



Tiroler Landeskrankenanstalten Ges.m.b.H.
Landeskrankenhaus - Universitätskliniken - Innsbruck
Universitätsklinik für Nuklearmedizin
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
Vorstand: O. Univ.-Prof. Dr. Irene Virgolini
Tel.: +43-512-504/22651, Fax: +43-512-504/22659
nuklearmedizin@i-med.ac.at

3a. Radiojodtherapie bei Hyperthyreose

Allgemeine Information für Ärzte- und Pflegepersonal

I. Grundlagen

Da sich bei der Überfunktion zu viele Schilddrüsenhormone im Blut befinden, läuft der Stoffwechsel auf Hochtouren.

Es kommt zu:

- ❖ Gewichtsabnahme
- ❖ Nervosität
- ❖ Tachykardie und in der Folge Schädigung des Herz-Kreislaufsystems
- ❖ Bei Frauen kommt es zu Änderungen im Zyklus (Regelblutung stärker bzw. längere Abstände zwischen den Blutungen)
- ❖ Tremor = Zittern (der Hände)
- ❖ bei älteren Patienten kommt es zur Verschlechterung einer allfälligen Herzinsuffizienz bis hin zum Vorhofflimmern und damit Steigerung der kardiovaskulären Mortalität.
- ❖ Schlaflosigkeit

Labordiagnostisch unterscheidet man:

- ❖ latente Hyperthyreose:
periphere Schilddrüsenhormonwerte (FT3 und FT4) im Normbereich und TSH-basal supprimiert.
- ❖ manifeste Hyperthyreose:
periphere Schilddrüsenhormonwerte (FT3 und FT4) erhöht und TSH-basal supprimiert.

Zur Abgrenzung einer immunogenen von einer nicht immunogenen Hyperthyreose müssen auch die Autoantikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper = TRAK, Autoantikörper gegen Schilddrüsenmikrosome = MAK, Autoantikörper gegen Thyreo-Peroxidase = TPO) bestimmt werden.

Bei Morbus Basedow sind die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) erhöht unter Umständen auch die Antikörper gegen die Thyreo-Peroxidase (TPO).

a.) Autonomie der Schilddrüse

Die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone wird über einen zentralen Regelkreis gesteuert. Der Hypothalamus schüttet das TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormon) aus. TRH regt die Hypophyse zur Ausschüttung von TSH (Thyreoidea

Stimulierendes-Hormon) an. Das TSH der Hypophyse bewirkt eine verstärkte Bildung der Schilddrüsenhormone T3 und T4. Die Schilddrüsenhormone gelangen über die Blutbahn an die Zielzellen und entfalten dort ihre Wirkung. Über die Blutbahn gelangen die Hormone auch in den Bereich von Hypothalamus und Hypophyse. Diese können mittels Rezeptoren den T3- und T4-Blutspiegel wahrnehmen. Je nach Lage wird dann die Bildung von TRH und TSH gehemmt oder angeregt (Rückkoppelung). Der wichtigste Baustein für die Produktion der Hormone T3 und T4 ist das Spurenelement Jod. Der tägliche Jodbedarf liegt bei 100 µg. Die WHO empfiehlt als optimale Zufuhr 150 bis 300 µg Jod pro Tag.

Die Schilddrüsenautonomie ist durch ein TSH-unabhängiges Wachstum und eine TSH-unabhängige Schilddrüsenhormonproduktion gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass in der Schilddrüse einzelne Zellgruppen unterschiedliche Zelleistungen besitzen.

Autonomie und Wachstum gehen nicht immer zur Funktion der heißen Knoten parallel. Je nachdem, ob die Zellen zusätzlich die Eigenschaft einer hohen oder niedrigen Hormonsynthese aufweisen, kommt es zur Bildung „heißer“ (hormonaktiver) Knoten bzw. „kalter“ (hormoninaktiver) Knoten.

Formen der Autonomie

- a) disseminierte Autonomie (die gesamte Schilddrüse ist betroffen)
- b) ein oder mehrere hormonproduzierende Adenome (unifokale bzw. multifokale Autonomie)

Ein autonomes Adenom (i.e. unifokale Autonomie) kann in Abhängigkeit von seiner Schilddrüsenhormonproduktion in zwei unterschiedlichen Formen vorkommen, kompensiert bzw. dekompensiert. „Kompensiert“ bedeutet, dass die Hormonaktivität des Adenomes so gering ausgeprägt ist, dass die Aktivität der übrigen Schilddrüse nicht über den hypothalisch-hypophysären Regelkreis unterdrückt wird. In einem dekompensierten autonomen Adenom ist die Hormonaktivität des Adenomes so stark ausgeprägt, dass die Aktivität der übrigen Schilddrüse über den hypothalisch-hypophysären Regelkreis unterdrückt wird.

In den meisten autonomen Adenomen können somatische "Gain-of-Function-Mutationen" des TSH-Rezeptor-Gens, die zur Aktivierung des TSH-Rezeptors führen, nachgewiesen werden.

Diagnostik

Die Diagnose der Autonomie erfolgt durch die Schilddrüsenszintigraphie. Labordiagnostisch kann neben der manifesten Hyperthyreose auch eine latent hyperthyreote bzw. euthyreote Stoffwechsellage vorliegen.

b.) Morbus Basedow

Bei M. Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Hier werden stimulierende Antikörper gegen eine Oberflächenstruktur von Schilddrüsen-Zellen (TSH-Rezeptor) gebildet. Dies führt

in einer weiteren Folge zu einer vermehrten Hormonproduktion und zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse. Auch äußere Faktoren begünstigen das Auftreten eines M. Basedow, wie Nikotinkonsum, psychischer oder körperlicher Stress, oder eine Jodkontamination. Es kann gleichzeitig auch zu einer Beteiligung der Augen kommen mit Verdickung des Bindegewebes und der Muskulatur um den Augapfel (Endokrine Orbitopathie).

c.) Jodinduzierte Hyperthyreose

Die jodinduzierte Hyperthyreose wird meist durch Kontrastmittelgabe oder durch jodhaltige Medikamente verursacht.

Röntgenkontrastmittel setzen über Dejodierung große Mengen bioverfügbaren Jodids frei, das bei einer funktionellen Autonomie oder einer latenten Immunthyreopathie zu einer ausgeprägten Hyperthyreose führen kann. Um dieser vorzubeugen, müssen unter bestimmten Umständen Jodisations- bzw. Jodinationshemmer (Perchlorat und Thiamazol) eingesetzt werden.

Sonderform

Die Therapie von komplexen Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron hat in 10-15% der Fälle eine schwer behandelbare Hyperthyreose zur Folge, die meist durch den hohen Jodanteil, aber auch durch eine destruierende Thyreoiditis ausgelöst wird.

Amiodaron ist ein jodiertes Benzofuranderivat das vor allem zur Behandlung therapieresistenter Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Die Substanz enthält 37.7% Jod und unterschiedliche Mengen an freiem Jodid. Es kann vor allem bei funktioneller Autonomie zu schwer beherrschbaren hyperthyreoten Entgleisungen kommen.

Diesbezüglich werden 2 Formen der Hyperthyreose unterschieden:

- a) Hyperthyreose durch Amiodaron bei vorbestehender Schilddrüsenerkrankung (Typ I Hyperthyreose)
Vor allem bei funktioneller Autonomie, seltener bei latenter Hyperthyreose kommt es durch den Jodexzess zu einer Hyperthyreose, die sich durch Therapieresistenz aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von Amiodaron und seiner Metaboliten von etwa 2 Monaten auszeichnet. Die Behandlung besteht (wenn aus kardialen Gründen möglich) im Absetzen der Amiodaronmedikation und in der simultanen Gabe von Thiamazol und Perchlorat.
- b) Schilddrüsentoxizität von Amiodaron (Typ II Hyperthyreose)
Bei langdauernder Einnahme kann Amiodaron eine destruierende Thyreoiditis auslösen. Der klinische Verlauf ist meist stumm.

II. Indikationen

Für eine Radiojodtherapie sprechen:

- ❖ kein Malignomverdacht
- ❖ Voroperationen

- ❖ ein erhöhtes OP-Risiko
- ❖ Ablehnung einer OP

Für eine Operation sprechen:

- ❖ Ablehnung einer Radiojod-Therapie
- ❖ Malignomverdacht
- ❖ Notwendigkeit eines sofortigen Therapieeffektes

III. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikation für Radiojodtherapie:

Schwangere, Stillende

Relative Kontraindikation für Radiojodtherapie:

Jugendliche, Kinder, aktive Endokrine Orbitopathie.

IV. Voruntersuchungen

- ❖ Ärztliche Anamnese
- ❖ Tastbefund (= Abtasten des Halses)
- ❖ Ultraschall (Sonographie) der Schilddrüse
- ❖ Schilddrüsen-Szintigraphie (siehe Anhang)
- ❖ Feinnadelpunktion der Schilddrüse (siehe Anhang)
- ❖ Laboruntersuchung
 - FT3, FT4, TSH basal
 - Autoantikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper = TRAK, Autoantikörper gegen die Schilddrüsenmikrosomen = MAK, Autoantikörper gegen die Thyreo-Peroxidase = TPO)
 - Harnjodid:
 - Bei klinischem Verdacht zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Jodkontamination (z.B. nach Kontrastmittelgabe, nach Einnahme von jodhaltiger Medikamente z.B. Sedacorone, jodreicher Ernährung).

V. Durchführung

Aus Strahlenschutzgründen wird die Radiojod-Therapie nach dem Vorliegen sämtlicher Untersuchungsergebnisse (meist stationär) als Einzeltherapie durchgeführt, in der Regel per os (Kapsel oder flüssig).

Der Patient sollte 4 Stunden vor und 2 Stunden nach Applikation nüchtern sein. Stationär werden täglich zur Erfassung der effektiven Halbwertszeit und der Restkörperdosis Messungen durchgeführt.

Patientenvorbereitung für die Radiojodtherapie:

Bei Vorliegen einer manifesten Hyperthyreose muss zunächst eine medikamentöse Therapie (Thiamazol) durchgeführt werden, bis FT3 und FT4 im Normbereich liegen. Hierfür sind kurzfristige Laborkontrollen, um eventuelle Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie (Leukopenie, Erhöhung der Leberfunktionswerte) rechtzeitig erkennen zu können, notwendig.

Nach Erreichen einer Euthyreose sollte die thyreostatische Therapie ca. 5 Tage vor der Durchführung einer Dosimetrie und anschließenden Radiojodtherapie abgesetzt werden.

Beim Vorliegen einer latenten Hyperthyreose sollte (falls eine kardiale Symptomatik vorliegt) ebenfalls eine Radiojodtherapie in Erwägung gezogen werden.

Meidung eines Jodexzesses (jodhaltige Kontrastmittel, Medikamente, Desinfektionsmittel).

Ausschluss einer Schwangerschaft.

Dosierungskonzept

Notwendige Aktivität (MBq): $\frac{\text{Thyroidgewicht (g)} \times \text{Thyroid-Dosis (Gy)} \times 25}{T_{1/2 \text{ eff.}} \text{ (Tage)} \times \text{Uptake (\%)}}$

- ❖ bei dekompensierten autonomem Adenom: 300 Gy
- ❖ bei kompensierten autonomem Adenom: 150 Gy
- ❖ bei multifokaler Autonomie: 150 Gy
- ❖ bei Morbus Basedow
 - ❖ ablatives Konzept zur Beseitigung der Hyperthyreose (ggf. lebenslange Substitution mit Levothyroxin) 250 Gy.
 - ❖ funktionsoptimiertes Konzept (bevorzugt bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko) ca. 200 Gy

Weiters muss bei Morbus Basedow beachtet werden:

- ❖ Absetzen der thyreostatischen Therapie wenige Tage (10 Tage) vor Radiojodtherapie, falls klinisch möglich, ansonsten überbrückend bis zum Wirkungseintritt der Radiojodtherapie.
- ❖ Glukokortikoidgabe bei Morbus Basedow ohne endokriner Orbitopathie

Am Tag der Aufnahme:

Quilonorm	450 mg	1-0-1	für die Dauer des stationären Aufenthaltes
Aprednisolon	25 mg	1-0-0	für 2 Wochen
Danach		½-0-0	für weitere 2 Wochen
Danach		¼-0-0	für weitere 2 Wochen
Danach		¼-0-0	jeden 2. Tag für 2 Woche, dann ex
Pantoloc	40 mg	1-0-0	für die Dauer der Aprednisolontherapie
Inderal	40 mg	½-½-½	wenn notwendig

- ❖ Glukokortikoidgabe bei Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie

- ❖ vor und während der Glukokortikoidtherapie sind eingehende ggf. internistische Abklärungen durchzuführen. Absolute und relative KI der Glukokortikoidtherapie (DM, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Elektrolytstörungen).

VI. Ergebnisse

Der Wirkungseintritt ist nach 2-3 Monaten zu erwarten. Es kommt in 90% der Fälle nach der Radiojodtherapie zu Beseitigung der Autonomie bzw. zur Beseitigung der Hyperthyreose bei Morbus Basedow.

Eine an unserer Klinik im Jahre 1994 durchgeführte retrospektive Studie über den Erfolg der ¹³¹I-Therapie bei gutartigen Erkrankungen ergab folgende Ergebnisse:

Die Heilungsrate der Hyperthyreose für das gesamte Patientengut (n= 452) betrug nach 6 Wochen 88%, nach 12 Monaten 90% und nach 5 Jahren 98%.

Bei einem Vergleich zwischen Morbus Basedow und Autonomie (multifokale Autonomie sowie toxisches Adenom) zeigt sich bei der Gruppe Morbus Basedow, dass die hyperthyreote Stoffwechsellage nach 6 Wochen mit 75%, nach 1 Jahr mit 82% und nach 5 Jahren zu 100% beseitigt war. Dem gegenüber war bei der Autonomie die Hyperthyreose nach 6 Wochen zu 90%, nach 12 Monaten zu 90-95% und nach 5 Jahren zu 100% beseitigt war.

VII. Nebenwirkungen

- ❖ Hypothyreose = Unterfunktion
 - a.) Hypothyreoserate manifest/latent nach Beseitigung der Autonomie in 10%-20%.
 - b.) Hypothyreoserate in 90% der Fälle nach Beseitigung der Hyperthyreose beim Morbus Basedow durch das ablativ Konzept, beim funktionsoptimierten Konzept Hypothyreose in 80% der Fälle.
- ❖ Strahlenthyreoiditis (sehr selten)

Die Strahlenthyreoiditis äußert sich meist in Form von lokalen Schmerzen und leichter Schwellung, meist reichen nicht-steroidale Entzündungshemmer aus, um die lokalen Schmerzen zu beseitigen. Behandlung: Eiskrawatte, Antiphlogistikum, Glukokortikoide.
- ❖ Erstmanifestation bzw. Progredienz der endokrinen Orbitopathie (10% - 15% der Fälle ohne Kortison).

VIII. Nachsorge

- ❖ Anpassung der medikamentösen Therapie (thyreostatische Therapie, Levothyroxin), nach Kontrolle der Stoffwechsellage (evtl. 3-6 Wochen nach Radiojod-Therapie) bis zur Erfolgskontrolle der Radiojod-Therapie, unter Umständen Fortführung einer thyreostatischen Therapie oder Absetzen

- einer supprimierenden Therapie mit Levothyroxin.
- ❖ Nach 3 Monaten: Schilddrüsen-Laborkontrolle, Sonographie, Szintigraphie.
 - ❖ Die weiteren Kontrollen erfolgen alle 6 Monate.
 - ❖ Eventuell Einleitung einer Substitutionstherapie
 - ❖ Notwendigkeit der Kontrazeption über 4 - 6 Monate

X. Literatur

1. EANM Procedure Guidelines for Therapy with Iodine-131
Eur J Nucl Med (2003);30:BP27-BP31
2. Dietlein M, Dresler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiner Chr, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.
Nuklearmedizin 1999;38:219 f
3. Maier Chr, Dissertation an der Univ.-Klinik für Nuklearmedizin Innsbruck
„Ergebnisse der ¹³¹Jod-Therapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen in Abhängigkeit von der applizierten Strahlendosis“
September 1994