
**SCHILDRÜSEN KONSENS
WIEN-NIEDERÖSTERREICH**

DER AUTONOME KNOTEN

(organisiert von der Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien und NÖ)

Autoren: Auinger, Fitz, Flores, Dümpelfeld-Liebentritt, Hurlt, Koriska, Krotla, Leitha, Lengauer, Meghdadi, Pflieger, Prasch, Rodrigues, Schmidl, Stangl, Staudenherz, Weiss, Zehetner, Zettinig

Methodik:

Konsens der in Wien thyreologisch tätigen Nuklearmediziner auf Basis von EBM und bei Fehlen entsprechender Daten durch Konsens der Teilnehmer

Zielsetzung:

Praxisnahe Anleitung zur Diagnostik und Therapie des autonomen toxischen Schilddrüsenknotens.

Inhalt:

I. Definitionen:	2
II. Problembereich:	2
III. Diagnostik:	4
III. a. Anamnese:	4
III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:	4
III. c. Apparative Diagnostik:	4
III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:	4
III. c. 2. Schilddrüsenzintigramm:	4
III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:	5
III. e. Laborchemische Diagnostik:	5
III. e. 1. Basales TSH:	5
III. e. 2. TRH-Test:	5
III. e. 3. Schilddrüsenhormone:	5
III. e. 4. Thyreoglobulinbestimmung:	5
III. e. 5. Antikörperbestimmung:	6
III. f. Differentialdiagnosen (Hyperthyreose, Autonomes Adenom), Pitfalls:	6
IV. Procedere subklinische (latente) Hyperthyreose:	7
V. Therapie:	7
V. 1. Medikamentöse Therapie:	7
V. 1. Radiojodtherapie:	7
V. 2. Chirurgische Therapie:	9
V. 3. Äthanolinjektion:	9
VI. Follow up:	9
VII. Spezielle Fragen:	10

I. Definitionen:

1. **Ziel der Diagnostik** ist die Klärung der Schilddrüsenerkrankung und Beschreibung der morphologischen und/oder funktionellen Veränderungen unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der Prognose.
2. Die **morphologische Beurteilung** der Schilddrüse erfolgt in erster Linie durch das **Schilddrüsenultraschall**. Dieses erlaubt u.a. die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens und eine Unterscheidung zwischen soliden und zystischen Knoten.
3. Die **Stoffwechsellage des Gesamtorganismus** (Hypothyreose-Euthyreose-Hyperthyreose) wird durch die Bestimmung der **peripheren Hormone** im Blut (TSH, fT3, fT4) geklärt.
4. Unter **Hyperthyreose** versteht man einen Zustand mit peripher erhöhten Schilddrüsenhormonspiegel und klinischen/biochemischen Zeichen eines Hormonüberschusses im Gewebe. Mit anderen Worten beruht die Diagnose nicht ausschließlich auf den erhobenen Laborwerten, sondern muss auch eine klinische Einschätzung umfassen (Schilddrüsenhormonresistenz: hohe Hormonspiegel, kein Hormonexzess auf zellulärem Niveau, thyreostatische Therapie würde zu klinischen Zeichen der Unterfunktion führen).
5. Unter **subklinischer Hyperthyreose** (synonym nur im deutschen Sprachraum: latente Hyperthyreose) wird eine Labor constellation aus erniedrigtem TSH basal und normalen peripheren Schilddrüsen-Werten (fT3 und fT4) verstanden. Sie stellt ein Übergangstadium zwischen Euthyreose und manifester Hyperthyreose dar. Extrathyreoidale Ursachen müssen ausgeschlossen werden.
6. Die **funktionstopografische Beurteilung** der Schilddrüse (einzelner Abschnitte bzw. Knoten) erfolgt durch das **Schilddrüsen Szintigramm**, in dem die Traceraufnahme (Uptake) im Vergleich zum umgebenden Schilddrüsen Gewebe beschrieben wird.
7. Unter **funktioneller Autonomie** versteht man den Verlust der Thyreozyten die Schilddrüsenhormonproduktion einer TSH-abhängigen Regelung zu unterwerfen. Dies lässt sich durch das (Suppressions-)Szintigramm beweisen. Klinisch kann sich eine funktionelle Autonomie in drei Arten manifestieren:
 - a. unifokale Autonomie (singulärer mehrspeichernder Knoten, früher: kompensiertes bzw. dekompenziertes autonomes Adenom)
 - b. multifokale Autonomie (mehrere mehrspeichernde Knoten)
 - c. disseminierte Autonomie (diffuse Mehrspeicherung der Schilddrüse) – selten
8. Unter **Suppressionsszintigramm** versteht man ein Schilddrüsen Szintigramm unter medikamentös unterdrückter endogener TSH Produktion, um funktionell autonome Regionen (mit TSH unabhängige Hormonproduktion) in der Schilddrüse zu identifizieren.
9. Als "**heiß**" (**toxisch**), besser "**hyperfunktionell**" wird ein Knoten bezeichnet, der im Gegensatz zur gesunden Umgebung einen höheren Stoffwechsel hat. Der szintigrafische Befund ist mit der Sonomorphologie zu korrelieren und darf nur gemeinsam interpretiert werden. Zur Diagnosesicherung kann ein Suppressionsszintigramm erforderlich sein.
10. Von **Dekomensation** spricht man, wenn die Suppression des nicht autonomen Gewebes nicht mehr ausreicht, die vermehrte Hormonproduktion des autonomen Gewebes zu kompensieren und es zu einem pathologischen Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen kommt.
11. Unter einer **Radiojodtherapie** versteht man die systemische (p.o., i.v.) Applikation des beta- und Gamma-Strahlers J-131 als Natriumjodid, um hohe intrathyreoidale Herddosen zu erreichen (bis 400 Gy), um funktionelles Schilddrüsen Gewebe auszuschalten..

II. Problembereich:

1. Die **Prävalenz knotiger Schilddrüsenveränderungen** ist in unseren Breiten **hoch**.
 - a. D.h. 20-30% der erwachsenen Bevölkerung hat Schilddrüsenknoten mit > 10 mm Durchmesser. In älteren Populationen bzw. bei Jodmangel ist der Prozentsatz noch höher (¹, ²).
 - b. Autonome Knoten machen mit großer geografischer Variationsbreite zwischen 1 % und 44% aller Knoten aus.
 - c. Das **Malignitätsrisiko** von szintigrafisch funktionellen Knoten im Erwachsenenalter ist trotz einzelner Fallbeschreibungen (³) so gering, dass diesbezüglich keine weitere zytologische

¹ Wang C, Crapo LM The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:189 Review

² Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991; 181: 683687

Abklärung erforderlich ist. Diese kann sogar zu einer größeren Anzahl falsch positiver Befunde führen.

2. **Ursache der unifokalen Schilddrüsenautonomie** sind konstitutiv aktivierende Mutationen im Gen des TSH-Rezeptors (bis zu 82 Prozent) oder des Gs-a-Proteins (bis zu 35 Prozent), die zu einer Aktivierung der Adenylat-Cyclase führen. Jodmangel scheint die Expression mancher der Mutation zu begünstigen (^{4, 5, 6, 7, 8, 9}).
3. Der natürliche Verlauf (¹⁰) **Autonomer Knoten** variiert zwischen Regression, Stabilität und Progression sowohl hinsichtlich der funktionellen Auswirkung als auch der Größe. Der **Übergang** von einer kompensierten Autonomie (peripher euthyreote Stoffwechsellaage) über die subklinische Hyperthyreose in die manifeste Hyperthyreose erfolgt langsam (ca.2-3%/Jahr), wird mit zunehmendem funktionellen Volumen häufiger und kann durch Jodexzess plötzlich zur Dekompensation führen.
4. Die **Klinik der Hyperthyreose** im höheren Lebensalter ist meist oligosymptomatisch und schleichend.
5. **Das Schilddrüsenszintigramm ist die einzige Möglichkeit das funktionelle Schilddrüsenvolumen bzw. das autonome Volumen abzuschätzen.**
6. Es bestehen epidemiologische Hinweise, dass eine latente (subklinische) Hyperthyreose negative Auswirkungen auf verschiedene Organsystem hat:
 - a. Kardiovaskuläres System: Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern), Linksventrikuläre Hypertrophie, Insuffizienz, Hypertonie (^{11, 12, 13, 14, 15})
 - b. Psychische Veränderungen, Demenz, Quality of Life (^{16, 17, 18, 19, 20}),
 - c. Osteoporose (^{21, 22})
 - d. Glukoseintoleranz: Diabetes mellitus (²³)

-
- ³ Becker FO, Economou PG, Schwartz TB. The occurrence of carcinoma in "hot" thyroid nodules: report of two cases. *Ann Intern Med* 1963; 58:877
- ⁴ Aeschimann S, Kopp PA, Kimura ET, Zbaeren J, Tobler A, Fey MF, Studer H. Morphological and functional polymorphism within thyroid nodules. *J Clin Endocrinology* 1993; 77:846
- ⁵ Holtzapfel H-P, Bergner B, Wonerof P, Paschke R. Expression of Gas proteins and TSH receptor signaling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *European J Endocrinology* 2002; 147: 109-116
- ⁶ Pesani L, Lania A, Alberti L, Romoli R, Mantovani G, Filetti S, Spada A, Conti M. Induction of specific phosphodiesterase isoforms by constitutive activation of the cAMP pathway in autonomous thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2872
- ⁷ Deleu S, Allory Y, Radulescu A, Pirson I, Carrasco N, Corvilain B, Salmon I, France B, Dumont JE, Van Sande J, Maenhaut C. Characterization of autonomous thyroid adenome:metabolism, gene expression, and pathology. *Thyroid* 2000;10:131
- ⁸ Fuhrer D, Lewis MD, Alkhaftaji F, Starkey K, Paschke R, Wynford-Thomas D, Eggo M, Ludgate M. Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depends on the cellular context. *Endocrinology* 2003; 144: 4018
- ⁹ Derwahl M and Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:250
- ¹⁰ Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary non-toxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1089
- ¹¹ Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med.* 2002;137:904
- ¹² Auer JA, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2001;142: 838
- ¹³ Tenerz A, Förberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *Journal of Internal Medicine* 1999; 228: 229.
- ¹⁴ Sgarbi JA, Villaca F, Garbeline B, Villar HE & Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:1672
- ¹⁵ Tamer I, Sargin M, Sargin H, Seker M, Babalik E, Tekce M, Yayla A. The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. *Endocr J.* 2005;52(4):421
- ¹⁶ Kalmijn S, Mehta KM, Pols HAP, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MMB. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. *The Rotterdam study Clinical Endocrinology* 2000; 53: 733
- ¹⁷ Gam A.N. et al: Effect of thyroxin therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *J. Endocrinol. Invest.* 14: 451-455, 1991
- ¹⁸ Shapiro LE, Stievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, Nanna M, Ferrick K & Surks MI. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 2592-2595
- ¹⁹ Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, Filetti S, Lombardi G & Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 4701
- ²⁰ Sgarbi JA, Villaca F, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:1672
- ²¹ Franklyn J.A. et al.: Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 340: 9-13,1992
- ²² Gam A.N. et al: Effect of thyroxin therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *J. Endocrinol. Invest.* 1991; 14: 451
- ²³ Dimitriadis G.D., Raptis S.A. : Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl. 2 : 225-39

III. Diagnostik:

III. a. Anamnese:

1. Typische Symptome (Gewichtsverlust, Tachykardie, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Nervosität, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Wärmeunverträglichkeit, vermehrtes Schwitzen, Muskelkrämpfe, vermehrte Darmentleerungen, Durchfall, Haarausfall, Zyklus Unregelmäßigkeiten und Fertilitätsstörungen bei Frauen) kommen in höherem Alter entweder selten vor oder sind diagnostisch unspezifisch, da sie auch durch anderen Ursachen bedingt sein können.
2. Endokrine Ophthalmopathie, prätibiale Ödeme sind pathognomonisch für den M. Basedow und erlauben in Grenzfällen eine Differenzialdiagnose.
3. Eine exakte **Anamnese** ist hinsichtlich **Jodexposition** zu führen, wobei neben der Gabe von **jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln** auch folgende Möglichkeiten zur Jodexposition explizit abgefragt werden müssen:
 - a. jodhaltige Augentropfen, Broncholytika, Salben
 - b. jodhaltige Vitaminpräparate, Geriatrika
 - c. alternativmedizinische Mischungen
 - d. jodhaltige orale Medikamente (Amiodarone, Imodium...)
 - e. spezielle Diäten
 - f. jodhaltige Desinfektionsmittel Polyvidon (rezente Operationen, Wundpflege, Spülungen,...)
 - g. Lebensmittelfarbstoff Erythrosin E127 (Cocktailkirschen, Kirschen in (vorgefertigten) Fruchtsalaten, Lippenstiften, Zahnbelag-Färbetabletten)

III. b. Klinische/physikalische Untersuchung:

1. Die Trefferquote der klinischen **Palpation rechtfertigt auch beim Geübten nicht den Verzicht auf eine ergänzende Sonografie.**

III. c. Apparative Diagnostik:

III. c. 1. Ultraschalldiagnostik:

1. Apparative Voraussetzungen gemäß ⁽²⁴⁾.
2. Für eine zwingende Ausstattung mit Doppler-US liegen keine evidenzbasierten Daten vor.
3. Eine Differenzialdiagnose und funktionelle Charakterisierung von Schilddrüsenknoten ist im Einzelfall nicht möglich. Echoarmut, Halo, gute Abgrenzbarkeit, erhöhte Durchblutung, erhöhen jedoch gegebenenfalls den Verdacht auf einen autonomen Knoten.

III. c. 2. Schilddrüsenszintigramm:

1. **Apparative** Voraussetzungen gemäß ⁽²⁵⁾ und ⁽²⁶⁾.
2. **Das Schilddrüsenszintigramm ist das einzige diagnostische Verfahren, um das funktionelle Schilddrüsenvolumen abschätzen zu können. In Kombination mit dem Sonogramm durchgeführt, erlaubt es die Beurteilung des Funktionszustandes einzelner sonografischer Herdbefunde.**
3. In diagnostisch schwierigen Fällen lässt sich durch ein Suppressionsszintigramm der **Beweis einer funktionellen Autonomie** führen
4. **Indikationen** für eine Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m-Pertheneat:
 - Tastbare und/oder sonographisch abgrenzbare Herdbefunde (Knoten ≥ 1 cm).
 - Verdacht auf fokale oder disseminierte Autonomie bei manifester oder latenter Hyperthyreose.
 - Diagnostisch unklare Fälle in der Abklärung M. Basedow gegen chronisch lymphozytäre Thyreoiditis.
 - Nach definitiver Therapie zur Dokumentation des Therapieerfolges.

²⁴ Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner N, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2) Nuklearmedizin 2003; 42: 109

²⁵ Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. Verfahrensweisung für die Schilddrüsenszintigraphie (Version 2) Nuklearmedizin 2003;42:120

²⁶ <http://www.ogn.at/protokolle/endokrinologie/50216194cc1411201.html>

- Ggf. im Verlauf unbehandelter Autonomien.
5. **TcTU (Technetium Thyroid Uptake):**
Der TcTU hilft in der Differentialdiagnose zwischen disseminierter Autonomie und M. Basedow.
 6. **Suppressionsszintigraphie:**
 - Indikation:
 - i. Verdacht auf fokale oder disseminierter Autonomie bei peripherer Euthyreose und nicht supprimiertem basalen TSH.
 - Durchführung der Suppression: Eine effektive Suppression des basalen TSH ist durch die perorale Gabe von Schilddrüsenhormonen möglich, wobei ggf. bei bereits niedrig normalem TSH die Dosis zu reduzieren ist:
 - Zum Zeitpunkt der Szintigraphie wird die Suppression des basalen TSH dokumentiert.
 - Die Gabe von Schilddrüsenhormonen bei bereits endogen supprimiertem TSH ist sinnlos!
 - Obere Grenzwerte des TcTU unter Suppressionsbedingungen (TcTUs) regional unterschiedlich zwischen 1,0-2,0%.
 - Funktionell relevante Autonomie liegt üblicherweise bei TcTUs >2,0% vor.

III. c. 3. Weitere bildgebende Verfahren:

1. Andere bildgebende Verfahren, wie Halsröntgen, Computertomografie, Magnetresonanz haben keine evidenzbasierte differenzialdiagnostische Bedeutung für den autonomen Schilddrüsenknoten.

III. e. Laborchemische Diagnostik:

III. e. 1. Basales TSH:

1. Indikationen:
 - Bestandteil jeder Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
 - TSH-Screening bei Neugeborenen.
2. Referenzbereich: laborspezifisch meist 0,4-4,0 mU/l.

III. e. 2. TRH-Test:

1. Indikationen:
 - In der Diagnostik der funktionellen Autonomie nur noch in Problemfällen.
 - Non-Thyroidal-Illness (NTI) und gleichzeitig Verdacht auf Schilddrüsenkrankheit.

III. e. 3. Schilddrüsenhormone:

1. Heute i.d.R. Bestimmung der freien Hormonspiegel
2. Indikationen:
 - Nachweis einer manifesten Hyperthyreose
3. Bei Kindern liegen höhere, bei älteren Erwachsenen niedrigere Hormonspiegel vor, deshalb sind altersentsprechende Referenzbereiche zu beachten!
4. Fehlbestimmung freier Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit der verwendeten Bestimmungsmethode in folgenden Situationen möglich:
 - Bestimmte Medikamente (z.B. Heparin, Barbiturate, Azetylsalizylsäure usw.).
 - Schwerkranke Patienten mit NTI-Syndrom.
 - Schilddrüsenantikörper.
 - angeborene Anomalien der Schilddrüsenhormonbindungsproteine (bei Index-Methoden!).
 - Proteinanomalien, Alkoholiker

III. e. 4. Thyreoglobulinbestimmung:

1. Hat keine Bedeutung in der Diagnose und Verlaufsbeobachtungen des autonomen Knotens

III. e. 5. Antikörperbestimmung:

1. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor (TSH-R-AK)
 - Indikationen:
 - i. Abgrenzung immunogene/nicht-immunogene Hyperthyreose
 - ii. Bei Hyperthyreose und gleichzeitiger endokriner Orbitopathie entbehrlich.
 - iii. Bei Schwangeren mit bestehendem oder zurückliegendem M. Basedow.
 - Beurteilung: In etwa 80% bei Patienten mit unbehandeltem M. Basedow TSH-R-AK nachweisbar, bei den Assays der zweiten Generation mit humanem Antikörper in mehr als 90% der Patienten. Selten bei Patienten mit Thyreoiditis Hashimoto oder atrophischer Thyreoiditis.
2. Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK)
 - Indikationen:
 - i. Verdacht auf chronisch lymphozytäre Thyreoiditis
 - ii. Bei echoarmer Binnenstruktur im Sonogramm, insbesondere vor Einleitung einer Therapie mit Jodid.
 - iii. Bei latenter oder manifester Hypothyreose.
 - iv. Abgrenzung einer immunogenen von einer nicht-immunogenen Hyperthyreose.
 - Beurteilung: Bei Hashimoto-Thyreoiditis oder atrophischer Thyreoiditis in etwa 90% der Fälle erhöht. Inzidenz bei M. Basedow geringer. Mäßig erhöhte Titer auch bei nicht-immunogenen Schilddrüsenerkrankungen. Leicht erhöhte Titer gelegentlich bei älteren Menschen ohne Schilddrüsenerkrankungen.
3. Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK)
 - Indikationen:
 - i. Verdacht auf chronisch lymphozytäre Thyreoiditis, wenn TPO-AK negativ sind.
 - Beurteilung: Bei etwa 60-70% der Patienten mit Hashimoto- oder atrophischer Thyreoiditis nachweisbar. Bei etwa 20-40 % der Patienten mit M. Basedow nachweisbar.

III. f. Differentialdiagnosen (Hyperthyreose, Autonomes Adenom), Pitfalls:

1. Kalte Knoten mit kleinem normalen Schilddrüsenrest, der als fokale Speicherung imponiert
2. Schilddrüsenrest nach Thyreoidektomie
3. Basedow mit hyperfunktionellen (autonomen) Knoten (Marine Lenhart Syndrom)
4. Aplasie eines Schilddrüsenlappens
5. Knotiges Strumarezidiv
6. Hyperthyreose in der Schwangerschaft oder Postpartalzeit
7. Thyreoiditis de Quervain (passager)
8. Erhöhte exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormon (Hyperthyreosis factitia)
9. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose
10. α -Interferon-induzierte Thyreoiditis
11. Sekundäre Hyperthyreose (TSH-produzierender Tumor/TSHom oder hypophysäre, partielle Schilddrüsenhormonresistenz)

IV. Procedere bei subklinischer (latenter) Hyperthyreose:

1. Für das weitere Vorgehen ist neben der Labordiagnostik (TSH, fT3, fT4) das Ausmaß des autonomen Schilddrüsenvolumens und das klinische Bild ausschlaggebend.
2. Für die Formulierung absolut verbindlicher Leitlinien ist die Evidenz unzureichend (²⁷).
3. Kleine autonome Adenome in asymptomatischen Patienten ohne Risikofaktoren haben ein niedrigeres Risiko der Dekompensation, so dass nach Ausschluss von Risikofaktoren (VHF, Osteoporose,...) eine TSH Kontrolle in 6 monatigen Abständen und die Aufklärung hinsichtlich des Risikos eines Jodexzesses (Röntgenkontrastmittel, Medikamente,...) ausreichend sein kann (²⁸).
4. **Funktionelle Autonomien, die zu einer manifesten Hyperthyreose geführt haben sind einer definitiven Behandlung (Radiojod, Chirurgie,...) zuzuführen, da (im Ggs. zum M. Basedow) eine Spontanremission unter thyreostatischer Therapie kaum zu erwarten ist.**

V. Therapie:

Folgende Therapieoptionen stehen zur Verfügung:

V. 1. Medikamentöse Therapie:

1. **Durch eine thyreostatische Therapie ist bei gesicherter funktioneller Autonomie (im Ggs. zu anderen Ursachen der Hyperthyreose wie z.B. M. Basedow) keine Remission erreichbar, so dass sie nur in Einzelfällen indiziert ist:**
 - a. Erreichen der Euthyreose vor chirurgischer Therapie
 - b. KI gegen OP und RJ Therapie
 - c. Bridging bei Jodbelastung zur Joddepletion bis zur definitiven Therapie
 - d. Ablehnende Haltung des Patienten einer definitiven Sanierung (Radiojodtherapie, Chirurgie) gegenüber.
 - e. In Ausnahmefällen: alte multimorbide Patienten, für die weder eine Operation noch eine Radiojodtherapie möglich sind
2. Gegen eine medikamentöse Dauertherapie sprechen auch die potentiellen Nebenwirkungen (Exanthem, Fieber, Gelenksbeschwerden, Hepatotoxische Reaktionen, Vaskulitis (PTU) Agranulozytose (vor allem bei höheren Dosen 1:300-500))

V. 1. Radiojodtherapie:

Indikation:

- a. Manifeste Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie
- b. Behandlungsbedürftige latente Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie

Vorteile:

- a. Kein OP Risiko (Blutung, Recurrenslähmung, Infekt)
- b. Kein Narkoserisiko
- c. Kein Hypoparathyreoidismus
- d. Kein erhöhtes Reoperations-Risiko nach Strumaresektion
- e. keine Hebebeschränkung

Nachteile:

- a. Bei ungenügendem Uptake (Jodkontamination) keine ausreichende Herddosis erzielbar
- b. keine histologische Abklärung
- c. Späthypothyreose

²⁷ Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581; discussion: 586

²⁸ Toft AD. Clinical practice: subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:512

Differentialindikation:

Faktoren, die zu berücksichtigen sind:

- a. Pro Radiojodtherapie: kein Hinweis auf Malignität, Voroperation, erhöhtes Operations-, Narkoserisiko
- b. Pro Operation: Malignomverdacht, Kompressionssymptome, Notwendigkeit eines sofortigen Therapieeffekts
- c. Pro medikamentöse Therapie: Patient (schlechter AZ, Stuhlinkontinenz, hoher Pflegebedarf), bei dem weder Operation noch RADIOJODTHERAPIE möglich und der mit sehr niedriger Dosierung eines Thyreostatikums gut eingestellt ist (Cave: Blutbildveränderungen)

Kontraindikation:

absolut:

- a. Schwangere, Stillende

relativ:

- a. nicht kontrollierbare Stuhl (Urin- ?) Inkontinenz: Kontaminationsgefahr
- b. Hoher Pflegebedarf: erhöhte Strahlenbelastung der Pflege
- c. Schwere Demenz, Psychosen: keine Einhaltung der Strahlenhygiene zu erwarten
- d. unkontrollierte Hyperthyreose (hyperthyreote Krise)
- e. Jodinduzierte Hyperthyreose
- f. (aktive Orbitopathie)

Ziel:

- a. Beseitigung der Hyperthyreose, Beseitigung der funktionellen Autonomie
- b. Volumenreduktion der Struma

Vorbereitung:

- a. Bei manifester Hyperthyreose thyreostatische Therapie bis zur RIT und überbrückend bis zum Wirkungseintritt
- b. Bei autonomer Struma endogene, ggf. exogene Suppression
- c. Vermeidung einer Jod-Kontamination (z.B. jodhaltige Kontrastmittel, jodhaltige Medikamente, auch Externa, Amiodarone) ⁽²⁹⁾
 - a. Empfohlener Abstand/Absetzen

Thyreostatika	3(-7) Tage ⁽³⁰⁾
Jodhaltige Hauttherapeutika	1-2 Wochen
Amiodarone	1-6 Monate
Expektorantien, Vitamin, Healthfood	1-2 Wochen
(wasserlöslichen, jodhaltigen) Röntgenkontrastmitteln	mind. 3-4 Wochen
(ölige, jodhaltige) Röntgenkontrastmittel	3-12 Monate
(ölige, jodhaltige KM) Myelographie	2-10 Jahre
- d. Ausschluss einer Jod-Kontamination vor prätherapeutischer Dosimetrie ggf. mit Jodbestimmung im Urin
- e. Ausschluss einer Schwangerschaft
- f. Radiojodtest zur prätherapeutischen Messung der Retention (Uptake, eff. HWZ)
- g. Sonovolumetrie des Zielvolumens (gesamte Schilddrüse, z. B. heiße[r] Knoten)
- h. Berechnung der Aktivität über Marinelli-Formel, ggf. Modifikation aufgrund des Suppressionsuptakes
- i. Aufklärung:
 - a. Über die Differentialindikation (Thyreostase, Operation, RIT)
 - b. Nebenwirkungen (Strahlenthyreoiditis, Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie, Hypothyreose mit Substitutionsbedürftigkeit)
 - c. Bei endokriner Orbitopathie: Patienten über Schädlichkeit des Rauchens aufklären
 - d. Strahlenhygienische Maßnahmen im Zusammenhang mit der Verabreichung und danach (u.a. Kontrazeption über 6 Monate)
 - e. Notwendigkeit der lebenslangen Nachsorge
 - f. Schriftliche Dokumentation der Aufklärung und des Einverständnisses erforderlich

²⁹ European Association of Nuclear Medicine. Monograph – [131-I] Iodide. 1999
www.eanm.org/Scientific_info/guidelines/gl_radio_ther_j131.php?navId=54

³⁰ Walter MA, Christ-Crain M, Müller B, Müller-Brand J. Radiojod-Uptake und Schilddrüsenhormon-Konzentration mit und ohne simultane Carbimazoltherapie: prospektiver gepaarter Vergleich. Nuklearmedizin 2005;44:33

Dosiskonzept:

- a. **Funktionsoptimiertes Konzept** bei funktioneller Autonomie und Struma mit und ohne Hyperthyreose
- b. Unifokale Autonomie: 300-400 Gy Herddosis
- c. Multifokale und disseminierte Autonomie: 150-200 Gy Herddosis; ggf. Modifikation aufgrund des Tc-99m-Uptakes unter Suppression
- d. Ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose nur bei Basedow: ca. 300 Gy
- e. **Eine fraktionierte Radiojodtherapie ist aus strahlenhygienischen Gründen abzulehnen**

Ergebnisse:

- a. Voller Wirkungseintritt der RIT nach 2-3 Monaten
- b. Beseitigung der Autonomie beim o.a. Dosiskonzept nach 1. RIT in etwa 90%, (Hypothyreoserate latent/manifest 10-20%)
- c. Nebenwirkungen:
 - a. Strahlenthyreoiditis (in Abhängigkeit von der Größe der Schilddrüse; selten)
 - b. Späthypothyreose
 - c. Immuntreopathie nach funktioneller Autonomie (sehr selten)

Nachsorge:

- a. Anpassung der medikamentösen Therapie (Thyreostatika, Levothyroxin) nach Kontrolle der Stoffwechsellage (Intervalle 6-8 Wochen) bis zur Erfolgskontrolle der RIT
- b. Ggf. zwischenzeitliche thyreostatische Medikation
- c. Erfolgsbeurteilung der Radiojodtherapie nach 6 Monaten möglich (in Einzelfällen nach 12 Monaten)
- d. Weitere Kontrollintervalle: sechs Monate, ein Jahr, danach jährlich wenigstens einmal

V. 2. Chirurgische Therapie:

1. Indikation:
 - a. mechanische Behinderungen
 - b. ausgeprägte Lokalbeschwerden
 - c. zusätzliche kalte Knoten (Malignitätsverdacht)

V. 3. Äthanolinjektion:

1. Noch keine Standardtherapie, nur in erfahrenen Zentren anzuwenden.

VI. Follow up:

1. Bei bekannter, unbehandelter funktioneller Autonomie empfiehlt sich in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage und dem autonomen Volumen vor Gabe eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels eine Prophylaxe durchzuführen. (siehe Fragen im Anhang)
2. Sowohl nach operativer Sanierung, als auch nach Radiojodtherapie besteht das Risiko einer persistierenden Hyperthyreose aber auch das Risiko einer Späthypothyreose. Unabhängig von der gewählten Therapieform weist eine Schilddrüse, in der sich bereits einmal eine funktionelle Autonomie entwickelt hat, ein erhöhtes Rezidivrisiko auf.
3. Kontrollen in Abständen von 6 Monaten.

VII. Spezielle Fragen:

Ist vor Radiojodtherapie eine Bestimmung der SD-Antikörper, zur Risikoabschätzung einer therapieinduzierten Immunhyperthyreose u. /od. endokrinen Orbitopathie obligat?

Wird vereinzelt empfohlen, eine evidenzbasierte Verpflichtung besteht jedoch nicht.

Therapieschema für toxische Schilddrüsenknoten in der Schwangerschaft:

Beachte: Die Befundkonstellation einer „subklinischen Hyperthyreose“ (erniedrigtes TSH, normale freie Schilddrüsenhormone) im ersten Trimenon kann auch durch die Kreuzreaktivität des Beta HCG mit dem TSH Rezeptor bedingt sein und ist nicht therapiebedürftig aber kontrollbedürftig.

- a. Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist meist M. Basedow oder Autoimmunthyreoiditis
- b. Risikoprofil:
 - i. vorbestehende Autoimmunerkrankung
 - ii. Verschlechterung in der Schwangerschaft
 - iii. Schilddrüsen-Autoantikörper (TSH-R-Ak, TPO-Ak) nachweisbar
 - iv. Echoarmut der Schilddrüse im Sonogramm
- d. Frühschwangerschaft und Postpartalzeit (3. - 6. Monat): erhöhte Krankheitsaktivität (Rezidivgefahr)
2. und 3. Trimenon: remissionsbegünstigend.
- e. M. Basedow in der Schwangerschaft sollte aufgrund der Risiken einer unbehandelten Hyperthyreose für Mutter und Kind thyreostatisch behandelt werden. Die Hyperthyreose wirkt teratogen, nicht jedoch die niedrig dosierte thyreostatische Therapie.
- f. Es gelten folgende Prinzipien:
 - i. Aus klinischer Erfahrung ergibt sich keine Präferenz von Carbimazol/Thiamazol oder Propylthiouracil, so dass kein zwingender Grund für einen Präparatwechsel während der Schwangerschaft vorliegt.
 - ii. Monotherapie, keine Kombination mit Levothyroxin
 - iii. Therapieziel: freie Schilddrüsenhormon-Spiegel im oberen Normbereich, TSH weiter supprimiert lassen (wegen placentarer Passage der Thyreostatika)
 - iv. 2 - 4 wöchentliche Kontrollen von TSHb, fT3 und fT4

Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie bei toxischen Schilddrüsenknoten:

Therapie wie M. Basedow

Welches Verfahren (Radiojodtherapie vs. chirurg. Intervention) ist besser geeignet?

Diese Frage ist bei jedem Patienten individuell zu entscheiden. Divergierende Daten hinsichtlich der Kosteneffizienz erklären sich durch die unterschiedlichen Kosten in verschiedenen Gesundheitssystemen (³¹, ³²).

Gibt es eine Studie, die über eine erhöhte Inzidenz an Sekundärkarzinomen nach Radiojodtherapie berichtet?

Untersuchungen an 18.000 Patienten nach Radiojodtherapie im Vergleich zu 1000 Patienten, die thyreostatisch und chirurgisch behandelt wurden ergab keinen Hinweis für eine erhöhte Leukämierate nach Radiojodtherapie (³³).

Unter 16000 Patienten, die wegen Hyperthyreose eine Radiojodtherapie erhalten haben lag die Rate an Schilddrüsenkarzinomen niedriger als der statistische Erwartungswert (³⁴).

Muss vor einer Radiojodtherapie eine Feinnadelbiopsie eines autonomen Knotens zum Malignitätsausschluss erfolgen?

Im Prinzip nein, das Malignitätsrisiko speichernder Knoten ist (außer bei sehr jungen Patienten) äußerst gering.

³¹ Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid*. 2004;14(11):933.

³² Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29 Suppl 2:471

³³ Saenger EL, Thomas GE, Tompkins EA: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyreotoxicosis Therapy Follow-up Study. *JAMA* 1968:205

³⁴ Dobyms BM, Sheline GE, Workmann JB et al. ;alignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A Report of the Cooperative Thyreotoxicosis Follow-up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974, 38:976

Ist ein Zuwarten bei kompensierter Autonomie legitim und wenn ja, wie lange oder in welchen Abständen muss kontrolliert werden?

Bei fehlenden klinischen Hinweisen auf eine Hyperthyreose und fehlenden Risikofaktoren (kardivaskulär, Osteoporose, ...) ist ein Zuwarten möglich. In der Regel werden halbjährliche Kontrollen empfohlen. Der Patient ist über das Risiko einer Jodkontamination (Kontrastmittel, Medikamente, ...) aufzuklären.

Bis zu welcher Größe ist eine Radiojodtherapie sinnvoll?

Eine absolute Obergrenze kann nicht angegeben werden; zu bedenken ist aber eine vorübergehende Volumszunahme unter Radiojodtherapie, die einen bereits bestehenden Verdrängungseffekt (Speise-, Luftröhre, Einflusstauung, ...) verstärken kann.

Ist ein Absetzen der thyreostatischen Therapie vor einer Radiojodtherapie sinnvoll und wenn ja, wie lange vorher soll abgesetzt werden?

Die Radiojodtherapie der Autonomie ist im Zustand der subklinischen Hyperthyreose, die des M. Basedow im Zustand der Euthyreose durchgeführt werden. Dazu kann es notwendig sein eine bereits begonnenen thyreostatische Therapie abzusetzen (siehe V.1.)

Kann man auf eine Szintigraphie generell verzichten, wenn ich ein operatives Vorgehen gemeinsam mit dem Pat. plane?

Nein, nur das Schilddrüsenszintigramm erlaubt eine Differentialdiagnose der Hyperthyreose: Hyperthyreosis factitia, Thyreoiditis,

Muss bei einer Suppressions Szintigraphie in allen Fällen durchgeführt werden?

In den Fällen, in den sich aus der Zusammenschau aus Szintigramm und Sonogramm die Diagnose eindeutig stellen lässt ist darauf zu verzichten. Bei bereits endogen supprimiertem TSH ist eine Szintigrafie diagnostisch als Suppressionszintigrafie zu werten.

Welche Richtlinienempfehlen Sie vor jodhaltiger Röntgenkontrastmittelgabe:

Grundsätzliche Überlegungen:

- Publierte Risikoabschätzungen divergieren beträchtlich
- Diskrepanz zwischen Anwendungshäufigkeit jodhaltiger Röntgenkontrastmittel und klinisch auffälliger jodinduzierten Hyperthyreosen
- Therapie jodinduzierte Hyperthyreosen ist langwieriger und schwieriger als Therapie anderer Hyperthyreoseformen (unter Jodkontamination: Thyreostatika weniger wirksam, Radiojodtherapie nicht möglich, erhöhtes Operationsrisiko)
- Klinisches Risiko des Einzelfalles oft hoch (KHK-Koronarangiografie-Hyperthyreose-instabile Angina)
- Keine evidenzbasierten Richtlinien, aber unzählige Empfehlungen⁽³⁵⁾
- Vorgesichlagene Schemata für(klinische, laborchemische, szintigrafische) Identifikation von Risikopatienten nicht validiert und nicht sensitiv genug
- Empfohlene prophylaktische Maßnahmen haben (zumindest bei längerer Verabreichung) Nebenwirkungen
- Jodinduzierte Hyperthyreose trotz Prophylaxe möglich, was differentialdiagnostisch bedacht werden muss
- Wasserlösliche (Angiografie, IVP, ...)Kontrastmittel verursachen einen kürzer geringere Jodexposition als fettlösliche (Cholangiografie, Myelografie, ...)
- Kontrastmittel für die Magnetresonanztomografie sind nicht jodhaltig

In Beantwortung der Frage stellen die Konsensteilnehmer fest:

1. Wesentlich ist das Bewusstsein, dass es prinzipiell bei jedem Patienten zu einer jodinduzierten Hyperthyreose nach jodhaltigem Röntgenkontrastmittel kommen kann, eine allfällige Prophylaxe dies nicht gänzlich ausschließt und die Hyperthyreose erst mit einer Latenz von einigen Wochen klinisch auffällig wird.
2. Eine bekannte manifeste oder subklinische (latente) Hyperthyreose ist bis zur Euthyreose zu behandeln, ehe eine elektive Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln durchgeführt wird. Bei vitalen Indikationen ist eine intensive thyreostatische Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt zu beginnen.
3. Die Indikation zur Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe vor intravenöser Gabe wasserlöslicher Röntgenkontrastmittel sollte wegen des geringen Risikos der jodinduzierten

³⁵ Dissertation: <http://diss.ub.uni-duesseldorf.de/ebib/diss/show?dissid=937>

- Hyperthyreose in unselektionierten Patientenkollektiven und aufgrund der Tatsache, dass die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie nicht in randomisierten, prospektiven Studien belegt ist, streng gestellt werden. In den Fällen, in denen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine jodinduzierte Hyperthyreose anzunehmen ist, sollte sie jedoch durchgeführt werden (³⁶).
4. Für jede Institution sollte ein Algorithmus existieren. Da evidenzbasierte Daten fehlen ist es aber nicht möglich ein bestimmtes Identifikations- und Therapieschema zu empfehlen.
 5. Identifikationsstrategien für Risikopatienten basieren in der Regel auf:
 - a. Anamnese: wurde in der Vergangenheit eine der folgenden Diagnosen gestellt/gesichert: Hyperthyreose, heißer (autonomer) Knoten, Basedow?
 - b. Alter (Risiko nimmt mit dem Alter zu)
 - c. Palpationsbefund (Volumen eines autonomen Knotens korreliert mit Risiko)
 - d. TSH Bestimmung (obligat bei positiver Antwort auf Frage a und c, empfohlen >50. Lebensjahr ³⁷ bzw. >60. Lebensjahr ³⁶)
 - e. Sonografie (Organ-, Knotenvolumen)
 - f. Szintigrafie (TcU korreliert mit Risiko)
 6. Die medikamentöse Prophylaxe basiert in der Regel auf der Gabe von Perchlorat 2-4 Stunden vor der Kontrastmittelapplikation und Fortsetzung (evtl. in Abhängigkeit dann zur Verfügung stehender Hormonwerte) über 7-14 Tage. Ein häufig angewandtes Schema ist:

25 gtt (=500mg) Perchlorat 2 - 4 Stunden vor Applikation und nach Kontrastmittelgabe,
anschließend 3 x 15 gtt (=300mg) für 7 – 10 Tage)
ggf. ist zusätzlich auch die zusätzliche Gabe von anderen Thyreostatika erforderlich

Welche Vorsichtsmaßnahmen sind einem Patienten mit bekannter, kompensierter Autonomie hinsichtlich Jodexposition zu geben ?

Die Konsensteilnehmer empfehlen sich an einen allgemeinen Vorschlag der Uni Köln (³⁸) zu orientieren. Unter Umständen sind zusätzliche, auf den individuellen Patienten zugeschnittene Informationen erforderlich.

Jede stark erhöhte Jodzufuhr muss vermieden werden. Hierauf müssen Sie selbst achten. Gemeint sind hiermit zunächst **jodhaltige Röntgenkontrastmittel** und **jodhaltige Medikamente**, auch äußerlich anzuwendende Mittel wie **jodhaltige Augentropfen** oder **jodhaltige Lösungen oder Salben**. Wenn in einem Medikament Jod enthalten ist, steht dies auf der Packung oder auf der Packungsbeilage.

Auch sonst harmlose Medikamente, die jodhaltig sein können, müssen vermieden werden. Dies betrifft z. B. **Multivitamin- und Spurenelement-Präparate** oder andere **jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel**. Auch **Fischölkapseln** oder **Algenpräparate** können Jod enthalten und sollten in dieser Zeit strikt gemieden werden.

3. Das übliche Nahrungsjod, z. B. in Seefisch, jodiertes Speisesalz oder ein Aufenthalt am Meer spielen dagegen keine wesentliche Rolle. Allerdings sollte der Verzehr größerer Mengen von Seefisch und von Muscheln in der genannten Zeit vermieden werden.

Muß jeder Patient mit behandlungsbedürftiger Hyperthyreose auf Basis einer Autonomie einer definitiven Therapie (Radiojodtherapie, Chirurgie) zugeführt werden, oder ist es vertretbar eine niedrig dosierte thyreostatische Therapie, die zu einer guten Stoffwechseleinstellung geführt hat, beizubehalten?

Die Konsensteilnehmer sind sich bewusst, dass es Einzelfälle gibt, die keiner definitiven Therapie (Radiojodtherapie, Chirurgie) zuzuführen sind. Meist handelt es sich um betagte, pflegebedürftige Patienten mit hohem Narkose- und Operationsrisiko, die seit Jahren mit sehr niedriger thyreostatischer Therapie gut eingestellt sind. Da die Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie meist dosisabhängig sind und meist innerhalb der ersten Monate der Therapie auftreten, kann dieses Vorgehen in Einzelfällen argumentiert werden.

³⁶ Rendl, J, Saller B. Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel: Pathophysiologie, Häufigkeit und Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose Deutsches Ärzteblatt 98, Heft 7 vom 16.02.01, 402-406 (http://www.bwzk.uni-mainz.de/08_radio/fachinfo/artikel.html)

³⁷ http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/nuccmed/dokumente/Poli%20B/Ainfo_App_I127.pdf:

³⁸ http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/nuccmed/dokumente/Poli%20B/Pinfo_Iod%20vor%20RITH.pdf