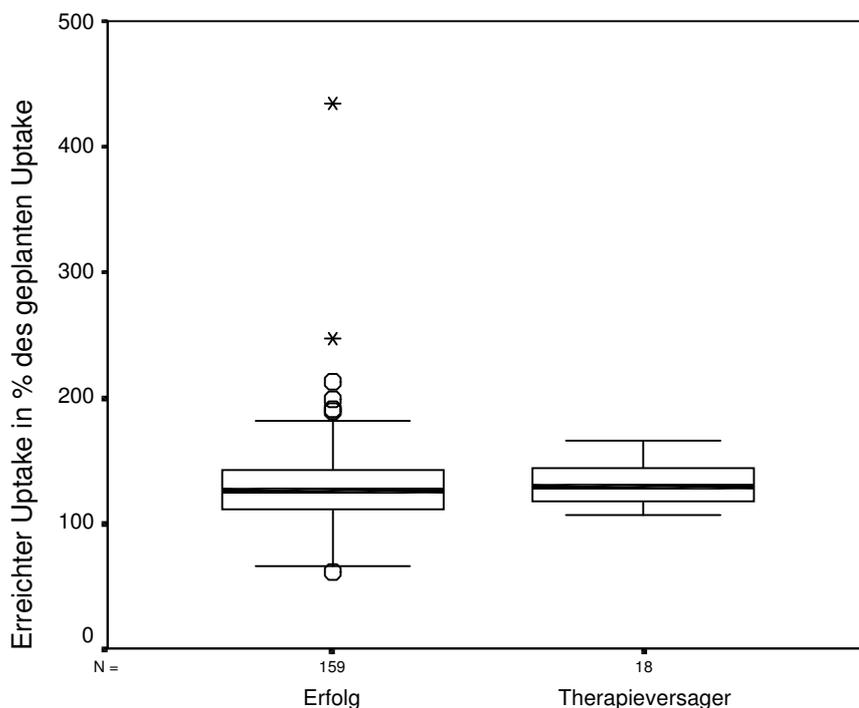


Abb. 23 – Erreichter Uptake in Prozent des Uptake im Radioiodtest

Tabelle 35 – Erreichter Uptake in Prozent des Uptake im Radioiodtest

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	159	36,5012	125,1499	128,4968
Therapieversager	18	17,2525	129,0589	131,8513
Insgesamt	177	35,0123	126,4315	128,8380

3.3.10.3 Tatsächlich erreichte Herddosis im Vergleich zur in der Therapieplanung erwünschten Herddosis

Tabelle 34 zeigt, daß die Halbwertszeit tendentiell während der Therapie etwas niedriger ausfällt, als in der Therapieplanung erwartet. Gleichzeitig ist jedoch der Uptake während der Therapie (Tabelle 35) etwas höher als erwartet. Daraus ergeben sich die in Abb. 24 und Tabelle 36 dargestellten Verhältnisse bei Beurteilung der Herddosen.

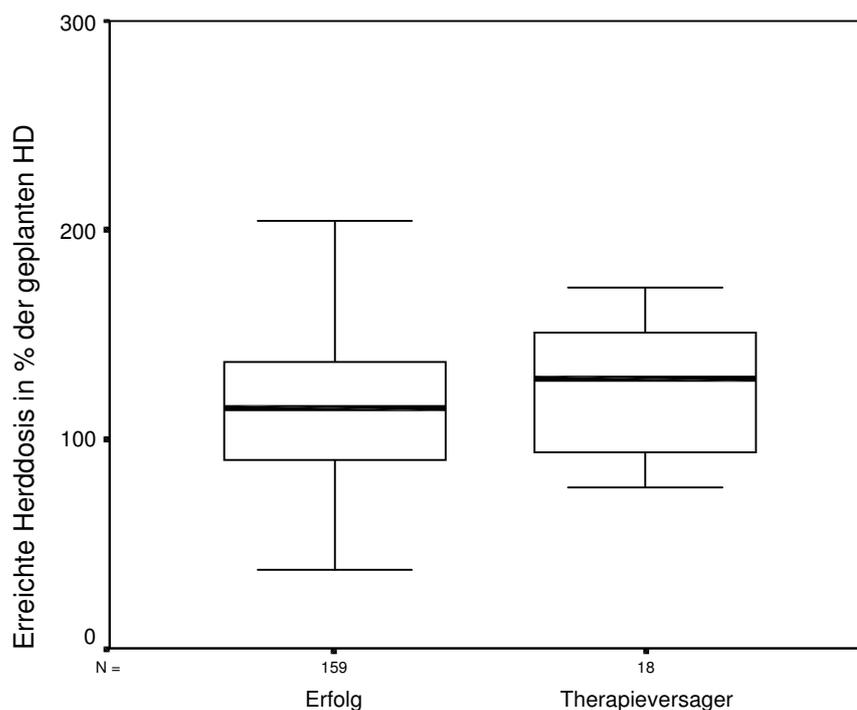


Abb. 24 – Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis

Tabelle 36 – Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis

Therapieergebnis	N	Standardabweichung	Median	Mittelwert
Erfolg	159	35,1699	114,4989	115,1120
Therapieversager	18	31,8081	129,3075	124,3239
Insgesamt	177	34,8703	115,8157	116,0488

Der Unterschied der tatsächlich erreichten Herddosis im Vergleich zur in der Therapieplanung erwünschten zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern (114,5% vs. 129,3%) ist mit $p=0,240$ im U-Test nicht signifikant.

3.3.11 Suppression mit Triiodthyronin vor der Radioiodtherapie

Tabelle 37 – Suppression mit T3-Präparat vor der Radioiodtherapie

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
T3 - Suppression	ohne exogene Suppression	Anzahl	187	25	212
		% von Thybonsuppression	88,2%	11,8%	100,0%
		% von Therapieergebnis	90,8%	100,0%	91,8%
	Suppression mit T3	Anzahl	19		19
		% von Thybonsuppression	100,0%		100,0%
		% von Therapieergebnis	9,2%		8,2%
Gesamt	Anzahl		206	25	231
	% von Thybonsuppression		89,2%	10,8%	100,0%
	% von Therapieergebnis		100,0%	100,0%	100,0%

Bei keinem der Patienten, die vor der Therapie mit Triiodthyronin behandelt wurden, versagte die Therapie. Diese Gruppe besteht aus jenen Patienten, bei denen zum Therapiezeitpunkt keine manifeste Überfunktion vorlag; sie hatten dadurch bei der Therapie einen zusätzlichen Vorteil. Der Anteil der Patienten mit T3-Suppression unterscheidet sich zwischen der Gruppe der Therapieversager und den Therapieerfolgen nicht signifikant ($p=0,237$).

3.3.12 Einnahme von Thyreostatika vor der Radioiodtherapie

Die Einnahme von Thyreostatika vor der Radioiodtherapie als Einflußfaktor auf den Therapieerfolg wird in der Literatur kontrovers diskutiert (10, 13, 14, 15, 21, 23, 25, 28, 30, 33, 35, 38, 40, 47, 50, 51, 53, 55, 56, 59, 65, 67).

In dieser Studie wurden alle Patienten als thyreostatisch vorbehandelt bezeichnet, die in einem Bereich von 45 Tagen vor der Therapie bis zur Radioiodtherapie (z.B. in der Wartephase auf die Radioiodtherapie) mit einem thyreostatisch wirksamen Präparat anbehandelt wurden, unabhängig von der Dosierung des Präparats und des einnahmefreien Intervalls unmittelbar vor der Therapie.

Tabelle 38 – Thyreostatikaeinnahme vor der Therapie

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
Thyreostase vor Therapie	ohne	Anzahl	105	2	107
		% von Thyreostase vor Therapie	98,1%	1,9%	100,0%
		% von Therapieergebnis	50,2%	8,0%	45,7%
	mit	Anzahl	104	23	127
		% von Thyreostase vor Therapie	81,9%	18,1%	100,0%
		% von Therapieergebnis	49,8%	92,0%	54,3%
Gesamt	Anzahl	209	25	234	
	% von Thyreostase vor Therapie	89,3%	10,7%	100,0%	
	% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%	

Aus Tabelle 38 geht hervor, daß

- 92,0% der Therapieversager innerhalb der letzten 45 Tagen vor Therapie ein Thyreostatikum eingenommen hatten.
- andererseits auch von 49,8% der Patienten, bei denen die Therapie erfolgreich verlief, ein Thyreostatikum vor der Therapie eingenommen worden war.

Somit ist die Radioiodtherapie bei 18,1% der Patienten, die thyreostatisch vorbehandelt sind, nicht erfolgreich verlaufen. Aber nur bei 1,9% der unbehandelten Patienten zeigte sich ein Therapiemißerfolg.

Die Tabelle veranschaulicht eine sehr deutliche Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Einnahme eines Thyreostatikums vor der Therapie, die sich bei der Prüfung mit dem Fisher's exact Test in Form eines hochsignifikanten Ergebnisses ($p < 0,0005$) bestätigt.

Tabelle 39 – Parameter mit und ohne Thyreostatikaeinnahme vor der Radioiodtherapie

	Thyreostase vor Therapie	N	Standard-abweichung	Median	Mittelwert
Speicherung aus Radioiodtest in %	ohne	107	11,4	32,0	34,5
	mit	127	12,6	52,0	50,1
	Insgesamt	234	14,4	42,0	42,9
Therapie-Radioiod-Uptake in %	ohne	78	15,1	41,2	45,8
	mit	101	15,7	62,1	61,1
	Insgesamt	179	17,2	54,0	54,4
Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt	ohne	107	11,0	67,0	64,8
	mit	127	11,5	67,0	65,6
	Insgesamt	234	11,3	67,0	65,3
SD-Gewicht in g	ohne	105	23,4	42,0	46,4
	mit	126	31,7	51,0	55,6
	Insgesamt	231	28,5	47,0	51,4
fT4-Index 2 Tage vor der Therapie in ug/dl	ohne	100	3,4	8,3	9,3
	mit	120	8,0	11,5	14,0
	Insgesamt	220	6,7	9,8	11,9
Erreichte Herddosis in % der geplanten HD	ohne	78	34,2	109,5	110
	mit	101	34,2	121,4	120
	Insgesamt	179	34,3	115,8	120
Erreichte HWZ in % der geplanten HWZ	ohne	78	26,0	86,5	90
	mit	101	28,6	94,7	100
	Insgesamt	179	27,8	91,9	90
Erreichter Uptake in % des geplanten Uptake	ohne	78	44,0	127,5	130
	mit	101	24,9	124,3	120
	Insgesamt	179	34,7	126,4	130

Tabelle 39 vergleicht als Ergänzung weitere Parameter zwischen der Gruppe der Patienten, die vor der Therapie Thyreostatika erhalten hatten und der Gruppe ohne Thyreostatikaeinnahme. Auffallend ist v.a. der Unterschied des 24h-Uptakes zwischen den beiden Gruppen. Bei den Patienten, die vor der Therapie Thyreostatika erhalten hatten, findet sich mit median 52% ein deutlich höherer Uptake im Radioiodtest als bei den unbehandelten Patienten: 32% ($p < 0,0005$).

Zudem ist der fT4-Index verständlicherweise bei den Patienten, die vor der Therapie thyreostatisch behandelt werden mußten höher (11,5 ug/dl vs. 8,3 ug/dl, $p < 0,0005$).

Das Schilddrüsenvolumen ist bei Patienten mit thyreostatischer Vorbehandlung um etwa 10 ml höher als bei den unbehandelten Patienten ($p = 0,05$).

Bezüglich der Iodkinetik muß sogar festgestellt werden, daß bei den Patienten, die vor der Radioiodtherapie ein thyreostatisch wirkendes Präparat eingenommen hatten median höhere

Herddosen in Bezug zur Therapieplanung erreicht wurden. Dieser Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant.

3.3.13 Einnahme von Thyreostatika während der Therapie

Gelegentlich ist es notwendig, auch nach Verabreichung der Therapiekapsel thyreostatisch zu behandeln, falls wegen einer starken Hyperthyreose die Thyreostatika nicht vollständig abgesetzt werden können, oder die Schilddrüsenlaborwerte während der Therapie extrem ansteigen und die Thyreostatikagabe wieder aufgenommen werden muß. Die Gabe von Thyreostatika unter der laufenden Therapie kann jedoch die Iodkinetik und damit die Wirkung der Radioiodtherapie verändern.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 40 und Tabelle 41) wird der Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie dokumentiert. Als während der Radioiodtherapie thyreostatisch behandelt gelten alle Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik ein thyreostatisch wirksames Präparat eingenommen haben, unabhängig von Einnahmezeitraum, Dosis oder Art des verwendeten Medikaments. Insgesamt mußten 8,7% der radioiodtherapierten Patienten während der Therapie mit thyreostatischen Medikamenten behandelt werden.

Die Einnahme von Thyreostatika während der Radioiodtherapie und der Therapieerfolg zeigten in dieser Studie eine hoch signifikante Abhängigkeit (Fisher's exact Test, $p < 0,0005$).

Tabelle 40 – Thyreostase unter Therapie im Bezug zum Therapieerfolg

			Therapieergebnis		Gesamt
			Erfolg	Therapieversager	
Thyreostase während Therapie	ohne Thyreostase während Therapie	Anzahl	196	15	211
		% von Thyreostase während Therapie	92,9%	7,1%	100,0%
		% von Therapieergebnis	95,1%	60,0%	91,3%
	mit Thyreostase während Therapie	Anzahl	10	10	20
		% von Thyreostase während Therapie	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Therapieergebnis	4,9%	40,0%	8,7%
Gesamt	Anzahl	206	25	231	
	% von Thyreostase während Therapie	89,2%	10,8%	100,0%	
	% von Therapieergebnis	100,0%	100,0%	100,0%	

Bei genauerer Betrachtung der Tabelle 40 fällt auf, daß

- **40,0% der Therapieversager** während der Therapie **mit Thyreostatika behandelt wurden**
- nur 4,9% der erfolgreichen therapierten Patienten mit Thyreostatika behandelt wurden.
- Es verlief **die Hälfte der unter Carbimazol/Thiamazol etc. ausgeführten Therapien erfolglos**, während bei der Therapie ohne begleitende thyreostatische Behandlung nur 7,1% Therapieversager zu finden waren.

Tabelle 41 – Einzelne Parameter mit bzw. ohne Thyreostase während der Radioiodtherapie

	Thyreostase während Therapie	N	Standard- abweichung	Median	Mittelwert
Speicherung aus Radioiodtest in %	keine Thyreostase	215	14,4	41,0	42,2
	Thyreostase	20	11,1	53,1	51,0
	Insgesamt	235	14,3	42,0	43,0
Therapie- Radioiod- Uptake in %	keine Thyreostase	164	17,1	53,1	53,8
	Thyreostase	16	17,2	62,2	62,9
	Insgesamt	180	17,3	54,1	54,6
Alter des Patienten zum Therapiezeitpunkt	keine Thyreostase	215	11,1	67,0	65,1
	Thyreostase	20	13,2	65,0	67,6
	Insgesamt	235	11,2	67,0	65,3
SD-Gewicht in g	keine Thyreostase	212	28,5	45,0	50,7
	Thyreostase	20	29,2	69,0	61,2
	Insgesamt	232	28,6	47,0	51,6
fT4-Index unmittelbar vor der Therapie in ug/dl	keine Thyreostase	203	5,3	9,5	10,9
	Thyreostase	18	11,5	20,8	22,1
	Insgesamt	221	6,7	9,7	11,8
Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten HD	keine Thyreostase	164	34,3	116,5	120
	Thyreostase	16	38,7	108,2	110
	Insgesamt	180	34,6	115,8	120
Erreichte HWZ in Prozent der geplanten HWZ	keine Thyreostase	164	28,4	92,5	90
	Thyreostase	16	21,2	88,7	90
	Insgesamt	180	27,8	92,1	90
Erreichter Uptake in Prozent des geplanten Uptake	keine Thyreostase	164	34,8	127,0	130
	Thyreostase	16	34,7	117,1	120
	Insgesamt	180	34,8	126,5	130

Tabelle 41 verdeutlicht Gruppenunterschiede zwischen Patienten, die eine Thyreostase während der Therapie erhalten hatten und Patienten, die während der Therapie nicht thyreostatisch behandelt worden waren.

Verständlicherweise ist der fT4-Index bei den Patienten, bei denen eine Thyreostase während der Therapie erforderlich war deutlich höher (20,8 ug/dl im Vergleich zu 9,4 ug/dl, $p < 0,0005$).

Keine signifikante Abweichung zeigt sich dagegen bei der erreichten Herddosis im Vergleich zu der in der Therapieplanung erwünschten Herddosis sowie beim prozentualen Anteil des Uptakes während der Therapie zum Radioiodtest. Auch die Halbwertszeit bei Therapie im Vergleich zum Radioiodtest scheint sich nicht zwischen den thyreostatisch behandelten und den unbehandelten Patienten zu unterscheiden.

3.4 Multipler Einfluß mehrerer Parameter auf den Therapieerfolg

Die bis jetzt durchgeführten Analysen waren in der Lage, Unterschiede bestimmter Parameter (z.B. Stoffwechsellage vor der Therapie) zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Gruppe der Therapieversager zu ermitteln.

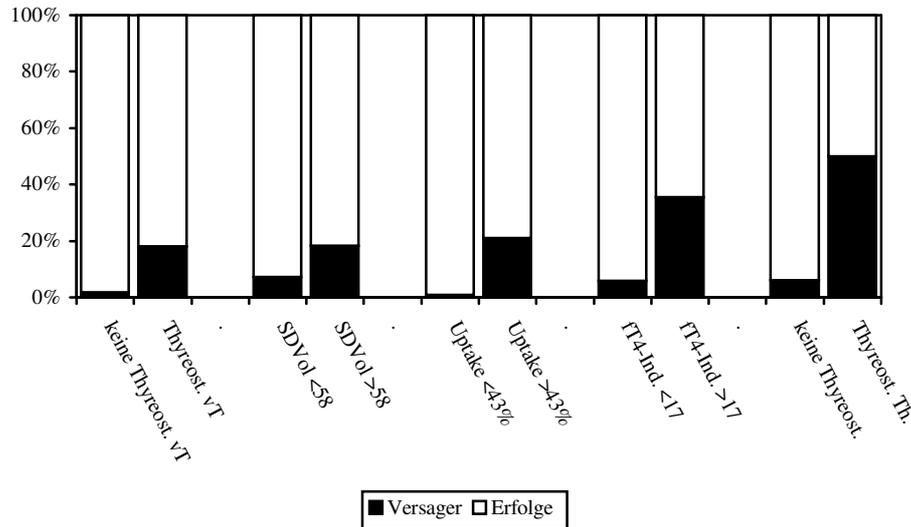


Abb. 25 – Übersicht: Einflußfaktoren im Bezug zum Therapieerfolg (Thyreostase vor der Radioiodtherapie, Schilddrüsenvolumen, 24h-Uptake aus Radioiodtest, Stoffwechsellage (fT4-Index), Thyreostatikaeinnahme während der Radioiodtherapie)

Tabelle 42 – Übersicht: Einflußfaktoren im Bezug zum Therapieerfolg (Thyreostase vor der Radioiodtherapie, Schilddrüsenvolumen, 24h-Uptake aus Radioiodtest, Stoffwechsellage (fT4-Index), Thyreostatikaeinnahme während der Radioiodtherapie)

Untersuchter Faktor	Therapieerfolge in %	Therapieversager in %
Keine Thyreostase vor Therapie	98,1%	1,9%
Thyreostase vor Therapie	81,9%	18,1%
Schilddrüsenvolumen ≤58 ml	92,8%	7,2%
Schilddrüsenvolumen >58 ml	81,6%	18,4%
Uptake ≤43%	99,2%	0,8%
Uptake >43%	78,9%	21,1%
fT4-Index ≤17 ug/dl	94,2%	5,8%
fT4-Index >17 ug/dl	64,5%	35,5%
Keine Thyreostase während der Therapie	92,9%	7,1%
Thyreostase während der Therapie	50,0%	50,0%

Abb. 25 und Tabelle 42 stellen nochmals die einzelnen möglichen Einflußfaktoren auf den Therapieerfolg dar. Die Daten sind den Tabellen des Kapitels 3 („Statistische Ergebnisse“) entnommen. Es sind jeweils getrennte Balken für den Therapieerfolg in Anwesenheit oder Abwesenheit einer bestimmten Bedingung aufgetragen. Aus dem Diagramm wird ersichtlich, daß sich der größte Unterschied im Verhältnis zwischen Therapieerfolgen und Therapieversagern bei den Faktoren „Uptake“ (24h-Uptake aus dem Radioiodtest) und „Thyreostatikaeinnahme während der Therapie“ zeigt.

Der Erfolg der Therapie wird jedoch nicht durch einen einzelnen Faktor allein bestimmt, sondern ist Resultat eines multifaktoriellen Einflusses.

Neben den angeführten univariaten Analysen, die jeden Faktor für sich allein und ohne Einfluß möglicher Wechselwirkungen zwischen der Gruppe der Therapieversager und Therapieerfolge vergleichen, wurde deshalb im folgenden Abschnitt eine explorative multiple Einflußanalyse verschiedener Faktoren auf den Therapieerfolg durchgeführt. Bei dieser Art von Analyse wird versucht, eine Art mathematische Formel zu erstellen, mit der das Therapieergebnis berechnet und damit vorausgesagt werden kann.

Bei dem dazu verwendeten Modell handelt es sich um eine absteigende logistische Regression auf einem Signifikanzniveau α von 5%.

Eingeschlossen werden dabei die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Parameter, die in vorangegangenen statistischen Tests einen signifikanten Unterschied zeigten:

- Speicherung aus dem Radioiodtest
- Schilddrüsenvolumen
- Stoffwechsellage 2 Tage vor Therapie
- Thyreostatikaeinnahme vor Therapie
- Thyreostatikaeinnahme während der Therapie

Die logistische Regression eliminiert Faktoren sequentiell, bis eine möglichst hinreichendes Modell zur Beschreibung des Therapieerfolges entsteht, d.h. es wird eine Formel aufgestellt, mit der der Therapieerfolg „berechnet“ werden kann.

Jedem in der Analyse verbleibenden Faktor wird dabei eine Gewichtung in Form des relativen approximierten Risikos (Odds ratio) zugewiesen.

Am Ende dieser statistischen Analyse verblieben lediglich die Faktoren

- Speicherung aus dem Radioiodtest und
- Thyreostase während der Radioiodtherapie

im Modell, d.h. der Therapieerfolg wird durch diese beiden Hauptfaktoren beschrieben. (Dies deckt sich auch gut mit den Ergebnissen in Abb. 25).

Tabelle 43 – Ergebnisse der absteigenden explorativen multiplen Einflußanalyse

Prädiktiver Faktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall des Odds Ratio
Uptake aus Radioiodtest ($\leq 43\%$ oder $>43\%$)	24,5	3,2 bis 187,6
Thyreostatische Therapie während Radioiodtherapie	7,8	2,6 bis 23,1

Interpretation der Ergebnisse:

3.4.1.1.1 Uptake vor Radioiodtherapie (klassifiziert in $\leq 43\%$ und $>43\%$)

- Aus den jedem Faktor zugeordneten Koeffizienten errechnet sich eine approximierete Odds Ratio von 24,5 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 3,2 bis 187,6.
- Das bedeutet, daß Patienten, die das Merkmal „hoher Uptake von über 43% beim Radioiodtest“ aufweisen, bei Interpretation der Odds Ratio ein 24,5-faches Risiko haben, Therapieversager zu werden (im Vergleich zu Patienten mit einem Uptake $\leq 43\%$).
- Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt das wahre Risikoverhältnis im Bereich zwischen 3,2 und 187,6.

3.4.1.1.2 Thyreostatische Therapie während der Radioiodtherapie

- Aus dem Koeffizienten B errechnet sich eine geschätzte Odds Ratio von 7,8 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,6 bis 23,1.
- Das bedeutet, daß Patienten, die das Merkmal „Thyreostatische Therapie während der Radioiodtherapie“ aufweisen, bei Interpretation der Odds Ratio ein 7,8-faches Risiko haben, Therapieversager zu werden (im Vergleich zu Patienten ohne thyreostatische Therapie).
- Mit 95%iger Wahrscheinlichkeit, liegt das wahre Risikoverhältnis im Bereich zwischen 2,6 und 23,1.

3.4.1.2 Korrelation von Einflußfaktoren untereinander

In der oben ausgeführten multiplen Einflußanalyse wurden einige der vorher interessant erscheinenden möglichen Einflußfaktoren auf den Therapieerfolg schrittweise aus der Analyse eliminiert, da ihr Effekt auf den Therapieerfolg dem von anderen Faktoren unterlegen war. Dennoch ist es durch die vorangegangenen Analysen nicht möglich, auf kausale Beziehungen zu schließen.

Der Zusammenhang einiger wichtiger Faktoren soll deshalb im folgenden Abschnitt näher untersucht werden.

3.4.1.2.1 Uptake aus dem Radioiodtest und Stoffwechsellage vor der Therapie

Wie die Abb. 26 zeigt, findet sich eine Beziehung zwischen dem Uptake aus dem Radioiodtest und der Stoffwechsellage vor der Therapie.

So geht eine hohe Stoffwechsellage (ausgedrückt durch fT4-Index) mit hohen Uptake-Werten einher, während ein Umkehrschluß nicht möglich ist. Dieser Sachverhalt läßt sich in der Theorie auch gut nachvollziehen, denn eine hohe Schilddrüsenaktivität erfordert eine hohe Aufnahme von Iod und damit einen hohen Uptake von Iod-131 .

Die im Diagramm verdeutlichte Beziehung hat einen Korrelationskoeffizienten (nach Pearson) von 0,476, der mit $p=0,01$ signifikant ist.

(Eine Betrachtung der Untergruppe von mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten zeigt praktisch keinen Unterschied; auf eine differenzierte Darstellung wird deshalb verzichtet)

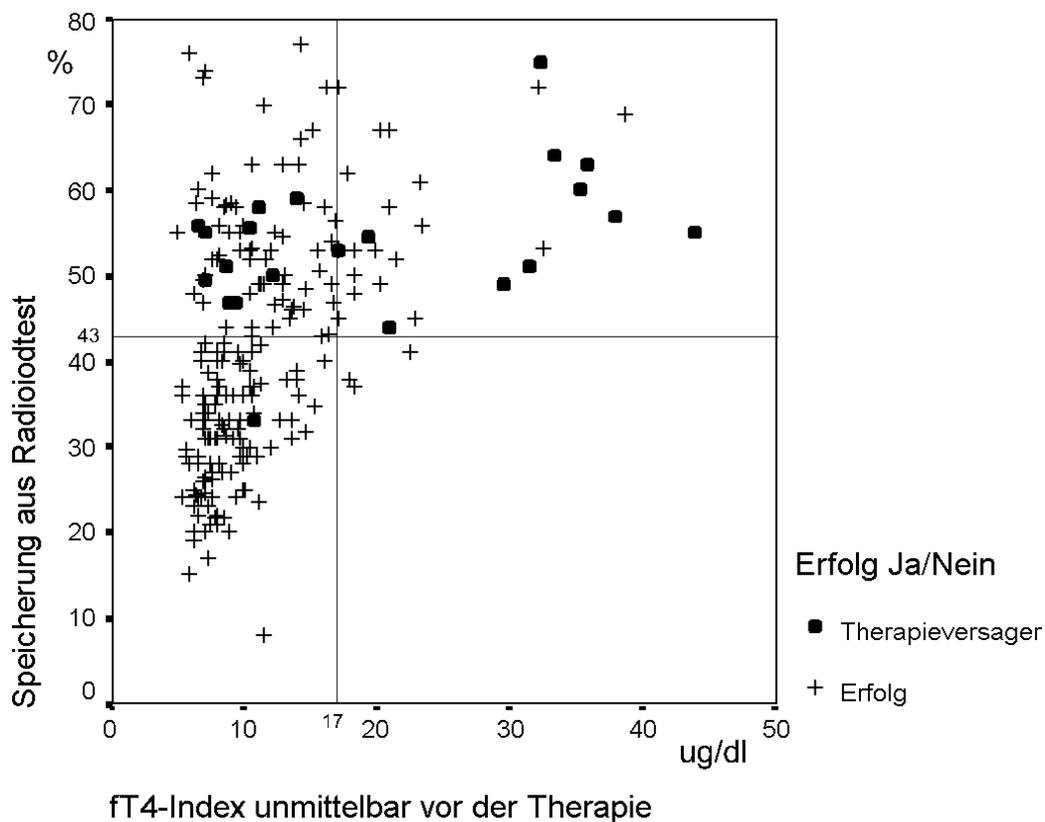


Abb. 26 – Streudiagramm Uptake vs. fT4-Index

Tabelle 44 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen fT4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit vom Therapieergebnis

	Therapieerfolge	Therapieversager	Gesamtpatienten
Korrelationskoeffizient zwischen Uptake und fT4-Index	0,489	0,430	0,497
Signifikanz (2-seitig)	<0,0005	0,46	<0,0005
Fallzahl	199	22	221

In Abb. 26 und Tabelle 44 sind zudem die Therapieversager und die Therapieerfolge getrennt aufgetragen. Daraus wird gut ersichtlich, daß sich fast alle Therapieversager im Bereich der höheren Uptake-Werte befinden. Außerdem ist sehr auffällig, daß bei zunehmend hoher Stoffwechsellage der Anteil der Therapieversager im Verhältnis zur Gesamtgruppe stark zunimmt.

Die folgende Tabelle (Tabelle 45) zeigt die Erfolgsquote in den 4 Quadranten der vorangegangenen Abbildung.

Erwartungsgemäß findet man bei Patienten mit niedrigem 24h-Uptake im Radioiodtest einen geringen Anteil an Therapieversagern von unter 1%. Bei Patienten mit einem fT4-Index von unter 17 ug/dl, aber einem Iod-131-Uptake von über 43% liegt die Rate der Mißerfolge schon bei 13%. Die ungünstigste Situation dagegen findet sich, wenn sowohl ein Uptake von mehr als 43% als auch eine hohe Stoffwechsellage vorliegt, da dann die Anzahl der Therapieversager 11 von insgesamt 28 Patienten beträgt.

Tabelle 45 – Erfolgsquote je nach Uptake und Stoffwechsellage

	fT4-Index ≤17 ug/dl				fT4-Index >17 ug/dl				
	Uptake ≤43%		Uptake >43%		Uptake ≤43%		Uptake >43%		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
	Erfolg	112	99,1%	67	87,0%	3	100,0%	17	60,7%
	Therapieversager	1	,9%	10	13,0%			11	39,3%

Zum Vergleich ist in Abb. 27 zusätzlich die Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie aufgetragen. Vergleicht man die beiden Diagramme, so fällt auf, daß sich die Therapieversager oft sehr gut mit den Patienten, die während der Therapie thyreostatisch behandelt werden mußten, decken.

Es ist außerdem interessant, daß die Einnahme eines Thyreostatikums nicht zwangsläufig mit einer hohen Stoffwechsellage vor der Radioiodtherapie einhergeht, da auch eine Reihe von Patienten mit niedrigen bis normalen fT4-Index-Werten ein Thyreostatikum während der Therapie erhalten hatten. Verständlicher Weise ist aber der Anteil der Patienten, die eine thyreostatische Therapie während der Therapie erhalten hatten bei einer hohen Stoffwechsellage vor der Radioiodtherapie größer.

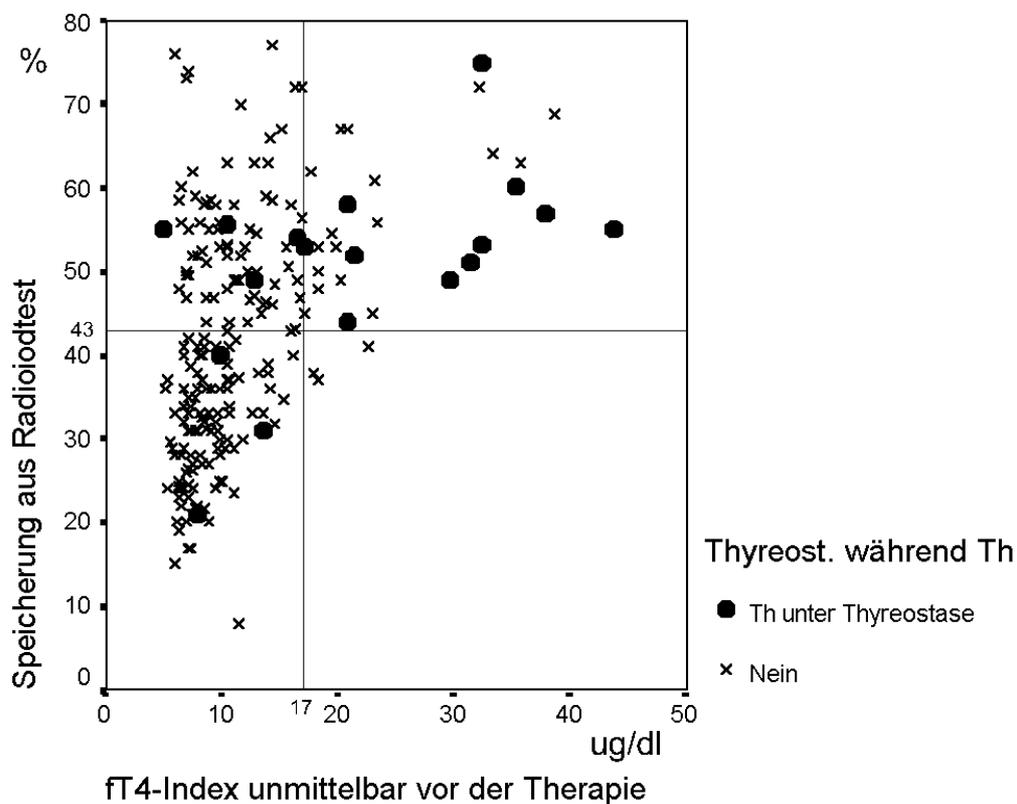


Abb. 27 – fT4-Index und Uptake, Thyreostase während der Radioiodtherapie

Tabelle 46 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen fT4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie

	Ohne Thyreostase während Therapie	Mit Thyreostase während Therapie	Gesamtpatienten
Korrelationskoeffizient zwischen Uptake und fT4-Index	0,479	0,493	0,497
Signifikanz (2-seitig)	<0,0005	0,038	<0,0005
Fallzahl	203	18	221

Abb. 28 und Tabelle 46 zeigen nur die Patienten, bei denen die Therapie unter Thyreostase nicht erfolgreich verlaufen ist. Hier ist auffällig, daß unter den thyreostatisch vorbehandelten Patienten (Vgl. Abb. 27) vor allem die Patienten Therapieversager wurden, bei denen hohe fT4-Index-Werte vorlagen.

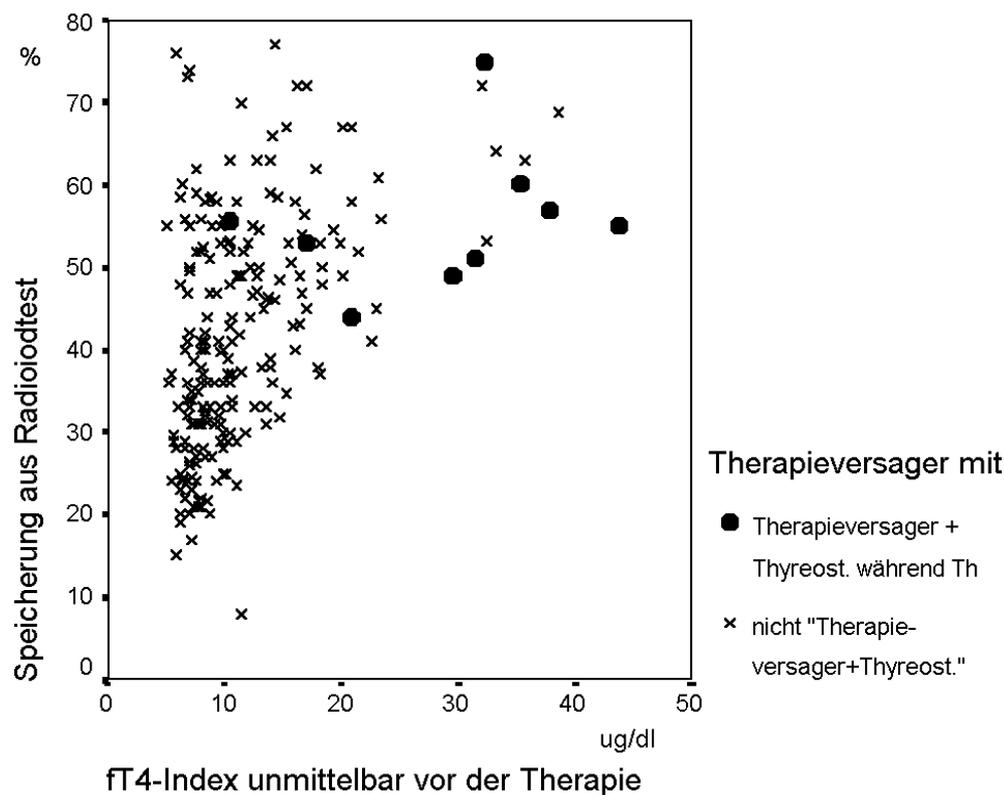


Abb. 28 – ft4-Index vs. Speicherung, Therapieversager mit Thyreostase während der Therapie

Tabelle 47 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen ft4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit von Thyreostatikaeinnahme / Therapieergebnis

	Therapieversager und während Therapie thyreostatisch behandelt	Nicht „Therapieversager + Thyreostase während Therapie“	Gesamtpatienten
Korrelationskoeffizient zwischen Uptake und ft4-Index	0,433	0,475	0,497
Signifikanz (2-seitig)	0,244	<0,0005	<0,0005
Fallzahl	9	212	221

Der Ausschluß der fT4-Index-Werte vor der Therapie aus der explorativen multivariaten Analyse schließt also einen Einfluß der Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg nicht aus, da die Stoffwechsellage auch mit der Speicherung im Radioiodtest - die einen hohen prädiktiven Wert für den Therapieerfolg darstellt - korreliert.

3.4.1.2.2 Uptake im Radioiodtest und Schilddrüsenvolumen

Wie Abb. 29 und Tabelle 48 zeigen, läßt sich dagegen zwischen dem Uptake und dem Schilddrüsenvolumen keine Beziehung nachweisen.

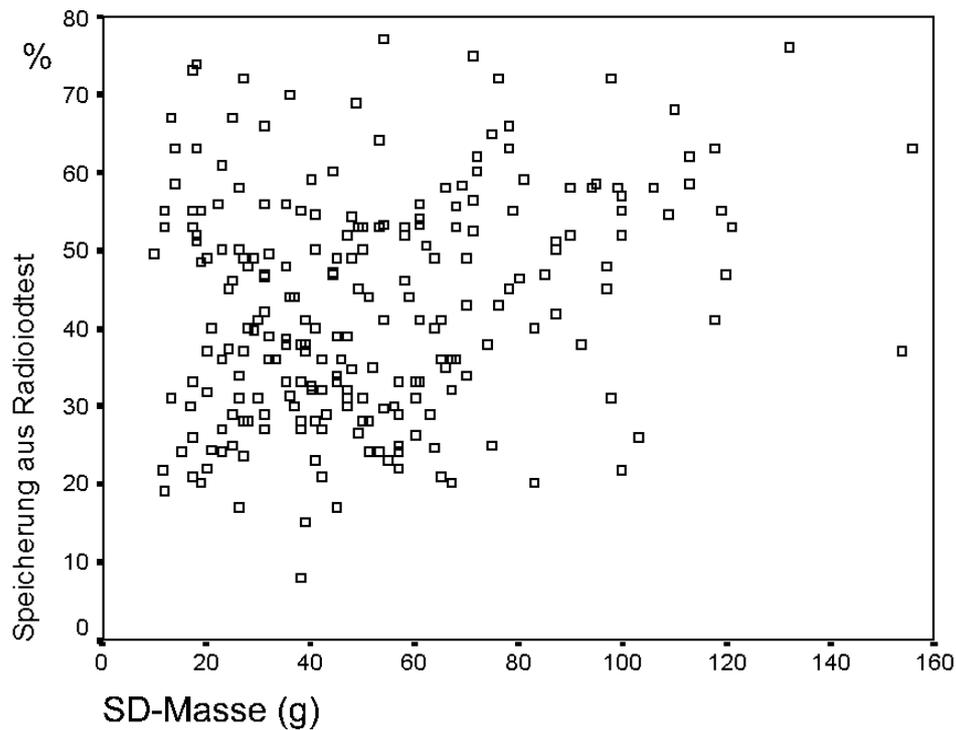


Abb. 29 – Streudiagramm Uptake vs. Schilddrüsengewicht

Tabelle 48 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen Uptake und Schilddrüsengewicht

	Gesamtpatienten
Korrelationskoeffizient zwischen Uptake und Schilddrüsengewicht	0,191
Signifikanz (2-seitig)	0,004
Fallzahl	232

3.5 Abgrenzung des Einflusses von Thyreostatika und einer erhöhten Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg

Zur Trennung des Einflusses von einer thyreostatischen Vorbehandlung und der Stoffwechsellage zum Therapiezeitpunkt wurde nun folgendes Verfahren angewendet:

Es sollte eine Untergruppe des Patientenguts geschaffen werden, in der bezüglich der Einnahme eines Thyreostatikums möglichst gleiche Verhältnisse gegeben sind. Dies kann bedingt realisiert werden, indem nur Patienten ausgewählt werden, die mindestens 10 mg Carbimazol oder Thiamazol pro Tag erhalten haben und die das Präparat bis mindestens 20 Tage vor der Radioiodtherapie eingenommen haben.

Dies sind 24 Patienten, darunter 7 Therapieversager.

In dieser Untergruppe von Patienten wurde nun nach dem bereits bei den univariaten Analysen angewendeten Techniken verfahren und so die Stoffwechsellage zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager verglichen. Die Analysen beziehen sich deshalb auf die Laborwerte T3, T4 und fT4-Index.

Tabelle 49 – Stoffwechsellage und Therapieerfolge bei thyreostatisch therapierter Untergruppe

Erfolg Ja/Nein		T3-Wert zwei Tage vor Therapie	T4-Wert zwei Tage vor Therapie	fT4-Index zwei Tage vor Therapie
Erfolg	Mittelwert	119,3098	102,7109	12,4829
	N	17	17	16
	Standardabweichung	105,5777	41,5322	4,1448
	Median	115,3846	100,0000	13,1100
Therapieversager	Mittelwert	201,4404	161,6590	18,7508
	N	7	7	6
	Standardabweichung	167,6076	92,0509	12,4734
	Median	223,0769	151,6129	14,8445
Insgesamt	Mittelwert	143,2646	119,9041	14,1923
	N	24	24	22
	Standardabweichung	128,5954	64,4942	7,5814
	Median	115,3846	102,4194	13,1100

Die Tabelle 49 veranschaulicht, daß sich die Stoffwechsellage bei den thyreostatisch behandelten Patienten zwischen der Gruppe der Therapieversager und Therapieerfolge unterscheidet. So ist beispielsweise die Funktionslage gemessen am T3-Wert im Median bei den Therapieversagern **1,9x höher** als bei den Therapieerfolgen. Der mittlere T4-Wert beträgt bei den Therapieversagern das **1,5-fache** vom mittleren T4-Wert bei den Therapieerfolgen.

Die fT4-Index-Werte unterscheiden sich jedoch nur minimal zwischen der Gruppe der Therapieerfolge und der Therapieversager (1,1-fach).

Die folgenden Abbildungen verdeutlichen nochmals die Zusammenhänge.

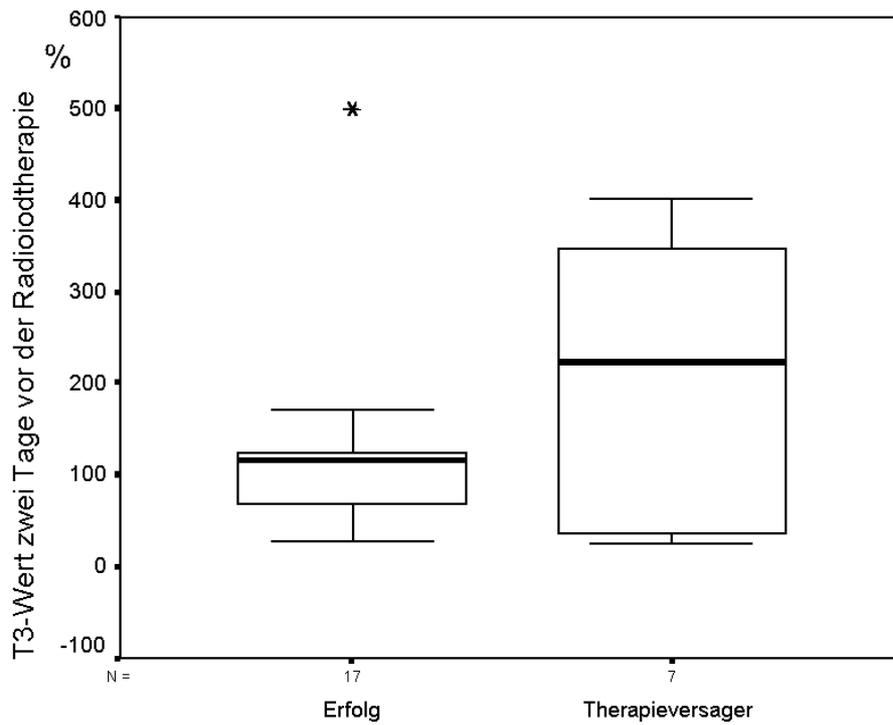


Abb. 30 – T3-Bestimmungen bei thyreostatisch behandelter Untergruppe

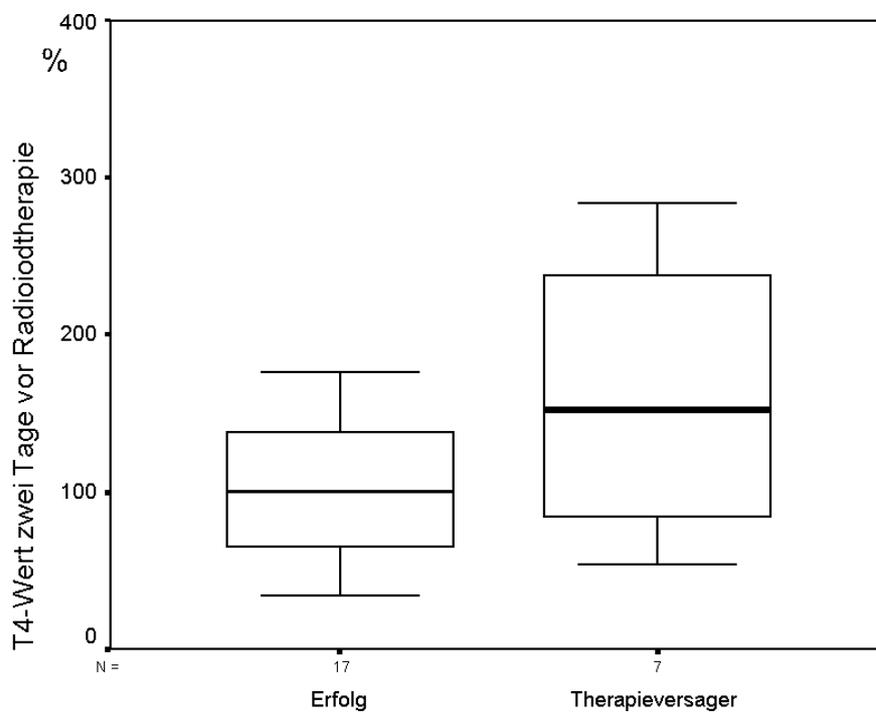


Abb. 31 – T4-Bestimmungen bei thyreostatisch behandelter Untergruppe

Keine der Abweichungen zwischen Erfolgen und Mißerfolgen erreicht jedoch statistische Signifikanz auf dem Fehlniveau $\alpha=5\%$.

Hieraus kann bedingt der Schluß gezogen werden, daß die Schilddrüsenfunktionslage auch unabhängig von der Thyreostatikaeinnahme einen Einfluß auf das Therapieergebnis haben kann.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Die Radioiodtherapie hat sich weltweit zur Therapie der Wahl bei vielen benignen Schilddrüsenerkrankungen entwickelt. Es ist daher verständlich, daß es den Nuklearmediziner interessieren muß, welche Faktoren mit welcher Gewichtung den Therapieerfolg beeinflussen.

Wie im vorangegangenen Statistikeil bereits gezeigt wurde, hat die Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen eine sehr hohe Erfolgsquote, die jedoch je nach Diagnose unterschiedlich hoch ist und möglicherweise noch verbessert werden könnte (siehe Tabelle 4, S. 19).

Die Ursachen für ein Versagen der Therapie bei einzelnen Patienten sind bis heute nicht eindeutig geklärt, da eine Vielzahl von unkontrollierbaren Faktoren den Erfolg der Therapie beeinflussen können, jedoch scheint nicht jeder Faktor für sich einen Einfluß darzustellen, sondern es handelt sich offensichtlich um ein multifaktorielles Geschehen.

Einzelne Faktoren wurden immer wieder auf ihre Wirkung bezüglich der Radioiodtherapie untersucht, jedoch läßt sich weder mit einem einzigen Einflußfaktor noch mit einer Zusammenschau vieler möglicher Einflußfaktoren jeder einzelne Therapieversager erklären (65).

Ziel dieser Studie war es, mögliche Einflußfaktoren auf das Therapieergebnis für die im Klinikum Großhadern therapierten Patienten zu ermitteln.

Viele bereits publizierte Arbeiten beschrieben Einflußfaktoren auf den Therapieerfolg, jedoch wurden häufig nur Patienten mit der Diagnose M. Basedow betrachtet (6, 10, 12, 16, 17, 24, 25, 30, 33, 38, 45, 48, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 62, 65, 67, 68). Die vorliegende Arbeit untersucht Einflußfaktoren auch für die unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie und versucht zudem, Faktoren, die das Therapieergebnis potentiell beeinflussen können, in ihrer prognostischen Funktion zu werten.

Die Tatsache, daß der prognostische Wert vieler Faktoren bisher entweder unbekannt ist, oder widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden, ist vermutlich unter anderem durch die noch nicht vollständig geklärten pathophysiologischen Zusammenhänge eines jeden Einflußfaktors zu begründen.

4.2 Erreichte Herddosis

Die von Marinelli et al. (39) 1948 eingeführte Berechnungsformel stellt auch heute noch die Grundlage für die Berechnung der Therapieaktivität für die Radioiodtherapie dar. In die Berechnungsformel gehen der 24h-Radioiod-Uptake aus dem Radioiodtest, die effektive Halbwertszeit des radioaktiven Iods, die gewünschte Herddosis und die Masse der Schilddrüse ein. Es ist also naheliegend, daß Abweichungen eines dieser Parameter zwischen Therapie und dem Radioiodtest zu Abweichungen der erreichten Herddosis führen.

Am Beispiel der Krankheit M. Basedow läßt sich verfolgen, daß die erreichte Herddosis wohl den entscheidenden Einfluß auf das Gelingen der Therapie darstellt (53). So wurde vor einigen Jahren noch eine Herddosis von 150 Gy zur Behandlung des M. Basedow verwendet, eine Behandlung mit 300 Gy wurde damals nur für Patienten mit rezidivierender Hyperthyreose und Thyreostatikaunverträglichkeit [Willemsen (68)] empfohlen. Die Herddosis wurde jedoch – wie die Arbeit von Schümichen (58) zeigt - dann in den folgenden Jahren für alle Basedow-Patienten weiter gesteigert, um die Anzahl der Therapieversager, d.h. den Anteil der Patienten, die eine weitere Therapie benötigten, zu vermindern. Derzeit wird meist eine Herddosis von 300 Gy bei der Behandlung des M. Basedow empfohlen.

Dieses „ablative Konzept“ geht jedoch mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer Hypothyreose einher, das jedoch beim M. Basedow mittlerweile akzeptiert wird.

Auch bei den im Klinikum Großhadern behandelten Patienten wurde anfangs mit 150 Gy therapiert, dann jedoch auf 300 Gy umgestellt. Von einigen dieser Patienten wurde jedoch die

Behandlung mit einer höheren Herddosis abgelehnt; sie erhielten folglich auch noch nach Einführung von 300 Gy Herddosis den „alten“ Standard von 150 Gy.

Dadurch stehen für diese Studie Therapieprotokolle mit 150 Gy und mit 300 Gy zur Verfügung, an denen sich ein Unterschied in der Effektivität der Behandlung aufzeigen läßt. So zeigt sich bei den mit 300 Gy Herddosis therapierten Patienten ein Erfolg bei 5 von 6 Patienten, während die Therapie mit 150 Gy Patienten nur in 14 von 21 Fällen erfolgreich verläuft.

Aus den Ausführungen, die sich auch auf die unifokale, multifokale und disseminierte Autonomie übertragen lassen, geht hervor, daß die erreichte Herddosis einen großen Anteil zum Gelingen der Therapie beiträgt.

Bezogen auf die Patienten dieser Studie würde man vermuten, daß die Therapieversager möglicherweise die gewünschte Herddosis nicht erhalten haben, z.B. durch Änderung der Halbwertszeit oder der maximalen Speicherung zwischen Radioiodtest und eigentlicher Therapie.

Bevor also eine Aussage erfolgen kann, welche Faktoren den Erfolg beeinflussen, muß geklärt werden, ob die angestrebte Herddosis tatsächlich erreicht wurde, oder ob das Versagen der Therapie durch eine zu niedrige erreichte Herddosis bedingt war.

Da Patienten mit der Diagnose M. Basedow in der Regel einen höheren Uptake aufweisen als Patienten mit anderen benignen Schilddrüsenerkrankungen, wurde die Analyse separat auch ohne Einbeziehung der Patienten mit M. Basedow durchgeführt.

Um einen Vergleich unabhängig von der Diagnose durchführen zu können, wurde zur Prüfung der erreichten Herddosis der prozentual erreichte Anteil von der geplanten Herddosis errechnet und zwischen den Erfolgen und den Therapieversagern verglichen. Die errechnete effektive Herddosis beruht dabei auf der Annahme, daß das sonographisch bestimmte Schilddrüsenvolumen mit dem tatsächlichen Volumen übereinstimmt. Bei genauer Betrachtung der durchgeführten Analysen stellte sich heraus, daß sich sowohl bei Einschluß als auch bei Ausschluß der Patienten mit M. Basedow die erreichte Herddosis zwischen Therapieversagern und Therapieerfolgen nicht relevant unterscheidet (siehe Kapitel 3.2.2 und 3.2.3).

Eine Unterschreitung der gewünschten Herddosis um mehr als 20% fand sich bei den Therapieerfolgen in 19,7% der Fälle, bei den Therapieversagern nur in etwa 14% der Fälle. Im Mittel erhielten die Therapieversager sogar eine etwas höhere Herddosis als die Therapieer-

folge (bei den Therapieversagern etwa 21% Überdosierung, bei den Therapieerfolgen 14%). Keine der Abweichungen war jedoch statistisch signifikant.

Trotz der im Mittel unter Therapie im Vergleich zur Planung sogar höheren Therapiedosis fanden sich in der vorliegenden Studie Therapieversager. Dieser Befund läßt sich auf zwei Arten erklären:

Erstens: Die sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse könnte bei den Therapieversagern fehlerhaft zu niedrig ausgefallen sein.

Da das Schilddrüsenvolumen auch für die Rückrechnung auf die effektiv erreichte Herddosis ohne Kontrollmöglichkeit übernommen werden muß, könnte ein zu niedrig angesetztes Volumen zu einer zu niedrigen verabreichten Therapieaktivität und damit einer zu niedrigen erreichten Herddosis führen.

Um diese Fehlermöglichkeit zu minimieren, wurde das sonographisch bestimmte Volumen bei den Therapieversagern mit den Szintigrammen verglichen und auf Korrektheit geprüft. Diese Prüfung zeigte jedoch keine erheblichen Abweichungen zwischen dem szintigraphisch (unter Zuhilfenahme der Ultraschallbilder, Tiefenausdehnung) gewonnenen und dem sonographisch ermittelten Volumen.

Ein interessanter Ansatz zur Kontrolle der sonographischen Volumenbestimmung wurde von einigen Arbeitsgruppen beschrieben. Das Volumen der Schilddrüse wurde dabei per CT ermittelt (7, 8, 18). In einer Arbeit von de Klerk et al. (18) wurde die Volumenbestimmung per CT mit zwei verschiedenen Methoden der szintigraphischen Volumenermittlung verglichen. Die interindividuelle Abweichung des mit CT bestimmten Volumens lag hier bei nur 5% verglichen mit den von Reiners (53) beschriebenen sonographischen Abweichungen von 30% oder mehr (bei Schilddrüsen größer als 50 ml).

Die zweite Möglichkeit, die die Therapieversager erklären könnte, besteht in der Tatsache, daß die gewünschte Herddosis zwar tatsächlich erreicht wird, jedoch trotzdem nicht für eine erfolgreiche Therapie ausreicht.

In diesem Fall hätte die Herddosis bereits in der Planung bei einigen Patienten individuell höher angesetzt werden müssen, um alle Patienten erfolgreich zu therapieren.

Pathophysiologisch kann dieses Phänomen nicht durch veränderte Halbwertszeit oder Uptake während der Therapie erklärt werden, da diese Parameter direkt zu einem erniedrigten Zahlenwert für die erreichte Herddosis führen würden. Vielmehr spielen hier weitere, nicht voll-

ständig geklärte Faktoren eine wesentliche Rolle, wie z.B. die Strahlenresistenz der Schilddrüsenzellen.

Welche Parameter wie Schilddrüsenvolumen, Einnahme von Thyreostatika, Uptake dabei mögliche Prädiktoren darstellen, bzw. wie daraus eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden kann, soll nun näher diskutiert werden.

4.3 Schilddrüsenvolumen

Daß die Schilddrüsengröße einen Einfluß auf den Erfolg der Radioiodtherapie haben kann, wurde schon bald nach Einführung der Radioiodtherapie festgestellt. Bei den damaligen Therapien wurde die verabreichte Aktivität noch nicht individuell für jeden Patienten mit der Marinelli-Formel berechnet, sondern es wurde in der Regel eine standardisierte Aktivität (z.B. 500 MBq) verabreicht.

Da das Schilddrüsenvolumen nicht berücksichtigt wurde, zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen Erfolg und Schilddrüsenvolumen. Auch in letzter Zeit wurden noch Arbeiten publiziert, die die Ergebnisse einer Standardaktivität mit denen einer individuell berechneten Aktivität verglichen (29, 65):

Turner et al. (65) konnten einen signifikanten Unterschied zwischen Erfolgen und Versagern in Hinblick auf das Gewicht der Schilddrüse bei Anwendung einer Standardaktivität von 5 mCi (185 MBq) feststellen.

Eine Studie von Peters et al. (48) zeigte bei Verwendung einer Standardaktivität bei Schilddrüsenvolumina von unter 15 ml eine Erfolgsquote von 100% im Vergleich zu nur noch 20% Erfolgen bei einem Schilddrüsenvolumen von über 60 ml.

Wie erwartet, wurde dieser große Unterschied bei Verwendung der individuell nach Marinelli berechneten Therapieaktivität nicht mehr gesehen, da das Schilddrüsenvolumen jetzt in die Berechnung mit einbezogen wurde.

Auch Watson et al. (67) veröffentlichten Ergebnisse ihrer Radioiodtherapien mit einer Standardaktivität von 185 MBq bei Patienten mit M. Basedow, bei denen auch in multivarianter Einflußbetrachtung das Schilddrüsenvolumen als wichtiger Einflußfaktor bei Therapien mit standardisierter Therapieaktivität beschrieben wurde.

Dennoch wurde auch in Studien, bei denen die applizierte Aktivität streng nach der Marinelli-Formel berechnet wurde, eine Abhängigkeit der Erfolge vom Schilddrüsenvolumen beschrieben:

Bei Pfeilschifter (50) et al. wurde das Schilddrüsenvolumen neben dem Alter als einer der Hauptfaktoren für das Gelingen der Therapie bei M. Basedow-Patienten genannt. Durch diese beiden Faktoren konnten 35% der Therapieergebnisse erklärt werden.

De Bruin et al. (17) veröffentlichten eine Studie, die sich näher mit dem Einfluß des Schilddrüsenvolumens und des Radioioduptakes auf den Therapieerfolg beschäftigt. Anhand von 148 Patienten mit M. Basedow wurde die Inzidenz von Hypo-, Eu- und Hyperthyreose nach der Therapie untersucht. Sehr eindrucksvoll unterschieden sich dabei in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen die Therapieergebnisse. Während Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von unter 60 ml eine mittlere Versagerquote von 25% auswiesen, stieg der Anteil der Mißerfolge bei den Patienten mit einem Volumen größer oder gleich 60 ml auf das Doppelte (50%) an. Bei sehr großen Schilddrüsen (über 110 ml) fand de Bruin 7 Therapieversager unter 9 Patienten.

Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß sich die Therapieversager und die Therapieerfolge bezüglich des Schilddrüsenvolumens bei de Bruin signifikant voneinander unterschieden: Patienten, die nach der Therapie hypothyreot wurden, hatten ein mittleres Schilddrüsen-gewicht von 38,9 g; bei den nach der Therapie euthyreoten Patienten fand sich ein mittleres Schilddrüsen-gewicht von 44,8 g und bei den Therapieversagern schließlich 57,6 g.

Vergleichbare Ergebnisse ergeben sich auch in den Studien von Marcocci (38) und Koroscil (33).

Sabri et al. (55) ermittelten einen Unterschied zwischen den Erfolgen und den Therapieversagern in Bezug auf das Schilddrüsenvolumen (41,3 ml durchschnittliches Schilddrüsen-volumen bei den Versagern im Vergleich zu 28,6 ml bei den Erfolgen). Der Unterschied des Schilddrüsenvolumens schien aber mehr in Verbindung mit höheren Relativ-Uptake-Werten auf das Therapieergebnis zu wirken. Auf diese Beziehung wird jedoch später noch detaillierter eingegangen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei der Untersuchung des Patientenguts des Klinikums Großhadern in dieser Studie:

Bei den Therapieversagern lag ein im Mittel (Median) 15 ml höheres Schilddrüsenvolumen vor als bei den Erfolgen (60 ml vs. 45 ml, siehe Tabelle 24, S. 43). Im U-Test erwies sich dieser Unterschied jedoch als nicht statistisch signifikant ($p=0,083$). Dennoch zeigte das Schilddrüsenvolumen bei Festlegung eines Grenzwertes bei 58 ml eine deutliche Abhängigkeit vom Therapieergebnis (Tabelle 25, S. 44).

Bei Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen von über 58 ml versagte die Therapie in 18,4% der Fälle im Vergleich zu nur 7,2% bei den Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen kleiner oder gleich 58 ml. 56% der Therapieversager hatten ein Schilddrüsenvolumen von mehr als 58 ml.

Der Grenzwert von 58 ml deckt sich zudem mit der von de Bruin (17) festgesetzten Grenze bei 60 ml. Auch der Anteil der Therapieversager im Volumenbereich ≤ 58 ml und >58 ml läßt sich gut mit den Aussagen von de Bruin in Einklang bringen. Auch in unserer Studie fand sich in etwa eine Verdopplung der Versagerquote beim Vergleich der beiden Volumengruppen (von 7,2% auf 18,4% in unserer Studie, von 25% auf 50% bei de Bruin).

In der abschließend durchgeführten multivariaten explorativen Einflußanalyse ergab sich jedoch kein signifikanter Beitrag des Schilddrüsenvolumens zur Prognose des Therapieergebnisses. Der Einfluß des Schilddrüsenvolumens scheint somit zweitrangig zu sein.

Der von Sabri et al. (55) beschriebene Zusammenhang von Schilddrüsenvolumen und Iod-131-Uptake bzw. relativem Uptake bei Patienten mit M. Basedow fand sich auch bei unseren Patienten, jedoch erreichen die Ergebnisse keine Signifikanz. Es konnte gezeigt werden (Abb. 16, S. 45), daß bei niedrigen Schilddrüsenvolumina größere Relativ-Uptake-Werte vorkommen können als bei großen Schilddrüsenvolumina. Eine zweite Auswertung (Abb. 29, S. 75) zwischen Schilddrüsenvolumen und den absoluten 24h-Uptake-Werten läßt jedoch keine Beziehung der beiden Parameter erkennen.

Inwieweit also das Schilddrüsenvolumen den 24h-Uptake verändern kann und damit einen Einfluß auf den Therapieerfolg hat, kann anhand der vorliegenden Daten nicht sicher geklärt werden. Die Rolle des Uptakes am Therapieerfolg wird später ausführlicher diskutiert.

4.4 Thyreostatikaeinnahme vor der Radioiodtherapie

Eine gute Erklärung für das Nichtansprechen auf eine eigentlich ausreichende Herddosis könnte z.B. die Einnahme eines Thyreostatikums vor und/oder während der Therapie sein.

Connell JMC et al. (14) untersuchten in einer Studie den radioprotektiven Effekt von Carbimazol näher. Den Patienten wurde dabei für einen Zeitraum von 3-5 Monaten vor der Radioiodtherapie Carbimazol in einer Dosierung von 10-15 mg zweimal täglich verabreicht, zusammen mit einem T4-Präparat. Beide Präparate wurden 2 Tage vor der Radioiodtherapie abgesetzt. Die Ergebnisse der Radioiodtherapie wurde anschließend mit einer Kontrollgruppe, die nicht thyreostatisch vorbehandelt wurde, verglichen.

Ebenso wie in der vorliegenden Studie (siehe Kapitel „Prozentual erreichte Herddosis bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten“, S. 31) fand auch Connell keinen Unterschied der erreichten Herddosis zwischen den beiden Gruppen der thyreostatisch vorbehandelten und unbehandelten Patienten. Messungen der Halbwertszeit des radioaktiven Iods zeigten keine Veränderung durch die Einnahme von Carbimazol.

Bezüglich der Therapieergebnisse stellte Connell eine verminderte Rate an Hypothyreosen unter den mit Carbimazol behandelten Patienten fest, bei gleichzeitig unverändertem Anteil an Hyperthyreose-Rezidiven in beiden Gruppen.

Aus den Statistiken der Arbeit und unter Zusammenschau der von ihm erwähnten Veröffentlichungen schloß Connell, daß die Wirkung von Carbimazol auf die Schilddrüse höchstwahrscheinlich nicht durch eine alterierte Iodkinetik bedingt ist sondern durch eine Wirkung der Thyreostatika erklärt wird, die als „radioprotektiver Effekt“ (14, 25) bezeichnet wird, ohne daß hierfür bislang eine bewiesene wissenschaftliche Erklärung existiert.

Bei den Untersuchungen des Patientenguts des Klinikums Großhadern in dieser Studie fanden sich ähnliche Resultate:

Thyreostatisch vorbehandelte Patienten wiesen keine signifikant unterschiedlichen Abweichungen der erreichten Herddosis von der gewünschten Herddosis im Vergleich zu den nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten auf. So fand sich bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten ein Anteil von 16,4% (Tabelle 16, S. 32) der Patienten, die die geplante Herddosis um mehr als 20% unterschritten hatten, im Vergleich zu 22,4% bei den nicht thyreostatisch anbehandelten Patienten (Tabelle 18, S. 33).

Bei univariater Untersuchung auf Abhängigkeit zwischen Thyreostatikaeinnahme vor der Therapie und dem Therapieergebnis zeigte sich im Fisher's exact Test in dieser Studie eine hochsignifikante ($p < 0,0005$) Beziehung zum Therapieergebnis. Dazu muß jedoch einschränkend angemerkt werden, daß eine univariate Betrachtung an dieser Stelle nicht allzu aussagekräftig ist, denn die Gruppen „thyreostatisch vorbehandelt“ und „nicht thyreostatisch vorbehandelt“ sind bezüglich der anderen möglichen Einflußparameter nicht sehr homogen aufgebaut. So ist beispielsweise bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten der 24h-Uptake im Radioiodtest mit einem Median von 52% deutlich höher als der bei den unbehandelten Patienten: 32% (siehe Tabelle 39, S. 62). Ein weiterer gravierender Unterschied zeigte sich in der Funktionslage der Schilddrüse. Patienten mit thyreostatischer Vorbehandlung hatten zum Therapiezeitpunkt eine ausgeprägtere Hyperthyreose als die unbehandelten Patienten.

Es kann also nicht mit Sicherheit belegt werden, daß die signifikante univariate Abhängigkeit zwischen Therapieerfolg und Thyreostatikaeinnahme tatsächlich durch die Einnahme eines Thyreostatikums begründet ist oder ob die bei thyreostatisch behandelten Patienten oft ausgeprägtere Hyperthyreose vor der Therapie oder gar der höhere 24h-Uptake ausschlaggebend ist.

Eine sehr schwierige Fragestellung stellt die Abgrenzung des Einflusses einer Thyreostatikaeinnahme von der Einwirkung einer stärkeren Hyperthyreose dar, da eine höhere Überfunktion in der Regel den Auslöser für eine Entscheidung zur thyreostatischen Therapie bildet.

Wie eine Arbeit von Burch H et al. (10) zeigte, steigen nach dem Absetzen der thyreostatischen Medikation die Schilddrüsenhormone in der Regel rasch an. Die Thyreostase wurde 6 Tage vor der Therapie abgesetzt und dann die Entwicklung der Schilddrüsenhormone beobachtet. Auffällig war der starke Anstieg von fT_3 und fT_4 bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten im Vergleich zu einem fehlenden Anstieg bei den unbehandelten Patienten (siehe Abb. 32, S. 88). Die Zunahme der Schilddrüsenhormonspiegel bestand auch noch nach der Einnahme der Therapiekapsel, und erreichte einen Gipfel etwa am 3. Tag nach Verabreichung der Therapieaktivität. Schwachpunkt der angesprochenen Studie ist jedoch die sehr geringe Fallzahl von nur 21 Patienten, von denen 17 thyreostatisch vorbehandelt wurden. Die Vergleichsgruppe bestand also lediglich aus 4 Patienten.

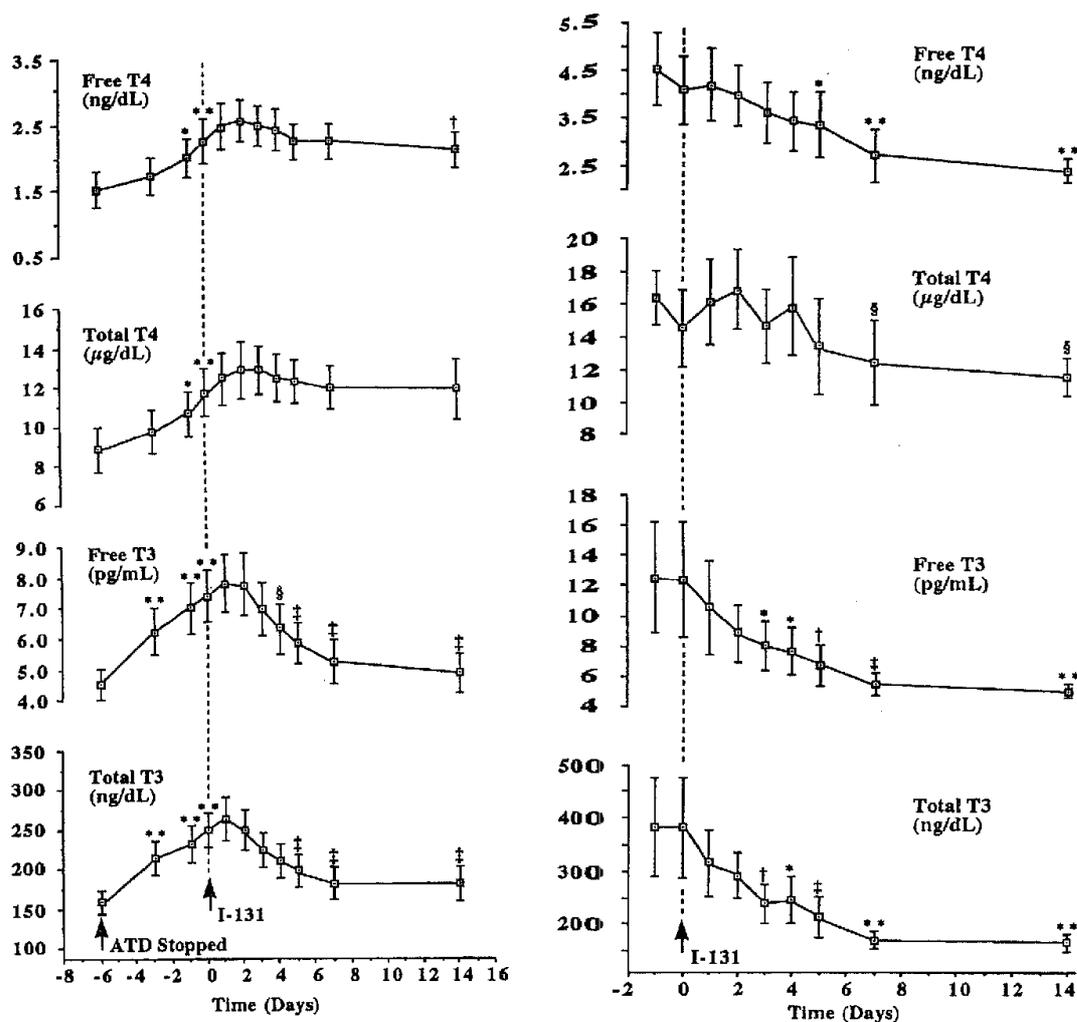


Abb. 32 – Veränderung der SD-Hormonwerte nach Beendigung der Thyreostase (“ATD Stopped”) (links; n=17) bzw. ohne Thyreostase (rechts; n=4) und jeweils vor und nach Iod-131-Applikation – aus H Burch (10):

Den meisten Patienten, die am Klinikum Großhadern therapiert wurden, wurde empfohlen, die thyreostatische Medikation mindestens 10 bis 14 Tage vor der Therapie abzusetzen. Nach den in der Publikation von Burch (10) abgedruckten Diagrammen (siehe Abb. 32) liegt also das Maximum des Hormonspiegels nach dem Absetzen der Thyreostatika theoretisch kurz vor der Therapie, das heißt, man kann vermutlich davon ausgehen, daß die Stoffwechsellage – gemessen kurz vor der Therapie – bereits von der Thyreostatikawirkung weitgehend unabhängig ist und die Schilddrüsenfunktionslage ohne thyreostatische Therapie widerspiegelt.

Dies bedeutet nicht, daß jede Thyreostatikawirkung (radioprotektiver Effekt) zu diesem Zeitpunkt bereits abgeklungen ist, aber zumindest liegt nahe, daß zum Zeitpunkt des Radioiod-

tests alle durch das Absetzen der Thyreostase auftretenden Änderungen der Iodkinetik bereits weitgehend abgeschlossen sind.

Dies würde sich gut mit den hier beschriebenen Beobachtungen decken, daß sich die tatsächlich erreichte Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis bei den thyreostatisch vorbehandelten Patienten nicht von denen der unbehandelten Patienten unterscheidet (Tabelle 16, S. 32 und Tabelle 18, S. 33).

Eine Arbeitsgruppe um Hancock (25) beschäftigte sich in einer retrospektiven Studie an 116 Patienten mit dem Effekt von Propylthiouracil auf die Radioiodtherapie bei Patienten mit der Diagnose M. Basedow. Das Präparat wurde dabei in unterschiedlich langen Intervallen vor der Therapie abgesetzt. Wurde Propylthiouracil 4 Tage bis 1 Woche vor der Therapie abgesetzt, fand Hancock eine Versagerrate von 29%, bei >1 Woche vor Therapie waren es noch 17%. Die unbehandelte Kontrollgruppe dagegen wies nur 9% Therapieversager auf. Der Autor vermutet, daß der „radioprotektive Effekt“ von Propylthiouracil etwa 7-14 Tage nach dem Absetzen rasch abnimmt und nach wenigen Wochen vollständig verschwindet. Einschränkungen erfährt diese Arbeit aber dadurch, daß Therapieversager in Vergleich zu den Erfolgen eine niedrigere Herddosis erhielten (statistisch jedoch nicht signifikant) und durch die Tatsache, daß das Schilddrüsenvolumen zur Therapieplanung nur palpatorisch geschätzt wurde. Zudem wiesen auch bei dieser Studie die Therapieversager eine ausgeprägtere Hyperthyreose als die Therapieerfolge auf. Wie in vielen anderen veröffentlichten Studien wurde auch bei Hancock ein retrospektives Studiendesign verwendet und damit verbunden wurde nicht randomisiert. Auch bei dieser Arbeit gelang also keine saubere Trennung, welcher Einflußfaktor nun tatsächlich für den Erfolg oder das Mißlingen der Therapie verantwortlich ist.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten an unserem Patientengut gestaltet sich zudem schwierig, da in unserer Studie nur 3 von insgesamt 127 thyreostatisch vorbehandelten Patienten Propylthiouracil erhalten haben. Die restlichen Patienten erhielten entweder Carbimazol oder Thiamazol. Zudem wurden bei uns nicht nur Patienten mit M. Basedow betrachtet.

Da in unserer Studie nahezu alle Patienten bereits 10 Tage vor der Therapie ihr Thyreostatikum abgesetzt hatten, lieferte eine Analyse auf Unterschiede bezüglich des medikamentfreien Intervalls vor der Therapie zwischen der Gruppe der Therapieversager und –erfolge kein signifikantes Ergebnis. Auch bezüglich der Dosis des eingenommenen Thyreostatikums konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Therapieversagern und –erfolgen festgestellt werden.

Eine Arbeit von Imseis R et al. (28) bezweifelte zudem einen negativen Effekt von Methimazol (Stoffwechselprodukt bei Carbimazol/Thiamazol) auf den Therapieerfolg. Geprüft wurde der Einfluß von Propylthiouracil und Methimazol auf das Therapieergebnis anhand von 22 mit Methimazol, 33 mit Propylthiouracil und 38 nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten. Die thyreostatischen Präparate wurden in unterschiedlichen Zeitintervallen vor der Radioiodtherapie abgesetzt (z.B. 5-14 Tage vor der Radioiodtherapie) und der Erfolg der Therapie 6 bis 8 Monate nach der Therapie beurteilt. Dabei stellte sich heraus, daß mit Methimazol vorbehandelte Patienten praktisch die gleiche Erfolgsquote wie die unbehandelten Patienten aufwiesen (66%). Bei Propylthiouracil dagegen war die Erfolgsquote signifikant reduziert (6 erfolgreiche Therapien von 16, wenn das Medikament 14 Tage vor der Therapie abgesetzt war), sogar auch dann noch, wenn das Präparat bereits 55 Tage vor der Therapie abgesetzt wurde. Erst in der Gruppe der Patienten, die das Präparat bereits 36 Monate vor der Therapie nicht mehr einnahmen, war der negative Einfluß von Propylthiouracil nicht mehr nachweisbar.

Auch in der Studie von Kaise et al. (30) zeigten Thionamide keinen Einfluß auf das Therapieergebnis. Die Thyreostase bestand jedoch bei den meisten Patienten für weniger als 2 Monate und wurde 7 Tage vor der Therapie beendet.

Ein Einfluß der thyreostatischen Medikation auf den Therapieerfolg wird also kontrovers diskutiert, jedoch fehlt in der Mehrzahl der Studien eine multivariate Betrachtung des Einflusses.

In der im Rahmen unserer Studie durchgeführten multivariaten explorativen Einflußanalyse dagegen scheint die Einwirkung der thyreostatischen Therapie vor der Therapie als nicht relevant, bzw. der Einfluß wird überlagert durch andere Faktoren.

4.5 Thyreostase während der Radioiodtherapie

Anders verhält es sich mit der Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie, da in diesem Fall die Iodkinetik theoretisch durchaus beeinflußt werden und dadurch die erreichte Herddosis gesenkt werden könnte.

Ein Beispiel für die veränderte Iodkinetik durch Thyreostase beschrieb Müller et al. (43) bei der Untersuchung der effektiven Halbwertszeit während der Radioiodtherapie – unter Ein-schluß von 115 Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen – in einer retrospektiven

Studie. Die effektive Halbwertszeit betrug bei den während der Therapie nicht thyreostatisch behandelten Patienten im Mittel 6,3 Tage, bei den thyreostatisch behandelten Patienten dagegen lag der Mittelwert mit 5,0 Tagen signifikant niedriger.

In der multivariaten Analyse im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie ein Odds Ratio (approximiertes relatives Risiko) von 7,8 zugewiesen. Das bedeutet, daß Patienten, die während der Therapie mit einem Thyreostatikum behandelt werden mußten im Vergleich zu den unbehandelten Patienten ein 7,8-faches Risiko tragen (siehe Tabelle 43, S. 68), Therapieversager zu werden.

Da jedoch nur 8,7% der Patienten unter der Therapie überhaupt (nach initialem Absetzen) erneut thyreostatisch behandelt werden mußten, ist somit die Fallzahl der zur Verfügung stehenden Patienten sehr klein. Das 95%-Konfidenzintervall für den Odds Ratio umfaßt deshalb einen sehr großen Bereich von 2,6 bis 23,1 (Tabelle 43, S. 68).

Dennoch bestätigt dieses Resultat ein deutlich erhöhtes Risiko für das Versagen der Therapie bei der Notwendigkeit der Gabe eines Thyreostatikums während der Therapie.

Bei Beobachtung des Einflusses der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie in einer Kreuztabelle und folgender Analyse der Abhängigkeit im Fisher's exact Test erhält man einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Thyreostatikaeinnahme während der Therapie.

Aber auch hier fällt eine Interpretation des Ergebnisses sehr schwer. Die beiden Gruppen – Patienten mit und ohne thyreostatische Medikation während der Therapie – sind sehr inhomogen und unterscheiden sich bezüglich weiterer wichtiger Parameter:

Verständlicherweise ist z.B. bei den unter der Therapie mit Carbimazol behandelten Patienten die Hyperthyreose stärker ausgeprägt (auch schon 2 Tage vor der Therapie). So beträgt der mediane fT4-Index bei den während der Radioiodtherapie thyreostatisch behandelten Patienten 20,8 ug/dl im Vergleich zu 9,5 ug/dl bei den nicht thyreostatisch therapierten Patienten (Tabelle 41, S. 65).

Als Ausdruck der erhöhten Stoffwechselaktivität der Schilddrüse ist auch der 24h-Uptake im Radioiodtest mit median 53,2% deutlich höher als bei den unbehandelten Patienten (41,0%).

Schließlich hatten Patienten, die unter der Radioiodtherapie mit Carbimazol behandelt wurden, ein höheres Schilddrüsenvolumen als Patienten, bei denen eine Thyreostase während der Therapie nicht notwendig war (69 ml vs. 45 ml, siehe Tabelle 41, S. 65).

Die Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie scheint jedoch die Iodkinetik zumindest in Hinsicht auf die Speicherung nicht wesentlich zu beeinflussen. Dies wird bei näherer Betrachtung des erreichten Uptakes in Prozent des im Radioiodtest ermittelten 24h-Uptake erkennbar (siehe Tabelle 41, S. 65). Nimmt man einen Einfluß des Thyreostatikums auf die Iodkinetik an, der erst nach der Verabreichung der Therapiekapsel, d.h. nach ausgeführter Therapieplanung wirksam wird, so müßte ein Unterschied zwischen dem Uptake während der Therapie und dem Uptake im Radioiodtest bestehen, der im Vergleich zu den nicht thyreostatisch behandelten Patienten auffallen müßte.

Bei dem Patientengut in dieser Studie betrug der prozentuale Anteil des erreichten Uptakes unter Therapie bei den Patienten, die thyreostatisch behandelt wurden 117% im Vergleich zu 127% bei den unbehandelten Patienten (siehe Tabelle 41, S. 65; auch bei Ausschluß der Patienten mit M. Basedow aus dieser Analyse ergeben sich keine relevanten Unterschiede). Dieser Unterschied von etwa 10% ist statistisch nicht signifikant, so daß damit nicht die hohe Versagerquote von 50% bei Patienten, die während der Therapie mit Thyreostatika behandelt wurden, erklärt werden kann. Von allen Therapieversagern wurden 40% während der Radioiodtherapie thyreostatisch behandelt.

Dementsprechend ist auch der Unterschied zwischen der erreichten Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis zwischen den thyreostatisch behandelten und unbehandelten Patienten nicht signifikant (117% ohne Thyreostase bzw. 108% mit Thyreostase).

Da die effektive Halbwertszeit am Klinikum Großhadern diagnosespezifisch festgesetzt wurde und nicht aus dem Radioiodtest ermittelt wurde, bietet sich ein Vergleich zwischen der Halbwertszeit vor und während der Therapie zur Beschreibung einer möglicherweise veränderten Iodkinetik nicht an.

In einer Arbeit von Marcocci et al. (38) an 274 Patienten mit M. Basedow wurde empfohlen, lieber nicht während der Radioiodtherapie mit Thyreostatika zu behandeln, sondern zu versuchen, die Stoffwechsellage vor der Therapie zu normalisieren, da in der Thyreostatikagruppe nach der Therapie mehr persistierende Hyperthyreosen (46,4% im Vergleich zu 16,9%) aufgetreten waren.

Kung et al. (35) beschrieben die Wirkung von Thyreostatika während der Therapie auf den Therapieerfolg anhand von Patienten mit M. Basedow in Hongkong. Die Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe (80 Patienten) erhielt Methimazol ab dem 4. Tag nach der Therapie in einer Dosierung von 30 mg täglich und zusätzlich L-Thyroxin, die zweite Gruppe (79 Patienten) wurde nicht thyreostatisch behandelt. Die Gesamterfolgsquote lag bei etwa 58% und setzte sich aus einem Erfolgsanteil von 61,2% bei den Patienten ohne thyreostatische Behandlung und 55,5% bei Patienten mit Methimazol während der Therapie zusammen.

Kung fand somit keinen negativen Einfluß der Thyreostatikaeinnahme auf die Therapie. Die Erfolgsrate wurde durch Methimazol nicht wesentlich gesenkt, jedoch der Anteil der nach der Therapie entstandenen Hypothyreosen nahm unter Thyreostase signifikant ($p=0,0009$) ab. In dieser Studie fiel zudem auf, daß die Radioiodtherapie unter Thyreostatikaeinnahme mit T4-Substitution schneller zu einer euthyreoten Stoffwechsellage führte als eine Behandlung mit Radioiod alleine. Dennoch wurde eine Unterdosierung von 22% bei den unter Therapie thyreostatisch behandelten Patienten im Vergleich zu der unbehandelten Population festgestellt, die sich durch eine signifikant niedrigere Halbwertszeit begründen ließ. Die Behandlung erfolgte jedoch mit einer Zieldosis von lediglich 70 Gy (für Schilddrüsen kleiner 50 ml) bzw. 80 Gy für Schilddrüsen größer als 50 ml.

Interessant an den Untersuchungen von Kung ist, daß es durch die Randomisierung gelang, sehr homogene Gruppen zu erzeugen, die sich in fast keinen anderen Parametern unterscheiden. So unterschied sich auch die Stoffwechsellage in den zwei Gruppen nicht!

Bezogen auf unsere Untersuchungen könnten die Ergebnisse von Kung einen Hinweis darauf geben, daß das Versagen der Radioiodtherapie wohl nicht unbedingt von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie, als evtl. vielmehr von anderen Faktoren wie z.B. der Stoffwechsellage oder der 24h-Speicherung abhängt.

De Bruin et al. (17) stellten ebenfalls fest, daß die Erfolgsrate bei den während der Therapie mit Carbimazol behandelten Patienten nicht eingeschränkt ist. In der Studie von de Bruin wurden 75 Patienten, die kurz nach der Radioiodtherapie eine thyreostatische Medikation erhielten, mit 73 Patienten ohne thyreostatische Therapie verglichen. Bei den 75 thyreostatisch behandelten Patienten fanden sich 24 Therapieversager, im Vergleich zu 21 Therapieversager bei den unbehandelten 73 Patienten.

Einen negativen Einfluß der Thyreostatikaeinnahme beschrieben dagegen Velkeniers et al. (66) und Moka et al. (40).

Velkeniers (66) stellte fest, daß Patienten, die innerhalb von 8 Tagen nach Einnahme der Therapiekapsel eine thyreostatische Behandlung erhielten, eine höhere Inzidenz von frühen und persistierenden Hyperthyreosen aufwiesen und die Rate der Hypothyreosen und Remissionen abnahm.

In einer Studie von Moka et al. (40) dagegen wurde versucht, durch Absetzen der Thyreostase während der bereits begonnenen Therapie eine sich andeutende zu niedrige erreichte Herddosis zu korrigieren. Eine begonnene Thyreostase wurde zunächst unverändert fortgeführt und dann je nach erreichter Herddosis (festgestellt durch zu niedrige Halbwertszeit unter Therapie) bei einem Teil der Patienten abgesetzt. Etwa 2-3 Tage nach Beendigung der Einnahme eines Thyreostatikums stieg die Halbwertszeit und der Uptake von Iod-131 an. Die Halbwertszeit nahm dabei von 3,2 Tagen auf 5,7 Tage signifikant zu. Die genannten Effekte eigneten sich also dazu, eine zu niedrige erreichte Herddosis noch während der Therapie zu korrigieren. Eine Untersuchung der Thyreostatikaeinnahme in Hinsicht auf den Therapieerfolg erfolgte jedoch in der Arbeit von Moka nicht. Zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie waren alle Patienten durch die Einnahme von Carbimazol peripher euthyreot, so daß sich ein Einfluß der prätherapeutischen Stoffwechsellage anhand dieser Arbeit ebenfalls nicht abschätzen ließ.

4.6 Stoffwechsellage unmittelbar vor der Therapie

4.6.1 Betrachtung der Stoffwechsellage in univariaten Tests

Da Stoffwechsellage und Thyreostatikaeinnahme eng korreliert sind, blieb zu prüfen, welchen Einfluß die Stoffwechsellage auf die Radioiodtherapie aufweist. Auch hier wurde zunächst eine univariate Betrachtung angestellt.

Den einzigen aussagekräftigen Laborparameter stellte dabei der fT4-Index dar, da von den im Rahmen dieser Studie erfaßbaren Parametern nur dieser die Proteinbindung berücksichtigt. Jedoch unterscheidet sich die Verteilung zwischen den Therapieerfolgen und den Therapieversagern stark (Abb. 20, S. 52).

Die beiden Gruppen überlagern sich und bei den Therapieversagern findet sich eine deutlich größere Streuung. Eine möglichst gute Trennung von Therapieerfolgen und -versagern kann

durch Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit einem fT4-Index von kleiner oder gleich 17 ug/dl und in eine Gruppe mit fT4-Index über 17 ug/dl erreicht werden.

So fand sich bei 35,5% der Patienten mit erhöhtem fT4-Index (>17 ug/dl) ein mangelndes Ansprechen der Radioiodtherapie, im Gegensatz zu nur 5,8% bei den Patienten mit einem fT4-Index kleiner oder gleich 17 ug/dl. Anders ausgedrückt: 50,0% der Therapieversager wiesen einen fT4-Index von größer 17 ug/dl auf.

Diese Zahlen lassen eine Abhängigkeit zwischen Erfolg und Stoffwechsellage vermuten, jedoch ist auch hier nicht vollständig klar, inwieweit andere Faktoren bei dem Einfluß mitwirken, da die einzelnen Gruppen bezüglich der Parameter 24h-Uptake, Schilddrüsenvolumen etc. sehr inhomogen sind.

Schlüsselt man die Stoffwechsellage weiter auf, indem man die Laborwerte für T3 und T4 betrachtet (Gesamthormone), so finden sich bei den Therapieversagern bis zu doppelt so hohe mediane Hormonspiegel. (1,9-fach bei T4 (Tabelle 27), 2,1-fach bei T3 (Tabelle 28), 1,6-fach beim fT4-Index (Tabelle 29)).

Vergleicht man publizierte Arbeiten, die sich mit dem Einfluß der Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg beschäftigen, so fand die Mehrzahl der Arbeitsgruppen einen Unterschied der Hormon-Laborwerte zwischen den Therapieerfolgen und den Therapieversagern (6, 25, 27, 33, 50, 55, 67).

Mit 199 Patienten mit der Diagnose M. Basedow beschäftigte sich Watson et al. (67). Die Therapie wurde allerdings als Standardaktivität (185MBq) verabreicht. Es fand sich wie in unserer Studie ein signifikanter Unterschied der Stoffwechsellage zwischen Therapieversagern und -erfolgen.

Sabri (55) veranschaulichte den Einfluß einer erhöhten Stoffwechsellage auf die Iodkinetik bei Patienten mit M. Basedow. Patienten, bei denen zu Beginn der Radioiodtherapie eine Hyperthyreose bestand, zeigten eine signifikant kürzere Halbwertszeit ($p < 0,05$; 5,2 Tage HWZ bei den hyperthyreoten und 5,8 Tage bei den restlichen Patienten) und eine signifikant niedrigere erreichte Herddosis ($p < 0,01$). Dennoch war der Anteil der Therapieversager bei den hyperthyreoten Patienten nicht höher als bei den peripher euthyreoten Patienten. In einer von Sabri durchgeführten multivariaten Analyse schien eine hyperthyreote Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg keinen Einfluß zu haben.

Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten mit M. Basedow von Sabri mit den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung (M. Basedow- und Autonomie-Patienten), so findet man in univariaten Analysen einen Unterschied zwischen prätherapeutisch manifester und latent hyperthyreoter Stoffwechsellage in Hinblick auf die Iodkinetik in Form des 24h-Iod-Uptakes (Tabelle 31, S. 54).

Im Gegensatz zu der Studie von Sabri konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Halbwertszeit festgestellt werden, jedoch weicht die Speicherung aus dem Radioiodtest bzw. der 24h-Uptake während der Therapie zwischen den peripher hyperthyreoten und den peripher euthyreoten Patienten hochsignifikant ($p < 0,0005$) ab. So war bei peripher hyperthyreoten Patienten die maximale Speicherung sowohl im Radioiodtest, als auch während der Therapie etwa 1,4 mal so hoch wie bei den peripher euthyreoten Patienten (Tabelle 31, S. 54).

Es findet sich kein Unterschied der Iodkinetik zwischen dem Radioiodtest und der Therapie und folglich auch keine Abweichung der erreichten Herddosis. (Patienten mit der Diagnose M. Basedow wurden aufgrund des generell höheren Uptakes aus den Statistiken ausgenommen).

Vergleichbare Analysen bezüglich der Halbwertszeit – beschränkt auf Patienten mit der Diagnose „multifokale Autonomie“, da absolute Werte für die Halbwertszeit nur innerhalb einer Diagnosegruppe betrachtet werden können – zeigten keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Halbwertszeit zwischen manifest und latent hyperthyreoten Patienten.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich jedoch mit den Untersuchungen von Hancock LD et al. (25). Hancock konnte in einer univariaten Betrachtung einen signifikanten ($p = 0,03$) Unterschied der Hormonparameter zwischen den Erfolgen und den Mißerfolgen nachweisen, betrachtet zum Diagnosezeitpunkt (etwa 1,5-fache Hormonspiegel für Gesamt-T4). Dementsprechend war die Versagerquote bei hohen Total-T4-Werten zum Diagnosezeitpunkt erhöht. Gleichzeitig lag genau wie bei unseren Patienten bei den Versagern auch ein höherer Iodumsatz als Ausdruck der erhöhten Funktionslage der Schilddrüse vor, der sich vor allem in einem erhöhten 24h-Uptake zeigte. Entsprechende Ergebnisse bezüglich der Halbwertszeit werden jedoch bei Hancock nicht erwähnt.

Seeger T et al. (59) beschäftigte sich mit einer Bestimmung des autonomen Volumens mittels Technetium-Uptake und stellte bezüglich der Stoffwechsellage unmittelbar vor der Therapie

fest, daß diese den Erfolg nicht beeinflußt. Als Einflußfaktoren wurden nur das autonome Volumen und die im autonomen Volumen erreichte Herddosis ermittelt.

Eine weitere univariate Analyse, die sich mit dem Einfluß der Stoffwechsellage auf die Wirkung der Radioiodtherapie bei Patienten mit M. Basedow beschäftigte, wurde von Börner et al. (6) veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe fand – im Gegensatz zu unserer Studie – einen signifikanten Unterschied der Halbwertszeit zwischen der Gruppe der latent und manifest hyperthyreoten Patienten. Zudem lag die erreichte Herddosis bei Patienten mit manifester Hyperthyreose deutlich niedriger, als bei den latent hyperthyreoten bzw. euthyreoten Patienten. Es bleibt jedoch anzumerken, daß bei Börner eine laufende Thyreostase nur etwa 3 Tage vor der Therapie abgesetzt wurde, sofern die Stoffwechsellage das erlaubte, da eine euthyreote Stoffwechsellage zum Therapiezeitpunkt ein angestrebtes Ziel war und keine Trennung zwischen den thyreostatisch vorbehandelten Patienten und den unbehandelten erfolgte. Eine Restwirkung der Thyreostase auf den Radioiodtest mit anschließendem abklingenden Einfluß auf die Iodkinetik unter der Therapie könnte also zu einer Abweichung der Iodkinetik zwischen der Therapieplanung und der eigentlichen Therapie geführt haben und somit die angestrebte Herddosis nicht erreicht werden.

Erstaunlicherweise fand sich aber bei Börner kein signifikanter Unterschied bezüglich des Iod-131-Uptakes zwischen den Patienten mit manifester und latenter Hyperthyreose. (In unserer Studie beträgt der Unterschied 40%)

In einer multiplen Regressionsanalyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Wirkung einer Radioiodtherapie beim M. Basedow berichteten Pfeilschifter et al. (50), daß Alter, Schilddrüsenvolumen, Dauer einer thyreostatischen Vorbehandlung und auch die fT3-Hormonwerte vor der Therapie einen Einfluß auf den Therapieerfolg ausüben. Dabei stellten Schilddrüsenvolumen und Alter die wesentlichen Prädiktoren für den Therapieerfolg dar, die zusammen 35% der Therapieergebnisse erklärten.

Auch Koroscil (33) stellte einen signifikanten Unterschied der Stoffwechsellage (gemessen zum Diagnosezeitpunkt) zwischen Erfolgen und Mißerfolgen fest. So war z.B. die Stoffwechsellage bei thyreostatisch vorbehandelten Patienten gemessen am fT4-Index bei den Therapieversagern mit 46,0 über 1,6 mal so hoch wie bei den Erfolgen (27,9). Der Einfluß der

Stoffwechsellage war laut einer schrittweisen Diskriminanzanalyse unabhängig vom Einfluß einer thyreostatischen Vorbehandlung.

4.6.2 Versuch der Abgrenzung von Stoffwechsellage und Thyreostatikaeinnahme

Da gerade eine ausgeprägte Hyperthyreose und die damit verbundenen klinischen Symptome zu der Verordnung von Thyreostatika vor der Therapie führen, besteht eine enge Korrelation zwischen der Thyreostatikaeinnahme und der Stoffwechsellage, d.h. es fällt schwer, einen möglichen Einfluß beider Parameter auf den Therapieerfolg voneinander abzugrenzen.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns führten individuelle Unterschiede in der Behandlung dazu, daß die Stoffwechsellage zu unterschiedlichen Zeiten erfaßt und auch die Thyreostatikabehandlung unterschiedlich gehandhabt wurde. So ist z.B. die Thyreostatikadosierung bei den einzelnen Patienten sehr verschieden und auch die Zeiträume, in denen die thyreostatische Therapie vor der Radioiodtherapie ausgesetzt wurde, waren nicht bei allen Patienten identisch. Zudem stand nicht jeder Meßwert zur Verfügung.

Es wurde deshalb versucht, eine bezüglich der Thyreostatikaeinnahme möglichst homogene vergleichbare Gruppe zu bilden, indem nur Patienten zugelassen wurden, die mindestens 10 mg Carbimazol oder Thiamazol pro Tag erhalten hatten, und das Präparat nicht mehr als 20 Tage vor der Radioiodtherapie abgesetzt hatten (siehe Kapitel 3.5 ab Seite 76).

Im nächsten Schritt wurden auch hier die Stoffwechsellage zwischen den Erfolgen und Therapieversagern verglichen.

Es fand sich dabei unabhängig von der Thyreostatikaeinnahme noch eine etwa 1,9-fach stärkere Hyperthyreose (gemessen am TT3) bei den Therapieversagern im Vergleich zu den Erfolgen, jedoch unterschieden sich die fT4-Werte nur minimal (1,1-faches) und auch keiner der Unterschiede der Mediane war statistisch signifikant (siehe Kapitel „Abgrenzung des Einflusses von Thyreostatika und einer erhöhten Stoffwechsellage auf den Therapieerfolg“, S. 76).

Daraus kann nur bedingt der Schluß gezogen werden, daß die Schilddrüsenfunktionslage unabhängig von der Einnahme eines Thyreostatikums vor der Therapie einen Einfluß auf das Therapieergebnis haben kann.

Die bei Anwendung dieser Kriterien zur Auswertung verfügbare Patientenzahl war jedoch sehr gering (24 Patienten, davon 7 Therapieversager) und die anderen möglichen Einflußparameter (z.B. 24h-Uptake) konnten daher nicht in eine univariate Analyse einbezogen werden. Eine multivariate Untersuchung der 24 Patienten erschien aufgrund der niedrigen Patientenzahl und der vielen möglichen Einflußparameter nicht sinnvoll.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, ist die Rolle der Stoffwechsellage als Einflußfaktor auf den Therapieerfolg deshalb immer noch sehr strittig. Das größte Problem ist die saubere Abgrenzung der Einflußfaktoren. Nur wenige Studien führten eine multivariate Analyse der Einflußfaktoren durch und auch dabei wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden.

In der von uns anhand der Patientendaten des Klinikums Großhadern durchgeführten multivariaten explorativen Einflußanalyse (auf das Gesamtpatientengut) erschien die Stoffwechsellage nicht im Ergebnis der Analyse, d.h. der Effekt der Stoffwechsellage wird höchstwahrscheinlich überlagert von dem Einfluß einer anderen Variablen.

Auch die Thyreostatikaeinnahme vor der Therapie leistet im Sinne der multivariaten Analyse keinen Beitrag zur Erklärung des Therapieerfolges, so daß möglicherweise eine genaue Abgrenzung von Carbimazoleinnahme und Stoffwechsellage zur Verbesserung der Radioiodtherapie auch nicht von primärer Relevanz ist. Mehr Aufmerksamkeit sollte den in unserer multivariaten Analyse identifizierten Haupteinflußfaktoren geschenkt werden, wozu u.a. auch der 24h-Radioiod-Uptake gehört

4.7 24h-Radioiod-Uptake

Im Ergebnisteil wurde bereits die Beziehung zwischen der Funktionslage und des 24h-Uptakes aus dem Radioiodtest bzw. unter der Therapie aufgezeigt (Vergleiche Abb. 26 S. 70). Aus den Ausführungen wird ersichtlich, daß eine ausgeprägtere Hyperthyreose grundsätzlich mit höheren Werten für den Uptake (im Radioiodtest) einhergeht, aber umgekehrt führt ein hoher Uptake nicht zwangsläufig zu einer stärkeren Hyperthyreose, gemessen an TT3, TT4, fT4-Index etc.

Hier wurde bereits ein Grenzwert von 43% erwähnt, der eine möglichst gute Abgrenzung zwischen den Therapieversagern und -erfolgen ermöglicht und so von hohem prädiktiven Wert für den Erfolg der Therapie ist (siehe Tabelle 23 S. 41). Tatsächlich finden sich bei Uptake-Werte von unter 43% nur 0,9% Therapieversager.

Bei der Mehrzahl der fehlenden Therapieerfolge wurde im Radioiodtest ein Uptake von über 43% festgestellt. Bei gleichzeitiger Darstellung der Stoffwechsellage im Streudiagramm (Abb. 26 S. 70) fällt auf, daß bei Patienten mit hohen Werten für den fT4-Index der Anteil der Versager zunimmt.

Im nächsten Schritt wurde in ein weiteres Diagramm (Abb. 27 S. 72) auch die Notwendigkeit einer Thyreostase während der Radioiodtherapie eingetragen und dabei festgestellt, daß die Gabe von Carbimazol während der Therapie auch bei Patienten erfolgen mußte, die 2 Tage vor der Therapie keine hohe Stoffwechsellage hatten.

Jedoch wurde von den Patienten mit ausgeprägter Hyperthyreose vor der Therapie ein höherer Anteil während der Therapie mit Thyreostatika behandelt und auch die Anzahl der Therapieversager ist bei diesen Patienten erhöht.

Funktionslage, 24h-Uptake und die Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie zusammen stellen also einen großen Beitrag zur Erklärung der Therapieversager dar und erlauben folgende prognostische Aussagen für das Therapieergebnis:

- Bei fT4-Index-Werten von über 25 ug/dl finden sich fast 73% Therapieversager; bei fT4-Werten über 17 ug/dl sind es immerhin noch 39%.
- Bei Uptake-Werten unter 43% finden sich <1% Therapieversager

So ist es nicht verwunderlich, daß sich in unserer Studie in univariaten Tests ein deutlicher Unterschied des 24h-Uptake im Radioiodtest von median 55% bei den Therapieversagern zu median 40% bei den Therapieerfolgen ergibt (Tabelle 21 S. 40). Da Patienten mit der Diagnose M. Basedow in der Regel höhere Speicherungswerte und auch eine höhere Versagerquote aufwiesen, wurden die Analysen auch unter Ausschluß der Diagnose M. Basedow durchgeführt und dabei nahezu identische Ergebnisse beobachtet (54% vs. 38% bei den Erfolgen, siehe Tabelle 22 S. 40). Der Unterschied ist auch hier hoch signifikant ($p < 0,0005$)

In einer multivariaten Analyse von Einflußfaktoren kamen Turner et al. (65) zu einem ähnlichen Resultat bezüglich des 24h-Uptakes von Iod-131. 122 Patienten mit der Diagnose M. Basedow wurden von der Arbeitsgruppe mit einer Standardaktivität von 5 mCi (185 MBq) Iod-131 therapiert. Anschließend wurde der Versuch unternommen, ein Modell aufzustellen,

um das Therapieergebnis möglichst gut zu beschreiben. Als nützlichster Faktor konnte hierbei der 24h-Uptake identifiziert werden, da sich dieser am besten eignete, zwischen Erfolgen und Therapieversagern zu unterscheiden. Dennoch konnte das erstellte Modell das Therapieergebnis nicht ausreichend gut vorhersagen (der Uptake allein lieferte etwa 42% korrekte Prognosen). Da den Patienten eine Standardaktivität von Iod-131 verabreicht wurde, wurde auf die individuell unterschiedliche Iodkinetik und das Schilddrüsenvolumen keine Rücksicht genommen und auch die erreichte Herddosis nicht ermittelt. Inwieweit sich die Ergebnisse dieser Studie also auf die individuelle Dosiskalkulation übertragen lassen, ist ungewiß.

In der bereits erwähnten Studie von Hancock (25) verfehlte der Uptake-Unterschied zwischen Therapieversagern und Therapieerfolgen nur knapp die statistische Signifikanz. Therapieversager hatten bei Hancock eine mittlere 24h-Speicherung von 71% im Vergleich zu 63% bei den Erfolgen. Die Differenz ist ebenfalls ein wenig geringer als bei unserem Patientengut, jedoch bezieht sich die Studie nur auf Patienten mit M. Basedow. Hancock interpretiert den Unterschied in der Speicherung zusammen mit den erhöhten T4-Spiegeln als erhöhten Iodumsatz und erklärt die Auswirkung dieser Faktoren mit einer erhöhten Strahlenresistenz, aber auch mit einer niedrigeren erreichten Herddosis bei diesen Patienten.

Ähnliche Resultate fand auch de Bruin (17) bei Patienten mit M. Basedow. Den 24h-Uptake teilte er in 3 Bereiche auf (bis 60%, zwischen 60 und 80%, über 80%) und stellte dabei fest, daß Patienten mit Speicherungswerten von unter 60% signifikant mehr Hypothyreosen (54%) als Therapieversager (21%) aufwiesen. Zu dieser Gruppe gehörten auch alle 12 Patienten mit niedrigem Schilddrüsengewicht (<20 g). Dagegen nahm die Inzidenz der Hypothyreose bei den Patienten mit Uptakewerte von über 80% auf 14% deutlich ab und der Prozentsatz der Therapieversager auf 59% zu, d.h. der Anteil der Therapieversager nahm mit hohen Uptakewerten deutlich zu.

Dementsprechend zeigte sich genau wie in unserer Studie ein signifikant höherer Uptake von 70,4% bei den Therapieversagern im Vergleich zu 60,7% bei den Erfolgen.

Keinen Unterschied des 24h-Uptake zwischen den Therapieversagern und den –erfolgen konnte jedoch Watson et al. (67) unter Verwendung einer Standardaktivität von 185 MBq bei Patienten mit der Diagnose M. Basedow nachweisen.

Sabri O (55) beschrieb dagegen in einer Arbeit Analyseergebnisse bei Betrachtung des Relativuptake, d.h. des Uptakes dividiert durch das Schilddrüsenvolumen. Die Arbeitsgruppe fand bei Therapieversagern signifikant niedrigere Relativuptake-Werte im Vergleich zu den Therapieerfolgen bei Patienten mit der Diagnose M. Basedow. Auffällig war dabei, daß kleine Schilddrüsen (<25 ml) kleinere Iod-131-Uptake-Werte aufwiesen, der Relativuptake jedoch hochsignifikant höher war.

Bei den Therapieversagern war der Relativuptake signifikant niedriger im Vergleich zu den Therapieerfolgen (1,4%/ml im Vergleich zu 2,2%/ml); ebenso lag der absolute 24h-Uptake bei den Therapieversagern mit 51% minimal unter dem bei den Erfolgen (56%), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Einschränkend muß aber bemerkt werden, daß von den 78 in die Studie eingeschlossenen Patienten 35 thyreostatisch vorbehandelt waren und diese Behandlung während der Therapie unverändert weitergeführt wurde. Alle 10 in der Studie aufgetretenen Therapieversager wurden thyreostatisch behandelt.

Aufgrund der verschiedenen erfaßten Diagnosen und unterschiedlichen Berechnungsschemata (Berechnung auf Knotenvolumen oder Gesamtschilddrüsenvolumen bezogen) ist eine statistisch verwertbare Ermittlung der Relativuptakewerte leider mit unserem Datenmaterial nicht möglich. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Sabri ist also an dieser Stelle nicht durchführbar.

Leider kann bei Sabri aufgrund der fortgeführten Thyreostatikagabe (bei gut der Hälfte der Patienten) nicht genau vorhergesagt werden, inwieweit durch diese Therapie die Iodkinetik und damit auch die Werte für den gemessenen Uptake beeinflußt wurden.

Angesichts dieser Tatsache erscheint es auch nicht verwunderlich, daß in der von Sabri anschließend durchgeführten multivariaten Analyse die Thyreostatikaeinnahme als der bedeutendste Haupteinflußfaktor für den Therapieerfolg erschien.

Die wichtige Rolle des Uptake belegt unsere multivariate Einflußanalyse (Tabelle 43, S. 68).

Bei einer Einteilung des Uptake-Wertes in >43% und ≤43% wird diesem Faktor ein approximiertes relatives Risiko von 24,5 zugewiesen. Somit haben Patienten mit einem 24h-Radioioduptake >43% ein 24,5-faches Risiko, Therapieversager zu werden, verglichen mit

Patienten mit einem Uptake von $\leq 43\%$. Einschränkend muß jedoch das sehr breite 95%-Konfidenzintervall (3,2 bis 187,6) angeführt werden.

4.8 Multiple Einflußanalyse

Eine erst kürzlich von Sabri (56) veröffentlichte Arbeit versuchte den in der ersten Studie beschriebenen Haupteinflußfaktor für den Therapieerfolg – die Thyreostatikaeinnahme – detaillierter zu untersuchen. Sabri studierte hierzu prospektiv 207 Patienten mit der Diagnose M. Basedow von denen 106 Patienten ihre vorbestehende thyreostatische Medikation auch während der Therapie fortsetzten. Bei den anderen 101 Patienten wurde die Thyreostase median 17 Tage vor der Therapie abgesetzt. Die 2 Patientengruppen sind sich bezüglich Stoffwechsellage, Schilddrüsengewicht, Alter und absorbierter Herddosis sehr ähnlich, dagegen unterscheiden sich die Uptake-Werte, Halbwertszeit und verabreichte Aktivität signifikant.

Bei dem Vergleich zwischen Therapieversagern und –erfolgen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Stoffwechsellage, dafür aber für die erreichte Herddosis. Die Arbeit von Sabri enthielt in diesem Zusammenhang jedoch keine Zahlenangaben, außer daß mit $p > 0,7$ keine signifikanten Unterschiede für fT3, fT4, TSH, TRAb und SDVol nachgewiesen werden konnten.

Um die verbleibenden Gruppenunterschiede - und damit auch mögliche Einflußfaktoren - von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie abzugrenzen, führte auch Sabri eine multivariate Analyse in Form einer logistischen Regression durch.

Als wesentliche Faktoren wurden hier die tatsächlich erreichte Herddosis und die Thyreostatikaeinnahme während der Therapie ermittelt.

Aus der schrittweisen Analyse wurden die Faktoren Schilddrüsenvolumen und Funktionslage sowie der Laborwert für TRAK als prognostisch nicht signifikant identifiziert.

Als interessantes Ergebnis fand Sabri, daß unter allen zum Therapiezeitpunkt hyperthyreoten Patienten die Korrelation zwischen Therapieerfolg und erreichter Herddosis bei Thyreostatikaeinnahme während der Therapie deutlich ausgeprägter war als ohne Thyreostatikaeinnahme. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis interpretiert, daß ein negativer Einfluß der Thyreostatikaeinnahme nicht ausschließlich auf einer Veränderung der Iodkinetik beruht, sondern zudem ein radioprotektiver Effekt auftritt, der sich bei den Patienten mit fortgesetzter Thyreostase manifestierte.

Für die Thyreostatikaeinnahme unter der Therapie ermittelte Sabri einen prädiktiven Wert für das Therapieversagen von 5,61. Somit bestand bei diesen Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten ein über 5-faches Risiko des Therapieversagens.

Die in unserer Studie erhobenen Ergebnisse decken sich mit den von Sabri ermittelten Resultaten. Das Risiko für ein Therapieversagen bei Thyreostatikaeinnahme unter der Therapie beträgt in unserer Studie das 7,8-fache von unbehandelten Patienten und ist somit noch deutlicher (siehe Tabelle 43, S. 68).

Die für die multiple explorative Einflußanalyse in die Auswertung eingeschlossenen Faktoren decken sich ebenfalls in etwa mit denen von Sabri.

Der zweite von Sabri festgestellte wesentliche Einflußfaktor – die erreichte Herddosis – lieferte jedoch in unserer Auswertung keine statistisch signifikanten Ergebnisse, da sich zwischen den Therapieversagern und den Therapieerfolgen kein signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Herddosis finden ließ, was ein Hinweis auf eine optimal durchgeführte Therapieplanung und –ausführung sein könnte.

Wie bereits erwähnt, läßt sich zudem ein Einfluß der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie auf die Iodkinetik zumindest bezüglich des Uptakes und der tatsächlich erreichten Herddosis nicht feststellen.

Die aus dem Radioiodtest ermittelte maximale Speicherung des Iod-131 wurde bei Sabri jedoch nicht in die Analyse mit eingeschlossen, so daß dieses in unserer Studie hochsignifikante Kriterium zur Beschreibung des Therapieerfolges nicht mit unseren Ergebnissen verglichen werden kann.

Wie auch in unserer explorativen multiplen Einflußanalyse verbleibt die Stoffwechsellage unmittelbar vor der Therapie auch bei der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Sabri nicht im Modell zur Prognose des Therapieergebnisses. Aus der Arbeit ist nicht erkennbar, ob sich in univariaten Tests die Stoffwechsellage zwischen den Therapieerfolgen und den Therapieversagern unterschied. Zumindest zwischen den nach der Thyreostatikaeinnahme eingeteilten Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse unserer Einflußanalyse zeigen jedoch, daß dem Iod-Uptake als Einflußfaktor auf den Therapieerfolg eine große Bedeutung zuzumessen ist (Tabelle 43, S. 68). Dieser wird eben nicht nur durch die Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie beeinflusst, sondern auch durch die Stoffwechsellage bestimmt. Der Uptake ist bei den während der The-

rapie thyreostatisch behandelten Patienten signifikant größer (53% vs. 41%, siehe Tabelle 41, S. 65).

Beeindruckend ist, daß sich bei Sabri unter den 23 nicht thyreostatisch behandelten hyperthyreoten Patienten kein einziges Versagen der Therapie fand. Andererseits betrug der Anteil an Therapieversagern unter den zu Beginn der Radioiodtherapie hyperthyreoten und während der Therapie thyreostatisch behandelten Patienten 12 von 27 Patienten (entsprechend 44,4%) und war damit deutlich höher als die Versagerquote im Gesamtpatientengut (29,5%). Diese Tatsache wiederum deutet einen zusätzlichen negativen Effekt durch die erhöhte Stoffwechsellage, evtl. in Form einer Potenzierung der negativen Einflüsse der Thyreostatikaeinnahme an.

4.9 Optimierungsmöglichkeiten der Radioiodtherapie

Bereits ältere Studien belegten (45, 62), daß eine Optimierung der Radioiodtherapie sehr schwer fällt, da man einerseits die Hyperthyreose beseitigen möchte, aber andererseits eine Hypothyreose vermeiden will.

Beim Vergleich der erreichten Herddosis mit der in der Therapieplanung erwünschten Herddosis zeigt sich in unserer Studie eine während der Therapie im Mittel höhere Herddosis, als in der Therapieplanung gewünscht (Tabelle 8, S. 25).

Im Vergleich zu vielen anderen veröffentlichten Studien findet sich bei unseren therapierten Patienten bei den Therapieversagern keine Unterschreitung der erreichten Herddosis, bei Postulat eines korrekt ermittelten Schilddrüsenvolumens.

Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, daß die Planung und Durchführung der Radioiodtherapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen nach den momentan gültigen Standards bereits optimal verläuft.

Es gibt also nur noch die Möglichkeit, das Grundprinzip der Therapieplanung zu überarbeiten, d.h. die Herddosis bei „Risikopatienten“, die nach den Ergebnissen dieser Studie besonders gefährdet sind, Therapieversager zu werden, anzuheben.

Das Therapieergebnis zeigt in unserer Studie die größte Abhängigkeit von den beiden Faktoren 24h-Radioiod-Uptake (unabhängig ob aus dem Radioiodtest oder aus der Therapie bestimmt) und Einnahme eines Thyreostatikums während der Therapie (Tabelle 43).

Auffallend ist die Tatsache, daß bei den Patienten mit der Diagnose „unifokale Autonomie“ und „bifokale Autonomie“ kein einziger Therapieversager zu finden ist, wohingegen sich bei Patienten, bei denen der sogenannte „dosimetrische Kompromiß“ angewendet wurde (Therapie mit 150 Gy auf die Gesamtschilddrüse), etliche Therapieversager (z.B. etwa 13% bei den multifokalen Autonomien) nachweisen lassen (siehe Tabelle 5, S. 20). Vergleichbare Erfolgsergebnisse wurden bereits 1988 von Moser et al. (41) in München beschrieben (Erfolgsquote bei den mit 400 Gy therapierten Autonomien: 95%, Erfolgsquote bei dosimetrischem Kompromiß: 88%).

Verschiedene Arbeitsgruppen (42, 46, 54, 59, 41) griffen dieses Problem auf und erklärten es mit der Tatsache, daß es relativ schwierig ist, das autonome Volumen, das die eigentliche Grundlage der Therapie bilden sollte, genau zu bestimmen. Bei unifokalen Autonomien ist dies sonographisch in der Regel gut möglich, da man davon ausgeht, daß sich innerhalb des vermessenen Knotens nahezu nur autonome Zellklone befinden. Schwieriger dagegen wird es bei multifokalen Autonomien, da dort die Knoten nicht immer alle einzeln genau vermessen werden können und deshalb eine Therapie mit 150 Gy auf die gesamte Schilddrüse im Vergleich zu 400 Gy auf das Knotengewicht gewählt wird. Welche Masse an Zellen also tatsächlich regelkreisunabhängig Schilddrüsenhormone produziert, kann rein sonographisch nicht bestimmt werden.

Zur verbesserten Therapie der multifokalen und disseminierten Autonomie wurden deshalb im wesentlichen 2 Ansätze vorgeschlagen, die beide auf den Technetium-Uptake unter Suppressionsbedingungen zurückgreifen:

Seeger et al. (59) versuchten, das autonome Volumen direkt aus dem Technetium-Uptake zu errechnen, indem der Technetium-Uptake mit dem Faktor 5 multipliziert und der ermittelte Wert als autonomes Volumen in ml angenommen wurde. Die Therapie selbst erfolgte jedoch nach wie vor unter Zuhilfenahme des sonographisch bestimmten Schilddrüsengesamtvolumen, jedoch wurde die gewünschte Herddosis je nach Technetium-Uptake unterschiedlich angesetzt (bei $TcTUs < 3\%$ 200 Gy Herddosis, bei $TcTUs > 3\%$ 300 Gy). Das eingangs bestimmte autonome Volumen wurde lediglich zur Rückberechnung der tatsächlich im autonomen Volumen erreichten Herddosis verwendet.

Die Ergebnisse unter Anwendung dieses Systems zeigten, daß sich bei den Patienten, die mindestens eine Herddosis von 350 Gy erhielten 87% Therapieerfolge fanden, im Vergleich zu 74% Therapieerfolgen bei einer Herddosis von weniger als 350 Gy.

Reinhardt et al. (54) dagegen versuchte, das autonome Volumen nicht direkt zu ermitteln, dafür aber wurde die angestrebte Herddosis an den Technetium-Uptake angepaßt.

Für das von Reinhardt vertretene Konzept liegen bereits erste Resultate vor (Oexle (46)), die eine Verbesserung der Erfolgsquote bei der multifokalen und disseminierten Autonomie auf über 90% verdeutlichten. Die Aussage dieser Studie muß jedoch mit Kritik betrachtet werden, da aus der Studie sämtliche Patienten, die während der Therapie mit Thyreostatika behandelt wurden, sowie Patienten, die zum Therapiezeitpunkt wieder manifest hyperthyreot waren und Patienten, die exogen supprimiert werden mußten aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Wie bereits ausführlich geschildert, sind diese „Ausschlußkriterien“ relevant für den Therapieerfolg.

Anhand unseres Patientenguts ergibt sich unter Anwendung der gleichen Ausschlußkriterien (keine Thyreostatikaeinnahme während Therapie, keine exogene Thybon[®]-Suppression, keine manifeste Hyperthyreose zum Therapiezeitpunkt) eine Erfolgsrate von fast 93% bei den multifokalen Autonomien (64 Erfolge von 69 Patienten). Somit wird auch ohne Anwendung des TcTUs-adaptierten Dosiskonzepts exakt die gleiche Erfolgsquote erreicht wie von Oexle beschrieben.

Es kann nicht sicher prognostiziert werden, ob eine vom Technetium-Uptake abhängige Therapieplanung bei unserem Patientengut die Erfolgsquote weiter verbessern könnte.

Angesichts der Tatsache, daß sich der Iod-131-Uptake als ein wesentlicher Faktor zur Beeinflussung des Therapieerfolgs herausgestellt hat und unter der Annahme, daß der Iod-Uptake zumindest partiell mit dem Technetium-Uptake korreliert, wäre es jedoch durchaus denkbar, daß sich der Mehraufwand durch die zusätzliche Anfertigung eines Tc-Szintigramms mit TcTU-Bestimmung lohnen würde. Gleichzeitig ergibt sich dabei jedoch bei einer Reihe von Patienten das Problem, daß der TcTU durch Faktoren, die oftmals bei den Therapieversagern gehäuft auftreten, beeinflußt und damit unbrauchbar wird. Besonders die Einnahme eines Thyreostatikums verfälscht den TcTU stark, so daß in den Studien von Reinhardt, Oexle et al. die Thyreostase bereits 4 Wochen vor der Therapie abgesetzt wurde. Damit verbunden ergibt

sich jedoch das Problem, daß bei diesem Vorgehen bei einer Reihe von Patienten die Schilddrüsenhormonspiegel innerhalb kurzer Zeit auf intolerable Werte ansteigen würden.

Zudem bleibt unklar, wieviele Patienten durch das TcTU-abhängige Dosiskonzept mit einer unnötig hohen Herddosis therapiert werden, um einen einzigen Therapieversager zu vermeiden.

Diese Aspekte konnten jedoch aufgrund der nur selten aktuell vorhandenen Tc-Uptake-Bestimmungen bei den dieser Studie zugrunde liegenden Patienten nicht geprüft werden.

Aufgrund des immer noch nicht vollständig aufgeklärten Einflußmechanismus einer thyreostatischen Medikation während der Therapie auf den Therapieerfolg (Zusammenwirken von radioprotektiven Effekten und Beeinflussung der Iodkinetik?) läßt sich wohl am zweiten großen in dieser Studie ermittelten Risikofaktor – der Thyreostase während der Therapie – wenig ändern.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann daher leider keine Schlußfolgerung gezogen werden, ob die Thyreostase während der Therapie unter allen Umständen zu vermeiden ist, oder ob auch die hohe Stoffwechsellage alleine die Wirkung der Therapie stark genug beeinträchtigt, um bei den Patienten ein Therapieversagen hervorzurufen.

Aufschluß könnte dazu nur eine randomisierte prospektive Studie geben. Der Anteil der Patienten, die eine thyreostatische Medikation während der Radioiodtherapie erhalten, ist mit 8,7% jedoch gering und die Erfolgsquote der Radioiodtherapie hoch, so daß es sehr schwer erscheint, für eine Studie dieser Art eine für eine aussagekräftige Statistik ausreichende Patientenzahl zu erreichen.

5 Schlußfolgerung

Die verschiedensten Faktoren, die Einfluß auf das Ergebnis einer Radioiodtherapie haben könnten, werden in dieser Arbeit untersucht. Offensichtlich kommen sowohl den 24h-Radioiod-Uptake-Meßwerten des Radioiodtests als auch der Erfordernis zur Einnahme von Thyreostatika während der Radioiodtherapie eine entscheidende Bedeutung zu, die für eine prädiktive Aussage über Gelingen oder Mißlingen der Therapie hilfreich sind. Die statistischen Untersuchungen zeigen die herausragende Bedeutung dieser beiden Faktoren, während

aber in Wirklichkeit diese in verzahntem Zusammenhang mit vielen anderen Faktoren stehen und somit deren prädiktive Wertigkeit mindern.

Somit kann auch die prätherapeutische Funktionslage nur in Verbindung mit den vielen anderen Faktoren, die über Erfolg oder Mißerfolg entscheiden, eine Aussage über die Prognose des zu erwartenden Therapieerfolges gestatten. Die Tatsache, daß die prätherapeutische Stoffwechsellage nicht direkt in der multivariaten Analyse als Haupteinflußfaktor erscheint, bedeutet nicht, daß die Stoffwechsellage keinen Einfluß auf die Therapie ausübt. Vielmehr haben Analysen in dieser Arbeit gezeigt, daß sich die prätherapeutische Stoffwechsellage in beiden gefundenen Hauptfaktoren „verstecken“ kann. So geht eine hohe Stoffwechsellage mit hohen Werten für den 24h-Uptake einher und erzwingt beim Auftreten während der Therapie u.U. die Gabe eines Thyreostatikums.

Ausblick:

Die retrospektiven Analysen sind in der Lage, Schwerpunkte bei den Untersuchungen zu setzen, können aber in der vorliegenden Situation die Verflechtungen der Ursachenfaktoren nicht entwirren, da die Inhomogenität der Untersuchungsgruppen und die zwangsläufige Individualität gegebene Tatsachen darstellen.

Eine prospektive, randomisierte Untersuchung mit bezüglich bestimmter Faktoren weitgehend homogenen Patientengruppen hätte eine Chance der detaillierteren Information, würde aber durch das dann erforderliche Auswahlprinzip bei der Anwendung radioaktiver Substanzen ethisch zu respektierende Grenzen überschreiten und ist – insbesondere in Hinsicht auf die bereits sehr hohe Erfolgsquote der Radioiodtherapie – deshalb abzulehnen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv anhand von 235 Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 1995 wegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung in der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern mit Radioiod therapiert wurden, die Faktoren, welche möglicherweise Einfluß auf das Ergebnis einer Radioiodtherapie haben, untersucht, wobei die prätherapeutische Stoffwechsellage besondere Berücksichtigung fand. Dabei wurden die Faktoren „Einnahme von Thyreostatika während der Therapie“ und „24h-Radioiod-Uptake aus dem Radioiodtest“ als die beiden wesentlichen, prognostisch wertvollen Parameter identifiziert, die bei der Einschätzung des Therapieerfolges hilfreich sind.

Bei Einnahme von Thyreostatika während der Therapie ergab sich ein 7,8-faches Risiko für ein Versagen der Radioiodtherapie in Relation zu Patienten ohne Thyreostatikabehandlung während der Therapie.

Patienten mit einem 24h-Uptake im Radioiodtest von über 43% hatten ein 24,5-faches Risiko, Therapieversager zu werden im Vergleich zu Patienten mit einer Speicherung bis zu 43%.

In Wirklichkeit sind jedoch diese beiden Faktoren eng verzahnt mit vielen anderen möglichen – auch in dieser Arbeit untersuchten – Einflußfaktoren, so daß deren herausragende Bedeutung nicht über die Tatsache hinwegtäuschen darf, daß auch andere Faktoren, wie z.B. Schilddrüsenvolumen, prätherapeutische Stoffwechsellage und die Einnahme eines Thyreostatikums einen Teil zur Beeinflussung des Therapieerfolges beitragen.

Die Arbeit zeigt, daß sich die Stoffwechsellage hinter beiden genannten Hauptfaktoren verbergen kann, da eine ausgeprägte Hyperthyreose während der Therapie einerseits die Gabe eines Thyreostatikums erzwingen kann und andererseits ein hoher Uptake Folge einer Hyperthyreose sein kann.

Der in theoretischen Überlegungen offensichtlichste Einflußfaktor, die erreichte Herddosis während der Therapie, war bei den Therapieerfolgen und den Therapieversagern nahezu gleich und kann folglich die in dieser Studie erfaßten Therapieversager nicht erklären, was als Zeichen einer guten Therapieplanung und –ausführung der Radioiodtherapie beim untersuchten Patientengut gewertet werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. *Alevizaki CC, Alevizaki-Harhalaki MC, Ikkos DG*: Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis: dose required for and some factors affecting the early induction of hypothyroidism. *Eur J Nucl Med* 1985;10:450-4
2. *Bauer R*: „Physikalische Grundlagen der Radioiodtherapie“ in „Radioiodtherapie bei Schilddrüsenerkrankungen. Indikationen – Ergebnisse - Nebenwirkungen“ Hrsg. G. Buttermann, pmi-Verlag GmbH Frankfurt, 1987
3. *Berg G, Michanek A, Holmberg E, Nyström E*: Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. *Journal of Internal Medicine* 1996;239:165-71
4. *Bliddal H, Hansen JM, Rogowski P, Johansen K, Friis T, Sierbaek-Nielsen K*: 131I treatment of diffuse and nodular toxic goitre with or without antithyroid agents. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;99:517-21
5. *Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R*: Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Der Nuklearmediziner* 1997;20:315-22
6. *Börner AR, Weckesser M, Boy CHR, Schmidt D, Langen KJ, Müller-Gärtner HW*: Einfluß der Stoffwechsellage auf die Radioiodtherapie beim M. Basedow. *Der Nuklearmediziner* 1997;20:323-6
7. *Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, et al.*: Volume determinations using computed tomography. *Am J Roentgenol* 1982;138:329-333
8. *Brenner DE, Whitley NO, Houk TL, Alsner J, Wiernik P, Whitley J*: Volume determinations in computer tomography. *JAMA* 1982;247:1299-1302
9. *Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC*: Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:1338-40
10. *Burch H, Solomon B, Wartofsky L, Burman K*: Discontinuing Antithyroid Drug Therapy before Ablation with Radioiodine in Graves Disease. *Annals of Internal Medicine* 1994;121:553-9
11. *Buttermann G*: Radioiodtherapie bei Schilddrüsenerkrankungen. Indikationen – Ergebnisse – Nebenwirkungen. pmi-Verlag GmbH Frankfurt, 1987
12. *Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barned ND*: Radioiodine Treatment of Graves' Disease in Young People. *Horm Res* 1998;34:258-62

13. *Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Heshmati JPJ, Chevalier A, Léger AF, Barritault L*: Influence of Dose Selection on Absorbed Dose Profiles in Radioiodine Treatment of Diffuse Toxic Goiters in Patients Receiving or Not Receiving Carbimazole. *J Nucl Med* 1993;34:387-93
14. *Connell JM, Hilditch TE, Robertson J, Coghill G, Alexander WD*: Radioprotective action of carbimazole in radioiodine therapy for thyrotoxicosis – influence of the drug on iodine kinetics. *Eur J Nucl Med* 1987;13:358-61
15. *Crooks J, Buchanan WW, Wayne EJ, MacDonald E*: Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of ¹³¹I therapy. *Br Med J*. 1960;16:151-154
16. *Cunnen AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scanlon PW*: Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated. *J Nucl Med* 1982;23:978-83
17. *De Bruin TWA, Croon CDL, De Klerk JMH, Isselt JWV*: Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:507-13
18. *de Klerk JM, et al*: Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med*. 1997;38:372-6
19. *Dunkelmann S, Rudolph F, Prillwitz A, Groth P, Schümichen C*: Paradoxe Effekte der Radiojodtherapie bei funktioneller Schilddrüsenautonomie und milder Immunthyreopathie. *Nuklearmedizin* 1998;37:17-22
20. *Füger GF*: Dosimetry and dose schedule of radioiodine therapy with 131 iodine. *Acta Med Austriaca* 1987;14:87-98
21. *Gimlette TMD*: Per technetate Uptake in the Prediction of Early Outcome after Radioiodine Therapy. *NuklearMedizin* 1989;28:21-5
22. *Glinoe D*: Radioiodine therapy of non-toxic multinodular goitre. Commentary. *Clinical Endocrinology* 1994;41:713-4
23. *Greig WR, Crooks J, Macgregor AG, McIntosh JAR*: The radioprotective effect of methylthiouracil on the thyroid gland of the rat. *Br J Radiol*. 1965;38:72-74
24. *Guhlmann CA, Rendl J, Börner W*: Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease. *Nuklearmedizin* 1995;34:20-3
25. *Hancock L, Tuttle R, LeMar H, Bauman J, Patience T*: The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 1997;47:425-30
26. *Herold G*: Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Vertrieb durch Herausgeber. 2000

27. *Howarth DM, Epstein MT, Thomas PA, Allen LW, Akerman R, Lan L*: Outpatient management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1465-9
28. *Imseis R, Vanmiddlesworth L, Massie J, Bush A, Vanmiddlesworth N*: Preatreatment with Propylthiouracil But Not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:685-7
29. *Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM*: Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995;43:325-9
30. *Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K*: Thyrotropin Receptor Antibody Activities Significantly Correlate with the Outcome of Radioiodine (131I) Therapy for Hyperthyroid Graves' Disease. *Endocrinol Japon* 1991;38:429-433
31. *Kao CH, Yen TC*: Stunning Effects after a Diagnostic Dose of Iodine-131. *Nuklearmedizin* 1998;37:23-25
32. *Khanna CM, Magdam M, Ravishankar L, Dham DN, Chugh P*: Long Term Results of Two Schedules of Treatment for Toxic Multinodular Goitre With Radioiodine Therapy. *JAPI* 1995;43:685-8
33. *Koroscil TM*: Thionamides Alter the Efficacy of Radioiodine Treatment in Patients With Graves' Disease. *Southern Medical Journal* 1995;88:831-6
34. *Kreisig T, Pickardt CR, Horn K, Bechtner G, Vait C, Kirsch CM, Knesewitsch P*: Nativer ^{99m}Tc-Uptake in der Differentialdiagnostik von unauffälliger Schilddrüse, Struma mit Euthyreose und Schilddrüsenautonomie in einem Jodmangelgebiet. *Nucl. Med.* 1990;29:113-9
35. *Kung A, Yau C, Cheng A*: The Action of Methimazole and L-Thyroxine in Radioiodine Therapy: A Prospective Study on the Incidence of Hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5:7-12
36. *Leslie WD, Peterdy AE, Dupont JO*: Radioiodine Treatment Outcomes in Thyroid Glands Previously Irradiated for Graves' Hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1998;39:712-6
37. *Luster M, Jacob M, Thelen MH, Michalowski U, Deutsch U, Reiners C*: Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach Radiojodtherapie wegen funktioneller Autonomie. *Nucl Med* 1995;34:57-60
38. *Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia I, Ceccarelli C, Bracci E, Fenzi G, Pinchera A*: A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol. Invest.* 1990;13:513-20

39. *Marinelli LD, Quinby EH, Hine GJ*: Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol* 1948;59:260-81
40. *Moka D, Voth E, Schicha H*: Einfluß von thyreostatischer Medikation auf die effektive Halbwertszeit und den Uptake von ¹³¹Iod während einer Radioiodtherapie. *Nuklearmedizin* 1997;36:87-92
41. *Moser E, Pickardt CR, Mann K, Engelhardt D, Kirsch CM, Knesewitsch P, Tatsch K, Kreisig T, Kurz C, Saller B*: Results of radioiodine treatment of patients with immunogenic and non-immunogenic hyperthyroidism using different focal doses. *Nuklearmedizin* 1988;27:98-104
42. *Moser E*: Radioiodine treatment of Plummer's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:S63-5
43. *Müller B, Bares R, Büll U*: Untersuchungen zur effektiven Halbwertszeit des ¹³¹I bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonomie. *NuklearMedizin* 1991;30:71-6
44. *Nüchel C, Boddenberg B, Schicha H*: Die Bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. *Nucl Med.* 1993;32:91-8
45. *Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, Hansen JM*: Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 1995;238:491-7
46. *Oexle C, Reinhardt M, Moser E*: Erste Ergebnisse der Radioiodtherapie bei multifokaler und disseminierter Autonomie der Schilddrüse unter Verwendung eines TcT_U₅-adaptierten Dosiskonzepts. *Nuklearmedizin* 1998;37:192-6
47. *Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C*: Relationship between serum TSH and the responsiveness of toxic solitary autonomous thyroid nodules to radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 1998;139:587-90
48. *Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H*: Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study. *Thyroid* 1997;7:247-51
49. *Peterson S, Sanga A, Eklof H, Bunga B, Taube A, Gebre-Medhin M, Rosling H*: Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000;355:106-10
50. *Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P*: Einfluß prätherapeutischer Variablen auf die Wirkung einer standardisierten ¹³¹I-Therapie mit 150 Gray beim Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1997;36:81-6

51. *Pujol P, Osman A, Grabar S, Daurès JP, Galtier-Dereure F, Boegner C, Baldet L, Raye R, Bringer J, Jaffiol C*: TSH suppression combined with carbimazole for Graves' disease: effect on remission and relapse rates. *Clinical Endocrinol.* 1998;48:635-40
52. *Reiners C*: Diagnostische Strategien: Bestimmung von Schilddrüsenhormonen im Serum. *Internist* 1988;29:529-32
53. *Reiners C*: Radioiodine Treatment of Basedow's Disease: Interference and Influence Factors, Risk Estimation. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1991;97:275-85
54. *Reinhard M, Emrich D, Krause T, Bräutigam P, Nitzsche E, Blattmann H, Schümichen C, Moser E*: Improved dose concept for radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy. *European Journal of Endocrinology* 1995;132:550-6
55. *Sabri O, Schulz G, Zimny M, Schreckenberger M, Zimny D, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Dohmen BM, Bares R, Büll U*. Bestimmung von Einflußgrößen für den Therapieerfolg der Radioiodtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow. *Nuklearmedizin* 1998;37:83-9
56. *Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U*: Success Rate of Radioiodine Therapy in Graves' Disease: The Influence of Thyrostatic Medication. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84:1229-33
57. *Saito S, Sakurada T, Yamamoto M, Yoshida K, Kaise K, Kaise N, Yoshinaga K*: Long-term results of radioiodine (¹³¹I) therapy in 331 patients with Graves' disease. *Tohoku J Exp Med* 1980;132:1-10
58. *Schümichen C*: Radioiodtherapie der Immunhyperthyreose. *Der Nuklearmediziner* 1997;20:305-11
59. *Seeger T, Emrich D, Sandrock D*: Radioiodtherapie der funktionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens. *Nucl.-Med.* 1995;34:135-40
60. *Seif FJ*: Pathogenese des Morbus Basedow und therapeutische Implikationen. *Der Nuklearmediziner* 1997;20:287-96
61. *Spencer RP*: Results of radioiodine therapy. Letter to the Editor. *European Journal of Clinical Investigation* 1995;25:883-4
62. *Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ*: Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984;331:426-32
63. *Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldman JK*: Simultaneous Treatment of Toxic Diffuse Goiter with I-131 and Antithyroid Drugs: A Prospective Study. *J Nucl Med* 1979;20:1263-7

64. *Steiner D, Bauer R*: Radiojodtherapie kleiner, unifokaler autonomer Adenome. Nuklearmedizin 1997;36:76-80
65. *Turner J, Sadler W, Brownlie B, Rogers T*: Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome. Eur J Nucl Med 1985; 11:191-3
66. *Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer MH*: Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. Lancet 1988;21:1127-29
67. *Watson AB, Brownlie BEW, Frampton CM, Turner JG, Rogers TGH*: Outcome Following Standardized 185 MBq Dose ¹³¹I Therapy for Graves' Disease. Clinical Endocrinology 1988;28:487-496
68. *Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickard CR, Kirsch CM*: Functional results of radioiodine therapy with a 300-GY absorbed dose in Graves' disease. Eur J Nucl Med 1993;20:1051-5

Verzeichnis der Tabellen und Diagramme

Tabellen:

Tabelle 1 – Diagnosespezifische zur Therapieplanung angewandte Herddosis	8
Tabelle 2 – Übersicht über Einschluß- und Ausschlußkriterien	10
Tabelle 3 – Kriterien für Therapieerfolg und Therapieversager	11
Tabelle 4 – Erfolgsquote je Diagnose	19
Tabelle 5 – Erfolgsquote je Diagnose	20
Tabelle 6 – Triiodthyronin-Suppression unmittelbar vor Therapie	23
Tabelle 7 – Med. Vorbehandlung / Diagnosen	24
Tabelle 8 – Betrachtungen zur eff. HD, eff. HWZ und eff. Uptake.....	25
Tabelle 9 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit der Diagnose M. Basedow	27
Tabelle 10 – erreichte HD in Prozent bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit M. Basedow – Deskriptive Statistik.....	27
Tabelle 11 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieversagern unter Ausschluß der Diagnose M. Basedow.....	28
Tabelle 12 – Erreichte HD in Prozent bei den Therapieversagern unter Ausschluß von Patienten mit M. Basedow – Deskriptive Statistik.....	29
Tabelle 13 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieerfolgen (einschließlich M. Basedow).....	30
Tabelle 14 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieversagern (einschließlich M. Basedow).....	30
Tabelle 15 – Therapieergebnisse je nach erreichter Herddosis.....	31
Tabelle 16 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten	32
Tabelle 17 – Erreichte Herddosis bei thyreostatisch vorbehandelten Patienten	32
Tabelle 18 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten	33
Tabelle 19 – Alter der Patienten zum Therapiezeitpunkt in Jahren	37
Tabelle 20 – Geschlecht der Patienten	38
Tabelle 21 – Speicherung aus Radioiodtest (M. Basedow eingeschlossen)	40
Tabelle 22 – Speicherung aus Radioiodtest (ohne M. Basedow).....	40

Tabelle 23 – Uptake aus Radioiodtest – klassifiziert	41
Tabelle 24 – Schilddrüsenmasse – Mittelwerte in Erfolgs- und Therapieversagergruppe (Angaben in g).....	43
Tabelle 25 – Schilddrüsenvolumen klassifiziert im Bezug zum Therapieerfolg	44
Tabelle 26 – Stoffwechsellage 2 Tage vor Therapie (ohne Verkleinerungstherapien) – klassifiziert	48
Tabelle 27 – T4-Wert 2 Tage vor der Radioiodtherapie (Angaben in % vom Normbereich) .	49
Tabelle 28 – T3-Werte 2 Tage vor Therapie.....	51
Tabelle 29 – fT4-Index 2 Tage vor der Therapie (Angaben in µg/dl)	52
Tabelle 30 – fT4-Index klassifiziert in Bezug zum Therapieergebnis	53
Tabelle 31 – Gruppenvergleich hohe vs. normale fT4-Index-Werte vor der Therapie.....	54
Tabelle 32 – Stoffwechsellage und Schilddrüsenmasse im Vergleich bei Patienten mit der Diagnose MFA	55
Tabelle 33 – Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen.....	56
Tabelle 34 – Erreichte Halbwertszeit in Prozent der bei Therapieplanung verwendeten HWZ	58
Tabelle 35 – Erreichter Uptake in Prozent des Uptake im Radioiodtest.....	59
Tabelle 36 – Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis.....	60
Tabelle 37 – Suppression mit T3-Präparat vor der Radioiodtherapie	60
Tabelle 38 – Thyreostatikaeinnahme vor der Therapie.....	61
Tabelle 39 – Parameter mit und ohne Thyreostatikaeinnahme vor der Radioiodtherapie	62
Tabelle 40 – Thyreostase unter Therapie im Bezug zum Therapieerfolg	64
Tabelle 41 – Einzelne Parameter mit bzw. ohne Thyreostase während der Radioiodtherapie	65
Tabelle 42 – Übersicht: Einflußfaktoren im Bezug zum Therapieerfolg (Thyreostase vor der Radioiodtherapie, Schilddrüsenvolumen, 24h-Uptake aus Radioiodtest, Stoffwechsellage (fT4-Index), Thyreostatikaeinnahme während der Radioiodtherapie)	67
Tabelle 43 – Ergebnisse der absteigenden explorativen multiplen Einflußanalyse	68
Tabelle 44 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen fT4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit vom Therapieergebnis .	71
Tabelle 45 – Erfolgsquote je nach Uptake und Stoffwechsellage.....	71
Tabelle 46 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen fT4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit von der Thyreostatikaeinnahme während der Therapie	73

Tabelle 47 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen fT4-Index und Uptake im Radioiodtest in Abhängigkeit von Thyreostatikaeinnahme / Therapieergebnis.....	74
Tabelle 48 – Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p und N der Korrelation zwischen Uptake und Schilddrüsengewicht.....	76
Tabelle 49 – Stoffwechsellage und Therapieerfolge bei thyreostatisch therapierter Untergruppe.....	77

Abbildungen:

Abb. 1 – modifiziert nach Bauer (2).....	15
Abb. 2 – Diagnoseverteilung.....	18
Abb. 3 – Erfolgsquote je Diagnose	20
Abb. 4 – Thyreostatische Vorbehandlung.....	22
Abb. 5 – Medikamentöse Vorbehandlung / Diagnosen	24
Abb. 6 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieerfolgen unter Ausschluß von Patienten mit der Diagnose M. Basedow	26
Abb. 7 – Häufigkeit prozentual erreichter Herddosis bei Therapieversagern unter Ausschluß der Diagnose M. Basedow.....	28
Abb. 8 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieerfolgen (einschließlich M. Basedow).....	29
Abb. 9 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei Therapieversagern (einschließlich M. Basedow).....	30
Abb. 10 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei mit Thyreostatika vorbehandelten Patienten	32
Abb. 11 – Häufigkeit prozentual erreichter HD bei nicht thyreostatisch vorbehandelten Patienten	33
Abb. 12 – Erfolgsquoten bei 150 Gy und 300 Gy Herddosis bei M. Basedow	34
Abb. 13 – Alter der Patienten zum Therapiezeitpunkt.....	37
Abb. 14 – Speicherung aus Radioiodtest	40
Abb. 15 – Schilddrüsenmasse (g).....	42
Abb. 16 – Schilddrüsenmasse und relativer Uptake (Verkleinerungstherapien und unifokale Autonomien ausgeschlossen)	45
Abb. 17 – Schema zur Laborwertkodierung	46

Abb. 18 – T4-Wert 2 Tage vor Therapie.....	49
Abb. 19 – T3-Werte 2 Tage vor Therapie.....	50
Abb. 20 – fT4-Index 2 Tage vor der Therapie (Skala in µg/dl).....	52
Abb. 21 – Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen.....	56
Abb. 22 – Erreichte Halbwertszeit in Prozent der bei Therapieplanung verwendeten HWZ..	57
Abb. 23 – Erreichter Uptake in Prozent des Uptake im Radioiodtest.....	58
Abb. 24 – Erreichte Herddosis in Prozent der geplanten Herddosis.....	59
Abb. 25 – Übersicht: Einflußfaktoren im Bezug zum Therapieerfolg (Thyreostase vor der Radioiodtherapie, Schilddrüsenvolumen, 24h-Uptake aus Radioiodtest, Stoffwechsellage (fT4-Index), Thyreostatikaeinnahme während der Radioiodtherapie).....	66
Abb. 26 – Streudiagramm Uptake vs. fT4-Index.....	70
Abb. 27 – fT4-Index und Uptake, Thyreostase während der Radioiodtherapie.....	72
Abb. 28 – fT4-Index vs. Speicherung, Therapieversager mit Thyreostase während der Therapie.....	74
Abb. 29 – Streudiagramm Uptake vs. Schilddrüsengewicht.....	75
Abb. 30 – T3-Bestimmungen bei thyreostatisch behandelter Untergruppe.....	78
Abb. 31 – T4-Bestimmungen bei thyreostatisch behandelter Untergruppe.....	78
Abb. 32 – Veränderung der SD-Hormonwerte nach Beendigung der Thyreostase (“ATD Stopped”) (links; n=17) bzw. ohne Thyreostase (rechts; n=4) und jeweils vor und nach Iod-131-Applikation – <i>aus H Burch</i> (10):	88

8 Lebenslauf

Walter Koch

Persönliche Angaben:

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Geb: 23.04.1977

Geburtsort: Straubing

Eltern:

Vater: Dr. med. Walter Koch, Internist

Mutter: Barbara Koch, Realschullehrerin

Ausbildung:

Besuchte Schulen

1983 – 1988 Grundschule St. Jakob Straubing

1988 – 1992 Ludwigsgymnasium Straubing

1992 – 1994 Johannes-Turmair-Gymnasium Straubing

Aufgrund meiner besonderen Leistungen war es mir möglich, die 8. und die 11. Jahrgangsstufe zu überspringen.

Abschluß: Abitur mit der Note 1,3

Universitätsausbildung (Studium der Humanmedizin)

1994 – 1996 Universität Regensburg Regensburg

1996 – 2001 LMU München München

Seit 6 / 2001 – AIP in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum Großhadern (LMU München)

Berufserfahrung:

Praktika (einschl. Pflegepraktikum, Famulatur und PJ)

- Notaufnahme und ambulante chirurgische Versorgung (Straubing)
- Chirurgie (Straubing)
- Innere Medizin (Kardiologie) (Straubing)
- Innere Medizin (gesamtes Spektrum) (Straubing, Arztpraxis)
- Nuklearmedizin (LMU Klinikum Großhadern)

- Notaufnahme, Gynäkologie und Geburtshilfe, Chirurgie (Boston, Lehrkrankenhaus der Tufts-Universität) und Innere Medizin (Boston, Arztpraxis)
- Psychiatrie (Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren)
- PJ Kardiologie und Endokrinologie (Yale University, New Haven, CT, USA)
- PJ Nephrologie und Lungenheilkunde (Tule University, New Orleans, LA, USA)
- PJ Gefäßchirurgie, Thoraxchirurgie, chirurgische Poliklinik (LMU Klinikum Großhadern)
- PJ Radiologie / Nuklearmedizin (LMU Klinikum Großhadern)

Belegte Zusatzveranstaltungen

- EKG-Kurs (LMU Klinikum Großhadern (Prof. Haberl) und Klinikum Innenstadt (Prof. Lorenz))
- Innere Intensivmedizin (Prof. Gärtner, LMU Klinikum Innenstadt)
- Endokrinologie (Prof. Gärtner, LMU Klinikum Innenstadt)
- Nahtkurs (Prof. Wachter, LMU Klinikum Großhadern)
- Chirurgischer Sonokurs (LMU Klinikum Großhadern)
- Abd. Fortgeschrittenen-Sonokurs (Prof. Lehnert, LMU Klinikum Innenstadt)
- Arzneimitteltherapie (Prof. Schulz, LMU Klinikum Innenstadt)

Examensvorbereitungskurse

Sprachkenntnisse: Fließendes Englisch, Französisch

Angestrebte Spezialisierung: Facharzt für Nuklearmedizin und Radiologie

Besondere Interessen / Erfahrung: Ausgezeichnete Kenntnisse in Computertechnik, Softwareentwicklung (mehrere international veröffentlichte Programme) und Technik

München, den 17.10.2002

Ulrike Koch

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn **Prof. Dr. med. K. Hahn** für die Überlassung des Themas

Herrn **Dr. med. Dipl. phys. Peter Knesewitsch** für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit

Herrn **Dr. Weitkunat** für die statistische Beratung.

Walter Koch
Gräfelfingerstr. 8
81375 München