

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Kliniken St. Antonius Wuppertal
Direktor: Prof. Dr. med. J. Köbberling

Routinemäßige Schilddrüsenuntersuchungen und medikamentöse Prophylaxe
vor Gabe jodhaltiger Röntgenkontrastmittel zur Risikominimierung einer
jodinduzierten Hyperthyreose – Beurteilung der Vorgehensweisen unter
Aspekten evidenzbasierter Medizin (EBM)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Xenia Burchardt
2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. J. Köbberling

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H.-H. Abholz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Allgemeine Grundlagen zur jodinduzierten Hyperthyreose	2
2.1	Allgemeine Grundlagen zum Jodhaushalt der Schilddrüse	2
2.1.1	Anatomie der Schilddrüse	2
2.1.2	Physiologischer Jodhaushalt und Hormonsynthese	2
2.1.3	Wolff-Chaikoff-Effekt und Escape-Phänomen	4
2.1.4	Jodmangelstruma und Autonomie	5
2.1.5	Hyperthyreose	7
2.1.6	Hypothyreose	9
2.2	Diagnostik der Schilddrüsenfunktion	10
2.2.1	Laborchemische Untersuchungen	10
2.2.2	Schilddrüsenultraschall	11
2.2.3	Schilddrüsenzellulographie	12
2.3	Therapie der Hyperthyreose	13
2.3.1	Medikamentöse Therapie	13
2.3.2	Radiojodtherapie	16
2.3.3	Operative Therapie	16
2.4	Jodhaltige Röntgenkontrastmittel	17
3	Übliches Vorgehen vor Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln	19
3.1	Datenerhebung zum Schilddrüsen-Screening und zur Prophylaxe vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel	19
3.1.1	Material und Methoden der Datenerhebung	19
3.1.2	Ergebnisse der Datenerhebung	21
3.1.3	Zusammenfassung	23

3.2	Empfehlungen der Kontrastmittelhersteller	24
3.3	Empfehlungen in Zeitschriften, Lehrbüchern, Leitlinien u.a.	28
3.3.1	Zeitschriften	28
3.3.2	Lehrbücher	33
3.3.3	Leitlinien	36
3.3.4	Patienteninformationen im Internet	37
3.3.5	Zusammenfassung	39
4	Analyse von Studien zur jodinduzierten Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmittelgabe	40
4.1	Methoden	40
4.1.1	Grundlagen der Studienanalyse unter Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin	40
4.1.2	Rechercheverfahren zur Erlangung des Studienmaterials	47
4.2	Analytische Darstellung der einzelnen Studien	48
4.2.1	Studien zur Häufigkeit der Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe	48
4.2.2	Studien zur Häufigkeit der Kontrastmittelgabe als Ursache der Hyperthyreose	73
4.2.3	Studien zur Verminderung des Hyperthyreoserisikos durch Medikamente	83
4.2.4	Case-Reports jodinduzierter Hyperthyreosen nach Röntgenkontrastmittelgabe	86
4.3	Übergreifende Analyse der Studien	88
4.3.1	Allgemeine Bewertungskriterien	88
4.3.2	Quantifizierung des Hyperthyreoserisikos nach Kontrastmittelgabe	91
4.3.3	Möglichkeit individueller Risikoabschätzung und –verminderung vor Kontrastmittelgabe durch Voruntersuchungen der Schilddrüse	94
4.3.4	Möglichkeit prophylaktischer Risikoverminderung durch Medikamente	99

5	Diskussion	102
5.1	Häufigkeit der jodinduzierten Hyperthyreose	102
5.1.1	Prospektive Studien	102
5.1.2	Retrospektive Studien	103
5.1.3	Studien mit Verwendung gallengängiger Kontrastmittel	104
5.2	Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe	105
5.2.1	Übliches Vorgehen	105
5.2.2	Beleglage	105
5.2.3	Zeitverzögerungen	107
5.2.4	Falsche Sicherheiten	107
5.2.5	Kosten	108
5.3	Medikamentöse Prophylaxe	109
5.3.1	Übliches Vorgehen	109
5.3.2	Beleglage	109
5.3.3	Medikamentennebenwirkungen	111
5.3.4	Falsche Sicherheiten	112
5.4	Schlußfolgerungen	112
6	Zusammenfassung	114
7	Literaturverzeichnis	116

1 Einleitung

Bei einigen Personen liegt - trotz euthyreoter Schilddrüsenfunktion und ohne sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse - autonomes Schilddrüsengewebe vor. Es produziert Hormone, ohne von der Hypophyse kontrolliert zu werden. Durch ein Überangebot an Jod kann es durch einen pathophysiologisch nicht restlos geklärten Mechanismus in diesen autonomen Arealen zu einer übermäßigen Bildung von Schilddrüsenhormon kommen, so daß eine Hyperthyreose entsteht.

Quelle einer überhöhten exogenen Jodzufuhr ist neben Medikamenten die Gabe jodhaltiger Röntgenkontrastmittel, die vor Computertomographien, Angiographien, Ausscheidungsurogrammen und endoskopischen Untersuchungen enteral oder parenteral verabreicht werden.

Diesem Problem versucht man häufig in der Praxis dadurch Rechnung zu tragen, daß man vor der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel einige Schilddrüsenparameter bestimmt. Bei gefährdeten Patienten wird oft zur Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose Perchlorat und bzw. oder Thiamazol verabreicht.

Durch eine telefonische Befragung soll untersucht werden, inwieweit diese Diagnostik und Vorbeugung in Deutschland zum Standard geworden sind. Die Ergebnisse der Datenerhebung werden durch Empfehlungen zur Prophylaxe von jodinduzierten Hyperthyreosen aus anderen Quellen ergänzt.

Im weiteren wird in dieser Arbeit eine ausführliche Analyse von Studien unter Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin (EBM) durchgeführt, in denen der Zusammenhang von Röntgenkontrastmittelgabe und jodinduzierter Hyperthyreose untersucht wird.

Schließlich wird diskutiert, inwieweit die wissenschaftliche Beleglage generelle Untersuchungen der Schilddrüse und eine medikamentöse Prophylaxe vor Röntgenkontrastmittelgabe rechtfertigt.

2 Allgemeine Grundlagen zur jodinduzierten Hyperthyreose

2.1 Allgemeine Grundlagen zum Jodhaushalt der Schilddrüse

2.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist die größte endokrine Drüse des menschlichen Körpers. Sie wiegt beim erwachsenen Mann 15 bis 25 Gramm, bei der Frau zwölf bis 18 Gramm. Das Gewebe besteht aus zwei Zelltypen, den schilddrüsenhormonbildenden Follikelzellen und den calcitoninbildenden C-Zellen. Schon etwa fünf Gramm gesundes Schilddrüsen Gewebe sind in der Lage, den Schilddrüsenhormonbedarf des Körpers zu decken (Meng, Ziegler, 1997, S. 133).

Die Schilddrüse besteht aus zwei Seitenlappen, Lobus dexter und Lobus sinister, die durch den Isthmus verbunden sind. Der Isthmus liegt in Höhe des zweiten bis vierten Trachealknorpels, die Schilddrüse liegt der Trachea ventral an.

Die Drüse gehört zu den am besten durchbluteten Organen. Die Schilddrüsenläppchen setzen sich aus Follikeln zusammen. Sie sind von einem dichten Kapillarnetz umgeben. Abhängig von der Funktionsphase ändern sich die Gestalt des Follikel epithels sowie Form und Größe der Follikel. Die Follikel sind je nach Funktionszustand unterschiedlich stark mit Kolloid gefüllt. Das Kolloid besteht hauptsächlich aus Thyreoglobulin (TGB) und ist die Trägersubstanz des Schilddrüsenhormons Thyroxin. (Horn et al., 1999, S. 1ff.; Meng, Ziegler, 1997, S. 132f.; Meng, 2002, S. 3f.)

2.1.2 Physiologischer Jodhaushalt und Hormonsynthese

Jodbedarf und Jodination

Der tägliche Jodbedarf liegt bei mindestens 70 Mikrogramm. Als optimale Zufuhr werden von der WHO 150 bis 200 Mikrogramm empfohlen. Bei optimaler Jodversorgung liegt der Jodgehalt der Schilddrüse bei fünf bis 15 Milligramm (Meng, 2002, S. 4; Pfannenstiel, 1980). Das mit Nahrung und Trinkwasser aufgenommene Jod wird als Jodid im Dünndarm resorbiert und in den Blutkreislauf aufgenommen. An Plasmaproteine gebunden gelangt es zur Schilddrüse. Die Jodidaufnahme in die Schilddrüse erfolgt gegen ein Konzentrationsgefälle mit Hilfe eines Jodidsymporters. Dieser Vorgang wird als Jodination bezeichnet. Er wird durch das thyreoideastimulierende Hormon (TSH) und das Jodidangebot reguliert. Auch andere

Anionen mit ähnlicher Teilchengröße werden vom Jodidsymporter transportiert und konkurrieren mit dem Jodid um die Aufnahme (z. B. Perotechnat, Perchlorat). Die thyreoidale Jodidclearance kann bei Jodmangel im Rahmen eines Autoregulationsmechanismus gesteigert werden (Ingbar, 1977). Die Jodkonzentration in der Schilddrüse ist etwa zehn bis 100mal höher als die im Blutplasma. (Faber v., Haid, 1995, S. 33-38; Greenstein, Raue, 1996, S. 25; Spelsberg et al., 2000, S. 25f.)

Hormonsynthese (Jodisation und Konjugation)

Nach der Aufnahme wird Jodid durch die Schilddrüsenperoxidase (TPO) zu elementarem, reagiblen Jod oxidiert. Das in den Thyreozyten enthaltene hochmolekulare Thyreoglobulin enthält zahlreiche Thyrosinmoleküle. Dort lagert sich das elementare Jod mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase an (Jodisation). Die jodierten Thyrosylradikale kondensieren zu Tetrajodthyronin (T4) und Trijodthyronin (T3) (Konjugation). Das Thyreoglobulin wird mit dem eingelagerten T3 und T4 per Exozytose in das Follikellumen abgegeben und im Kolloid gespeichert.

Je nach Bedarf werden Kolloidtröpfchen in die Thyreozyten aufgenommen (Pinozytose), dort werden T4 und T3 abgespalten und in die Blutbahn abgegeben (Inkretion). Das reverse T3 (rT3) entsteht ebenfalls durch Monodejodierung aus T4, allerdings in anderer Position als bei der Bildung von T3 und ist biologisch inaktiv. Täglich werden etwa 80 bis 100 Mikrogramm T4, drei bis zehn Mikrogramm T3 sowie ein Mikrogramm rT3 abgegeben. Das Verhältnis T3 zu T4 wird hauptsächlich vom Jodangebot bestimmt. (Faber v., Haid, 1995, S. 33-38; Hehrmann, 1998, S. 20ff.; Horn et al, 1999, S. 3-6; Spelsberg et al., 2000, S. 27ff.; Spinas, Fischli, 2001, S.40)

Transport und Konversion

Im Blut sind die Schilddrüsenhormone fast vollständig an Trägerproteine gebunden. In dieser Form sind die Hormone inaktiv. Die Affinität des T4 zu den Vehikelproteinen ist etwa zehnmal höher als die des T3, so daß T3 rascher verfügbar ist. T3 ist das biologisch wirksame Schilddrüsenhormon. T4 hingegen ist biologisch fast unwirksam. Nur freie, nicht an Eiweiße gebundene Hormone sind stoffwechselwirksam. In peripheren Geweben (Leber, Gehirn, Nieren, Muskulatur) wird T4 unter Abspaltung eines Jodatoms in T3 umgewandelt (Konversion). Dadurch entstehen etwa 80 bis 90 Prozent des zirkulierenden T3. T4 kann als Prohormon des T3 angesehen werden. (Hehrmann, 1998, S. 21ff.; Spinas, Fischli, 2001, S. 42)

Hormonwirkung

Die Schilddrüsenhormone stimulieren durch Bindung an spezifische Rezeptoren den gesamten Metabolismus des Körpers. T₃ wird an ein Rezeptormolekül im Zellkern gebunden und greift in fundamentale Stoffwechselprozesse ein. Dadurch wird die Proteinsynthese in allen Körperzellen stimuliert. Außerdem werden Thermogenese und andere oxidative Prozesse gefördert, die Glukoneogenese gesteigert und Wachstums- und Reifungsprozesse unterstützt. (Hehrmann, 1998, S. 27; Meng, Ziegler, 1997, S. 136; Spinass, Fischli, 2001, S. 44f.)

Steuerung der Hormonsynthese

Die Regulation des Schilddrüsenhormonhaushalts findet über einen komplexen Regelmechanismus statt. Die periphere Hormonkonzentration wird vom Hypophysenvorderlappen registriert. Bei erniedrigtem FT₃ (freies Trijodthyronin) und FT₄ (freies Tetrajodthyronin) erfolgt die Ausschüttung von TSH und damit die Stimulation der Schilddrüse. Bei erhöhtem FT₃ und FT₄ wird die TSH-Freisetzung gehemmt. Über das vom Hypothalamus freigesetzte TRH (thyreotropin releasing hormone) kann der Hypophysenvorderlappen zur TSH-Sekretion stimuliert werden. TSH unterliegt einem zirkadianen Inkretionsrhythmus. Der höchste Spiegel wird um Mitternacht erreicht. Die Schilddrüse besitzt eine Basisfunktion von etwa zehn Prozent, die von der Steuerung durch TSH unabhängig ist. In gewissen Mengen kann sie direkt auf das Jodangebot reagieren. Bei Jodmangel wird vorwiegend T₃ gebildet. Kleine Jodmengen regen die Funktion an, während unphysiologisch große Mengen die Hormonsynthese hemmen. (Hehrmann, 1998, S. 24ff.; Horn et al., 1999, S. 6ff.; Spelsberg et al., 2000, S. 31f.)

Hormonabbau und Jodausscheidung

Das beim Hormonabbau durch Dejodierung freiwerdende Jod wird in den Blutkreislauf eingeschleust und über Stuhl (etwa 20 bis 30 Prozent) oder Urin (etwa 70 bis 80 Prozent) ausgeschieden. Ein Teil steht erneut für die Hormonsynthese zur Verfügung. (Meng, 2002, S. 4, 7)

2.1.3 Wolff-Chaikoff-Effekt und Escape-Phänomen

Oberhalb eines Blutspiegels von ca. 30 Mikrogramm Jodid pro 100 Milliliter werden so hohe intrathyreoidale Jodkonzentrationen erreicht, daß diese zu einer Blockade der Jodisation führen (Wolff-Chaikoff-Effekt). Das Jodid gelangt zwar in die Schilddrüsenzellen, wird

jedoch nicht in das Schilddrüsenhormon eingebaut. Zum größten Teil diffundiert es in die Zirkulation zurück und wird renal ausgeschieden (Schumm-Draeger, 1994). Gleichzeitig werden die Jodination und besonders bei hyperthyreoter Schilddrüse die Proteolyse (Hormonabgabe) gehemmt. Der Wolff-Chaikoff-Effekt ist bis heute nicht eindeutig geklärt.

Erst einige Tage nach der Zufuhr hoher Joddosen kommt es auch zur Hemmung des schilddrüsenmembranständigen Jodtransportsystems und somit zur Abnahme der intrathyreoidalen Jodkonzentration und zur Aufhebung des Wolff-Chaikoff-Effektes (Braverman, 1985). Dieser als Escape-Phänomen bezeichnete Mechanismus verhindert eine übermäßig lange Blockade der Hormonsynthese und damit die Entwicklung einer Hypothyreose (Ingbar, Wöber, 1974; Schumm-Draeger, 1994). Bei pathologischer Reaktion der Schilddrüse können diese Regelmechanismen ausfallen.

Bei Störung des Wolff-Chaikoff-Effektes oder zu frühem Eintreten des Escape-Phänomens kann sich eine jodinduzierte Hyperthyreose bilden. Daher treten jodinduzierte Hyperthyreosen oft erst mit einem Intervall von vier bis sechs Wochen nach Jodgabe auf. Tritt das Escape-Phänomen nicht ein, kann sich eine Hypothyreose entwickeln. Die gesunde Schilddrüse ist in der Lage, durch die beschriebenen Mechanismen ein Überangebot von Jod zu verarbeiten, ohne daß es zu vermehrter Bildung von Schilddrüsenhormonen kommt oder durch zentrale Regelvorgänge über die Hypophyse die Freisetzung von TSH supprimiert wird (Fassbender et al., 2001; Trost et al., 1980).

2.1.4 Jodmangelstruma und Autonomie

Struma

Als Struma bezeichnet man die Vergrößerung der Schilddrüse unabhängig von Funktion, Beschaffenheit und Ursache. Die ursprünglich von der WHO geprägte Definition, jede tastbare oder sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse sei als Struma zu bezeichnen, wurde zugunsten der Diagnosesicherung über eine sonographische Volumenbestimmung verlassen. (Hörmann, 1997)

Bei der Frau wird eine Schilddrüse mit einem Volumen über 18 Milliliter, beim Mann über 25 Milliliter als Struma bezeichnet. Je nach Homogenität des Gewebes wird die diffuse Struma von der knotigen Struma unterschieden. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Wenn mehr als zehn Prozent einer Bevölkerungsgruppe eine Vergrößerung der Schilddrüse aufweisen, spricht man von einer endemischen Struma.

Eine beginnende Struma geht meist ohne Beschwerden einher. Erst bei Wachstumstendenz kommt es durch mechanische Beeinträchtigung der Nachbarorgane zu zunehmender Symptomatik. Es können ein Engegefühl im Halsbereich oder Schluckbeschwerden auftreten. Erst bei fortgeschrittener Struma kommt es zu Heiserkeit, Stridor, Luftnot und oberer Einflusstauung. (Hehrmann, 1998, S. 84-108; Spinass, Fischli, 2001, S. 46f.)

Strumagenese

Wichtigste Faktoren für die Entwicklung einer Struma sind die Hyperplasie und die Hypertrophie der Thyreozyten. Es kommt zur vermehrten Bildung von Kolloid, zur Zunahme des Bindegewebes und zur vermehrten Durchblutung des Organs. Der Jodmangel führt zu einer Minderproduktion von Schilddrüsenhormonen. Daher erfolgt eine verstärkte Stimulation der Schilddrüse durch Ausschüttung von TRH und TSH über die Hypophyse, um die euthyreote Stoffwechselsituation zu sichern. Ein direkter Einfluß von TSH auf das Wachstum der Schilddrüsenzellen konnte nicht nachgewiesen werden (Gärtner, 1987; Hintze, Köbberling, 1987). Hierfür werden lokale Wachstumsfaktoren verantwortlich gemacht, die bei Absinken des intrathyreoidalen Jodgehalts durch verminderte Bildung von Jodlipiden gebildet werden. Steigt der Jodgehalt in den Thyreozyten an, wird das Wachstum durch Jodlaktone vermittelt gehemmt. TSH bewirkt über die Stimulation der Hormonsynthese eine weitere Jodverarmung der Schilddrüse und bewirkt somit indirekt eine Wachstumsförderung.

Meßbare TSH-Erhöhungen sind nur bei schwerem Jodmangel nachweisbar. (Hehrmann, 1998, S. 84-108)

Jodmangel

Die häufigste Ursache für eine Struma ist der Jodmangel, der durch jodarme Böden, jodarmes Trinkwasser und somit jodarme Nahrungsmittel entsteht. Die Jodmangelstruma stellt die in Deutschland häufigste endokrinologische Erkrankung dar.

In Deutschland ist der Jodmangel eine wesentliche Ursache der jodinduzierten Hyperthyreose auf der Grundlage einer funktionellen Autonomie. Weltweit leidet eine Milliarde Menschen an einem Jodmangel. Etwa 200 Millionen Menschen haben klinisch bedeutsame Symptome und 20 Millionen Menschen leiden an jodmangelbedingten Hirnschäden (Meng, Ziegler, 1997, S. 148). Eine tägliche Jodzufuhr von 150 bis 300 Mikrogramm pro Tag ist erforderlich, um Jodmangelerscheinungen zu vermeiden (Pfannenstiel, 1980; Scriba, 1977).

Autonomie

Chronischer Jodmangel begünstigt die Entstehung funktionell autonomer Schilddrüsenzellen, die nicht mehr der Regulation über die Hypophyse unterliegen. Diese Zellen produzieren unabhängig von der TSH-Stimulation Schilddrüsenhormone. Gewinnt die Anzahl der autonomen Zellen überhand, wird die Funktion der gesunden Schilddrüsenzellen, die dem hypophysären Regelkreis unterliegen, unterdrückt. Übersteigt die Hormonproduktion der autonomen Zellen den täglichen Bedarf an Schilddrüsenhormonen, so resultiert eine hyperthyreote Stoffwechsellage auf dem Boden einer funktionellen Autonomie. Da für die Schilddrüsenhormonproduktion ausreichend Jod vorhanden sein muß, dekompenziert eine funktionelle Autonomie häufig bei plötzlicher Erhöhung des Jodangebotes als jodinduzierte Hyperthyreose. Ab einem Volumen der autonomen Bezirke von zehn bis 15 Milliliter erhöht sich das Hyperthyreoserisiko deutlich. Eine funktionelle Autonomie kann unifokal (in etwa 30 Prozent der Fälle) als autonomes Adenom, multifokal (in etwa 50 Prozent der Fälle) oder disseminiert (in etwa 20 Prozent der Fälle) auftreten. (Hüfner, Emrich, 1996, S. 161ff.; Meng, Ziegler, 1997, S. 161ff.)

Die Jodmangelstruma ist eine Ausschlußdiagnose. Bei jeder Schilddrüsenvergrößerung müssen Funktionsstörungen, funktionell autonome Bezirke, Schilddrüsenentzündungen und Malignome ausgeschlossen werden. Eine Basisdiagnostik mit laborchemischer Bestimmung zumindest des TSH-Wertes und gegebenenfalls auch der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen ist unabdingbar. Ebenso sollte eine Schilddrüsensonographie zum Ausschluß von Rundherden erfolgen. Letztendlich können autonome Bezirke nur mittels einer Schilddrüsen-szintigraphie ausgeschlossen werden. (Meng, Ziegler, 1997, S. 147-152)

2.1.5 Hyperthyreose

Ursachen der Hyperthyreose

Bei der Hyperthyreose liegt ein Überangebot von Schilddrüsenhormonen in der Peripherie und somit ein erhöhter Serumspiegel der Schilddrüsenhormone vor.

Die häufigsten Formen der Hyperthyreose sind die Immunhyperthyreopathie (meist vom Typ Basedow) und die Hyperthyreose auf dem Boden einer funktionellen Autonomie. Diese machen zusammen etwa 99 Prozent aller Ursachen aus. Außerdem treten Überfunktionen der Schilddrüse im Rahmen von Thyreoiditiden, Neoplasien oder bei Überdosierung von Schild-

drüsenhormonpräparaten als Hyperthyreosis factitia auf. (Grußendorf, 1996, S. 168; Hehrmann, 1998, S. 30f.; Meng, Ziegler, 1997, S. 168ff.)

Symptome

Aufgrund der komplexen Wirkung können unterschiedlichste Symptome auftreten. Als Leitsymptome werden Tachykardien, Gewichtsverlust, Erregheitszustände, Schwitzen und beim M. Basedow der Exophthalmus genannt. Von V. BASEDOW selbst wurde die Merseburger Trias mit Struma, Tachykardie und Exophthalmus beschrieben (Basedow v., 1840).

Weiterhin kann es zu gastrointestinalen, kardialen, neurologischen und dermatologischen Symptomen kommen: Es treten Ruhetachykardien, tachykarde Rhythmusstörungen, arterielle Hypertonien, Diarrhöen, Leberwerterhöhungen, Muskelschwäche und –atrophie, Gelenksbeschwerden, Lymphozytose, Milzvergrößerung, Tremor, psychische Erregung sowie Haarausfall auf. Häufig fallen nur wenige oder nur ein Organsystem betreffende Symptome auf. Man spricht dann von einer oligo- oder monosymptomatischen Hyperthyreose (Grußendorf, 1996, S. 168f.; Hintze, 1990).

Thyreotoxische Krise

Die Thyreotoxische Krise ist die schwerste Verlaufsform der Hyperthyreose. Neben den oben genannten Symptomen treten maligne Herzrhythmusstörungen, Hyperthermie, Koma und Schock auf. Es besteht eine akut lebensbedrohliche Situation, die in 20 bis 30 Prozent der Fälle zum Tode führt (Pfannenstiel, 1991). Häufig kommt es zum Versagen auch einer intravenösen thyreostatischen Therapie, so daß als Therapieoption nur noch eine Notfallthyreoid-ektomie bleibt (Hintze et al., 1985; Horn et al., 1999, S. 62f.).

Jodexzeß und jodinduzierte Hyperthyreose

Eine gesunde Schilddrüse ist in der Lage, auch eine exzessive Jodzufuhr ohne zentrale Rückkopplung zu bewältigen (Troost et al., 1980). Bei einer bereits bestehenden Neigung zur Hyperthyreose durch Schilddrüsenautonomie, M. Basedow oder Thyreoiditis kann eine latente oder manifeste Hyperthyreose entstehen. Eine Jodexposition kann beispielsweise durch jodhaltige Kontrastmittel, Desinfizienten und Medikamente (Expektorantien, Amiodaron) erfolgen.

Die jodinduzierte Hyperthyreose tritt häufiger in Jodmangelgebieten auf. Eine Jodmangelstruma mit Knoten und autonomen Bezirken prädisponiert zu einer jodinduzierten Hyperthyreose. Das Vorhandensein autonomer Bezirke ist Grundvoraussetzung für die Entstehung. In

Deutschland entstehen 50 Prozent der Schilddrüsenüberfunktionen auf dem Boden einer Autonomie (Pickardt, 1994). Ältere Patienten und Frauen sind häufiger davon betroffen. Zur Abschätzung, inwieweit eine klinisch relevante Autonomie mit dem Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose besteht, ist die Technetiumaufnahme unter Suppressionsbedingungen sinnvoll, da das Technetium-Uptake (TcTU) linear mit der Menge des autonomen Schilddrüsengewebes korreliert (Hintze, 1997). Für den einzelnen Patienten gibt es aber bis heute keine prädiktiven Parameter zur Abschätzung der individuellen Gefährdung (Pickardt, 1994).

Schumm-Draeger bewies, daß durch Jodexposition der Jodumsatz humaner Schilddrüsen-
transplantate, autonomer Adenome sowie stimulierter Basedowgewebe signifikant weiter
gesteigert wird (Schumm-Draeger, 1994).

Jodinduzierte Hyperthyreosen zeigen aufgrund der hohen intrathyreoidalen Jodkonzentration eine schlechte therapeutische Beeinflußbarkeit und häufig einen protrahierten, unberechenbaren Verlauf (Herrmann et al., 1984; Herrmann and Krüskemper, 1978). Deshalb sind engmaschige Kontrollen der Schilddrüsenfunktionsparameter wichtig. Bei schweren jodinduzierten Hyperthyreosen kann eine frühzeitige operative Therapie sinnvoll sein (Hintze et al., 1985; Herrmann, 1993; Frilling et al., 1990).

2.1.6 Hypothyreose

Die Hypothyreose ist mit einer Prävalenz von ein bis drei Prozent eine häufige endokrinologische Erkrankung. Besonders ältere Frauen sind hiervon betroffen.

Als Hypothyreose wird die Folge einer unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen bezeichnet. Sie geht mit den Leitsymptomen wie Myxödem, körperlicher Leistungsminderung, Adynamie, Gewichtszunahme, Hypotonie, Bradykardie, Ergußbildung, Dyspnoe und neurologischen Symptomen einher. Ursachen der Hypothyreose sind neben angeborenen Defekten Thyreoiditiden, extremer Jodmangel, Schilddrüsenresektion und Überdosierung von Thyreostatika (primäre Hypothyreosen) oder Erkrankungen der Hypophyse oder des Hypothalamus (sekundäre, tertiäre Hypothyreose). Die Therapie der Hypothyreose ist die Substitution des stoffwechselwirksamen Schilddrüsenhormons Levothyroxin.

Jodinduzierte Hypothyreosen entstehen in der Regel im Rahmen eines überschießenden Wolff-Chaikoff-Effektes. Durch einen Überschuß an Jod in der Schilddrüse wird die weitere

Jodidaufnahme in die Schilddrüse blockiert. Jodinduzierte Hypothyreosen nach Jodexzeß entstehen meist bei Kindern, jodinduzierte Hyperthyreosen entstehen eher bei Erwachsenen. (Hehrmann, 1998, S. 39-47, 128-140; Schumm-Draeger, 1996, S. 181ff.)

2.2 Diagnostik der Schilddrüsenfunktion

2.2.1 Laborchemische Untersuchungen

Schilddrüsenhormone (Thyroxin, Trijodthyronin)

Die Schilddrüsenhormone werden insbesondere bei von der Norm abweichendem TSH-Wert bestimmt. Die Bestimmung der Gesamthormone erfolgt über immunologische Tests. Für die Bestimmung der freien Hormone stehen Einschnitt- und Zweischnittverfahren zur Verfügung. Die Gesamthormonbestimmungen werden durch die Bindung an Transportproteine gestört. Deshalb geben die freien, nicht an Proteine gebundenen Hormone (FT3 und FT4) bessere Auskunft über die hormonelle Aktivität.

Beim Fasten oder bei Schwerkranken kann es zu einem Low-T3-Syndrom kommen, bei dem die Konversion zu T4 gehemmt ist oder vermehrt rT3 gebildet wird. (Benker, 1996, S. 143; Hehrmann, 1998, S. 48-52; Meng, Ziegler, 1997, S. 137ff.)

Thyreostimulierendes Hormon (TSH)

Die Bestimmung des basalen TSH-Wertes ist ein guter Screeningparameter für Schilddrüsenfunktionsstörungen. Meist wird eine Methode der zweiten oder dritten Generation mit einer unteren Nachweisgrenze von kleiner 0,1 Milliunit pro Liter verwendet werden. Der Referenzbereich liegt bei 0,3 bis vier Milliunit pro Liter. Normale basale TSH-Werte schließen eine Funktionsstörung der Schilddrüse aus. Bei supprimierten Werten liegt eine subklinische oder manifeste Hyperthyreose vor. Erhöhte TSH-Werte sprechen für eine Hypothyreose. (Benker, 1996, S. 142; Meng, Ziegler, 1997, S. 139f.)

TRH (thyreotropin releasing hormone)-Test

Beim TRH-Test wird TSH vor und 30 Minuten nach einer intravenösen Gabe von 200 Mikrogramm TRH gemessen. Bei intaktem Regelkreislauf steigt der TSH-Wert nach der TRH-Gabe um mindestens das Doppelte des Ausgangswertes. Der Test zeigt bei Hyperthyreosen keinen Anstieg des TSH-Wertes (negativer Test); bei primären Hypothyreosen steigt

der TSH-Wert überschießend an (über 20 Mikroeinheiten pro Milliliter). Sensitive TSH-Bestimmungen machen den TRH-Test heute weitgehend überflüssig. (Benker, 1996, S. 142; Fröhlich et al., 1999, S. 27f.)

Jodausscheidung im Urin

Die Jodausscheidung im Urin dient als Maß der alimentären Jodversorgung. Von einem Jodmangel wird ab einem Wert unter 50 Mikrogramm pro Gramm Kreatinin gesprochen. Bei ausreichender Jodversorgung wurde in epidemiologischen Untersuchungen ein Wert von 150 bis 200 Mikrogramm pro Gramm Kreatinin beschrieben. (Benker, 1996, S. 145)

2.2.2 Schilddrüsen Sonographie

Nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie steht die Sonographie heute an erster Stelle der morphologischen Schilddrüsendiagnostik. Die Ultraschalluntersuchung ist der Computertomographie und der Kernspintomographie vorzuziehen, da geringere Kosten anfallen und keine Strahlenbelastung für den Patienten entsteht. Die Beurteilbarkeit des Organs wird durch die oberflächennahe Lage des Organs begünstigt.

In der Regel wird ein Linearschallkopf mit fünf oder sieben Megahertz verwendet. Bei der Untersuchung wird der Patient in Rückenlage mit leicht überstreckter Halswirbelsäule gelagert. Die Untersuchung erfolgt in zwei Ebenen.

Mit der Sonographie kann eine Volumenbestimmung der beiden Schilddrüsenlappen erfolgen und die Echogenität des Schilddrüsenorgans beschrieben werden. Es können homogene gegen inhomogene Areale abgegrenzt werden, echoarme und echoreiche fokale Läsionen unterschieden werden und Beziehungen zu Nachbarstrukturen dargestellt werden. Kleinere, nicht tastbare fokale Läsionen können ultraschallgesteuert punktiert werden.

Durch die Schilddrüsen Sonographie kann keine endgültige Diagnose gestellt werden, es können jedoch richtungweisende Befunde erhoben werden, die die Differentialdiagnose eingengen. (Fröhlich et al., 1999, S. 53f.; Hehrmann, 1998, S. 57-60; Meng, Ziegler, 1997, S. 142f.; Olbricht, 1996, S. 133ff.)

2.2.3 Schilddrüsenszintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie ist eine funktionsorientierte, morphologische Untersuchung. In der Regel wird ^{99m}Tc -Pertechnetat mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden intravenös appliziert. Es kann auch ^{123}J oder ^{131}J verwendet werden. ^{99m}Tc -Pertechnetat wird ähnlich wie Jod aktiv in die Schilddrüsenzellen aufgenommen. Da kein Einbau in Schilddrüsenhormone erfolgt, wird das Radionuklid nach der Untersuchung rasch wieder aus den Zellen ausgeschleust und ausgeschieden.

Die Aktivität des Nuklids in den Thyreozyten wird mit Hilfe einer Gammakamera gemessen und in ein farbkodiertes Bild umgewandelt. So gibt sie Auskunft über die Nuklidanreicherung in der Schilddrüse. Die quantitative Uptake-Messung (Technetiumaufnahme, TcTU) wird in Prozent der insgesamt verabreichten Aktivität beschrieben.

Bei gesunder Schilddrüse beträgt der TcTU-Wert 0,5 bis zwei Prozent. Erhöhte Werte treten bei Hyperthyreose, Jodmangel und Thyreostatikaeinnahme auf. Bei funktioneller Autonomie können Werte bis 15 Prozent, bei Morbus Basedow bis 40 Prozent auftreten. Erniedrigte Werte zeigen sich bei Hypothyreose, Jodüberladung, Schilddrüsenhormoneinnahme oder Thyreoiditis.

Zur weiteren Differenzierung kann ein Suppressionsszintigramm durchgeführt werden. Vor dieser Untersuchung muß ein dokumentierter, supprimierter TSH-Wert vorliegen. Die TSH-Produktion kann entweder endogen im Rahmen einer latenten oder manifesten Hyperthyreose supprimiert sein oder durch exogene Schilddrüsenhormongabe unterdrückt werden. Bei einer bereits bestehenden latenten oder manifesten Hyperthyreose mit vollständig supprimiertem TSH-Wert ist also jedes Szintigramm ein Suppressionsszintigramm. Bei intaktem Regelkreis wird im Suppressionsszintigramm ein im Vergleich zum Ausgangswert deutlich erniedrigter TcTU gemessen. Man spricht dann von einem positiven Suppressionstest. Bei funktioneller Schilddrüsenautonomie ist der TcTU im Vergleich zum Ausgangswert ohne Suppression unzureichend erniedrigt.

Die Szintigraphie erlaubt Aussagen über Form, Größe, Lage und regionale Aktivität des Schilddrüsenparenchyms. Sie dient zur weiteren Differentialdiagnose erhobener palpatorischer oder sonographischer Befunde. Herdförmige Befunde können temperaturabhängig als heiß, kalt oder warm klassifiziert werden.

Nur durch eine Szintigraphie kann autonomes Schilddrüsengewebe gesichert werden. Im Suppressionsszintigramm kann die funktionelle Aktivität der Autonomie beurteilt werden.

Außerdem dient das Szintigramm zur Nachkontrolle von Schilddrüsenkarzinomen und benignen Schilddrüsenerkrankungen nach Radiojodtherapie. (Fröhlich et al., 1999, S. 55f.; Hehrmann, 1998, S. 60ff.; Meng, Ziegler, 1997, 143-146; Rendl, 1996, S. 130ff.)

2.3 Therapie der Hyperthyreose

2.3.1 Medikamentöse Therapie

Jod

Der tägliche Jodbedarf eines erwachsenen Menschen wird nach Untersuchungen der WHO mit 0,15 bis 0,3 Milligramm angegeben. Jod wird in verschiedenen Staaten, die keine ausreichende Jodversorgung haben, Nahrungsmitteln zugesetzt. In Deutschland wird der Gebrauch von jodiertem Speisesalz empfohlen; eine generelle, zwingende Jodprophylaxe gibt es nicht. In anderen Ländern wie z. B. Tasmanien und den Niederlanden wird eine generelle Jodierung von Brot eingesetzt.

Durch Jodgaben kann eine Jodmangelstruma verhindert werden. Außerdem kann Jod eine bestehende Struma verkleinern. Insbesondere bei jüngeren Patienten wird zur Behandlung einer unkomplizierten Struma Jod eingesetzt (300 bis 500 Mikrogramm täglich). Bei älteren Patienten steigt unter Jodsubstitution die Gefahr der jodinduzierten Hyperthyreose. Trotzdem wird die Jodidgabe der Schilddrüsenhormontherapie vorgezogen, da eine länger andauernde Verkleinerung der Schilddrüse durch die Jodidtherapie vermutet wird. Die Kombinationsbehandlung mit Thyreostatika und Jodid bietet keine Vorteile. Zur Behandlung einer Thyreotoxikose durch Nutzung des Wolff-Chaikoff-Effektes wird Jod heute kaum noch verwendet. (Hehrmann, 1991, S. 69ff.; Hintze et al., 1985; Hintze, Köbberling, 1989; Ridder-Dirks, 1979; Schumm-Draeger, Usadel, Althoff, 1983)

Schilddrüsenhormone

Die Gabe von Schilddrüsenhormonen ist als Substitutionstherapie bei allen Formen verminderter Schilddrüsenfunktion indiziert. Bei völligem Ausfall sind tägliche L-Thyroxin-Dosen von 0,05 bis 0,15 Milligramm notwendig.

Außerdem wurden Schilddrüsenhormone lange Zeit zur Therapie der unkomplizierten Struma eingesetzt. Diese Therapie hat heute zugunsten einer Jodmedikation allein oder in Kombina-

tion mit Jod an Bedeutung verloren (Hintze, Köbberling, 1987). Es kann zu einer Verkleinerung der Schilddrüse um 30 bis 40 Prozent kommen.

Trijodthyronin zeigt einen schnelleren Wirkungseintritt, kann aber zu schwerwiegenden, insbesondere kardialen Nebenwirkungen führen. Deshalb sollte es nur im Notfall oder bei Konversionsstörungen eingesetzt werden. Für die Langzeittherapie ist Tetrajodthyronin (Levothyroxin) das geeignetste Mittel, das in vivo in Trijodthyronin umgewandelt wird. (Hehrmann, 1998, S. 73-76; Hintze, 1996, S. 151f.)

Thiamide (schwefelhaltige Thyreostatika)

Die Thiamide (Thiamazol, Methimazol, Carbimazol, Propylthiouracil) verhindern den Einbau von Jod in die Aminosäuren bzw. das Thyronin und vermindern die Bildung von freiem Jod durch Hemmung jodioxidierender Enzyme der Schilddrüse. Die Wirkung der Thyreostatika tritt mit einer Latenz von sechs bis acht Tagen ein, da die im Gewebe gespeicherten Schilddrüsenhormone zunächst aufgebraucht werden müssen.

Indikation für die Therapie mit Thyreostatika sind nur manifeste Hyperthyreosen.

Bei der Therapie mit Thyreostatika ist in etwa 14 Prozent der Fälle (Meyer-Gessner, 1988; Raue, Kohlwagen, Ziegler, 1989) mit Nebenwirkungen zu rechnen, wobei die Nebenwirkungsrate von der Dosis des Thyreostatikums abhängt (Meyer-Gessner et al., 1989). Es konnte gezeigt werden, daß eine niedrigdosierte Therapie bei gleicher thyreostatischer Wirkung nur halb so oft mit Komplikationen verbunden ist (Reinwein et al., 1989). In etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle treten allergische Reaktionen auf, im wesentlichen in Form von Arzneimittellexanthenen. Patienten, die bereits früher an Arzneinebenwirkungen litten, sind häufiger betroffen. Seltener ist das Risiko einer Agranulozytose. Die Häufigkeitsangaben schwanken stark. KUSCHINSKY und LÜLLMANN geben das Agranulozytoserisiko mit 0,1 bis 0,5 Prozent an. MEYER-GESSNER und Mitarbeiter berichten in einer Studie an 1256 Patienten von 0,14 Prozent, SHENG und Mitarbeiter in einer Studie an 5653 Patienten von 0,23 Prozent. TROTTER benennt das Agranulozytoserisiko mit etwa einem Prozent (Kuschinsky, Lüllmann, 1989; Meyer-Gessner, 1988; Sheng et al., 1999; Trotter, 1962). Der Patient sollte in jedem Fall darüber aufgeklärt werden, bei Fieber oder Halsschmerzen einen Arzt aufzusuchen.

Methimazol wird mit fünf bis zehn Milligramm täglich dosiert, Carbimazol bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage mit zehn bis 40 Milligramm, danach mit einer Erhaltungsdosis von fünf bis zehn Milligramm täglich.

Berücksichtigt werden muß, daß bei einer Therapie in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für eine Fruchtschädigung besteht.

(Herrmann, 1998, S. 123-126; Herrmann, 2000, S. 93)

Perchlorat

Perchlorat blockiert die Jodidaufnahme in die Schilddrüse durch kompetitive Hemmung des Natrium/Jod-Symporters der Schilddrüsenfollikelzellen. Die Wirkung des Perchlorat kann durch Gabe von Jod in hohen Mengen vermindert oder aufgehoben werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muß Perchlorat mehrmals täglich verabreicht werden.

Als Nebenwirkungen des Perchlorat sind neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen besonders unter hohen Perchloratdosen aplastische Anämien aufgetreten (Trotter, 1962; Wolff, 1998). Bei Exposition mit niedrigen Perchloratdosen konnten dagegen keine aplastischen Anämien nachgewiesen werden (Lamm et al., 1999; Lamm, Doemland, 1999). Die Tagesdosis einer Perchlorat-Therapie sollte ein Gramm nicht überschreiten (Trotter, 1962).

Perchlorat wurde zur Therapie einer Hyperthyreose lange Zeit nur eingesetzt, wenn andere Mittel versagten. Heute wird dem Perchlorat insbesondere bei der Therapie der jodinduzierten Hyperthyreose in Kombination mit Thiamiden wieder mehr Bedeutung eingeräumt (Wolff, 1998). Vielfach wird eine prophylaktische Therapie mit Perchlorat insbesondere bei vorbekannter Schilddrüsenautonomie zur Vermeidung jodinduzierter Hyperthyreosen vor akuter oder chronischer Jodbelastung empfohlen (Schumm-Draeger, 1994; Hüfner, 1992; Kob, Schild, 1988).

Beta-Rezeptorenblocker

Beta-Rezeptorenblocker werden als ergänzende symptomatische Therapie bei Hyperthyreose eingesetzt. Meist wird Propranolol verwendet. Tachykardien, Herzrhythmusstörungen, Tremor und Unruhe werden vermindert. Außerdem verzögern Beta-Rezeptorenblocker die Umwandlung von Tetrajodthyronin in Trijodthyronin. Bei bereits bestehender Herzinsuffizienz droht unter Beta-Rezeptorenblocker-Therapie die Gefahr der weiteren hämodynamischen Verschlechterung. (Herrmann, 2000, S. 93)

2.3.2 Radiojodtherapie

Bei der Radiojodtherapie wird radioaktiv markiertes Jod (^{131}J) oral verabreicht. Das ^{131}J wird wie das nichtmarkierte Jod in Schilddrüsenzellen aufgenommen und führt durch seine radioaktive Strahlung zum Zelltod der aufnehmenden Zelle. Die Halbwertszeit des ^{131}J beträgt acht Tage. Pro Behandlung liegt die Strahlendosis zwischen 150 und 400 Grey. Der gewebetoxische Effekt beruht auf der Betastrahlung und reicht nur wenige Millimeter weit.

Damit keine gesunden Schilddrüsenzellen zerstört werden, sollte bei Durchführung der Therapie ein supprimiertes TSH, also eine latent hyperthyreote Stoffwechsellaage vorliegen.

Aufgrund von Strahlenschutzbestimmungen darf die Radiojodtherapie in Deutschland nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Kontraindikationen für die Radiojodtherapie sind Schwangerschaft, Stillzeit und Kinderwunsch im nächsten halben Jahr. Bei einer ausgeprägten Hyperthyreose muß vor der Radiojodtherapie eine medikamentöse thyreostatische Behandlung erfolgen.

Die Radiojodtherapie ist Therapieoption der Wahl zur Behandlung autonomer Schilddrüsenareale. Beim Morbus Basedow wird die Radiojodtherapie bei Therapieversagern der medikamentösen Therapie als Alternative zur Operation eingesetzt.

Die Empfehlung zur Behandlung der benignen Struma ist zurückhaltend und wird hauptsächlich bei Patienten eingesetzt, die eine operative Therapie der Struma ablehnen.

Die Verkleinerung der Schilddrüse nach der Therapie setzt mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Wochen ein. Mechanische Behinderungen, die durch eine Struma entstanden sind, können dadurch aufgehoben werden. Die Reduktion des Gewebes kann bis zu 30 bis 40 Prozent betragen. Die Radiojodtherapie ist mit wenigen Risiken verbunden. Es kann eine Strahlenthyreoiditis und eine Hypothyreose (fünf bis zehn Prozent) resultieren.

(Hehrmann, 1998, S. 79ff.; Hintze, 1996, S. 153; Meng, Ziegler, 1997, S. 181f.)

2.3.3 Operative Therapie

Eine operative Therapie bei Schilddrüsenerkrankungen ist auf jeden Fall bei malignitätsverdächtigen Befunden indiziert. Eine notfallmäßige Thyreoidektomie sollte nur bei konservativ nicht beherrschbaren thyreotoxischen Krise erfolgen (Hintze et al., 1985).

Bei sehr großer Schilddrüse z. B. im Rahmen einer Struma, einer Autonomie oder eines M. Basedows kann eine Thyreoidektomie aufgrund mechanischer Behinderungen sinnvoll sein. Außerdem wird die Operation bei Versagen oder Unverträglichkeit einer thyreostatischen Behandlung angewandt. Dies kann z. B. bei einer jodinduzierten Hyperthyreose nach chronischer Jodbelastung notwendig sein, wenn die Schilddrüse exzessive Jodmengen gespeichert hat.

Thyreoidektomien bei nichtmalignen Schilddrüsenerkrankungen werden in der Regel als subtotale Schilddrüsenresektionen durchgeführt, damit durch das Restgewebe der Schilddrüse ohne Substitution von Schilddrüsenhormonen eine physiologische Stoffwechsellage aufrecht erhalten wird.

Vor der Thyreoidektomie sollte immer eine euthyreote Stoffwechsellage angestrebt werden.

Komplikationsmöglichkeiten nach Thyreoidektomie sind insbesondere die Gefahr der Hypothyreose, des Hypoparathyreoidismus und der Recurrensparese. Rezidive einer Autonomie oder eines M. Basedow sind nicht ausgeschlossen.

(Hintze, 1996, S. 152f.; Meng, Ziegler, 1997, S. 158f., 182f.)

2.4 Jodhaltige Röntgenkontrastmittel

Die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel gehören zu den positiven Kontrastmitteln. Sie führen nach Applikation zu einer Verschattung, d.h. zu einem weißen Kontrast auf dem Röntgenbild. Bei den jodhaltigen, wasserlöslichen Kontrastmitteln ist das kontrastgebende Element das Jod. Es hat aufgrund seiner hohen Ordnungszahl eine große Röntgendichte. Außerdem hat es eine geringe Toxizität und erlaubt aufgrund seiner chemischen Eigenschaften eine feste Bindung an variierbare Benzolmoleküle. Drei Jodatome sind im Molekül der zugrundeliegenden Trijodbenzoesäure an einen Benzolring gebunden. Dieser Baustein ist in unterschiedlicher Weise in die Struktur der verschiedenen Kontrastmittelmoleküle eingebaut. Ziel der Kontrastmittelherstellung ist es, bei geringer Chemotoxizität ein Molekül mit möglichst hohem Jodanteil zu erzeugen, das rasch über die Harnwege ausgeschieden wird und zudem möglichst geringe Herstellungskosten verursacht. (Lissner, Fink, 1992, S. 110-114; Dietz, 1993, S. 13-16; Thurn et al., 1998, S. 47f.)

Ionische Kontrastmittel

Ionische Kontrastmittel (z. B. Amidotrizoesäure) sind gut wasserlöslich, besitzen aber eine hohe Osmolarität und dissoziieren zu geladenen Teilchen, die eine hohe Nebenwirkungsrate bewirken können (z. B. Hitzegefühl und Gefäßschmerzen). (Kauffmann et al., 1996, S. 153f.)

Nichtionische Kontrastmittel

Die teureren, besser verträglichen, nichtionischen Kontrastmittel (z. B. Iopamidol, Iopromid, Iohexol) haben aufgrund geringerer Konzentration osmotisch aktiver Partikel eine niedrigere Osmolarität. Sie dissoziieren in wässrigen Lösungen nicht und sind deshalb elektrisch neutral. Sie werden heute vorwiegend verwendet. (Lissner, Fink, 1992, S. 110–114; Langer, Schleicher, 1993, S. 17-22)

Gallengängige Kontrastmittel

Zur Darstellung der Gallenwege wurden insbesondere bis zu den 80er Jahren orale Cholegraphika verabreicht. Aufgrund kleiner Molekülgröße und lipophiler Eigenschaften werden sie im Dünndarm resorbiert und über die Leber in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Sie haben eine längere Verweildauer im Körper als wasserlösliche Kontrastmittel. Auch intravenös applizierbare Cholegraphika sind lipophil, um biliär ausgeschieden werden zu können. Aufgrund hoher Nebenwirkungsraten werden Cholegraphika heute nur noch in Ausnahmefällen angewendet. (Kauffmann et al., 1996, S. 154; Lissner, Fink, 1992, S. 113)

Nebenwirkungen

Neben der Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion können jodhaltige Kontrastmittel zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und zu Nierenfunktionsstörungen bis zur akuten Niereninsuffizienz führen. Seltener werden Schmerzempfinden, Endothelschädigungen, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Herzrhythmusstörungen und respiratorische Störungen beschrieben. (Squire, Novelline, 1993, S. 283; Kauffmann et al., 1996, S. 155f.)

3 Übliches Vorgehen vor Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln

3.1 Datenerhebung zum Schilddrüsencreening und zur Prophylaxe vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel

3.1.1 Material und Methoden der Datenerhebung

Von März 2001 bis April 2001 wurde eine telefonische Datenerhebung durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, die praktizierte Schilddrüsendiagnostik und -prophylaxe zur Vermeidung einer jodinduzierten Hyperthyreose durch Gabe jodhaltiger Kontrastmittel in deutschen Kliniken zu erheben. Hierzu wurden alle weiterbildungsberechtigten radiologischen Kliniken (n = 21) und kardiologischen Kliniken (n = 29) der Ärztekammer Nordrhein befragt.

Die Datenerhebung wurde in Form eines telefonischen Interviews durchgeführt. Alle ausgewählten Kliniken wurden eine Woche vor Beginn der Erhebung angeschrieben und über die anstehende Untersuchung informiert. Die Kliniken wurden so oft telefonisch kontaktiert bis ein Termin für das Interview gefunden wurde oder der Chefarzt sich ausdrücklich gegen eine Teilnahme ausgesprochen hatte. Während des Telefonates wurden die Daten elektronisch erfaßt.

Das Gespräch orientierte sich an einem standardisierten Fragebogen (s.u.), der aus fünf Fragen mit Einfach- und Mehrfachantworten aufgebaut ist. Zunächst wurde geklärt, ob oder bei welchen Patienten Voruntersuchungen durchgeführt werden. In den folgenden Fragen wurden die laborchemische Bestimmung von TSH, FT3 und FT4, die Schilddrüsenultraschalluntersuchung und Schilddrüsenzintigraphie als Antwortmöglichkeiten angegeben. Weitere Untersuchungen konnten durch die Befragten ergänzt werden. Außerdem wurde erfragt, ob und in welchen Fällen eine Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose durch Gabe von Perchlorat und bzw. oder Thiamazol durchgeführt wird. Abschließend wurde erörtert, auf welchen Vorschlägen oder Richtlinien das beschriebene ärztliche Handeln basiert.

Fragebogen: Schilddrüsenuntersuchung vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel

Bitte entscheiden Sie sich für eine oder mehrere Antwortmöglichkeiten.

1. Verlangen Sie vor Untersuchungen, bei denen jodhaltige Kontrastmittel verabreicht werden sollen, routinemäßig die vorherige Bestimmung von Schilddrüsenparametern?
 - a) ja
 - b) nein
 - c) nur bei elektiven Untersuchungen, nicht bei Notfalluntersuchungen
 - d) nur bei Risikopatienten

2. Wenn ja, welche Voruntersuchungen verlangen Sie?
 - a) laborchemische Bestimmung von basalem TSH
 - b) Schilddrüsenultraschall
 - c) FT3, FT4
 - d) Szintigraphie
 - e) weitere: _____

3. Fordern Sie bei erniedrigtem TSH oder bestehender Struma Ergänzungsuntersuchungen?
 - a) nein
 - b) erweiterte Hormondiagnostik (FT3/FT4)
 - c) Schilddrüsenultraschall
 - d) Schilddrüsenultraschall

4. Führen Sie eine Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose mit Thyreostatika (z. B. Perchlorat) durch?
 - a) nein
 - b) ja, bei Patienten mit supprimiertem TSH
 - c) ja, bei Patienten mit Struma
 - d) ja, bei Patienten mit nachgewiesener Hyperthyreose
 - e) ja, bei allen Patienten

5. Aufgrund welcher Richtlinien verhalten Sie sich so?
 - a) Leitlinien
 - b) Lehrbücher, Zeitschriften
 - c) Kliniktradition

Kommentar (falls erwünscht):

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

3.1.2 Ergebnisse der Datenerhebung

Von 50 kontaktierten Kliniken nahmen 36 Kliniken an dem Interview teil, das entspricht einer Teilnehmerquote von 72 Prozent.

Frage 1:

Alle befragten Kliniker gaben an, bei elektiven Kontrastmittelgaben Voruntersuchungen zu fordern. Dabei wurde in acht Kliniken (22 Prozent der beteiligten Kliniken) ein Schilddrüsen-screening nur bei Risikopatienten durchgeführt; in 28 Kliniken (78 Prozent der beteiligten Kliniken) war man der Meinung, daß Voruntersuchungen bei allen Patienten, die sich zu elektiven Untersuchungen vorstellen, notwendig seien. Alle Befragten stimmten zu, daß in Notfällen auch bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung die Röntgenuntersuchung unverzüglich durchgeführt werden müsse.

Frage 2:

In allen 36 befragten Kliniken wurde als notwendige Untersuchung zum Schilddrüsen-screening die Bestimmung des TSH-Wertes genannt. Elf Ärzte (28 Prozent) hielten zusätzlich die routinemäßige Bestimmung von FT3 und FT4 für notwendig. In einer der befragten Kliniken wurde erst vor kurzem die zusätzliche, routinemäßige Bestimmung von FT3 und FT4 aufgrund fehlender Konsequenzen abgeschafft. In einer anderen Klinik ist erst im Jahr 2001 die routinemäßige Bestimmung von Schilddrüsenfunktionsparametern eingeführt worden. Eine Schilddrüsen-sonographie oder –szintigraphie wurde als Routineuntersuchung nicht angegeben.

Einige der Befragten berichteten, daß aus organisatorischen Gründen, z. B. bei Notfalluntersuchungen, Zuweisungen von niedergelassenen Ärzten, aber auch bei stationären Patienten vor den Untersuchungen nicht immer die Schilddrüsenwerte vorliegen. Häufig würden dann auch ohne Vorliegen der Werte die Untersuchungen nach entsprechender Anamnese durchgeführt.

Frage 3:

Ergänzende Schilddrüsenuntersuchungen wie weiterführende Hormondiagnostik, Schilddrüsen-szintigraphie und Schilddrüsen-sonographie werden bei erniedrigtem TSH-Wert oder bestehender Struma unabhängig von der Kontrastmitteluntersuchung von fast allen Befragten

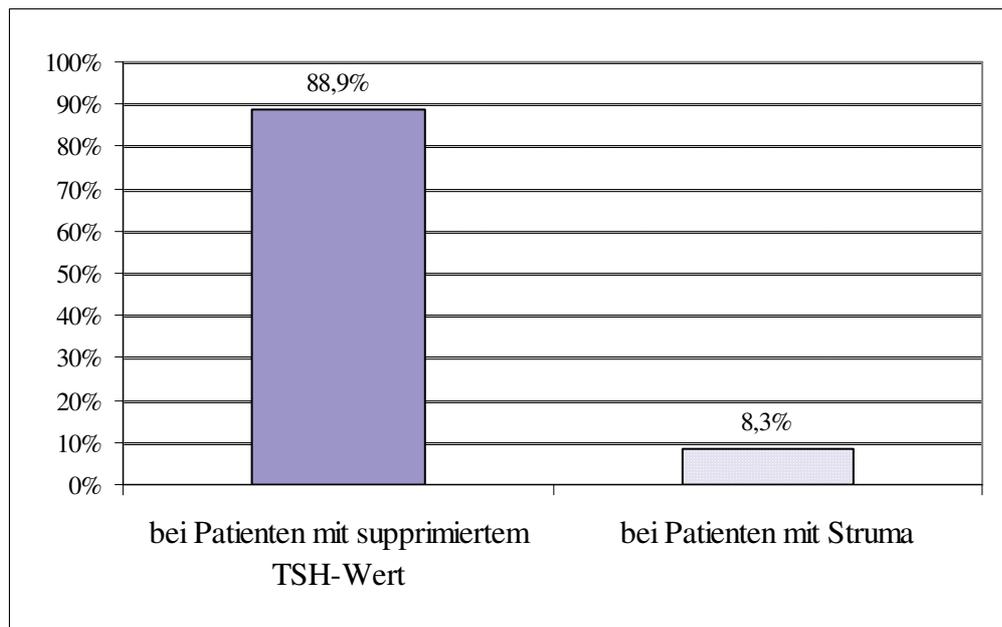
erwartet. In 92 Prozent der Kliniken wird eine zusätzliche Bestimmung der Hormonwerte durchgeführt, in 80 Prozent eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung und in 83 Prozent eine Szintigraphie.

Drei Kliniker (acht Prozent) gaben an, keine Ergänzungsuntersuchungen zu fordern.

Meist wird eine weiterführende Abklärung der Schilddrüsenfunktionsstörung vom zuweisenden Arzt gewünscht. Vor Kontrastmitteluntersuchungen reicht den Befragten der Nachweis einer euthyreoten Stoffwechsellaage aus.

Frage 4:

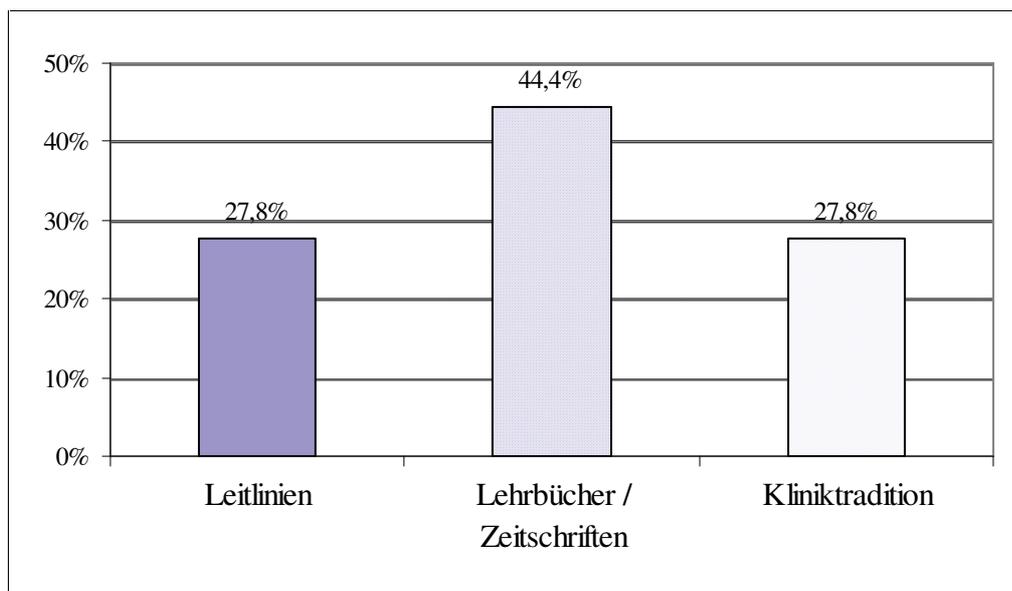
89 Prozent der teilnehmenden Ärzte gaben an, eine Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose mit Thyreostatika bei supprimiertem TSH durchzuführen. In einer Klinik verzichtet man bei erniedrigtem TSH-Wert auf eine Prophylaxe, wenn anamnestisch eine Schilddrüsenhormoneinnahme bekannt ist. Acht Prozent der Befragten halten eine Prophylaxe mit Thyreostatika bereits bei einer bestehenden Struma für sinnvoll, auch wenn kein supprimiertes TSH vorliegt. Daß eine manifeste Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden soll, bevor eine Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln durchgeführt wird, wurde von niemandem in Frage gestellt. Alle Kliniker, die eine medikamentöse Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose durchführen, befürworten eine generelle prophylaktische Gabe von Thyreostatika vor Notfalluntersuchungen. In einer Klinik wird die Prophylaxe bei allen Patienten mit einer anamnestisch bekannten Hyperthyreose durchgeführt, auch wenn das TSH nicht supprimiert ist.



Graphik 1: Bei welchen Patienten wird eine Prophylaxe mit Thyreostatika durchgeführt?

Frage 5:

Abschließend wurde hinterfragt, aufgrund welcher Vorschläge oder Richtlinien sich die Kliniker im oben genannten Sinne verhalten. 28 Prozent der Befragten verwiesen auf klinikinterne Leitlinien, 44 Prozent entnahmen die Handlungsanweisungen nicht näher benannten Zeitschriften und Lehrbüchern. Viele zitierten den kurz vor der Datenerhebung erschienenen Artikel im Deutschen Ärzteblatt (Rendl, Saller, 2001). 28 Prozent nannten als Grundlage ihres Handelns die Kliniktradition.



Graphik 2: Auf welchen Richtlinien basiert die Vorgehensweise?

3.1.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Datenerhebung zeigen, daß die Bestimmung des basalen TSH-Wertes von den meisten Kliniken als Screening-Untersuchung zur Risikoabschätzung einer jodinduzierten Hyperthyreose anerkannt ist. Sie wird als Basisdiagnostik eingesetzt und von allen Kliniken als wünschenswerte Voruntersuchung angesehen. Die Bestimmung des basalen TSH-Wertes ist also als Standard des Schilddrüsen Screenings vor Röntgenkontrastmittelgabe anerkannt. Seltener wird eine sofortige Mitbestimmung der freien Hormone FT3 und FT4 befürwortet. Andere Untersuchungen sind fakultativ und werden nur als weiterführende, differenziertere Diagnostik bei pathologischen Funktionsparametern, Vorerkrankungen der Schilddrüse oder pathologischem Untersuchungsbefund der Schilddrüse durchgeführt.

Nach den Ergebnissen der Datenerhebung hat sich eine medikamentöse Prophylaxe mit Thyreostatika bei Patienten mit supprimiertem TSH-Wert durchgesetzt. Auch bei Notfalluntersuchungen wird die medikamentöse Prophylaxe als Standard angesehen.

3.2 Empfehlungen der Kontrastmittelhersteller

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH	Imeron®, Solutrast®
Goldham Pharma GmbH	Gastrolux®, Unilux®
Guerbet GmbH	Telebrix®, Hexabrix®, Lipiodol®, Xenetix®
Köhler Pharma GmbH	Peritrast®, Melitrast®
Mallinckrodt medical GmbH	Conray®, Optiray®
Nycomed Arzneimittel GmbH	Accupaque™®, Imagopaque®, Visipaque®
Schering Deutschland GmbH	Biloptin®, Gastrografin®, Angiografan®, Biliscopin®, Isovist®, Omnipaque®, Ultravist®, Urografin®, Urovison®R/Urovision®

Tabelle 1: Kontrastmittelhersteller und Präparate in Deutschland

Die Herstellerfirmen der in Deutschland gebräuchlichen jodhaltigen Kontrastmittel wurden telefonisch befragt, welche Informationen und Empfehlungen sie an die Abnehmer der Kontrastmittel weitergeben. Die meisten der Firmen stellten das Material, das bei Nachfragen von Kunden herausgegeben wird, zur Durchsicht zur Verfügung. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ausgewählte Artikel aus Fachzeitschriften. Einige der Firmen geben eigene Empfehlungen heraus.

Die **Firma Byk Gulden** und andere Firmen haben in Zusammenarbeit mit Dr. R. Weiske (Chefarzt des Radiologischen Instituts, Kreiskrankenhaus Leonberg), Dr. W. Ullrich und Prof. C. Krier (Ärztlicher Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Katharinen-Hospital Stuttgart) ein Plakat erstellt, das Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Kontrastmittelzwischenfällen beschreibt. Neben anderen Komplikationsmöglichkeiten werden an zweiter Stelle Schilddrüsenerkrankungen genannt.

Sofern vor der Kontrastmittelgabe keine Schilddrüsendiagnostik möglich war, wird prophylaktisch die Abnahme eines Röhrchens Blut vor der Kontrastmittelgabe zur nachträglichen In-vitro-Diagnostik empfohlen. Bei dringendem Verdacht auf eine Autonomie wird die prophylaktische Gabe von Perchlorat, bei klinischem Verdacht auf Hyperthyreose zusätzlich die

Gabe von Thiamazol geraten. Die Perchloratgabe sollte bis eine Woche nach Kontrastmittelgabe fortgeführt werden, bei gallengängigen Kontrastmitteln bis drei Wochen nach der Untersuchung. Bei klinisch oder laborchemisch gesicherter Hyperthyreose solle die Kontrastmitteluntersuchung nur bei vitaler Indikation unter einer kombinierten Gabe von Perchlorat und Thiamazol in hoher Dosierung durchgeführt werden. Nach der Untersuchung werden tägliche klinische und laborchemische Kontrollen empfohlen. (Weiske et al., 2001)

Die Firma **Goldham Pharma GmbH** gab kein firmeneigenes Informationsmaterial aus.

Die Firma **Guerbet GmbH** gab kein firmeneigenes Informationsmaterial aus.

Das Unternehmen **Dr. F. Köhler Chemie GmbH** hat für den Fall der Nachfrage von Seiten der Kunden einen Brief formuliert, in dem einige Studien und Empfehlungen zitiert und diskutiert werden. Als Anlage erhält der Kunde Kopien der zitierten Artikel. (Glöbel et al., 1984; Herrmann, Krüskemper, 1978; Rendl, Saller, 2001; Mann et al., 1994; Mönig et al., 1999).

Ausführlich erläutert der Kontrastmittelhersteller, daß der Anteil an freiem Jod in den beiden von der Firma produzierten Kontrastmitteln Peritrast® und Melitrast® maximal 1,5 Mikrogramm pro Milliliter beträgt. Es werden daher bei einer parenteralen Applikation höchstens 0,15 Milligramm Jodid aufgenommen. Dieser Wert liege bei einem Prozent der von der USP (USP XXII, amerikanische Pharmakopoe international anerkannter Standard) verbindlich festgelegten Höchstmenge. Danach darf die enthaltene Gesamtmenge an freiem Jodid in 100 Milliliter Kontrastmittel nicht über 190 Mikrogramm pro Milliliter (19 Milligrammprozent) liegen.

Auf die Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt bezogen (Rendl, Saller, 2001), bemerkt die Firma, daß diese erstmalig eine Gegenüberstellung der Grenzkonzentrationen an freiem Jodid in unterschiedlichen Kontrastmitteln enthält. Auffällig sei eine große Varianz der Werte für den Gehalt an freiem Jodid sowohl in den ionischen als auch in den nicht ionischen Kontrastmitteln. Allerdings lägen alle Werte unterhalb der von der USP vorgegebenen Maximalwertes von 19 Milligrammprozent. Kritisiert wird, daß einige gängige Kontrastmittelpräparate, so auch das von der Firma Köhler hergestellt Peritrast® und Melitrast® nicht in der Tabelle enthalten sind.

Im weiteren Verlauf des Informationsbriefes zeigt die Firma einige widersprüchliche Aussagen bezüglich der intravitale Jodidabspaltung aus dem Artikel von RENDL und SALLER

auf und erwähnt ergänzend eine Veröffentlichung von MÖNIG und Mitarbeitern (Mönig et al., 1999), in der eine routinemäßige Kontrolle der Schilddrüsenwerte vor einer ERCP (endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie) aufgrund der geringen Jodidaufnahme abgelehnt wird.

Klare Empfehlungen zum Schilddrüsen Screening vor Kontrastmittelgabe oder zur Prophylaxe einer jodinduzierten Hyperthyreose gibt die Firma in ihrem Schreiben nicht. (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, 2001)

Mallinckrodt Medical GmbH empfiehlt allgemeine Verhaltensmaßregeln vor Kontrastmittelgabe. Es werden eine sorgfältige Anamneseerhebung, bei Strumabefund Rücksprache mit dem behandelnden Arzt und gegebenenfalls die Erhebung eines Schilddrüsenstatus vorgeschlagen. Den Radiologen wird empfohlen, auf eine ordnungsgemäße Lagerung des Kontrastmittels zu achten und möglichst neuere Chargen zu verwenden, da im Laufe der Zeit, insbesondere durch Einwirkung elektromagnetischer Strahlung (z. B. Sonnenlicht oder Röntgenstrahlung), Spuren von anorganischem Jodid freigesetzt werden.

Wenn bei Risikopatienten vor Kontrastmitteluntersuchung kein Schilddrüsenstatus erhoben werden kann, rät die Firma zu einer medikamentösen Prophylaxe mit Thyreostatika, verweist bei der Präparatwahl und Dosierung allerdings auf Kopien beiliegender Veröffentlichungen.

Da die Firma nach der Veröffentlichung des Artikels im Deutschen Ärzteblatt (Rendl, Saller, 2001) von verschiedenen Seiten Anfragen erhielt, wurde eine Stellungnahme zu diesem Artikel erarbeitet. Es wird zunächst auf die stark variierenden Messungen der Mengen an freiem, anorganischen Jodid Bezug genommen. Die Firma Mallinckrodt Medical GmbH hat für die Freigabe zum Verkauf des firmeneigenen Kontrastmittels Optiray® eine Toleranzgrenze bei 30 ppm bestimmt. Das entspricht einer freien Jodidkonzentration von 4,8 bis 10,5 Mikrogramm pro Milliliter. Weist eine Charge nach der Produktion höhere Konzentrationen auf, gelangt sie nicht in den Handel. Die Firma vermutet, daß die in dem obengenannten Artikel angegebene hohe Variationsbreite der Jodidkonzentration durch verschiedene Lagerungszeiten der Kontrastmittel bedingt ist. Die Firma berät schon seit langem ihre Kunden dahingehend, bei Patienten mit Verdacht auf eine latente Hyperthyreose zur Risikominimierung nur korrekt gelagertes Kontrastmittel zu verwenden und möglichst neuere Chargen zu benutzen.

Die Firma stimmt den im Artikel genannten Empfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe jodinduzierter Hyperthyreosen grundsätzlich zu. Demzufolge soll bei jüngeren Patienten mit unauffälligem klinischem Schilddrüsenbefund ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung

und bei Patienten über 60 Jahren, bei denen außerdem das TSH im Normbereich liegt, keine Prophylaxe durchgeführt werden. Eine medikamentöse Prophylaxe mit Perchlorat, bei hohem Risiko zusätzlich mit Thiamazol, sollte bei Patienten mit latenter Hyperthyreose und bzw. oder Knotenstruma und bzw. oder geringgradiger, szintigraphisch nachgewiesener Schilddrüsenautonomie erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperthyreose und latenter Hyperthyreose, jedoch szintigraphisch nachgewiesener höhergradiger Autonomie sollte nur bei vitaler Indikation eine Kontrastmitteluntersuchung unter kombinierter Gabe von Perchlorat und Thiamazol durchgeführt werden.

Bei der Kontrastmittelinstillation in Körperhöhlen (z. B. ERCP, retrograde Blasendarstellung oder Pyelographie) wird aufgrund der geringen systemischen Absorption von Jod von der Firma keine Prophylaxe empfohlen. (Fichtner, 2001)

Nycomed Amersham Buchler GmbH & Co. KG hat zusammen mit Frau Prof. Pickardt (Klinikum der Innenstadt München, Abteilung für Endokrinologie) eine Empfehlung erstellt, die bei Anfragen weitergereicht wird. Es handelt sich um eine sieben Seiten umfassende Zusammenstellung, in der zunächst die Grundlagen des Jodstoffwechsels, des Jodmangels und der Einfluß von Jod auf die Schilddrüsenfunktion beschrieben werden.

Wasserlösliche Kontrastmittel würden mit einer hohen Dunkelziffer zu einer selbstlimitierenden Hyperthyreose führen. Es wird darauf hingewiesen, daß Hyperthyreosen oft wegen der hohen Latenzzeit und eines möglichen Arztwechsels nicht auf die exogene Jodkontamination bezogen werden. Daher gebe es keine validen Daten über das Hyperthyreoserisiko durch Kontrastmitteluntersuchungen unter den Bedingungen des Jodmangels und den diagnostischen Strategien in unserem Land.

Desweiteren werden einige Studien zitiert, in denen nach Kontrastmittelgabe keine Laborveränderungen außerhalb des Normbereichs dokumentiert werden konnten. Als wünschenswerte Untersuchung vor Kontrastmittelapplikation wird als einzige aussagekräftige Diagnostik die Szintigraphie herausgestellt, um Aussagen über eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse treffen zu können. Es wird ein Artikel aus der Acta med. Austriaca (Fritsche et al., 1993) zitiert, in dem vor Koronarangiographien grundsätzlich eine Schutzmedikation mit Perchlorat und Thiamazol empfohlen wird. Dieser Empfehlung schließt sich Nycomed nicht an. Stattdessen wird die Hyperthyreoseprophylaxe nach einem von HEHRMANN und Mitarbeitern ausgearbeiteten Schema für Risikopatienten vorgeschlagen (Hehrmann et al., 1996):

Gruppe a): Patienten mit bereits manifester, nicht vorbekannter Hyperthyreose sollten ein Gramm Perchlorat zwei Stunden vor und 400 Milligramm alle acht Stunden nach Kontrast-

mittelgabe für sieben Tage und zusätzlich 60 Milligramm Thiamazol täglich unter weiterer Beobachtung der Schilddrüsenfunktion einnehmen. Eine Dosisanpassung könne erforderlich sein; die Schilddrüsenerkrankung solle wie üblich definitiv behandelt werden.

Gruppe b): Patienten mit latenter Hyperthyreose sollten wie die Patienten der Gruppe a) behandelt werden.

Gruppe c): Patienten mit funktioneller Autonomie der Schilddrüse (multifokal, disseminiert oder unifokal) sollten mit Perchlorat wie Gruppe a) behandelt werden, jedoch ohne zusätzliche Gabe von Thiamazol.

(Pickardt, 2001)

Die Firma **Schering Deutschland GmbH** versendet auf Anfrage bezüglich jodinduzierter Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe Kopien verschiedener Veröffentlichungen zu diesem Thema. Eine firmeneigene Stellungnahme gibt es nicht.

Insgesamt übernehmen die Kontrastmittelfirmen im wesentlichen Empfehlungen aus medizinischen Veröffentlichungen oder haben zusammen mit Experten aus dem medizinischen Bereich eigene Stellungnahmen erarbeitet. Nichtmedizinische, pharmakologische Aspekte sind die Bedeutsamkeit der Lagerungsbedingungen für Kontrastmittel und die Anpassung an einen internationalen Standard (USP).

3.3 Empfehlungen in Zeitschriften, Lehrbüchern, Leitlinien u.a.

Die Quellen der folgenden Empfehlungen wurden durch Suche im elektronischen Katalog der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin und über gängige Suchmaschinen im Internet gefunden. Die Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

3.3.1 Zeitschriften

EBER und Mitarbeiter empfehlen vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel die Erhebung einer schilddrüsenpezifischen Kurzanamnese, eine Palpation und Sonographie der Schilddrüse sowie die Bestimmung des basalen TSH-Wertes. Bei Verdacht auf eine vorbestehende

Schilddrüsenerkrankung oder bei einem erniedrigten TSH-Wert wird die Durchführung einer Suppressionsszintigraphie angeraten.

Eine Prophylaxe mit Perchlorat einen Tag vor bis acht Tage nach der Untersuchung müsse bei „Risikopatienten“ erfolgen, die durch die Autoren nicht genau klassifiziert werden. Bei nachgewiesener Hyperthyreose solle bereits vor der Untersuchung eine Therapie mit Methimazol eingeleitet werden.

Die Autoren weisen darauf hin, daß bei nicht sicher belegter Effizienz der Maßnahmen eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenparameter bei Risikopatienten notwendig ist. (Eber et al., 1992)

FRITZSCHE und Mitarbeiter empfehlen eine generelle, kombinierte, prophylaktische Medikation mit Perchlorat und Methimazol bei allen Patienten, die einer Koronarangiographie unterzogen werden.

Bei Patienten mit manifester Hyperthyreose wird vor der Kontrastmittelgabe zu einer einwöchigen Therapie mit Perchlorat und Methimazol geraten. (Fritzsche et al., 1993)

FÜGER und Mitarbeiter weisen in einem Artikel über den Jodstoffwechsel darauf hin, daß bei allen Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie besteht, vor Jodexposition, wie z. B. der Gabe von Röntgenkontrastmitteln, eine Schilddrüsenblockade mit Perchlorat durchgeführt werden muß. (Füger et al., 2002)

HEHRMANN und Mitarbeiter raten bei allen Patienten, die klinisch euthyreot sind und keine große Knotenstruma aufweisen, zur Durchführung einer Prophylaxe mit Perchlorat 30 Minuten vor bis zwei Wochen nach der Untersuchung. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperthyreose oder klinischem Hyperthyreoseverdacht wird eine kombinierte Therapie mit Perchlorat und einem Thyreostatikum empfohlen.

Voruntersuchungen zur Schilddrüsenfunktion werden nicht explizit angeraten. (Hehrmann et al., 1996)

HERRMANN betont in einer gemeinsamen Stellungnahme der Sektion Schilddrüse und der Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie die Bedeutung der Schilddrüsenanamnese und gegebenenfalls eines TRH-Tests und Szintigramms.

Wenn eine bestehende Schilddrüsenerkrankung vor Kontrastmittelgabe nicht saniert werden kann oder ein thyreoidales Risiko nicht ausgeschlossen werden kann, solle eine prophylakti-

sche Behandlung mit Perchlorat und bzw. oder Thionamiden vor der Kontrastmittelgabe bis zwei oder drei Wochen nachher durchgeführt werden. Bei gallengängigen Kontrastmitteln müsse die Behandlungszeit verlängert werden.

Auf eine ausreichende Patientenaufklärung und die bisher nicht belegte Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wird hingewiesen. (Herrmann et al., 1984; Herrmann, 1991; Herrmann and Krüskemper, 1978)

HINTZE lehnt eine generelle Prophylaxe mit schilddrüsenblockierenden Medikamenten ab. Er befürwortet die Prophylaxe bei ausgewählten Patienten mit einer anamnestischen Hyperthyreose und kritischer Autonomie (Hintze, 1997). In einer zwei Jahre später veröffentlichten Studie (Hintze et al., 1999) begründet er die Ablehnung einer prophylaktischen Verabreichung von Thyreostatika damit, daß die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen nach dieser Therapie größer sei als die Wahrscheinlichkeit einer jodinduzierten Hyperthyreose. Außerdem sei nicht geklärt, welche Patienten von einer solchen Maßnahme profitieren könnten.

HÜFNER und Mitarbeiter betrachten die Bestimmung von TSH, FT3, FT4 sowie eine Sonographie, besser noch ein Szintigramm oder Suppressionsszintigramm, als sinnvolle Voruntersuchungen der Schilddrüse vor Kontrastmittelapplikation.

Eine klare Indikation für eine kombinierte Prophylaxe mit Perchlorat und Methimazol sehen die Autoren nur bei manifester Hyperthyreose. Auch bei latenter Hyperthyreose wird diese Prophylaxe für sinnvoll erachtet, obwohl die Autoren darauf hinweisen, daß es dafür keine hinreichende Beweislage gibt. Bei grenzwertig erniedrigtem TSH-Wert wird die postexpositionelle Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter vier bis sechs Wochen nach der Untersuchung einer medikamentösen Prophylaxe vorgezogen. (Hüfner et al., 1998)

MAHLSTEDT rät nicht bei jedem Patienten zur Durchführung von Voruntersuchungen vor Kontrastmittelapplikation. Es solle anhand des Allgemeinzustandes des Patienten und der Wahrscheinlichkeit, ob eine Autonomie der Schilddrüse vorliegt, entschieden werden, ob eine weiterführende Diagnostik sinnvoll ist. Der Autor empfiehlt bei Verdacht auf eine autonome Schilddrüsenfunktion die Bestimmung des residualen TcTU.

Je nach Risikoeinschätzung befürwortet er bei einem TcTU kleiner drei Prozent eine Prophylaxe mit Perchlorat vor Röntgenkontrastmittelgabe bis einige Tage danach sowie eine Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte. Bei TcTU-Werten zwischen drei und sieben Prozent

wird zunächst eine Senkung der Hormonspiegel durch thyreostatische Vorbehandlung empfohlen. Bei einem TcTU-Wert über sieben Prozent wird vor der Jodbelastung eine Behandlung durch Operation oder Radiojodtherapie gefordert.

Von einer Perchloratgabe bei jeder Anwendung von Kontrastmitteln wird abgeraten. (Mahlstedt, 1985)

NOLTE und Mitarbeiter schließen aus den Ergebnissen ihrer Studie, daß leichte Hyperthyreosen in einigen Fällen durch eine Perchloratgabe vermieden werden könnten. Eine kombinierte Therapie mit Perchlorat und Thiamazol habe wahrscheinlich eine höhere Effektivität. Ein genaues Schema für eine medikamentöse Prophylaxe wird nicht vorgeschlagen. (Nolte et al., 1996)

PFANNENSTIEL und LÜHR-BRAUN empfehlen bei Patienten mit Struma oder anamnestischer Schilddrüsenerkrankung zum Hyperthyreoseausschluß die Bestimmung von TSH, FT3 und FT4 sowie gegebenenfalls die Durchführung eines Schilddrüsenszintigramms.

Bei Risikopatienten raten die Autoren zu einer prophylaktischen Therapie mit Perchlorat und Thionamiden vor der Kontrastmittelgabe bis zwei Wochen danach.

Es wird darauf hingewiesen, daß die Wirksamkeit der Maßnahme nicht bewiesen ist. Deshalb werden engmaschige Kontrollen hinsichtlich der Symptomatik und der Laborparameter evtl. auch noch Wochen bis Monate nach der Untersuchung gefordert. (Pfannenstiel, Lühr-Braun, 1993)

REINWEIN und EMRICH befürworten die Bestimmung des TSH-Wertes nicht bei allen Patienten, da durch das Warten auf die Ergebnisse eine Zeitverzögerung der Untersuchung von mindestens einem Tag eintreten würde. Sie empfehlen, auf Alter des Patienten, Palpation der Schilddrüse und Vorerkrankungen der Schilddrüse zu achten, um die Risikogruppe einzugrenzen.

Eine generelle, prophylaktische, medikamentöse Therapie wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit der Therapie nicht bewiesen ist. (Reinwein, Emrich, 1994)

RENDL und SALLER empfehlen vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel die Erhebung einer schilddrüsenspezifischen Anamnese und eines entsprechenden klinischen Befundes. Zur Bestimmung des basalen TSH-Wertes wird geraten. Eine medikamentöse Prophylaxe wird bei allen Patienten mit einer latenten Hyperthyreose, einer Knotenstruma und bzw. oder einer

szintigraphisch nachgewiesenen Schilddrüsenautonomie befürwortet. Es sollte bei diesen Patienten Perchlorat zwei bis vier Tage vor bis zwei Wochen nach der Kontrastmittelgabe verabreicht werden. Bei Patienten, die eine manifeste Hyperthyreose oder eine latente Hyperthyreose mit gleichzeitig szintigraphisch nachgewiesener, höhergradiger Autonomie haben, wird die Kontrastmittelgabe nur bei vitaler Indikation und unter einer kombinierten Gabe von Perchlorat und Thiamazol empfohlen. (Rendl, Saller, 2001; Rendl, Saller, 2000)

RÖMPLER hat in einem Artikel für praktisch tätige Ärzte ein Schema zur Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose erstellt. Als Voruntersuchungen werden Anamnese, Schilddrüsenpalpation und –sonographie sowie die Bestimmung des basalen TSH-Wertes oder Durchführung eines TRH-Testes empfohlen. Bei supprimiertem TSH-Wert, unzureichender Antwort im TRH-Test oder sonographisch nachgewiesenen Knoten wird zusätzlich die Durchführung eines Suppressionsszintigramms angeraten. Für Patienten, bei denen autonome Areale nachgewiesen wurden oder das TcTU kleiner als 1,5 Prozent ist, wird bei unvermeidbarer Kontrastmittelgabe eine Kombinationstherapie mit Perchlorat und Methimazol empfohlen. Bei Patienten mit funktioneller Autonomie oder Autoimmunthyreoiditiden rät der Autor nach drei, sechs und zwölf Wochen zu Kontrolluntersuchungen. Es sollte dann erneut schilddrüsenpezifisch eine Anamnese und ein Befund erhoben und der basale TSH-Wert bestimmt werden. (Römpler, 1994)

SALLER und MANN fordern eine schilddrüsenpezifische Anamnese und Palpation sowie die Bestimmung von basalem TSH vor Jodexposition. Gegebenenfalls ist eine weiterführende Diagnostik wie Sonographie und Szintigraphie notwendig. Ist die Therapie einer manifesten Hyperthyreose vor Kontrastmittelgabe wegen Dringlichkeit nicht möglich, wird die kombinierte Therapie von Perchlorat und Thiamazol empfohlen.

Bei peripherer Euthyreose oder einem TcTU größer zwei Prozent wird bei dringlicher Indikation zur Gabe von Perchlorat alleine oder in Kombination mit Thiamazol geraten. Ist das TcTU kleiner zwei Prozent und liegt eine periphere Euthyreose vor, erachten die Autoren eine medikamentöse Prophylaxe nicht für notwendig. (Saller, Mann, 1995)

SCHÜRHOLZ und SCHULZE raten bei Verdacht auf eine Hyperthyreose zur Bestimmung des basalen TSH-Wertes, bei grenzwertigem Befund zusätzlich zu einem TRH-Test. Eine prophylaktische medikamentöse Therapie wird bei Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose empfohlen. Angeraten wird die kombinierte Gabe von Perchlorat und Methi-

mazol. Bei wasserlöslichen Kontrastmitteln könne die Perchloratmedikation nach einer Woche, die Methimazolmedikation nach zwei bis drei Wochen abgesetzt werden. Bei gallengängigen Kontrastmitteln empfehlen die Autoren nach drei Wochen eine Dosisreduktion des Methimazol auf die Hälfte und für weitere drei Wochen eine Weiterführung in reduzierter Form. (Schürholz, Schulze, 1993)

SCHULZ und Mitarbeiter empfehlen die Prophylaxe in ähnlicher Weise bei Patienten, die ein thyreoidales Risiko tragen. Idealerweise sollte die Schilddrüsenfunktionslage bekannt sein. Außerdem werden zunächst wöchentliche Nachkontrollen der Schilddrüsenfunktion angeraten. Die Autoren weisen darauf hin, daß medikamentöse Prophylaxe keinen absoluten Schutz vor einer jodinduzierten Hyperthyreose bietet. (Schulz et al., 1987)

SCHUMM-DRAEGER und Mitarbeiter postulieren, bei allen Patienten die Schilddrüsenfunktionsparameter vor Jodexposition zu überprüfen.

Die Autoren empfehlen bei Hinweis auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung eine kombinierte Prophylaxe mit Perchlorat und Thionamiden, nachdem im Tierversuch an xenotransplantierten Geweben die Wirksamkeit dieser Therapie bewiesen werden konnte. (Schumm-Draeger et al., 1989)

VAN GULDENER und Mitarbeiter empfehlen eine Prophylaxe mit Perchlorat bei kardiologischen Patienten, die eine Struma und einen erniedrigten TSH-Wert haben. (van Guldener et al., 1998)

3.3.2 Lehrbücher

FRÖHLICH, HÖRMANN, SALLER und MANN raten im Manual der Endokrinologie dazu, Röntgenuntersuchungen mit nicht wasserlöslichen Kontrastmitteln bei gefährdeten Patienten zu vermeiden. Bei dringlicher Indikation für Untersuchungen mit wasserlöslichen Kontrastmitteln wird Anamnese, körperliche Untersuchung, Bestimmung des basalen TSH-Wertes und eventuell Durchführung einer Schilddrüsenzintigraphie empfohlen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine jodinduzierte Hyperthyreose wird eine medikamentöse Prophylaxe mit Perchlorat und Thiamazol vor der Untersuchung bis sieben Tage danach empfohlen. Liegt der basale TSH-Wert unter 0,1 Mikrounit pro Liter oder liegt ein klinischer

Verdacht auf eine manifeste Hyperthyreose vor, wird dieselbe Prophylaxe mit einer höheren Dosis Thiamazol befürwortet. Außerdem wird die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter alle zwei bis drei Tage favorisiert. (Fröhlich et al., 1999, S. 121f.)

HORN, VOSBERG und WAGNER halten eine medikamentöse Prophylaxe nur bei Einsatz wasserlöslicher Kontrastmittel für sinnvoll. Bei gallengängigen Kontrastmitteln sei eine definitive Behandlung der Schilddrüsenerkrankung angezeigt. Empfohlen wird die kombinierte Gabe von Perchlorat und Thiamazol vor bis zehn Tage nach der Untersuchung. Bei manifester Hyperthyreose und unvermeidlicher Kontrastmittelgabe wird eine höhere Thiamazoldosis befürwortet.

Am einfachsten sei jedoch die Vermeidung der Jodexposition durch Ausweichen auf alternative Untersuchungsverfahren. (Horn et al., 1999, S. 105f.)

KAUFFMANN, WUNSCH und SCHNEIDER berichten in dem Radiologielehrbuch „Radiologie“ von der Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose oder Thyreotoxikose. Eine Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter wird nur in Einzelfällen bei positiver Anamneseerhebung empfohlen. Die Möglichkeit einer Prophylaxe mit Perchlorat wird bei entsprechender Indikation erwähnt. Sie sollte dann über mehrere Tage durchgeführt werden. Es werden keine klaren Empfehlungen zur Prophylaxe ausgesprochen. (Kauffmann et al., 2001, S. 167-173)

KAUFFMANN, RAU, ROEREN und SARTOR verweisen in ihrem Lehrbuch „Die Röntgenfibel“ auf Richtlinien, die von der Sektion Schilddrüse und der Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erstellt wurden. Es wird geraten, eine Schilddrüsenanamnese zu erheben und bei Verdacht auf eine Hyperthyreose oder Autonomie vor der Jodkontamination Schilddrüsenfunktionsparameter zu bestimmen und eine Szintigraphie durchzuführen. Bei dringlicher Indikation könne versucht werden, die Jodaufnahme durch Natriumperchlorat zu verhindern. Empfohlen werden dreimal täglich 300 Milligramm drei Tage vor der Untersuchung bis 14 Tage danach. Die Autoren weisen darauf hin, daß die Wirksamkeit dieser Prophylaxe nicht gesichert ist und daher nur als „Notbehelf“ eingesetzt werden sollte. Risikopatienten müßten wegen der langen Latenzzeit, mit der eine jodinduzierte Hyperthyreose auftreten könne, Wochen bis Monate klinisch und laborchemisch kontrolliert werden. (Kauffmann et al., 1995, S. 533f.)

LISSNER und FINK weisen darauf hin, daß vor einer intravasalen Kontrastmittelgabe eine exakte Schilddrüsenanamnese erhoben werden muß, um eine Hyperthyreose oder Autonomie der Schilddrüse auszuschließen. Bei solchen Patienten sollten jodhaltige Kontrastmittel nur bei absoluter Indikation angewendet werden und, wenn möglich, vor der Gabe eine Therapie der Schilddrüsenerkrankung erfolgen. Falls eine Kontrastmittelgabe trotzdem notwendig sei, sollte ein bis zwei Tage vor der Untersuchung sowie zwei bis drei Wochen nach der Untersuchung eine prophylaktische Behandlung mit Perchlorat oder Carbimazol durchgeführt werden. (Lissner, Fink, 1992, S. 119)

SPELSBERG, NEGELE und RITTER halten eine medikamentöse Prophylaxe bei Patienten ohne Hinweis auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung nicht für indiziert. Bei supprimiertem TSH-Wert oder sonographisch nachweisbaren Knoten müsse bei Dringlichkeit der Kontrastmittelapplikation eine Prävention erfolgen. Empfohlen wird Perchlorat vor der Untersuchung bis fünf Tage danach. Patienten mit hohem Risiko sollten zusätzlich Thiamazol für eine Woche erhalten. (Spelsberg et al., 2000, S. 166f.)

THURN, BÜCHELER, LACKNER und THELEN erwähnen in ihrem Lehrbuch, daß bei erhöhtem Risiko einer Hyperthyreose Perchlorat und Carbimazol vor Röntgenkontrastmittelgabe verabreicht werden müsse. (Thurn et al., 1998, S. 48)

UHL, HALLSCHEIDT und HERGESELL empfehlen in einer Röntgenfibrel bei elektiven Untersuchungen generell die Bestimmung von basalem TSH. Bei supprimiertem TSH-Wert sollten zusätzlich T3 und T4 bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie oder Knotenstruma wird eine weitere sonographische und endokrinologische Abklärung empfohlen. Wenn die Jodexposition ohne vorherigen Ausschluß einer Hyperthyreose indiziert ist, wird die Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe erwähnt. Es wird dann eine Behandlung mit Perchlorat einen Tag vor bis 14 Tage nach der Untersuchung empfohlen. Bei hoch einzuschätzendem Hyperthyreoserisiko wird die Kombinationstherapie mit Perchlorat und Thiamazol über vier Wochen angeraten. Das Risiko einer Agranulozytose wird erwähnt. Aufgrund der möglichen langen Latenzzeit einer jodinduzierten Hyperthyreose wird bei Risikopatienten auf die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen bis zu Monaten nach der Untersuchung hingewiesen. (Uhl et al., 2001)

ZIEGLER und MENG befürworten eine medikamentöse Prophylaxe bei Autonomie der Schilddrüse mit euthyreoter Stoffwechsellage und Werten im TcTU unter Suppression von kleiner als zwei Prozent. Bei Werten zwischen ein und zwei Prozent wird eine individuelle Entscheidung propagiert. Unter einem Prozent wird eine präventive Medikamentengabe nicht befürwortet. Liegt kein Suppressionsszintigramm vor, wird auf Einzelfallentscheidungen verwiesen, wobei sich die Autoren im Zweifelsfall für eine Prophylaxe aussprechen. Es wird eine kombinierte Gabe von Perchlorat und Methimazol vor der Untersuchung bis sieben oder 14 Tage danach empfohlen. Ebenfalls wird zu Laborkontrollen vor bis zwölf Wochen nach der Untersuchung geraten.(Meng, Ziegler, 1997, S. 167)

Andere Lehrbücher nennen keine Empfehlungen zur Vermeidung einer jodinduzierten Hyperthyreose. (z. B. Hoffmann, 1998; Felix et al., 1992)

3.3.3 Leitlinien

Die LEITLINIEN-KONFERENZ des Klinikums der Universität zu Köln erstellte eine klinikinterne Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik vor Jodexposition.

Bei Notfallindikationen gilt keine Einschränkung für den Gebrauch jodhaltiger Substanzen.

Als Screeninguntersuchungen vor Jodexposition wird nur bei den Patienten die Bestimmung von TSH - und aus organisatorischen Gründen auch des FT4 - vorgesehen, die älter als 45 Jahre sind, Schilddrüsenmedikamente einnehmen oder bei denen der klinische Verdacht auf eine Hyperthyreose gestellt wird. Falls die Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten unklar ist, soll ebenfalls diese Basisdiagnostik durchgeführt werden.

Wird der Zufallsbefund einer Struma bei der körperlichen Untersuchung gestellt, klärt eine Ultraschalluntersuchung, ob die Grenzwerte für das Schilddrüsenvolumen tatsächlich überschritten sind. In diesem Fall oder wenn sonographisch ein anderer pathologischer Befund erhoben wird, wie z. B. Knoten oder Echoarmut, wird ebenfalls die laborchemische Basisdiagnostik abgenommen.

Eine szintigraphische oder konsiliarische Untersuchung wird bei pathologischen Schilddrüsenfunktionsparametern immer empfohlen, bei bestimmter Konstellation in Bezug auf Alter, sonographischen und palpatorischen Befund auch ohne Vorliegen von pathologischen Funktionsparametern.

Zu einer medikamentösen Prophylaxe vor Jodexposition werden keine eindeutigen Aussagen gemacht. Eine präoperative Perchloratgabe sei bei Notfallindikationen zu bedenken. (Schrappe, 2001)

Im AHC-CONSILIUM PRACTICUM wird ein Minimalprogramm vor Gabe jodhaltiger Röntgenkontrastmittel empfohlen. Eine anamnestiche Hyperthyreose sollte ausgeschlossen werden und die Schilddrüse palpiert werden. Bei diffuser Struma wird ein sonographischer Knotenausschluß, bei Knotenstruma eine vollständige Abklärung empfohlen.

Wenn eine Kontrastmittelgabe unvermeidbar ist, bevor eine vollständige Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen erfolgen kann, wird eine Perchloratgabe zwei Stunden vor bis eine Woche nach der Untersuchung propagiert. Bei supprimiertem TSH-Wert wird zusätzlich zur Gabe von Thiamazol oder Carbimazol sowie zu einer engmaschigen Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter geraten. (AHC-Consilium Practicum, 2002)

In den über die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) verfügbaren Leitlinien wurden keine Aussagen zu Schilddrüsenuntersuchungen vor Röntgenkontrastmittelgabe oder einer medikamentösen Prophylaxe gefunden. Gezielt durchsucht wurden hier die Leitlinien zu radiologischen und kardiologischen Themen. (AWMF, 2003)

3.3.4 Patienteninformationen im Internet

Auf einer Webseite der UNIVERSITÄTSKLINIK BONN wird der Patient auf die Möglichkeit einer Schilddrüsenüberfunktion nach Röntgenkontrastmittelgabe hingewiesen. Der Patient solle sich bei entsprechenden Symptomen beim Hausarzt oder in der radiologischen Klinik vorstellen. Bei bekannter Überfunktion sei die Gabe eines „Schilddrüsenblockers“ notwendig. Die Behandlung mit dem „Medikament in Tropfenform“ solle drei Tage vor bis eine Woche nach der Untersuchung durchgeführt werden. (Mürtz, König, 2002)

Auf der Webseite des INSTITUTS FÜR RADIOLOGIE des St. Johannes-Hospitals in Duisburg–Hamborn wird darauf hingewiesen, daß bei einer Überfunktion der Schilddrüse durch Medikamente die Aufnahme von Jod in die Drüse behindert werden kann. Der Patient erhalte

hierzu zwei Tage vor bis zehn Tage nach der Untersuchung Natriumperchlorattropfen. (Dülks, 2003)

In der Webseite einer RADIOLOGISCHEN PRAXIS in Bad Tölz wird bei bestehender Hyperthyreose von einer Kontrastmittelgabe abgeraten. Bei unklarer Stoffwechsellage wird eine Blockade der Schilddrüse mit Perchlorat einige Tage vor der Untersuchung empfohlen. (Renner, Höbel, 2002)

Die RADIOLOGISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS GERA informiert auf ihrer Webseite die Patienten darüber, daß nach Kontrastmittelgabe eine jodinduzierte Hyperthyreose entstehen kann. Falls bei dem Patienten eine Vorerkrankung der Schilddrüse vorliegt, werde zur Abklärung der Schilddrüsenfunktion eine Blutuntersuchung durchgeführt, um das Risiko der Hyperthyreose auszuschließen. Je nach Befund könne eine Untersuchung mit Kontrastmitteln dann nicht durchgeführt werden. (Penzlin et al., 2002)

Die Webseite einer INTERNISTISCHEN PRAXIS empfiehlt bei Hyperthyreoseanamnese eine Perchloratprophylaxe vor Kontrastmitteluntersuchungen. Bei aktiver Hyperthyreose wird eine Vor- und Nachbehandlung mit Perchlorat und Thiamazol vorgeschlagen. Bei elektiven Untersuchungen sollte bei allen Patienten aus einem Jodmangelgebiet eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse durchgeführt werden und der basale TSH-Wert bestimmt werden. Bei erhöhtem Risikoprofil werden weitere Untersuchungen empfohlen. Bei Notfalluntersuchungen sei das Risiko eines Jodexzesses zugunsten einer Diagnosestellung in Kauf zu nehmen. Eine Perchloratprophylaxe wird in diesem Fall nicht zwangsläufig empfohlen. (Proschek, 2001)

Eine NUKLEARMEDIZINISCHE PRAXIS empfiehlt auf ihrer Webseite bei Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie generell eine Prophylaxe mit Perchlorat vor Jodexposition, wie z. B. vor Röntgenkontrastmittelgabe. (Zettinig, 2003)

3.3.5 Zusammenfassung

Die Autoren sind sich einig, daß das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel beachtet werden muß, da insbesondere die jodinduzierten Hyperthyreosen schwer zu therapieren sind.

Uneinheitlich sind die Empfehlungen bezüglich Voruntersuchungen der Schilddrüse. Kontrolluntersuchungen bei entsprechender klinischer Symptomatik werden von den meisten Autoren befürwortet. Die Empfehlung, standardisierte Kontrolluntersuchungen nach Kontrastmittelgabe durchzuführen, ist der Ausnahmefall.

In bezug auf die medikamentöse Prophylaxe vor Jodexposition sind die Ansichten geteilt. Auffallend ist, daß entsprechende Prophylaxeempfehlungen nur von Autoren aus Deutschland und einem Autor aus den Niederlanden getätigt werden. In Veröffentlichungen aus anderen Ländern findet man keine Hinweise auf eine prophylaktische Medikamentengabe.

Die überwiegende Zahl der Experten rät zu einer kombinierten Gabe von Perchlorat und einem Thionamid. Nur in zwei Veröffentlichungen wird eine medikamentöse Prophylaxe abgelehnt. In zwei anderen Veröffentlichungen wird dagegen eine generelle prophylaktische Therapie bei allen Patienten empfohlen. In bezug auf den Behandlungszeitraum unterscheiden sich die Empfehlungen erheblich. Er liegt zwischen wenigen Tagen bis drei Wochen.

Einig sind sich die Autoren darüber, daß die Wirksamkeit der Prophylaxe bei Patienten vor einer Jodexposition bisher nicht bewiesen werden konnte.

4 Analyse von Studien zur jodinduzierten Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmittelgabe

4.1 Methoden

4.1.1 Grundlagen der Studienanalyse unter Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin

4.1.1.1 Einführung in die evidenzbasierte Medizin (EBM)

Der Begriff EBM („evidence-based medicine“) entstammt dem angelsächsischen Raum. Die heute unter dem Begriff subsumierten Konzepte wurden Ende der 70er Jahre von einer Arbeitsgruppe in Kanada zusammengestellt.

Obwohl die klinische Epidemiologie bis zum 18. Jahrhundert zurückverfolgt werden kann (Tröhler, 1988), hat sich die Interpretation individueller klinischer Phänomene mit Hilfe biostatistischer und epidemiologischer Methoden erst seit 1960 herausgebildet (Perleth, Beyer, 1996). Dafür war die zunehmende Einführung der randomisierten, kontrollierten Studie als Standard in der klinischen Forschung bedeutsam (Perleth, 1999).

In Deutschland hat die EBM erst seit Mitte der 90er Jahre Bedeutung erlangt. Da der englische Begriff „evidence“ (Nachweisbarkeit, Belegbarkeit) sich von der Bedeutung des deutschen Wortes Evidenz (Offensichtlichkeit, Augenscheinlichkeit) unterscheidet, wird EBM in deutscher oder englischer Schreibweise mit der englischsprachigen Bedeutung verwendet.

SACKETT und Mitarbeiter bezeichnen die EBM als den „gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Sackett et al., 1996, S. 71)

Ausgehend von einem konkreten Problem wird in der EBM eine Fragestellung formuliert. Die relevante Literatur wird zusammengetragen und kritisch gewürdigt. Das Ergebnis findet dann im konkreten Fall Anwendung. Ziel der EBM ist es, die ärztliche Praxis zu verbessern, indem wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse herangezogen werden. Dadurch können unnötige oder schädliche Maßnahmen verhindert werden. Auf Erfahrungen und Intuition beruhende

klinische Entscheidungen werden ergänzt und abgesichert. Dadurch wird die EBM zu einem Werkzeug der Qualitätssicherung. (Antes, 1999)

Die Fähigkeit zur eigenständigen Fortbildung kann durch den selbstbewußten Umgang mit medizinischer Literatur und die Nutzung moderner Informationsquellen und -methoden verbessert werden (Perleth, 1999).

Die Möglichkeiten der EBM sind eingeschränkt, wenn das existierende medizinische Wissen an seine Grenzen stößt, da durch die EBM keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. So kann jedoch neuer Forschungsbedarf aufgedeckt werden (Naylor, 1995).

Verschiedene Untersuchungen zeigen, daß bisher nur zehn bis 20 Prozent der medizinischen Verfahren, die derzeit eingesetzt werden, wissenschaftlich durch kontrollierte Studien abgesichert sind (Institute of Medicine, 1985). Durch dieses Vorgehen wird mehr der Zweifel gefördert, als daß Evidenzen geliefert werden (Köbberling, 1998).

Zum Status der klinischen Medizin als Handlungswissenschaft gehört nach RASPE, daß die Effekte medizinischen Handelns strenger wissenschaftlicher Kontrolle unterworfen sind. Die EBM bietet dabei die Forschungslogik betreffend einen einheitlichen, die Forschungspraxis betreffend einen vielgestaltigen Maßstab zur Bewertung (Raspe, 2000).

Es ist daher zu bedenken, daß EBM nicht mehr als den mittleren Behandlungserfolg, also nur das Wahrscheinliche zusagt.

4.1.1.2 Informationsbeschaffung in der evidenzbasierten Medizin

Im Gegensatz zum klassischen Weg der Informationsbeschaffung, der durch Kollegengespräche, Lesen von Lehrbüchern und Fachzeitschriften sowie den Besuch von Fortbildungsveranstaltungen geprägt ist, befürwortet die EBM einen strukturierten Weg der Informationsbeschaffung. An erster Stelle steht eine systematische Literaturrecherche, es folgt die Bewertung der Information nach Evidenzstufen und anschließend eine bewußte Selektion der Literatur mit der höchsten Evidenzstufe. Die wichtigste Bedeutung unter den Informationsmedien kommt den elektronischen Medien zu, die leicht aktualisiert werden können und daher am zuverlässigsten über neue Erkenntnisse informieren. Es kann über umfangreiche, medizinische Datenbanken nach Primärliteratur gesucht werden. In Form von Zusammenfassungen existieren systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die z. B. über eine Suche in der Cochrane Library gefunden werden können. Die Cochrane Collaboration bildet eine wichtige Informationsgrundlage der EBM. Das verfügbare Wissen kontrollierter Studien

aus allen Fachbereichen wurde weltweit zusammengetragen und in Form von systematischen Übersichtsartikeln aufgearbeitet. Diese Übersichten werden regelmäßig aktualisiert. (Bassler, Antes, 2000; Antes et al., 1996)

4.1.1.3 Kritische Bewertung von Studien: Glaubwürdigkeit, Präsentation und Anwendbarkeit der Ergebnisse

Die bei der Literaturrecherche gefundenen Informationen werden danach geordnet, welche von ihnen den Stand der Wissenschaft am zuverlässigsten wiedergeben. Dabei muß die Aussage möglichst umfassend sein, um systematische Verzerrungen zu minimieren. Die Erkenntnis muß auf nachvollziehbare Weise gewonnen worden sein, um eine Bewertung durch den Leser zuzulassen. Die Information muß auch neueste Erkenntnisse in adäquater Weise berücksichtigen (Antes, 1999). Am höchsten werden daher systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bewertet. Expertenmeinungen stehen an letzter Stelle, weil sie meist auf individuellen Einschätzungen beruhen. Die Hierarchiestufen der Aussagekraft wissenschaftlicher Studien sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Sie erlauben keine Einschätzung der klinischen Relevanz von Studienergebnissen, sondern sind eine Einteilung nach formalen Kriterien, die eine verzerrungsfreie Wiedergabe wissenschaftlicher Ergebnisse gewährleisten sollen (Bassler, Antes, 2000).

Stufe	Evidenztyp
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten bzw. Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und bzw. oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tabelle 2: Evidenztypen (Bassler, Antes, 2000)

Da die Glaubwürdigkeit von Studienergebnissen von Studienmethodik und Testvalidität abhängt, sollten bei der Sichtung von Studien im Rahmen einer Recherche Kriterien formuliert werden, nach denen die Brauchbarkeit einer Studie eingeschätzt werden kann. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Randomisation

Es muß überprüft werden, ob die Zuteilung der Patienten in die verschiedenen Diagnose- oder Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip vorgenommen wurde, ob also eine Randomisation durchgeführt wurde. Die verschiedenen Gruppen der Patienten dürfen sich hinsichtlich der Zusammenstellung der Probanden nicht wesentlich unterscheiden. Das gilt für Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen u.a.. Die Gruppen müssen also vergleichbar sein. Nur dadurch wird es möglich, beobachtete Unterschiede der Ergebnisse beider Gruppen auf die verschiedenen diagnostischen Maßnahmen oder Behandlungsformen zurückzuführen. Wenn es trotz ordnungsgemäßer Randomisation zufallsbedingt zu Unterschieden innerhalb der Gruppen kommt, so müssen diese erwähnt und bei der Analyse korrigiert werden. (Bucher, 2000; Kunz et al., 1999)

Verblindung

Sowohl bei Studien zu diagnostischen Tests wie auch bei Therapiestudien ist es von Bedeutung, daß eine verblindete Randomisation existiert. Die Testung sollte unabhängig evaluiert werden, d.h. den Probanden, behandelnden Ärzte und dem Personal sollte die Maßnahme nicht bekannt sein. Es konnte belegt werden, daß bei Studien, die nicht verblindet randomisiert waren, durchschnittlich 30 Prozent größere Effekte beobachtet wurden. (Schulz et al., 1995)

Vergleichsgruppe

Der zu evaluierende Test oder die zu evaluierende Therapie muß mit einem entsprechenden Referenztest bzw. einer entsprechenden Referenztherapie verglichen werden. Dieser Test oder diese Therapie sollte dem bisherigen Standard entsprechen, damit die in der Studie getestete Diagnostik oder Therapie verläßlich auf ihre diagnostische oder therapeutische Fähigkeit überprüft werden kann.

Es muß außerdem gesichert werden, daß die Gruppen bis auf die Studienmaßnahme vergleichbar behandelt worden sind. Das gilt auch für Rahmenbedingungen wie z. B. Arztkontakte. (Bucher, 2000; Kunz et al., 2000; Porzsolt, Sigle, 1999)

Replizierbarkeit

Die in der Studie evaluierte Testmethode oder Therapie muß so detailliert beschrieben sein, daß sie jederzeit repliziert werden kann. Vor der Anwendung eines Studienergebnisses auf einen individuellen Fall in der Praxis muß überprüft werden, ob die Testergebnisse im

entsprechenden Umfeld reproduzierbar sind und daher auf den individuellen Fall angewendet werden können. (Bucher, 2000; Kunz et al., 2000; Porzolt, Sigle, 1999)

Intention-to-treat-Analyse, Drop-Out

Für die Interpretation der Ergebnisse ist von Bedeutung, daß alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, bei der Bewertung berücksichtigt wurden. Auch Patienten, die aus welchen Gründen auch immer nicht bis zum Ende der Studie verfolgt werden konnten, müssen in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden (Drop-Out). Bei einem Verlust von mehr als 20 Prozent der Patienten können große Verzerrungen des Ergebnisses hervorgerufen werden (Kunz et al., 2000).

Außerdem ist es notwendig, daß alle Patienten in der Gruppe analysiert werden, zu der sie zugeordnet waren, um Fehlinterpretationen zu vermeiden (Intention-to-treat-Analyse). Dabei spielt es keine Rolle, welche Behandlung oder Diagnostik der Patient tatsächlich im weiteren Verlauf erhalten hat.

Endpunkte (Zielgrößen)

Bei jeder Studie sollte von Beginn an ein Endpunkt formuliert sein. Wenn überhaupt sollten nur wenige Nebenendpunkte (Sekundärendpunkte) existieren, um die Aussagefähigkeit zu steigern. Wünschenswert sind Zielgrößen, die direkt Rückschlüsse auf den Zustand des Patienten erlauben. Physiologische Parameter (sog. Surrogatparameter) können zwar mit standardisierten Tests präzise und einfach gemessen werden, stehen aber nicht zwingend im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf. (Greenhalgh, 1997; Lühmann, 1999)

Likelihood Ratio, Sensitivität, Spezifität

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist von Bedeutung, wie die Studienergebnisse präsentiert werden.

Bei der Evaluation von diagnostischen Tests sollten Wahrscheinlichkeitsverhältnisse (Likelihood Ratios) dokumentiert werden. Sie sind moderner und nützlicher als die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität. Die gesamte Testausbeute wird im Gegensatz zur Benennung der Sensitivität und Spezifität in einer Zahl zusammengefaßt.

Sensitivität beschreibt den Anteil einer Gruppe von Erkrankten, die durch einen diagnostischen Test aus der Gesamtzahl aller Erkrankten korrekt entdeckt werden. Eine hohe Sensitivität ist z. B. bei einem Screeningtest notwendig, wenn eine Erkrankung mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden soll.

Spezifität dagegen bezeichnet die Fähigkeit eines Tests aus einer Gruppe von Probanden die tatsächlich Gesunden herauszufinden. Hohe Spezifität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit großer Sicherheit bestätigt werden soll.

Ein Test ist besonders sinnvoll, wenn er sowohl eine hohe Spezifität als auch eine hohe Sensitivität besitzt (Köbberling et al., 1991).

Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio, LR) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, daß ein positives (oder negatives) Testergebnis bei einer Person mit der Erkrankung auftritt im Verhältnis zu der Wahrscheinlichkeit, daß dieses positive (oder negative) Testergebnis bei einer Person ohne diese Erkrankung auftritt. Das Verhältnis der richtig positiven Testergebnisse entspricht der Sensitivität des Tests, das Verhältnis der richtig negativen Testergebnisse entspricht der Spezifität des Tests. Der Vorteil des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses ist, daß mittels der Vortest-Wahrscheinlichkeit unmittelbar die Nachtest-Wahrscheinlichkeit eines Testergebnisses berechnet werden kann. Die Vortest-Wahrscheinlichkeit wird auch als Prävalenz einer Krankheit bezeichnet. Mit Hilfe eines Likelihood Ratio Nomogramms kann die Nachtest-Wahrscheinlichkeit berechnet werden (Helou et al., 2000).

Effektgrößen

Mittels unterschiedlicher Effektgrößen kann die Wirksamkeit einer Maßnahme oder die Aussagekraft einer diagnostischen Maßnahme beschrieben werden. Am häufigsten erfolgt die Angabe in Prozent. Diese Maßzahl wird relative Risikoreduktion (RRR) genannt. Sie bezeichnet die relative Senkung der Rate an unerwünschten Ereignissen in der experimentellen Gruppe einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Der absolute Nutzen einer Maßnahme wird durch die absolute Risikoreduktion (ARR) beschrieben. Berechnet wird die ARR als Differenz zwischen der Ereignisrate in der Kontrollgruppe und in der Therapiegruppe.

Weniger abstrakt ist die Verwendung der sogenannten „number needed to treat“ (NNT). Sie ist der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion (ARR) und bezeichnet die Zahl der Patienten, die über die Länge des Beobachtungszeitraums behandelt werden muß, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu vermeiden. Analog ist die „number needed to treat to produce one episode of harm“ (NNH) die Zahl der Patienten, bei deren Behandlung mit einem Fall eines therapeutisch induzierten unerwünschten Ereignisses gerechnet werden muß. (Bucher, 2000; Kunz et al., 2000; Porzolt, Sigle, 1999)

Konfidenzintervall

Den genauen Wert der Risikoreduktion kann man nicht benennen. Alle Angaben sind nur annähernde Schätzwerte. Der Schätzwert aus einer randomisierten, kontrollierten Studie kommt dem wahren Wert am nächsten. Der Unsicherheitsgrad der Schätzung läßt sich eingrenzen, wenn ein Intervall beschrieben wird, in dem sich der wahre Wert befindet. Es wird Konfidenzintervall genannt. In der Regel wird das 95-Prozent-Konfidenzintervall angegeben. Das ist das Intervall, in dem zu 95 Prozent die wahre relative Risikoreduktion (RRR) liegt. Je größer die Patientenzahl, desto enger ist das Intervall und desto genauer die Schätzung. (Bucher, 2000; Kunz et al., 2000; Porzolt, Sigle, 1999)

Systematische Fehler (Bias)

Durch die Methodik der Studien können verschiedene Fehler bei der Interpretation der Ergebnisse auftreten, sogenannte Bias.

Am häufigsten ist der Selektions-Bias. Er tritt auf, wenn sich die zu vergleichenden Gruppen in mehr als dem Faktor unterscheiden, der untersucht werden soll. Das Studienergebnis weicht dabei von dem wahren Wert ab.

Ein Übertragungs-Bias entsteht dann, wenn ein diagnostischer Test auf eine Patientengruppe angewendet wird, die sich in Ausprägung und Schwere einer Erkrankung von der in der Studie untersuchten Patientengruppe unterscheidet. Deshalb ist es wichtig, daß die untersuchte Patientengruppe möglichst genau beschrieben wird.

Zur Vermeidung eines Informations-Bias muß die Diagnosestellung unabhängig vom Testergebnis erfolgen. Ebenso darf eine gestellte Diagnose nicht die Interpretation des Testergebnisses beeinflussen. Eine wesentliche Maßnahme zur Sicherung dieser Forderung ist die Verblindung.

Eine andere Fehlermöglichkeit ist der Verifikations-Bias. Alle mit dem zu evaluierenden Test untersuchten Patienten müssen dem entsprechenden Referenztest unterzogen werden. Es entsteht eine schwerwiegende Verzerrung, wenn Maßnahmen zur Sicherung einer Diagnose in den Gruppen unterschiedlich gehandhabt werden. Ist das z. B. aus ethischen Gründen nicht möglich, muß der Fehler durch andere, geeignete Nachkontrollen korrigiert werden.

Beim Einbeziehungs-Bias liefert das Ergebnis des zu evaluierenden Tests gleichzeitig einen wesentlichen Befund zur Diagnosestellung und führt so zur Verzerrung der Ergebnisse.

Bias können nicht völlig vermieden werden. Ziel ist daher die möglichst weitgehende Reduzierung von Bias.

Je höher die Evidenzstufe in der EBM, desto strenger ist das Studiendesign und desto geringer ist die Gefahr für systematische Fehler. Das Ergebnis wird damit glaubwürdiger. (Kunz et al, 2000; Köbberling et al., 1991; Helou et al., 2000)

Zuletzt muß geklärt werden, ob sich die Ergebnisse der Studie auf den konkreten Fall anwenden lassen und ob die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten trotz möglicher Nebenwirkungen und Kosten lohnen. Wenn Quantität und bzw. oder Qualität des Lebens günstig beeinflusst werden, kann eine Maßnahme aus Sicht des Patienten als nützlich angesehen werden. (Porzsolt, Druckrey, 1995)

4.1.2 Rechercheverfahren zur Erlangung des Studienmaterials

Das Studienmaterial wurde durch systematische Recherche nach Gesichtspunkten der EBM in folgenden Datenbanken zusammengetragen.

Zur Suche in den elektronischen, medizinischen Datenbanken National Library of medicine (NML), DIMDI und Cochrane Library wurden folgende Suchbegriffe eingegeben: „hyperthyroidism“, „thyrotoxicosis“, „goiter“, „thyroid disease“, „iodine-induced“, „chemically induced“, „radiography“, „radiology“, „angiography“, „contrast media“, „adverse effects“, „antithyroid agents“. Gesucht wurde über einfache Suchbegriffe und MeSH-Schlagworte (Medical Subject Headings). Zur Eingrenzung der Suchauswahl wurden verschiedene Suchbegriffe kombiniert.

Die Suche wurde getrennt nach randomisierten, kontrollierten Studien, Reviews und allgemein für jeden Publikationstyp durchgeführt.

Über die Suchmaschine der deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln wurden außerdem das komplette Dissertationsregister der Jahre 1966 bis 2003, sowie die elektronische und Präsenzbibliothek überprüft. Es wurden die oben genannten Suchbegriffe verwendet.

Bei der Recherche wurden alle Veröffentlichungen in den elektronischen Medien bis Juli 2003 berücksichtigt.

4.2 Analytische Darstellung der einzelnen Studien

4.2.1 Studien zur Häufigkeit der Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe

4.2.1.1 Hyperthyreose nach Koronarangiographie

HINTZE und Mitarbeiter führten eine Beobachtungsstudie durch, um das Risiko, in einem Jodmangelgebiet nach Koronarangiographie eine jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln, zu quantifizieren. 788 Patienten, davon 659 männlich und 129 weiblich, wurden untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren. Patienten, die jodhaltige Medikamente einnahmen oder eine vorbekannte Hyperthyreose hatten, wurden ausgeschlossen. Bei 133 (16,9 Prozent) der untersuchten Patienten wurden Knoten, bei 35 (4,4 Prozent) Zysten in der Schilddrüse nachgewiesen. In der Vorgeschichte war bei 103 (13,7 Prozent) der Patienten eine Schilddrüsenerkrankung bekannt. In 27 Fällen (3,8 Prozent) war bereits vor der Untersuchung der basale TSH-Wert erniedrigt. Bei allen Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Es wurden sowohl vor als auch eine, vier und zwölf Wochen nach der Untersuchung die Schilddrüsenfunktionsparameter und die Jodausscheidung im Urin bestimmt. Es traten drei Fälle einer Hyperthyreose auf. Einer dieser Patienten hatte bereits vor Durchführung der Untersuchung eine Hyperthyreose. Die Schilddrüsenfunktionsparameter lagen vor Durchführung der Untersuchung noch nicht vor. Bei den anderen beiden Patienten wurde die Diagnose der Hyperthyreose vier Wochen nach der Untersuchung zum ersten Mal gestellt. Die beiden Patienten gehörten keiner der vermuteten Risikogruppen an. Sie entstammten einer verhältnismäßig niedrigen Altersklasse und hatten vor der Koronarangiographie ein normales Schilddrüsenvolumen und einen normwertigen TSH-Basalwert. Eine der dokumentierten Hyperthyreosen beruhte bei entsprechender Antikörperkonstellation vermutlich auf einer Autoimmunthyreoiditis.

Nur bei zwei Patienten trat nach der Untersuchung die Konstellation einer latenten Hyperthyreose mit erniedrigtem basalem TSH-Wert neu auf. Hypothyreosen traten bei zehn Patienten auf. Davon bestanden zwei vor der Untersuchung, sechs wurden eine Woche nach der Untersuchung diagnostiziert. Zwei manifeste Hypothyreosen entwickelten sich erst nach zwölf Wochen. Bei diesen Patienten hatte allerdings bereits nach vier Wochen eine latente Hypothyreose bestanden. Bis zum Abschluß des Follow-Up hatte sich die Hypothyreose bei sechs Patienten selbständig normalisiert.

Das Risiko, eine Hyperthyreose nach einer Koronarangiographie zu entwickeln, liegt in dieser Studie unter 0,3 Prozent. (Hintze et al., 1999)

Titel der Studie	Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Koronarangiographie: Eine Untersuchung an 788 nicht-selektierten Patienten
Autoren	Hintze, G.; Blombach, O.; Fink, H.; Burkhardt, U.; Köbberling, J.
Studientyp	Beobachtungsstudie, quasi-experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Fragestellung/Indikation	Wie hoch ist das Risiko, in einem Jodmangelgebiet eine jodinduzierte Hyperthyreose nach einer Koronarangiographie zu entwickeln?
Endpunkte	basales TSH, FT4, TPO, Jodkonzentration im Urin
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	788 Patienten - 659 männlich, 129 weiblich - Durchschnittsalter: 55 +/- 7,4 Jahre - Knoten: 133 Patienten (16,9 %) - Zysten: 35 Patienten (4,4 %) - Schilddrüsenerkrankung in der Vorgeschichte: 103 Patienten (13,7 %) - supprimiertes oder vermindertes basales TSH bei normalem FT4 vor der Untersuchung bei 27 von 710 Patienten (3,8 %) <u>Ausschlußkriterien:</u> - Einnahme jodhaltiger Medikamente - bekannte Hyperthyreose
Intervention	Koronarangiographie
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- Anamnese, körperliche Untersuchung - Schilddrüsenultraschall - Bestimmung von Laborparametern: basales TSH, FT4, TPO, Jodkonzentration im Urin vor, 1, 4, und 12 Wochen nach Jodkontamination
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	12 Wochen
Drop-Out	212 nach 4 Wochen, 319 am Ende der Studie
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Wilcoxon-Test, Mittelwerte
Ergebnisse	3 Fälle einer Hyperthyreose - 1 Patient bereits vor Durchführung der Koronarangiographie hyperthyreot, trotzdem untersucht, weil Angiographie notfallmäßig durchgeführt wurde, bevor der basale TSH-Wert vorlag - bei 2 anderen Patienten Hyperthyreose zum ersten Mal 4 Wochen nach Koronarangiographie festgestellt (0,25 %): 68jähriger und 55jähriger Mann ohne Vor Erkrankung der Schilddrüse supprimiertes oder vermindertes basales TSH bei normalem FT4: - vor der Untersuchung: 3,8 % - nach 1 Woche: 2,6 % - nach 4 Wochen: 4,9 % - nach 12 Wochen: 4,1 % Hypothyreose in 10 Fällen beschrieben (1,3 %) - 2 Fälle vor Intervention - 6 Fälle 1 Woche nach Untersuchung - 2 Fälle 12 Wochen nach Untersuchung - Normalisierung der Hypothyreose bis zum Abschluß der Studie in 6 Fällen
Fazit der Verfasser	- vorliegende Studie als die erste, die Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose bei nicht selektierten Patienten im Jodmangelgebiet untersucht - sehr geringes Risiko, eine Hyperthyreose zu entwickeln: < 0,3 % - 2 Patienten, die Hyperthyreose entwickelten gehörten nicht zu der sogenannten Risikogruppe (niedriges Alter, normales Schilddrüsenvolumen, TSH vor Untersu-

	<p>chung und nach 1 Woche im Normbereich)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risiko für Nebenwirkungen von Perchlorat und Thiamazol höher, als Möglichkeit, Hyperthyreose zu verhindern, und unklar, welche Patienten von Therapie überhaupt profitieren (deshalb keine Rechtfertigung für Therapie) - weitere Studien notwendig, um zu zeigen, daß die vorliegenden Ergebnisse auch für andere Art der Jodexposition gelten
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - ausreichende Zahl Patienten - niedriges Hyperthyreoserisiko nach Kontrastmittelgabe - keine Korrelation zwischen Hyperthyreosewahrscheinlichkeit und Alter oder Vorerkrankungen der Schilddrüse

KARG untersuchte 206 Patienten, um die Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel am Beispiel der Koronarangiographie zu erörtern. Schon vor dem Eingriff fiel bei der Patientenklientel eine unerwartet hohe Zahl latenter Hyperthyreosen auf. 38 von 206 Probanden (18 Prozent) hatten einen basalen TSH-Wert von weniger als 0,3 Mikrounit pro Milliliter. Im Follow-Up zeigte sich ein signifikanter Abfall des TSH-Spiegels. Bei 58 von 206 Patienten (28 Prozent) wurden erniedrigte TSH-Werte bestimmt. Bei sechs Patienten trat im Follow-Up eine Erhöhung des T4-Spiegels neu auf. Sowohl vor als auch nach der Kontrastmittelgabe waren bei sechs Patienten die T3-Werte im Sinne einer Hyperthyreose erhöht. (Karg, 1994)

Titel	Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion und subjektive Befindlichkeitsstörungen durch jodhaltige Kontrastmittel bei Patienten nach Koronarangiographie aus dem mittelhessischen Raum
Autoren	Karg, H.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Iib
Fragestellung/Indikation	<p>Wie häufig sind Schilddrüsenfunktionsstörungen nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel im Rahmen einer Koronarangiographie?</p> <p>Ist es möglich, vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel Schwellenwerte und Risikopatienten zu definieren, bei denen von Seiten des Hausarztes besondere Aufmerksamkeit und möglicherweise eine Prophylaxe mit Perchlorat notwendig ist?</p>
Endpunkte	T3, T4, TSH, Befindlichkeitsstörungen
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	<p>265 Patienten, zugewiesen von Hausarzt, Facharzt oder Klinik zur Koronarangiographie in die kardiologische Abteilung der Justus-Liebig-Universität Gießen</p> <ul style="list-style-type: none"> - davon 239 Patienten teilgenommen, die anderen 10 % wegen Sprachschwierigkeiten, Auslandsaufenthalten, schwerwiegenden Krankheitszuständen oder aus technischen Gründen ausgeschlossen - Geschlechtsverteilung: 149 Männer, 57 Frauen - Durchschnittsalter 60,3 J. (30-84 J.) - Durchschnittsgröße 170,6 cm (141-189 cm) - Durchschnittsgewicht 76,6 kg (47,3-109 kg) - durchschnittlicher Kreatinin-Wert 1,2 mg/100 ml (0,6-9,4 mg/100 ml) - durchschnittlicher T3-Wert 1,39 ng/ml, vor Intervention bei 6 Patienten erhöhte Werte - durchschnittlicher T4-Wert 8,68 µg/ml, vor Intervention bei 12 Patienten erhöhte Werte - durchschnittlicher TSH-Wert 0,91 µU/ml, latente Hyperthyreosen vor Intervention bei 18,4 % (38 Patienten) - 7 Patienten mit Struma

Intervention	Koronarangiographie: - Kontrastmittel: Iopromid (Ultravist [®]), Durchschnittsdosis: 145,9 ml (40-720 ml)
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	Untersuchungen vor Intervention: - Labor: T3, T4, TSH, Kreatinin, Blutbild, Elektrolyte, Gerinnung - Blutdruck, Gewicht, Größe, EKG, Palpation der Schilddrüse - Fragebogen zur allgemeinen und Medikamentenanamnese und zu schilddrüsen-spezifischen Befindlichkeitsstörungen - 3 Patienten erhielten Perchlorat wegen latenter Hyperthyreose vor Kontrast-mittelgabe nach 3 Wochen erneute Untersuchung: - Labor: T3, T4, TSH - Zwischenanamnese
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	3 Wochen
Drop-Out	33 Patienten, da das Follow-Up nicht durchgeführt werden konnte (vorliegende Daten von 206 Patienten)
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	t-Test, Regressionsanalyse, absolute Häufigkeiten, Nemar-Test
Ergebnisse	Schilddrüsenfunktionsparameter nach 3 Wochen: - durchschnittlicher T3-Wert: 1,35 ng/ml, 6 Patienten hatten erhöhte Werte, leichte, nicht signifikante Verminderung - durchschnittlicher T4-Wert: 8,88 µg/ml, 18 Patienten hatten erhöhte Werte leichte, nicht signifikante Steigerung - durchschnittlicher TSH-Wert: 0,76 µU/ml, 58 Patienten hatten erniedrigte Werte signifikante Verminderung um $p < 0,01$, latente Hyperthyreose bei 58 Patienten - tendenzieller Zusammenhang zwischen Kontrastmittelmenge und T3- und T4-Spiegeln nach Kontrastmittelgabe - Korrelation zwischen Befindlichkeitsstörungen und tatsächlicher Hyperthyreose - Befindlichkeiten vor und nach Kontrastmittelgabe identisch - kein gehäuftes Auftreten einer Hyperthyreose bei Patienten mit Struma
Fazit der Verfasserin	- gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung sind vor einer Kontrastmittel-untersuchung wichtig - Schilddrüsenfunktionsparameter sollten vor und 3 Wochen nach Kontrastmittel-gabe und bei schilddrüsentypischen Befindlichkeitsstörungen bestimmt werden - Fragebogen hochspezifisch, aber wenig sensibel - Prophylaxe mit Perchlorat bei Risikopatienten sinnvoll
Kommentar des Auswerters	- Geschlechtsverteilung sehr unausgeglich - Normbereich für TSH zwischen 0,1-3,0 µU/ml angegeben, aber in der Hyperthy-reosedefinition schon bei $<$ oder $= 0,3$ µU/ml als Hyperthyreose gewertet - Hyperthyreosedefinition getrennt nach T3, T4 und TSH-Wert - keine Aussage über Behandlung der tatsächlich hyperthyreoten Patienten - keine Aussage, warum 3 Patienten Perchlorat erhielten - unklar, warum die Verfasserin folgert, daß eine Prophylaxe mit Perchlorat sinn-voll ist

CONN und Mitarbeiter untersuchten 73 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, bei denen entweder eine Pyelographie oder eine Koronarangiographie durchgeführt worden war. Bei den Untersuchungen war niedermolekulares, nichtionisches Kontrastmittel verwendet worden. Die Studie fand in einem Gebiet mit ausreichender Jodversorgung statt. Die Schilddrüsenparameter wurden vor der Untersuchung und nach vier Wochen, bei einigen Patienten auch nach acht Wochen bestimmt. Zwei der untersuchten Patienten entwickelten nach der Kontrastmittelgabe eine manifeste Hyperthyreose (2,7 Prozent). Es waren allerdings

nur die FT4-Werte über den Normbereich erhöht. Die FT3-Werte waren bei allen untersuchten Patienten normwertig. Bei einem der Patienten bestand schon vor der Kontrastmittelgabe eine latente Hyperthyreose. Beide Patienten lagen deutlich über dem Altersdurchschnitt der Untersuchten. Bei zwei anderen Patienten war vier Wochen nach der Untersuchung das TSH supprimiert. Einer dieser Patienten entwickelte Vorhofflimmern. Zwei weitere Patienten mit vorbekannter Knotenstruma zeigten einen im Normbereich bleibenden Anstieg des FT4-Wertes über 20 Prozent und einen im Normbereich bleibenden Abfall des TSH-Wertes über 20 Prozent. Insgesamt waren die Veränderungen der Schilddrüsenparameter nicht direkt abhängig von Alter, Geschlecht oder Menge des applizierten Kontrastmittels. (Conn et al., 1996)

Titel der Studie	Eine prospektive Studie über den Einfluß nichtionischer Kontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion
Autoren	Conn, J.J.; Sebastian, M.J.; Deam, D.; Tam, M.; Martin, F.I.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Welchen Einfluß haben nichtionische Kontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion?
Endpunkte	TSH, FT4, T3
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	72 Patienten, Durchschnittsalter 66 J. (50-84 J.) - 3 Patienten ausgeschlossen wegen anfangs veränderter Schilddrüsenwerte
Intervention	- Gabe von niedermolekularem nichtionischem Kontrastmittel (370 mg/ml organisch gebundenes Jod) - 22 Patienten erhielten Pyelographie oder ähnliche Untersuchung - 51 Patienten erhielten Koronarangiographie
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	Bestimmung von laborchemischen Schilddrüsenfunktionsparametern
Verblindung	keine
Randomisation	keine Angabe
Follow-Up	zunächst 8 Wochen, dann 4 Wochen, nachdem bei den ersten Probanden kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der 4. und 8. Woche festgestellt wurde
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Mann-Whitney Konfidenzintervall, Spearman rank correlation, Chi ² -Test
Ergebnisse	- 2 Patienten entwickelten Hyperthyreose, einer von den Patienten war der einzige, bei dem der TSH-Wert vor der Untersuchung supprimiert war (72 und 83 Jahre alt); während des Follow-Up FT4 normal, während TSH weiterhin supprimiert war - latente Hyperthyreose bei 4 Patienten, 1 Patient entwickelte Vorhofflimmern, 2 Patienten hatten eine seit Jahren bestehende Knotenstruma - Veränderungen der Schilddrüsenparameter nicht abhängig von Alter, Geschlecht oder Menge des applizierten Kontrastmittels
Fazit der Verfasser	- Bewußtsein wichtig, daß außer manifester Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe Veränderungen der Schilddrüsenparameter, die mit erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergehen, auftreten können (z. B. latente, subklinische Hyperthyreose) - Gefahr vermutlich beim älteren Menschen größer
Kommentar des Auswerters	- Altersdurchschnitt der Patienten, die Hyperthyreose entwickelten, deutlich über dem Altersdurchschnitt der Probanden - keine einheitliche Intervention

FRITZSCHE und Mitarbeiter nahmen 60 Patienten, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte, in eine Studie auf. Ziel war es, die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen und die Folgen einer Jodbelastung in einem für die Koronarangiographie vorgesehenen Patientengut zu beschreiben. Das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Auffallend war, daß nur vier Patienten einen unauffälligen Schilddrüsenbefund hatten. Etwa bei der Hälfte der Patienten zeigte sich eine Struma mit knotigen Veränderungen. 27 Patienten erhielten am Tag vor und am Tag nach der Untersuchung ein Gramm Natriumperchlorat und 60 Milligramm Methimazol auf drei Einzeldosen verteilt. Die übrigen 33 Patienten erhielten als Vergleichsgruppe keine Thyreostatika. Es wurden sowohl 24 Stunden vor als auch 24 Stunden, vier Wochen und zwölf Wochen nach der Koronarangiographie Schilddrüsenfunktionsparameter erhoben. In der Patientengruppe, der keine Thyreostatika verabreicht worden waren, zeigte sich 24 Stunden nach der Koronarangiographie ein signifikant erniedrigter TSH-Wert vor und nach TRH-Stimulation. Signifikante Veränderungen der T3-, T4-Werte, des TGB und der Schilddrüsenantikörper waren nicht nachweisbar. Drei Patienten zeigten eine Suppression der TSH-Sekretion im TRH-Test. Die Jodausscheidung im Urin war auch nach drei Monaten noch gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Das 20-Minuten-TcTU war auch vier Wochen nach der Untersuchung noch signifikant herabgesetzt. Bei den Patienten, die Thyreostatika erhalten hatten, waren alle Parameter bereits vier Wochen nach der Untersuchung wieder normalisiert. Die Jodausscheidung im Urin war nach 24 Stunden gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant erhöht. (Fritzsche et al., 1993)

Titel	Prävention der jodinduzierten Hyperthyreose nach Koronarangiographie
Autoren	Fritzsche, H.; Benzer, W.; Furlan, W.; Hammerle, D.; Langsteger, W.; Weiss, P.
Studientyp	Therapiestudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Fragestellung/Indikation	Wie häufig sind Schilddrüsenerkrankungen in einem für die Koronarangiographie vorgesehenen Patientengut, welche Folgen hat die Jodbelastung während der Koronarangiographie auf die Schilddrüsenfunktion und lassen sich die Auswirkungen durch die prophylaktische Gabe von Thyreostatika minimieren?
Endpunkte	T3, T4, TSH, TRH-Test, TGB, MAK, TAK, Jod im Urin, Schilddrüsenvolumen, 20min-TcTU
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	60 Patienten von insgesamt 120 untersuchten Personen im Zeitraum von 11/90 bis 02/91: - 37 Männer, 23 Frauen - Alter 21-80 Jahre, Durchschnittsalter 60 J. - 11 Patienten mit manifester Hyperthyreose (7 mit M. Basedow, 4 mit Autonomie), 6 Patienten mit latenter Hyperthyreose - 6 Patienten mit anamnestischer Thyreostatikatherapie
Intervention	- Gabe von Thyreostatika: 27 Patienten erhielten am Tag vor und am Tag der Koronarangiographie 1 g Natriumperchlorat und 60 mg Methimazol verteilt auf drei Tagesdosen - Koronarangiographie, durchschnittliche Gabe von 174 ml Kontrastmittel (120-

	260 ml)
Vergleichsintervention	- Koronarangiographie ohne vorherige Gabe von Thyreostatika (n=33)
Durchführungsbeschreibung	Untersuchung der Patienten 24 Stunden vor, 24 Stunden, 4, 12 Wochen nach Koronarangiographie
Verblindung	nein
Randomisation	keine Angabe
Follow-Up	12 Wochen
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	Wilcoxon-Test, U-Test nach Mann und Whitney
Ergebnisse	- 3 Patienten entwickelten latente Hyperthyreose in der Gruppe ohne Thyreostatikagabe vor der Untersuchung bei normwertigen T3- und T4-Werten
Fazit der Verfasser	- Prophylaxe mit einer Kombination von Natriumperchlorat und Methimazol bei klinisch unauffälligen Patienten vor einer Koronarangiographie zu empfehlen
Kommentar des Auswerters	- keine Auswahlkriterien genannt - hoher Prozentsatz von Vorerkrankungen der Schilddrüse - geringe Patientenzahl

NOLTE und Mitarbeiter führten eine prospektive, randomisierte Studie durch, bei der der Einfluß einer prophylaktischen, thyreostatischen Kurzzeittherapie auf den Jodstoffwechsel der Schilddrüse bei Patienten mit euthyreoter Autonomie der Schilddrüse im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie geklärt werden sollte. Von 1177 Patienten, bei denen im Zeitraum von 18 Monaten eine elektive Koronarangiographie durchgeführt wurde, konnten 51 Patienten, bei denen eine Schilddrüsenautonomie mit euthyreoter Stoffwechsellage bestand, in die Studie integriert werden. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren. Sonographisch waren die Schilddrüsen mit einem Volumen von durchschnittlich 54,4 Milliliter vergrößert. In 25 Prozent der Fälle zeigte sich eine Knotenstruma, in 67 Prozent eine diffuse Struma und in acht Prozent bestand eine sonographisch normale Schilddrüse. Die Patienten wurden in drei Gruppen mit jeweils 17 Patienten randomisiert. Gruppe eins erhielt 20 Milligramm Thiamazol pro Tag über 14 Tage, Gruppe zwei erhielt 900 Milligramm Natriumperchlorat pro Tag über 14 Tage und Gruppe drei erhielt als Vergleichsgruppe keine schilddrüsenpezifische Medikation. Es zeigten sich im Follow-Up sowohl in Gruppe eins als auch in Gruppe zwei unveränderte Werte für FT3 und FT4. TSH-Suppression und TcTU blieben unverändert. In der Vergleichsgruppe hingegen stiegen die FT3- und FT4-Werte signifikant innerhalb des Normbereichs an. Das TSH war stärker supprimiert und das TcTU vermindert. Insgesamt traten vier Fälle (7,8 Prozent) einer Hyperthyreose auf, bei der es nur zu einer leichten FT3- und bzw. oder FT4-Erhöhung kam. Davon kamen zwei Fälle in Gruppe drei und jeweils einer in Gruppe eins und Gruppe zwei vor. Klinische Symptome waren nur bei zwei der vier Patienten nachweisbar. Eine thyreostatische Therapie war in keinem der vier Fälle notwendig. Es konnte kein Risikofaktor formuliert werden, der die Entstehung der

Hyperthyreose vor der Untersuchung hätte voraussagen können. Eine Hypothyreose wurde bei keinem der Patienten beobachtet. (Nolte et al., 1996)

Titel	Prophylaktische Gabe von Thyreostatika im Rahmen einer exzessiven Jodbelastung bei euthyreoten Patienten mit Schilddrüsenautonomie
Autoren	Nolte, W.; Müller, R.; Siggelkow, H.; Emrich, D.; Hüfner, M.
Studientyp	prospektive, randomisierte Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Ib
Fragestellung/Indikation	Welchen Einfluß hat eine prophylaktische, thyreostatische Kurzzeittherapie auf den Jodstoffwechsel der Schilddrüse bei Patienten mit euthyreoter Autonomie im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie? Kann die Entwicklung einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage nach Koronarangiographie vermieden werden?
Endpunkte	Bestimmung von Schilddrüsenfunktionsparametern vor und 30 Tage nach Koronarangiographie: - T3, T4, FT4, T3, FT3, TSH, TRH-Test, Jodausscheidung im Urin, Schilddrüsenzintigraphie und sonographische Volumetrie
Beschreibung des Untersuchungskollektives	51 Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage bei bekannter Schilddrüsenautonomie, randomisiert in 3 Gruppen, ausgewählt aus 1177 Patienten, die von Mai 1992 bis Dezember 1994 einer Koronarangiographie unterzogen wurden: - 35 Männer, 16 Frauen - Durchschnittsalter 67 Jahre (46 - 75 Jahre) - durchschnittliche Vergrößerung der Schilddrüsen auf 54,4 ml (16,3 – 180 ml) - 25 % Knotenstruma, 67 % diffuse Struma, 8 % normale Schilddrüse <u>Einschlußkriterien:</u> - normales FT4 und FT3 - delta-TSH < 3,5 µU/ml - ^{99m} Tc-Aufnahme > 1,1 % <u>Ausschlußkriterien:</u> - manifeste Hyperthyreose - große, autonome Adenome - immunologische Schilddrüsenerkrankung - Jodkonzentration > 200 µmol/mol Kreatinin - instabile Angina pectoris - Zweiterkrankung mit einem Karnofsky-Index < 50 % - Patientenalter > 75 Jahre oder < 40 Jahre - Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 6 Monate - Einnahme von Schilddrüsenhormonen - thyreostatische Medikation oder Amiodaroneinnahme
Intervention	- Gruppe 1 (n = 17): 20 mg Thiamazol /Tag - Gruppe 2 (n = 17): 900 mg Natriumperchlorat/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen - die Behandlung wurde 1 Tag vor der Untersuchung begonnen und über 14 Tage fortgeführt - Koronarangiographie
Vergleichsintervention	- Gruppe 3 (n = 17): Kontrollgruppe ohne thyreostatische Medikation - Koronarangiographie
Durchführungsbeschreibung	- Bestimmung von Schilddrüsenfunktionsparametern vor und 30 Tage nach Koronarangiographie: - durchschnittliche Kontrastmittelgabe: 149 ml (50 – 410 ml)
Verblindung	keine Angabe
Randomisation	ja - keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen betreffend Alter, Geschlecht, Menge des verabreichten Kontrastmittels und Strumagröße
Follow-Up	30 Tage
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe

Statistische Auswertung	two-tailed Student's t-Test, paired samples, Signifikanzlevel bei p = 0,05
Ergebnisse	<u>Gruppe 1/2:</u> - unveränderte durchschnittliche Werte für FT3 und FT4, Jodkonzentration im Urin, TSH-Suppression, ^{99m} Tc-Aufnahme <u>Gruppe 3:</u> - FT4 und FT3 durchschnittlich signifikant erhöht im Vergleich zum Ausgangswert, aber im Normbereich - signifikanter Anstieg der TSH-Suppression und der Jodkonzentration im Urin, Abnahme der ^{99m} Tc-Aufnahme - am Ende der Studie insgesamt 4 Fälle einer leichten Hyperthyreose; 2 in Gruppe 3 und jeweils 1 in Gruppe 1 und 2
Fazit der Verfasser	- thyreostatische Kurzzeittherapie hat wahrscheinlich protektive Wirkung hinsichtlich des Jodexzesses bei Patienten mit Autonomie (leichte Hyperthyreose kann in einigen Fällen nicht vermieden werden) - vermutlich ist Kombinationstherapie mit Thiamazol und Perchlorat wirkungsvoller
Kommentar des Auswerters	- kleines Patientenkollektel - nur Patienten mit Autonomie der Schilddrüse untersucht - Auftreten von Hyperthyreosen in beiden Behandlungsgruppen und der Vergleichsgruppe - unklar, warum die Autoren vermuten, daß Kombinationstherapie mit Perchlorat und Thiamazol möglicherweise bessere Erfolge erzielen könnte

RENDL und Mitarbeiter führten eine prospektive Untersuchung durch, um zu beweisen, daß nichtionische Kontrastmittel große Mengen Jod freisetzen, was einerseits zur vorübergehenden Blockade der Schilddrüsenfunktion im Sinne des Wolff-Chaikoff-Effektes führt und andererseits das TcTU der Schilddrüse so erniedrigt, daß zeitweise eine sinnvolle Schilddrüsenszintigraphie unmöglich ist. 23 Patienten, die im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung nichtionisches Kontrastmittel erhielten, wurden integriert. TT4, FT4, FT3, TSH, Serumgesamtjod, Serumjodid und Urinjod wurden vor der Kontrastmitteluntersuchung, direkt nach der Injektion und am ersten, vierten, siebten, elften und 21. Tag nach der Untersuchung gemessen. Außerdem wurden vor der Kontrastmittelgabe und am 21. Tag danach ein Schilddrüsenszintigramm mit Bestimmung des TcTU angefertigt sowie ein TRH-Test durchgeführt. Vor der Herzkatheteruntersuchung wurde das Schilddrüsenvolumen sonographisch bestimmt. Die Jodausscheidung im Urin lag drei Wochen nach der Katheteruntersuchung noch deutlich über dem Ausgangswert. Das Serumgesamtjodid und das Serumjodid hatten nach drei Wochen bereits wieder den Ausgangswert erreicht. Die freien Hormonwerte fielen nach der Kontrastmittelgabe bis zum ersten Tag nach der Untersuchung signifikant ab, gefolgt von einem Anstieg des TSH-Spiegels, der am vierten und fünften Tag nach der Untersuchung ein Maximum erreichte. Das TcTU lag drei Wochen nach der Untersuchung im Mittel 40 Prozent niedriger als zuvor. Ebenso war der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation deutlich kleiner als vor der Untersuchung. Vom Nachweis manifester Hyperthyreosen nach Kontrastmittelgabe wird nicht berichtet. (Rendl et al., 1991)

Titel	Beeinflussen nichtionische Röntgenkontrastmittel die Schilddrüsenparameter?
Autoren	Rendl, J.; Schmidt, T.; Börner, W.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	I Ib
Fragestellung/Indikation	Setzen nichtionische Kontrastmittel Jodid frei und führen zu einer Blockade der Schilddrüsenfunktion und zu einem so erniedrigten TcTU, daß eine aussagekräftige Schilddrüsenzintigraphie vorübergehend unmöglich wird?
Endpunkte	Serumgesamtjod, Serumjodid, Urinjod, TT4, FT4, FT3, TSH(0), TSH(30), Schilddrüsenzintigramm mit Bestimmung des TcTU, TRH-Test
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	23 Patienten <u>Einschlußkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - klinische und laborchemische Euthyreose - keine anamnestisch bekannte Hyper- oder Hypothyreose - keine schilddrüsenpezifische Medikation in den letzten 12 Monaten - kein Hinweis für Jodkontamination in den letzten 12 Monaten - kein Anhalt für Autonomie im Szintigramm - positiver TRH-Test - mittleres Schilddrüsenvolumen im Sonogramm 22,2 +/- 13,7 ml, 3 Patienten mit echogleichem Herdbefund, der szintigraphisch leichte Minderspeicherung aufwies
Intervention	Koronarangiographie mit 2 verschiedenen nichtionischen Kontrastmitteln
Vergleichsintervention	nein
Durchführungsbeschreibung	<ul style="list-style-type: none"> - Laborkontrollen vor, direkt nach und 1, 4, 7, 11 und 21 Tage nach der Intervention - Schilddrüsenzintigramm und TRH-Test nach 21 Tagen - Schilddrüsensonographie vor Intervention
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	21 Tage
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	t-Test, Signifikanztest
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg des Urinjod, Serumgesamtjod und des freien Jod im Serum auf ein Vielfaches unmittelbar nach Kontrastmittelgabe, am Ende des Follow-Up wieder Normalisierung des Serumgesamtjod und freien Jod, noch erhöhte Werte des Urinjod - keine signifikante Veränderung des T4 - signifikanter Abfall der freien Hormonwerte nach Kontrastmittelgabe, später Normalisierung - Anstieg des TSH-Wertes mit Maximum am 4./5. Tag nach Intervention - TcTU 3 Wochen nach Kontrastmittelgabe durchschnittlich 40 % niedriger - geringere Stimulierbarkeit im TRH-Test nach 3 Wochen
Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - auch bei Verwendung nichtionischer Kontrastmittel kommt es zur Freisetzung großer Jodidmengen - signifikante Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter durch freigesetztes Jodid - keine Korrelation zwischen Hormonveränderungen und Menge des Kontrastmittels - Schilddrüsenzintigraphie nach Kontrastmittelgabe frühestens nach 4 Wochen, da erst dann Serumjod und Urinjod normalisiert sind
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - geringe Patientenzahl - stark selektierte Patienten (Einschlußkriterien) - keine manifesten Hyperthyreosen - Aspekt, daß erst 4 Wochen nach Kontrastmittelgabe wieder aussagekräftiges Szintigramm erfolgen kann, in dieser Studie neu - Schwerpunkt der Studie bei Jodfreisetzung durch Kontrastmittel, nicht bei Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose

GRUBECK-LOEBENSTEIN und Mitarbeiter beobachteten 20 Patienten, bei denen eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt wurde. Die Untersuchung fand in einem Jodmangelgebiet statt. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die keine schilddrüsenwirksamen Medikamente einnahmen. Vor und 21 Tage nach der Untersuchung wurden die Schilddrüsenfunktionsparameter und die Jodausscheidung im Urin bestimmt. Es zeigten sich nach der Jodexposition innerhalb des Normbereichs ansteigende FT4-Werte. Die FT3-Werte stiegen nicht an. Der TSH-Basalwert sowie der TSH-Wert nach TRH-Stimulation waren drei Wochen nach der Untersuchung innerhalb des Normbereichs erhöht. Manifeste Hyperthyreosen traten nicht auf. (Grubeck-Loebenstein et al., 1983)

Titel	Effekt jodhaltiger Kontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion bei Patienten im Rahmen einer Koronarangiographie
Autoren	Grubeck-Loebenstein, B.; Kronik, G.; Mosslacher, H.; Waldhausl, W.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Welchen Einfluß hat eine Koronarangiographie bei Patienten aus einem Jodmangelgebiet auf die Schilddrüsenfunktion? Entwickelt sich eine Hyperthyreose?
Endpunkte	T4, T3, TRH-Test, TSH, 24 h-Jodausscheidung im Urin
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	20 Patienten - <u>Ausschlußkriterium</u> : Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder Medikamenten, die die Schilddrüsenfunktion beeinflussen - 5 Patienten zeigten subnormale Reaktion auf den TRH-Test - 19 Patienten hatten Jodausscheidung unter dem Normalwert, 3 Patienten sehr niedrig
Intervention	diagnostische Koronarangiographie
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	o.g. Laboruntersuchungen vor und 21 Tage nach Koronarangiographie
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	21 Tage
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	Student`s-t-Test, Regressionsanalyse
Ergebnisse	- ansteigendes T4 - T3 unverändert - alle Werte im Normalbereich - basales TSH und TSH nach TRH-Stimulation noch nach 3 Wochen erhöht - keine Korrelation zwischen den Hormonveränderungen und Jodausscheidung im Urin oder Menge des verabreichten Kontrastmittels
Fazit der Verfasser	- Stimulation und Suppression der Schilddrüse durch Koronarangiographie möglich - beobachtete Veränderungen der Laborparameter nicht Zeichen einer latenten oder drohenden Hyperthyreose - Wahrscheinlichkeit, Hyperthyreose nach Urografin® zu entwickeln, sehr gering - Gefahr der Hyperthyreose möglicherweise bei anderen Kontrastmitteln größer - inverser Zusammenhang zwischen ansteigenden, peripheren Hormonen und ansteigendem TSH möglicherweise durch anfangs supprimierenden Effekt des Jods oder durch präklinische Hypothyreose, die durch die Jodgabe verbessert wurde

Kommentar des Auswerters	- geringe Probandenzahl - keine Vergleichsgruppe - keine Randomisierung
--------------------------	---

4.2.1.2 Hyperthyreoserisiko nach Cholangiographie, Urographie oder endoskopischer retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP)

STEIDLE und Mitarbeiter bestimmten bei 119 Patienten vor und 28 Tage nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel die Schilddrüsenfunktion. Es wurde entweder eine orale Cholegraphie, eine intravenöse Cholegraphie oder eine intravenöse Pyelographie durchgeführt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Röntgenuntersuchung euthyreot. Erwähnenswert ist, daß eine Hyperthyreose als TSH kleiner eine Mikroeinheit pro Milliliter bzw. TSH zu TSH nach TRH-Stimulation kleiner 1,3 definiert wurde. Daher wurde die Zahl der Hyperthyreosen mit 15 Prozent angegeben, obwohl nur vier Patienten (3,4 Prozent) T3- oder T4-Werte aufwiesen, die oberhalb des Normwertes lagen. Nach der in der Studie verwendeten Definition trat nach einer oralen Cholezystographie in 27,9 Prozent der Fälle eine Hyperthyreose auf, bei einer Pyelographie aber nur in 5,3 Prozent der Fälle. (Steidle et al., 1979)

Titel	Jodinduzierte Hyperthyreose durch Kontrastmittel
Autoren	Steidle, B.; Grehn, S.; Seif, F.J.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	I Ib
Fragestellung/Indikation	Haben Patienten, die nach jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickeln, schon vor der Untersuchung eine klinisch nicht erkennbare Hyperthyreose oder lag eine Euthyreose vor?
Endpunkte	T4, T3, basales TSH, TSH nach TRH-Stimulation
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	186 Patienten, nur 119 ausgewertet, da bei den anderen keine Nachuntersuchung - alle Patienten vor Intervention klinisch euthyreot - laborchemisch vor Intervention 88 Patienten euthyreot, 3 hyperthyreot, 7 hypothyreot, 21 nicht klassifizierbar
Intervention	orale Cholezystographie, i.v. Cholangiographie, i.v. Pyelographie mit insgesamt vier verschiedenen Kontrastmittelpräparaten
Vergleichsintervention	orale Cholezystographie versus i.v. Cholangiographie versus i.v. Pyelographie
Durchführungsbeschreibung	Laborbestimmungen vor und 28 Tage nach der Untersuchung
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	28 Tage
Drop-Out	67 Patienten
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Signifikanz-Test
Ergebnisse	- Definition der Hyperthyreose als Nichtstimulierbarkeit der TSH-Sekretion: - TSH < 1 µIE/ml und TSH(20)/TSH(0) < 1,3 - Definition der Hypothyreose: TSH(0) > 2,5 µIE/ml

	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperthyreose nach i.v. Pyelographie: 5,3 % - Hyperthyreose nach i.v. Cholezystangiographie: 15,8 % - Hyperthyreose nach oraler Cholezystographie: 27,9 % - insgesamt 18 Patienten hyperthyreot (also 16 neu) nach oben genannter Definition, nur einer dieser Patienten mit klinischer Hyperthyreose, ein Patient, der vor Intervention hyperthyreot war, im Follow-Up euthyreot - nur bei 4 Patienten T3 und T4 über den Normbereich angestiegen (3,4 %) - Wahrscheinlichkeit von 12,5 %, Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe zu entwickeln - Hyperthyreosen nach oraler Cholezystangiographie signifikant häufiger als nach i.v. Pyelographie - nach Kontrastmittelgabe Abnahme des Halsumfangs, Anstieg von T3 und T4, unwesentlicher TSH(0)-Abfall, deutliche Zunahme der TSH-Stimulierbarkeit durch TRH
Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung von T3, T4 und basalem TSH nicht geeignet, Risikopatienten vor Kontrastmittelgabe zu erkennen, außer bei bereits bestehender Hyperthyreose - jodinduzierte Hyperthyreose hängt nicht von der Menge des Kontrastmittels, sondern von der längeren Verweildauer ab (höhere Hyperthyreoserate nach oraler Cholegraphie) - Jodprophylaxe langfristig sinnvoll, um Schilddrüsenautonomie und damit jodinduzierte Hyperthyreosen zu vermeiden
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - latente Hyperthyreosen bereits als Hyperthyreose gewertet - auffallende Unterschiede der Hyperthyreosehäufigkeit nach oraler Cholezystangiographie und i.v. Pyelographie - keine Intention-to-treat-Analyse, obwohl viele Patienten nicht zur Nachuntersuchung kamen (Drop-Out) - eingeschränkte Relevanz, da heute kaum noch orale Cholezystangiographie

58 Patienten wurden von BÜRGI und Mitarbeitern in eine Studie aufgenommen. 28 der Patienten hatten eine euthyrote Struma. Bei allen Patienten wurde eine orale Cholezystographie, eine intravenöse Cholangiographie oder eine intravenöse Urographie durchgeführt. Die Nachuntersuchung erfolgte über 48 Tage. Bei den Patienten, denen Kontrastmittel oral zugeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Erhöhung des T4-Werts nach drei bis sieben Tagen. Die T3-Werte verhielten sich gegensätzlich. Nach drei bis sieben Tagen sanken sie zunächst signifikant ab und stiegen dann kontinuierlich, bis sie nach sechs Wochen einen leichten, im Vergleich zum Ausgangswert jedoch signifikant erhöhten Wert annahmen. Bei neun Patienten, bei denen der basale TSH-Wert bestimmt wurde, zeigte sich außerdem ein signifikanter TSH-Anstieg mit einer Verdoppelung des Wertes drei Tage nach der Untersuchung. Auffällig war ein im Vergleich zum T3-Abfall reziproker Anstieg des rT3. Neben der oben beschriebenen Studie wurden zwei Nebenstudien durchgeführt. Es wurden vier Frauen mit bekannter Hypothyreose einer der Röntgenuntersuchungen unterzogen. Eine Levothyroxinsubstitution war bereits seit mindestens sechs Monaten durchgeführt worden. Außerdem wurden vier gesunde Männer 21 Tage mit Levothyroxin behandelt, um die endogene Schilddrüsenhormonproduktion zu unterdrücken, bevor Kontrastmittel verabreicht wurde. Bei diesen acht Patienten wurde nach der Untersuchung ebenfalls ein signifikanter Abfall des T3 und ein signifikanter Anstieg des rT3 beobachtet.

Bei den untersuchten Patienten trat kein Fall einer manifesten Hyperthyreose auf und alle beschriebenen Laborveränderungen bildeten sich innerhalb weniger Wochen komplett zurück. (Bürgi et al., 1976)

Titel	Veränderungen von zirkulierendem T4, T3 und rT3 nach Röntgenkontrastmittel
Autoren	Bürgi, H.; Wimpfheimer, C.; Burger, A.; Zaunbauer, W.; Rösler, H.; Lemarchand-Beraus, T.
Studientyp	Beobachtungsstudie, quasi-experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Ib
Fragestellung/Indikation	Wie verändert sich die Schilddrüsenfunktion nach drei verschiedenen Röntgenuntersuchungen, bei denen Kontrastmittel verabreicht wird? (prospektive Analyse)
Endpunkte	Jodgehalt im Serum, T3, rT3, T4
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	58 Patienten, die sich in der Abteilung für diagnostische Radiologie zur oralen Cholezystographie, i.v. Cholangiographie oder i.v. Urographie vorstellten - davon 28 mit euthyreoter Struma - unter den Probanden 4 gesunde Männer, bei denen die Schilddrüse durch L-Thyroxineinnahme 21 Tage vor der Intervention supprimiert wurde - unter den Probanden 4 Frauen mit bekannter Hypothyreose, die bereits seit mindestens 6 Monaten L-Thyroxin einnahmen - unter den Probanden 11 Freiwillige, die Kontrastmittel einnahmen, ohne daß eine Röntgenuntersuchung durchgeführt wurde <u>Ausschlußkriterien:</u> - Jodkontamination in den letzten 6 Monaten - Vorerkrankungen der Schilddrüse mit Ausnahme von euthyreoten Strumen - fehlende Zustimmung von Seiten des Patienten - fehlende Möglichkeit zur Asservierung von Blutproben
Intervention	Kontrastmittelapplikation im Rahmen einer oralen Cholegraphie, intravenösen Cholangiographie oder intravenösen Urographie
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- Laborkontrollen vor Kontrastmittelgabe und in Abständen bis 42 Tage danach - aufgrund auffälliger Laborparameter bei einigen Patienten 3 Monate nach der Kontrastmittelgabe Durchführung eines Szintigramms - Laborkontrollen weitere 2-3 Monate nach Abschluß des Follow-Up bei den Patienten, die nach 42 Tagen noch auffällige Laborwerte aufwiesen - Jodmenge im verabreichten Kontrastmittel: orale Cholegraphie 1,3 g Jod, i.v. Cholangiographie 5,6 g Jod, i.v. Urographie 29,6 g Jod
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	6 Wochen
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	- signifikante T4-Erhöhung nach 3-7 Tagen bei allen Patienten, denen oral Kontrastmittel verabreicht wurde - T3-Erniedrigung nach 3-7 Tagen, dann Anstieg auf signifikant erhöhte Werte nach 6 Wochen bei allen Patienten, denen oral Kontrastmittel verabreicht wurde - in Vergleich zum T3 reziproker Anstieg des rT3 - Anstieg des TSH-Wertes bis zu doppelten Werten bei 9 Patienten - signifikanter T3-Abfall und rT3-Anstieg auch bei Patienten mit Schilddrüsenhormonsubstitution
Fazit der Verfasser	- beobachtete Veränderungen nicht Ausdruck übermäßiger Jodaufnahme in die Schilddrüse, sondern eines direkten Eingreifens des Kontrastmittels in die Monojodination des T4 in peripheren Geweben - kein Fall einer manifesten Hyperthyreose

	- alle beschriebenen Laborveränderungen innerhalb weniger Wochen komplett zurückgebildet
Kommentar des Auswerters	- geringe Patientenzahl - Gruppe inhomogen - Vorbehandlung der Patienten nicht standardisiert (verschiedene Seitenarme der Studie mit extrem geringer Fallzahl), Geschlecht in diesen Gruppen inhomogen - sehr unterschiedliche Kontrastmittelmengen

BAUHOFER und Mitarbeiter untersuchten 17 Patienten mit Vorliegen einer euthyreoten Stoffwechsellage und szintigraphisch ausgeschlossenen autonomen Adenomen. Bei sechs Patienten wurde ein intravenöses Urogramm durchgeführt, bei elf Patienten eine orale Cholezystographie. Sowohl unmittelbar vor der Untersuchung als auch eine, drei, sechs und 12 Wochen nach der Untersuchung wurden proteingebundenes Jod, Gesamtthyroxin, Trijodthyronin und das Resin-T3-Uptake im Serum bestimmt. Es zeigte sich, daß das proteingebundene Jod bis zu sechs Wochen nach intravenösem Urogramm und bis zu drei Monaten nach oralem Cholezystogramm abnorm erhöht war. T4 und FT3 stiegen nach dem intravenösen Urogramm signifikant innerhalb des Normbereichs an und waren bis zu drei Wochen nach der Untersuchung im Vergleich zum Ausgangswert erhöht. Ausgeprägter zeigten sich die Hormonveränderungen nach der Cholezystographie. Drei von elf Patienten (27 Prozent) entwickelten T4- und FT4-Werte im hyperthyreoten Bereich. Direkt nach der Kontrastmittelgabe zeigte sich bei allen Patienten ein abruptes Absinken der T3-Konzentration im Serum. Alle Abweichungen der T4- und T3-Konzentrationen persistierten im Follow-Up nicht. (Bauhofer et al., 1978)

Titel	Thyroxin und Trijodthyronin im Serum Euthyreoter nach Röntgenuntersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln
Autoren	Bauhofer, G.; Hausen, A.; Riccabona, G.
Studientyp	Beobachtungsstudie, quasi-experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Fragestellung/Indikation	Kommt es nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel zu Veränderung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen?
Endpunkte	proteingebundenes Jod im Serum, T4, FT4, T3, Resin-T3 Uptake i. S.
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	17 Patienten <u>Einschlußkriterien:</u> - szintigraphisch ausgeschlossene autonome Adenome - Euthyreose
Intervention	Kontrastmittelgabe im Rahmen einer i.v. Urographie oder einer oralen Cholezystographie (6 Patienten erhielten i.v. Urogramm, 11 Patienten orale Cholezystographie)
Vergleichsintervention	i.v. Urographie versus orale Cholegraphie
Durchführungsbeschreibung	Laboruntersuchungen vor sowie 48 Stunden, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Kontrastmittelgabe
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	12 Wochen

Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	t-Test, Absolutwerte
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - proteingebundenes Jod bis zu 6 Wochen nach i.v. Urogramm und bis zu 3 Monaten nach oraler Cholezystographie erhöht - signifikanter T4- und FT3-Anstieg innerhalb des Normbereichs nach i.v. Urogramm bis zu 3 Wochen nach der Untersuchung - signifikanter T4- und FT3-Anstieg nach Cholezystogramm, 3 Patienten entwickelten T4- und FT4-Werte im hyperthyreoten Bereich - Absinken der T3-Konzentration direkt nach Kontrastmittelgabe - Abweichungen der T4- und T3-Konzentrationen persistierten im Follow-Up nicht
Fazit der Verfasser	- vermutlich direkte Hemmung der peripheren Konversion von T4 zu T3 durch im Kontrastmittel enthaltenes Jod
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - eingeschränkte Relevanz, da orale Cholezystographie kaum noch durchgeführt - geringe Fallzahl - keine geeigneten Vergleichsgruppen - bemerkenswert, daß Änderungen der Hormonwerte auftraten, obwohl L-Thyroxin substituiert wurde

FASSBENDER und Mitarbeiter verfolgten bei 70 Patienten die Schilddrüsenfunktion nach Durchführung einer ERCP. Alle Teilnehmer waren vor der ERCP schilddrüsengesund. Anhand der sonographisch bestimmten Schilddrüsengröße und –morphologie wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Im Follow-Up wurden 21 bis 42 Tage nach der Untersuchung die Schilddrüsenfunktionsparameter und die Jodausscheidung im Urin bestimmt. Die Jodausscheidung im Urin stieg nach der Untersuchung bei allen Patienten an. Außerdem wurde bei einigen Patienten ein Auftreten von Schilddrüsenantikörpern registriert. Im Durchschnitt zeigte sich ein nicht signifikanter Abfall der TSH-Werte. Die FT3-Werte und FT4-Werte stiegen signifikant an, allerdings innerhalb des Normbereichs. Die laborchemischen Veränderungen waren bei Patienten mit sonographisch diagnostizierter parenchymatöser oder knotiger Struma besonders ausgeprägt. Alle Laborparameter lagen innerhalb der Normgrenzen, d.h. es wurde laborchemisch keine latente oder manifeste Hyperthyreose nach der Kontrastmittelgabe nachgewiesen. Klinische Symptome einer Hyperthyreose traten ebenfalls nicht auf. (Fassbender et al., 2001)

Titel der Studie	Schilddrüsenfunktion, Immunglobulinstatus und Jodausscheidung im Urin nach enteraler Kontrastmittelgabe im Rahmen einer ERCP
Autoren	Fassbender, W.J.; Vogel, C.; Doppl, W.; Stracke, H.; Bretzel, G.R.; Klör, H.U.
Studientyp	Beobachtungsstudie, quasi-experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Fragestellung/Indikation	Wirkt sich eine enterale Kontrastmittelgabe auf die Schilddrüsenfunktion aus? Eignet sich die Schilddrüsenultraschalluntersuchung als Screeningmethode, um Patienten zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko haben, nach Kontrastmittelgabe eine jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln?
Endpunkte	TSH, T3, T4, FT4, Jodausscheidung im Urin

Beschreibung des Untersuchungskollektivs	70 Patienten - Durchschnittsalter 60,5 J. - aufgeteilt auf 4 Gruppen nach sonographisch festgestellter Schilddrüsenmorphologie: - Gruppe 1: normal große Schilddrüse (n=31) - Gruppe 2: normal große Schilddrüse mit mindestens einem Knoten (n=18) - Gruppe 3: Knotenstruma (n=16) - Gruppe 4: parenchymatöse Struma (n=5) <u>Ausschlußkriterien:</u> - bekannte Erkrankung der Schilddrüse - Schilddrüsenbehandlung in den letzten 6 Monaten - Jodexposition innerhalb der letzten 6 Monate
Intervention	ERCP, enterale Kontrastmittelgabe: 2-52 ml (0,7 – 20 g Jod)
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter vor, 1 Woche nach und 1 Monat nach Intervention
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	21, (42) Tage
Drop-Out	47 Patienten (Tag 42)
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Wilk`s lamda, Pillay`s trace, Hotelling Lawley trace, Roy`s greatest root, Regressionsanalyse
Ergebnisse	- Veränderungen der Parameter nur innerhalb der Normgrenzen - im Schnitt signifikante TSH-Erniedrigung - signifikanter T3-Anstieg - signifikanter FT4-Abfall in Gruppe 4 - keine Symptome einer Hyperthyreose aufgetreten
Fazit der Verfasser	- Schilddrüsensonographie als Screeningmethode vor TSH-Bestimmung, da Korrelation zwischen sonographischem Befund und laborchemischen Veränderungen nach Kontrastmittelgabe nachgewiesen - enterale Kontrastmittelgabe hat nachgewiesenen Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion
Kommentar des Auswerters	- alle Veränderungen innerhalb des Normbereichs - kein Beleg dafür, daß Hyperthyreosen bei sonographisch gesicherter Knotenstruma häufiger auftreten, da keine Veränderungen außerhalb des Normbereichs nachgewiesen wurden - Gruppen verschieden groß - Verabreichung sehr unterschiedlicher Kontrastmittelmengen - Tag 42 nicht verwertbar, da Drop-Out hoch (47 von 70)

MANN und Mitarbeiter veröffentlichten eine Studie, bei der untersucht wurde, ob nach Kontrastmittelgabe während einer ERCP der Jodgehalt im Serum signifikant ansteigt. Der Zusammenhang zwischen einer möglichen jodinduzierten Hyperthyreose und der Untersuchung sollte geklärt werden. Bei 15 Probanden wurden vor der ERCP und 21 Tage danach die Schilddrüsenparameter, der Gesamtjodgehalt und der Jodidgehalt im Serum sowie die Jodausscheidung im Urin gemessen. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Jod- und Jodidkonzentration im Serum sowie der Jodausscheidung im Urin. Bei den untersuchten Patienten lagen TSH, FT3 und FT4 auch im Follow-Up im Normbereich. Es traten also keine jodinduzierten Hyperthyreosen auf. (Mann et al., 1994)

Titel	Systemische Jodaufnahme bei endoskopischer Kontrastmittelgabe im Rahmen einer ERCP
Autoren	Mann, K.; Rendl, J.; Busley, R.; Saller, B.; Seybold, S.; Hoermann, R.; Sauerbruch, T.; Börner, W.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Fragestellung/Indikation	Führt die endoskopische Verabreichung von Kontrastmitteln bei einer ERCP zu einem signifikanten Anstieg des Serumjodgehaltes und kann so eine jodinduzierte Hyperthyreose auslösen?
Endpunkte	TSH, FT3, FT4, Serum-Gesamt-Jod, freies Jod im Serum, Jod im Urin, Kreatinin i.U., Jod/Kreatinin-Ratio i.U.
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	15 Patienten - 12 Frauen, 3 Männer, Durchschnittsalter 58 +/- 18 (24 – 86 J.) - keine Jodkontamination seit mindestens 3 Monaten vor der Untersuchung - 6 Patienten mit Cholezystolithiasis, 6 Patienten mit chronischer Pankreatitis, 1 Patient mit Pankreaskarzinom, 2 Patienten mit Gallengangsobstruktion aufgrund von Metastasen - euthyreote Stoffwechsellaage (normwertiges TSH, FT3, FT4), normales Sonogramm der Schilddrüse
Intervention	ERCP mit Iopamidol (Solutrast®)
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	Durchführung einer ERCP - bei 8 Patienten sowohl Gallenwege als auch Pankreasgänge dargestellt, bei 7 Patienten nur Gallengänge - verabreichte Jodmenge im Kontrastmittel 57,4 +/- 22,8 mmol (7,3 +/- 2,9 g); 35,4 – 94,4 mmol (4,5 – 12,0 g) zur Darstellung der Gallenwege und Pankreasgänge; 23,6 – 82,6 mmol (5,0 – 10,5 g) zur selektiven Gallengangsdarstellung - 2 Patienten entwickelten nach der Untersuchung leichte passagere Pankreatitis - Serum- und Urinprobenentnahme vor sowie 1, 4, 24 h, 4, 14 und 21 Tage nach der Intervention
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	21 Tage
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	Mittelwerte, Standardabweichungen, Wilcoxon-Test
Ergebnisse	- hochsignifikanter Anstieg des Serumgesamtjod und des freien Jod i. S., Maximum 1 - 4 h nach Intervention: - Gesamtjod vor Intervention: 0,5 - 2,3 µmol/l (0,8 +/- 0,5 µmol/l), 4 h nach Intervention: 18,8 – 462,2µmol/l (85,2 +/- 116,9µmol/l), p < 0,001 - freies Jod vor Intervention: 0,01 – 0,16µmol/l (0,06 +/- 0,04 µmol/l) 4 h nach Intervention: 0,47 – 25,25 µmol/l (5,42 +/- 6,06 µmol/l), p < 0.001 - Serumjod bei Patienten mit Cholangio- und Pankreatiographie leicht, aber nicht signifikant höher als bei Patienten, die nur Cholangiographie erhielten - Serumjodkonzentration zeigte signifikante Korrelation zur während der ERCP verabreichten Jodmenge - nach 21 Tagen Normalisierung der Werte von Serumgesamtjod, freiem Jod i.S. und Jodausscheidung i.U. - keine signifikanten Schwankungen von TSH, FT3 und FT4
Fazit der Verfasser	- während ERCP findet signifikante, systemische Jodresorption statt - Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose nach ERCP vermutlich geringer als nach intravenöser Kontrastmittelapplikation
Kommentar des Auswerters	- Fragestellung der Autoren wurde in der Studie ausreichend geklärt - geringe Probandenzahl - keine Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter bei untersuchten Patienten - Studie gibt keinen Aufschluß über tatsächliches Risiko, eine jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe zu entwickeln (lediglich theoretische Möglichkeit erwähnt)

MAHLSTEDT und Mitarbeiter verabreichten jungen, gesunden Probanden gallengängiges Kontrastmittel. Die Anzahl der Probanden wird nicht genannt. In den ersten 24 Stunden nach der Kontrastmittelgabe zeigte sich ein vermindertes TcTU von 50 Prozent. Außerdem konnte ein steiler T3-Abfall und ein gegensinniger rT3-Anstieg dokumentiert werden. Innerhalb einer Woche nach Kontrastmittelgabe war das TcTU immer noch herabgesetzt, außerdem stiegen FT4, T4 und T3 innerhalb der Normgrenzen an. Als längerandauernde Veränderung 14 Tage nach der Kontrastmittelapplikation konnte eine verminderte Stimulierbarkeit der Schilddrüse im TRH-Test bei den Patienten festgestellt werden, die vor der Kontrastmittelgabe einen Jodmangel hatten. (Mahlstedt et al., 1980)

Titel	Schilddrüsen-Uptake, Regulation der Schilddrüse und Konzentration der Schilddrüsenhormone bei Schilddrüsenautonomie nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel
Autoren	Mahlstedt, J.; Fischer, H.; Joseph, K.
Studientyp	experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	I Ib
Fragestellung/Indikation	Verändern sich die Schilddrüsenfunktionsparameter und das TcTU nach Gabe eines gallengängigen Kontrastmittels?
Endpunkte	TcTU, TSH, FT4, T3, rT3
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	junge, gesunde Probanden - alle Probanden hatten Struma (unterschiedliche Größe)
Intervention	perorale Gabe des gallengängigen Kontrastmittels Iobenzamid
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- orale Verabreichung von 3 g Iobenzamid (Bilibyk®) - Bestimmung von Laborparametern und des TcTU vor sowie 1, 7 und 14 Tage nach der Intervention
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	14 Tage
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	24 h nach Kontrastmittelgabe: - TcTU auf 50 % des Anfangswertes vermindert - 10facher Anstieg der Jodkonzentration - TSH und FT4 unverändert, T3-Abfall, rT3-Anstieg 7 Tage nach Kontrastmittelgabe: - Jod immer noch auf das 4fache erhöht - keine weitere TcTU-Verminderung bei Patienten mit normaler Schilddrüse oder mäßiger Struma, weitere TcTU-Verminderung bei ausgeprägtem Jodmangel - leichter Anstieg des FT4, T4, T3 innerhalb der Normgrenzen - erhöhte Stimulierbarkeit der Schilddrüse im TRH-Test bei Patienten mit mäßigem Jodmangel, keine erhöhte Stimulierbarkeit bei Patienten mit ausgeprägtem Jodmangel bis zu 14 Tage nach Kontrastmittelgabe: - weiterhin erhöhter Jodgehalt und vermindertes TcTU - T4 konstant innerhalb der Normgrenzen - verminderte Stimulierbarkeit im TRH-Test
Fazit der Verfasser	orale Einnahme von 3 g Iobenzamid bewirkt: - sofortige Hemmung der T4/T3-Konversion - als verzögerte Wirkung Zunahme der Stimulierbarkeit der Schilddrüse - als Langzeiteffekt Verminderung der Stimulierbarkeit der Schilddrüse

	<ul style="list-style-type: none"> - keine Auslösung des Wolff-Chaikoff-Effektes - keine abgeschwächte TSH-Antwort nach TRH-Stimulation - keine Zunahme des Schilddrüsenhormonlevels
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - keine ausführliche Durchführungsbeschreibung im vorliegenden Artikel - wenige Probanden - kurzes Follow-Up - keine jodinduzierten Hyperthyreosen im Beobachtungszeitraum - Verwendung gallengängiger Kontrastmittel, die heute nur noch selten verwendet werden

MAHLSTEDT und Mitarbeiter verabreichten 28 Patienten mit bekannter Autonomie der Schilddrüse peroral gallengängiges Kontrastmittel. Vor und vier Wochen nach der Kontrastmittelgabe wurden die Schilddrüsenfunktionsparameter bestimmt sowie ein Szintigramm durchgeführt. Es wurden punktuelle Messungen über den autonomen und den regelbaren Schilddrüsenanteilen durchgeführt. Bei den Patienten, bei denen trotz des autonomen Gewebes eine Regulation über die Hypophyse erhalten blieb, zeigte sich eine angemessene Verminderung des TcTU im Szintigramm. War bereits eine verminderte Regulierbarkeit der Schilddrüse durch das autonome Gewebe aufgetreten, zeigte sich keine ausreichende Verminderung des TcTU. Bei diesen Patienten waren, anders als bei erhaltener Regulierbarkeit, die T3-Werte nach Kontrastmittelgabe über den Normbereich hinaus erhöht. Die Autoren folgern, daß bei Patienten mit Autonomie der Schilddrüse aufgrund fehlender Kompensationsmechanismen bei prolongierter Jodzufuhr die Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose besteht. (Mahlstedt et al., 1977)

Titel	Vergleich von TRH-Test und Suppressionstest mit quantitativer Szintigrammauswertung zur Beurteilung der Prognose autonomer Adenome unter prolongierter Jodzufuhr
Autoren	Mahlstedt, J.; Schmidt, U.; Joseph, K., Wenzel, K.W.; Meinhold, H.; Glöbel, B.
Studientyp	experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Iib
Fragestellung/Indikation	Entwickelt sich nach Gabe von 3 g Iobenzamid bei Patienten mit autonomen Adenomen eine jodinduzierte Hyperthyreose?
Endpunkte	TRH-Test
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	28 Patienten mit kleinen, autonomen Adenomen <ul style="list-style-type: none"> - niedriger Serumjodgehalt - T4 normal oder erniedrigt - T3 im oberen Normbereich - T3/T4-Ratio zeigt Anpassung an Jodmangel
Intervention	orale Gabe von 3 g Iobenzamid (gallengängiges Kontrastmittel)
Vergleichsintervention	nein
Durchführungsbeschreibung	orale Gabe von 3 g Iobenzamid (gallengängiges Kontrastmittel) <ul style="list-style-type: none"> - TcTU vor und 4 Wochen nach Kontrastmittelgabe
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	4 Wochen
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage

Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Definition: verminderte Regulation ist definiert als TSH < 8 mcU/ml vor und nach i.v. Gabe von 400 mcU TRH Patienten können nach Ergebnissen in 3 Gruppen eingeteilt werden: - Gruppe A: Patienten mit uneingeschränkter Regulation durch die Hypophyse vor und nach Kontrastmittelgabe - Gruppe B: Patienten mit normaler Regulation durch die Hypophyse vor der Kontrastmittelgabe und eingeschränkter Regulation nach der Kontrastmittelgabe - Gruppe C: Patienten mit supprimierter Regulation durch die Hypophyse vor und nach Kontrastmittelgabe - nach Kontrastmittelgabe: T4 bei allen Patienten normwertig - T3 in Gruppe A und B im Normbereich - bei Patienten der Gruppe C: <ul style="list-style-type: none"> - T3-Anstieg über den Normbereich hinaus - keine wesentliche Änderung des TcTU - 3fach erhöhter Jodidgehalt im Serum - bei Patienten der Gruppe B: <ul style="list-style-type: none"> - angemessene Verminderung des TcTU bei Zunahme des Serumjodgehaltes - bei Patienten der Gruppe A: <ul style="list-style-type: none"> - angemessene Suppression des TcTU, auch normales Gewebe ist nicht komplett supprimiert
Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - Regulation der Hypophyse korrespondiert mit Serumhormonkonzentration - bei gestörter Regulation durch die Hypophyse (Gruppe C) führt Jod zur erhöhten, unkontrollierten Hormonausschüttung; kann zur Hyperthyreose führen, wenn Zustand über längeren Zeitraum anhält - liegt genügend gesundes Schilddrüsengewebe vor (Gruppe B), kann dies erhöhte Hormonausschüttung des autonomen Gewebes kompensieren; dadurch bei geringen Mengen an autonomem Gewebe keine übermäßige Hormonausschüttung - bei Patienten mit supprimierter Regulation durch die Hypophyse Jodexzeß vermeiden, da keine Kompensationsmechanismen - auch bei erhaltener Regulation durch Hypophyse mögliches Vorliegen von autonomem Schilddrüsengewebe; kann nur durch Suppressionsszintigramm geklärt werden (Gefahr besonders in Jodmangelgebieten) - vor Gabe jodhaltiger Kontrastmittel berücksichtigen, daß in Jodmangelgebieten bei fast allen Patienten mit lange bestehender Struma autonomes Schilddrüsengewebe vorliegt
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - in vorliegender Studienbeschreibung geringe Auskunft über Durchführung der Studie und spärliche Beschreibung des Untersuchungskollektivs - geringe Zahl Probanden - kurzes Follow-Up - tatsächliche Zahl der Patienten, die Hyperthyreose entwickelt, nicht genannt - Anzahl der Patienten in verschiedenen Ergebnisgruppen nicht genannt - Verwendung gallengängiger Kontrastmittel (heute selten verwendet) - Hauptaussage der Verfasser: Patienten mit autonomem Schilddrüsengewebe haben besonders bei prolongierter Jodzufuhr erhöhtes Risiko für Ausbildung einer jodinduzierten Hyperthyreose (dieses Risiko liegt jedoch bei meisten niedriggängigen Kontrastmitteln aufgrund der raschen Ausscheidung nicht vor)

4.2.1.3 Hyperthyreoserisiko nach Computertomographie

DE BRUIN untersuchte, in welchem Umfang nach Computertomographien, bei denen Kontrastmittel verabreicht wurde, eine Hyperthyreose zu einer stationären Behandlung führte. Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden 24600 CT-Untersuchungen durchgeführt. Sieben

Patienten (0,03 Prozent) mußten aufgrund einer klinisch schwerwiegenden, jodinduzierten Hyperthyreose ins Krankenhaus eingewiesen werden. Keiner der Patienten hatte vor der CT-Untersuchung Jod erhalten. Die Schilddrüsenantikörper waren bei allen sieben Patienten negativ. Ebenso war bei allen Patienten vor der Untersuchung eine euthyreote Stoffwechsellage dokumentiert worden. Alle Patienten hatten eine Knotenstruma. (de Bruin, 1994)

Titel	Jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmitteln, die im Rahmen von Computertomographien verwendet werden
Autoren	de Bruin, T.W.A.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Wie groß ist die Gefahr, daß Kontrastmittel, die zur Computertomographie verwendet werden, eine schwere jodinduzierte Hyperthyreose auslösen?
Endpunkte	Krankenhausaufweisung aufgrund einer schweren jodinduzierten Hyperthyreose
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	Zahl der untersuchten Patienten nicht genannt, insgesamt 24600 Computertomographien durchgeführt
Intervention	Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Computertomographie
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	<ul style="list-style-type: none"> - Dokumentation von CT-Untersuchungen, die in den Jahren 1987-1990 durchgeführt wurden - Dokumentation von Patienten, die in den Jahren 1987-1990 aufgrund einer schweren jodinduzierten Hyperthyreose nach erfolgter CT-Untersuchung ins Krankenhaus eingeliefert werden mußten - Verwendung 3 unterschiedlicher intravenös verabreichbarer Röntgenkontrastmittel - durchschnittlich verabreichte Jodmenge bei den Patienten, die tatsächlich jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten: 3-12 mg
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	nicht standardisiert
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	<p>7 Patienten mußten aufgrund schwerer jodinduzierter Hyperthyreose ins Krankenhaus eingewiesen</p> <ul style="list-style-type: none"> - anamnestisch keine Jodbelastung - keine positiven Schilddrüsenantikörper - alle Patienten hatten Knotenstruma, 2 sekundär aufgrund einer Akromegalie - bei allen Patienten vor Kontrastmittelgabe euthyreote Stoffwechsellage dokumentiert - durchschnittliche Laborwerte der Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose: T4: 222 nmol/L (normal 70-160 nmol/L), TSH: 0,06 mU/L (normal 0,3-5,0 mU/L) - Radiojodaufnahme bei 3 Patienten mit Hyperthyreose nach 2 Wochen nicht vermindert, aber nach 8 Wochen - alle Fälle der jodinduzierten Hyperthyreose mit 30 mg Methimazol kontrolliert
Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe im Rahmen von CT-Untersuchungen ist seltene Komplikation - bei Patienten mit Knotenstruma scheinbar höheres Risiko für jodinduzierte Hyperthyreose
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - vorliegender Artikel bietet nur spärliche Informationen über Durchführung der Studie und Untersuchung der Patienten - geringe Hyperthyreoserate, allerdings vermutlich hohe Zahl nicht erfaßter Patienten, da im Artikel nur die genannten, die aufgrund einer schweren

	jodinduzierten Hyperthyreose im Krankenhaus behandelt wurden - nur Patienten mit Knotenstruma haben jodinduzierte Hyperthyreose entwickelt - unklar, wie viele Patienten überhaupt untersucht, da offensichtlich Zahl der CTs nicht mit Zahl der Patienten übereinstimmt - Patienten, die jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten, hatten alle mehrfache CT-Untersuchungen erhalten, so daß höheres Jodangebot vorlag oder mehrere aufeinanderfolgende Jodbelastungen auftraten - kein standardisiertes Follow-Up beschrieben
--	--

ENGLER analysierte die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion nach Gabe einheitlicher Jodmengen durch verschiedene nichtionische Kontrastmittel. Es wurden 129 Patienten untersucht, bei denen eine Computertomographie zur Abklärung unklarer sonographischer Oberbauchbefunde durchgeführt werden sollte. Das Durchschnittsalter lag bei 50,7 Jahren. Sowohl vor der Untersuchung als auch einen Tag, acht Tage, sechs Wochen und sechs Monate nach der Kontrastmitteluntersuchung wurden T3, T4, TSH, TGB und andere nicht schilddrüsen-spezifische Laborparameter bestimmt. Es erfolgte ebenfalls eine Schilddrüsen-sonographie zum Ausschluß morphologischer Veränderungen und zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens. Die TSH-Werte sanken signifikant im Verlauf von sechs Wochen ab. Nach einem halben Jahr erfolgte keine Rückkehr zu den Ausgangswerten. Die T3-Werte zeigten nach einem anfänglichen Abfall eine kurzzeitige Erhöhung und sanken innerhalb eines halben Jahres auf den Ausgangswert. Die T4-Werte stiegen bis zum achten Tag an und kehrten ebenfalls zum Ausgangswert zurück. Bei keinem Patienten entwickelte sich innerhalb des Beobachtungszeitraums eine behandlungsbedürftige Hyperthyreose. Bei den vier verschiedenen Kontrastmitteln konnten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion beobachtet werden. (Engler, 1996)

Titel	Untersuchungen zum Verhalten der Schilddrüsenparameter nach Gabe verschiedener nichtionischer Kontrastmittel bei hepatogen vorgeschädigten Patienten (Fettleber), die wegen fokaler Leberveränderungen zur Computertomographie überwiesen worden sind
Autoren	Engler, A.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Iib
Fragestellung/Indikation	Verändern sich die Schilddrüsenfunktionsparameter nach Gabe verschiedener nichtionischer Kontrastmittel?
Endpunkte	TSH, T3, T4, TBG
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	129 Patienten - alle Patienten hatten unklaren sonographischen Oberbauchbefund, der durch CT des Abdomens abgeklärt werden sollte - Durchschnittsalter 50,7 Jahre
Intervention	CT des Abdomens mit 4 unterschiedlichen nichtionischen Kontrastmitteln
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- Bestimmung schilddrüsen-spezifischer Laborparameter vor, 1 und 8 Tage, 6 Wochen und 6 Monate nach der Untersuchung, daneben Bestimmung anderer,

	nicht schilddrüsenpezifischer Laborparameter - Schilddrüsensonographie zum Ausschluß morphologischer Veränderungen und Bestimmung des Schilddrüsenvolumens
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	6 Monate
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	Mittelwert und Standardabweichung (Streuung), multivariante Varianzanalyse
Ergebnisse	- signifikanter Abfall der TSH-Werte im Verlauf von 6 Wochen, auch nach 6 Monaten keine Rückkehr zum Ausgangswert - anfangs T3-Abfall, dann kurzzeitige Erhöhung und nach 6 Monaten Rückkehr zum Ausgangswert - Anstieg der T4-Werte bis zum 8.Tag, dann ebenfalls Rückkehr zum Ausgangswert - keine behandlungsbedürftige Hyperthyreose - keine unterschiedliche Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion nach verschiedenen Kontrastmitteln
Fazit der Verfasser	- starker TSH-Abfall vermutlich durch Jodabspaltung trotz rascher renaler Elimination - vermutlich deutlicher Einfluß des Alters auf Schilddrüsenfunktion - deutliche Beeinflussung der Schilddrüsenregulation 6 Wochen nach Gabe nicht-ionischer Kontrastmittel - empfehlenswert, Schilddrüsenfunktion nach Kontrastmittelgabe auch bei vorher unauffälliger Funktion zu kontrollieren - Indikation vor jeder Kontrastmittelapplikation sorgfältig klären
Kommentar des Auswerters	- keine Hyperthyreosen nach Kontrastmittelgabe - langer Nachbeobachtungszeitraum - niedriges Durchschnittsalter

NYGAARD und Mitarbeiter führten eine Studie durch, um herauszufinden, ob jodhaltiges Kontrastmittel zu einer erhöhten Jodaufnahme in die Schilddrüse führt, diese blockieren und eine jodinduzierte Hyperthyreose bewirken kann. Bei 28 Personen, davon acht mit einer Schilddrüsenerkrankung, wurde eine Computertomographie der Schilddrüse mit Kontrastmittel durchgeführt. Die Schilddrüsenfunktionsparameter wurden vor der Untersuchung, eine Woche danach und einen Monat danach bestimmt. Vier Patienten (14,3 Prozent) entwickelten eine vorübergehende Hyperthyreose. Insgesamt zeigten acht Patienten vorübergehende Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter. Bei 16 Patienten wurde vor der Schilddrüsentomographie und eine Woche danach ein ¹³¹Jod-Uptake durchgeführt. Es zeigte sich, daß das ¹³¹Jod-Uptake nach der Untersuchung auf 53,4 Prozent vermindert war. (Nygaard et al., 1998)

Titel der Studie	Iohexol: Einfluß auf die Aufnahme von radioaktivem Jod in die Schilddrüse und auf die Schilddrüsenfunktion
Autoren	Nygaard, B.; Nygaard, T.; Jensen, L.I.; Court-Payen, M.; Soe-Jensen, P.; Nielsen, K.G.; Fugl, M.; Hansen, J.M.
Studientyp	quasi-experimentelle Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Iib

Fragestellung/Indikation	Führt der Gebrauch von nichtionischem Kontrastmittel zur Aufnahme von Jod in die Schilddrüse und damit zur Schilddrüsenblockade? Können die nichtionischen Kontrastmittel eine jodinduzierte Hyperthyreose hervorrufen?
Endpunkte	Schilddrüsenfunktionsparameter, ¹³¹ J-Aufnahme
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	28 Patienten - 22 Patienten mit vorbekannter Schilddrüsenerkrankung
Intervention	CT der Schilddrüse nach Gabe von 100 ml Iohexol
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- Schilddrüsenfunktionsparameter vor, 1 Woche und 1 Monat nach Untersuchung bei allen Patienten - Messung der ¹³¹ J-Aufnahme in die Schilddrüse vor und 1 Woche nach Untersuchung bei 16 Patienten
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	1 Monat
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	keine Angabe
Ergebnisse	- ¹³¹ J-Aufnahme 1 Woche nach der Untersuchung auf 53,4 % reduziert - bei 4 Patienten erhöhte Thyreotropin-Werte 1 Woche nach Untersuchung - bei 4 Patienten passagere Hyperthyreose (14,3 %) in den Monaten nach Untersuchung - alle 8 Patienten, die Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter aufwiesen, hatten nicht näher bezeichnete Vorerkrankungen der Schilddrüse
Fazit der Verfasser	- Iohexol kann bei Patienten mit Vorerkrankungen der Schilddrüse angewendet werden; engmaschige Nachkontrollen notwendig
Kommentar des Auswerters	- Fazit des Verfassers bezieht sich nicht direkt auf Fragestellung der Studie - geringe Anzahl von Patienten - beschriebene passagere Hyperthyreosen traten nach Beendigung des Follow-Up auf - nur bei 16 von 28 Patienten ¹³¹ J-Aufnahme gemessen

JORGENSEN und Mitarbeiter verabreichten vier Gruppen von je zehn gesunden Männern verschiedene Dosen des Kontrastmittels Iodixanol. Zwei Vergleichsgruppen wurde Iopentol bzw. Iopamidol verabreicht. Während eines Follow-Up von 21 Tagen wurden achtmal die Schilddrüsenfunktionsparameter bestimmt. In allen Untersuchungsgruppen kam es drei Tage nach der Kontrastmittelgabe zur vollständigen Normalisierung der Funktionsparameter. Es konnte keine Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe dokumentiert werden. (Jorgensen et al., 1992; Jaffiol et al., 1982)

Titel	Sicherheit und Verträglichkeit von Iohexol im Vergleich zu zwei anderen Kontrastmitteln bei gesunden Probanden
Autoren	Jorgensen, N.P.; Nossen, J. O.; Borch, K.W.; Kristiansen, A.B.; Kristoffersen, D.T.; Lundby, B.; Theodorsen, L.
Studientyp	experimentelle Studie/ Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Iib
Fragestellung/Indikation	Vergleich von Tolerabilität und Sicherheit des Kontrastmittels Iodixanol mit Iopentol und Iopamidol
Endpunkte	Laborparameter (Blut/Urin)
Beschreibung des	6 Gruppen von 10 gesunden Männern:

Untersuchungskollektivs	- 43 Freiwillige, 17 doppelt untersucht - Durchschnittsalter 28 J. (24-47 Jahre)
Intervention	Kontrastmittelgabe: - Iodixanol: 0,3; 0,6; 0,9; 1,2 g/kgKG
Vergleichsintervention	- Iopentol 300 mgI/ml, entspr. 1,2 gI/kg - Iopamidol 300 mgI/ml, entspr. 1,2 gI/kg
Durchführungsbeschreibung	Laborwerte vor, 5 min, 3, 24, 48, 72, 96, 120 h und 21 Tage nach Kontrastmittelgabe
Verblindung	keine Angabe
Randomisation	keine Angabe
Follow-Up	21 Tage
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	keine Angabe
Ergebnisse	- Zunahme des TSH-Wertes in allen Gruppen 3 Tage nach Kontrastmittelgabe, Normalisierung der Werte nach 21 Tagen
Fazit der Verfasser	- Abnahme des TSH-Wertes vermutlich durch geringere Mengen von freiem Jodid in den modernen Kontrastmitteln bedingt
Kommentar des Auswerters	- geringer Altersdurchschnitt der Patienten - keine Aussagen zu Vorerkrankungen der Schilddrüse - keine Angaben zu Werten der einzelnen Probanden; nur Angabe von Durchschnittswerten

4.2.2 Studien zur Häufigkeit der Kontrastmittelgabe als Ursache der Hyperthyreose

Um die Häufigkeit jodinduzierter Hyperthyreosen nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei älteren Menschen in einem Gebiet mit ausreichender Jodversorgung zu erforschen, bestimmten MARTIN und Mitarbeiter Schilddrüsenparameter bei 1386 Patienten einer geriatrischen Klinik. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 80 Jahren. Im Follow-Up wurden Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von sechs bis 22 Monaten durchgeführt. Von 1386 Patienten wurde bei 28 Patienten (zwei Prozent) eine Hyperthyreose diagnostiziert. Sieben Patienten (25 Prozent) mit hyperthyreoter Stoffwechsellaage hatten in den letzten drei bis acht Wochen vor der Untersuchung Kontrastmittel im Rahmen von Röntgenuntersuchungen erhalten, so daß die Verdachtsdiagnose einer jodinduzierten Hyperthyreose durch Kontrastmittel gestellt wurde. Einer der Patienten hatte bereits vor der Gabe von Kontrastmittel eine diagnostizierte Hyperthyreose. Bei drei der Patienten lagen vor der Kontrastmittelgabe keine Schilddrüsenparameter vor. Drei Patienten hatten vor der Kontrastmittelgabe eine euthyreote Stoffwechsellaage. Bei allen sieben Patienten mit Hyperthyreose, die Kontrastmittel erhalten hatten, konnte im Follow-Up ein Anstieg des FT4-Wertes und des TSH-Wertes dokumentiert werden. Die T3-Werte wurden nur am Ende des Follow-Up bei euthyreoter Stoffwechsellaage bestimmt. (Martin et al., 1993)

Titel	Jodinduzierte Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmitteluntersuchungen beim älteren Menschen
Autoren	Martin, F.I.; Tress, B.W.; Colman, P.G.; Deam, D.R.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Wieviele Fälle von Hyperthyreosen traten in einem geriatrischen Patientengut in einem Gebiet mit ausreichender Jodversorgung auf, und wieviele dieser Fälle waren vermutlich durch Kontrastmittel ausgelöst?
Endpunkte	TSH, T4
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	Patienten, die in einer geriatrischen Abteilung im Laufe von 20 Monaten aufgenommen wurden, davon 28 von insgesamt 1386 Patienten mit einer Hyperthyreose; 7 davon mit einer positiven Kontrastmittelanamnese innerhalb der letzten 3-8 Wochen
Intervention	anamnestisch 15 g – 46 g Jod intravenös
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- routinemäßige Bestimmung von TSH, T4 - thyreostatische Medikation für das Follow-up für mindestens 3 Monate unterbrochen
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Follow-Up	6-22 Monate
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	keine Angabe
Ergebnisse	- von 1386 Patienten 28 mit Hyperthyreose (2,0 %), davon 7 mit vermutlich jodinduzierter Hyperthyreose (0,5 %) - Durchschnittsalter 80 Jahre (72 - 91) - 3 Patienten hatten Struma - 1 Patient bereits vor Kontrastmittelgabe hyperthyreot - bei 3 Patienten vor Kontrastmittelgabe Schilddrüsenparameter nicht untersucht - bei allen 7 Patienten Anstieg des T4 und Abnahme des TSH
Fazit der Verfasser	- relativ hoher Prozentsatz jodinduzierter Hyperthyreosen, obwohl nicht Jodmangelgebiet, möglicherweise durch Gebrauch von nichtionischem statt ionischem Kontrastmittel bedingt - gerade bei älteren Menschen alternative Untersuchungsmethoden zu den Röntgenkontrastuntersuchungen suchen - an Gefahr einer Hyperthyreose denken - nichtionische Kontrastmittel möglichst bei älteren Patienten vermeiden, auch aufgrund anderer Nebenwirkungen
Kommentar des Auswerters	- kleine Fallzahl - retrospektive Betrachtung - hoher Altersdurchschnitt (80 J.) - nur bei 4 der 7 Patienten mit Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe Schilddrüsenwerte vor Kontrastmittelgabe bekannt, so daß bei den anderen 3 Patienten Diagnose der jodinduzierten Hyperthyreose nicht gesichert ist; 1 Patient bereits vor Untersuchung hyperthyreot, also nicht durch Kontrastmittel induziert - keine Aussage möglich, wieviele Patienten nach Kontrastmittelgabe keine Hyperthyreose entwickelten

STEIDLE stellte fest, daß von 663 Patienten, die in einem Zeitraum von acht Jahren wegen einer Hyperthyreose stationär behandelt wurden, 13 Prozent vorher Kontrastmittel erhalten hatten. Bei 48 Prozent dieser Patienten war eine Cholezystographie und bei 40 Prozent eine Ausscheidungsurographie durchgeführt worden. Die Latenzzeit zwischen Kontrastmittelgabe und Auftreten der Hyperthyreose lag durchschnittlich bei sechs Wochen. Besonders häufig

betroffen waren Patienten mit einem Lebensalter über 40 Jahren. Als wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer jodinduzierten Hyperthyreose wurde das Vorliegen einer Struma beschrieben. 62,4 Prozent der Patienten, die eine kontrastmittelinduzierte Hyperthyreose entwickelten, hatten eine Struma. (Steidle, 1989)

Titel	Jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittel Retrospektive Untersuchung an 663 Patienten mit Hyperthyreose
Autoren	Steidle, B.
Studientyp	retrospektive Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Wie häufig sind Röntgenkontrastmittel auslösend für eine jodinduzierte Hyperthyreose?
Endpunkte	entfällt
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	663 Patienten, die aufgrund einer Hyperthyreose in einem Zeitraum von 8 Jahren (1971 – 1979) behandelt wurden
Intervention	Kontrastmittelgabe in der Anamnese
Vergleichsintervention	nein
Durchführungsbeschreibung	retrospektive Aufarbeitung der Patientendaten
Verblindung	entfällt
Randomisation	entfällt
Follow-Up	entfällt
Drop-Out	entfällt
Intention to treat Analyse	entfällt
Statistische Auswertung	absolute Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - 89 Patienten (13 %) hatten jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe - 21 Männer, 68 Frauen - bei 36 Patienten (40 %) Ausscheidungsurogramm durchgeführt - bei 42 Patienten (48 %) Cholezystographie durchgeführt - bei 3 % der Patienten Angiographie, bei 9 % Lymphographie durchgeführt - Ausscheidungsurogramme und Cholezystographien bei 88 % der Patienten vermutlich auslösender Faktor für Hyperthyreose - Latenzzeit zwischen Kontrastmittelgabe und Auftreten der Hyperthyreose bei durchschnittlich 6 Wochen - besonders häufig Patienten mit Lebensalter über 40 J. betroffen - 62,4 % der Patienten hatten Struma - verabreichte Jodmenge, die im Kontrastmittel enthalten war, schwankte zwischen 1,85 g (Cholezystographie) und 42 g (Angiographie)
Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - Jod kann bei funktioneller Autonomie Dekompensation auslösen - Jodexposition, soweit möglich, bei Patienten mit Verdacht auf subklinische Hyperthyreose vermeiden, da Risiko nicht durch einfache Untersuchungen abgeschätzt werden kann
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - Cholezystographien und Ausscheidungsurogramme auffallend häufig auslösende Untersuchungen für jodinduzierte Hyperthyreose - erfaßter Zeitraum liegt 25 – 30 J. zurück - 62,4 % der Patienten hatten Struma, also längst nicht alle Patienten, die jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten

SANDROCK und Mitarbeiter beobachteten eine Gruppe von 389 Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage bei unbehandeltem, solitärem, autonomem Adenom der Schilddrüse. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen drei und 204 Monaten (durchschnittlich 52,8 Monate). 133 Patienten (34,2 Prozent) wurden während dieses Zeitraums einer Therapie unterzogen.

67 Patienten entwickelten eine Hyperthyreose. Das entsprach einer Inzidenz von 4,1 Prozent pro Jahr. Alter, Geschlecht, Größe des Adenoms, Ergebnis der Schilddrüsenszintigraphie und TRH-Test zeigten keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Entwicklung einer Hyperthyreose.

Anamnestisch war bei 25 Patienten eine Jodbelastung zu erheben. Sieben dieser Patienten (28 Prozent) entwickelten eine Hyperthyreose. Durch einen erhöhten Jodgehalt im Urin konnte bei 78 Patienten eine Jodkontamination angenommen werden. 19 dieser Patienten (24,3 Prozent) entwickelten im Verlauf eine Hyperthyreose. (Sandrock et al., 1993)

Titel	Langzeit-Follow-Up bei Patienten mit autonomen Schilddrüsenadenomen
Autoren	Sandrock, D.; Olbricht, T.; Emrich, D.; Benker, G.; Reinwein, D.
Studientyp	retrospektive Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Wie hoch ist das Risiko euthyreoter Patienten mit autonomen Adenomen, eine Hyperthyreose zu entwickeln?
Endpunkte	Entwicklung einer Hyperthyreose
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	- bei 1096 Patienten solitäres autonomes Adenom über einen Zeitraum von 7 Jahren diagnostiziert - 319 von diesen Patienten therapiert - 582 davon blieben unbehandelt, von 389 dieser Patienten konnten Daten analysiert werden - Schilddrüsenautonomie bei allen Patienten durch Szintigraphie und gegebenenfalls auch Suppressionsszintigraphie gesichert; Klassifizierung der Ergebnisse als kompensiert, grenzwertig und dekomensiert - Alter 15 – 83 J.
Intervention	nein
Vergleichsintervention	nein
Durchführungsbeschreibung	- jährliche Kontrolluntersuchungen, Kontrollszintigraphie bei 239 Patienten, Kontrollsonographien nur bei 102 Patienten - Ausschluß vom Follow-Up, wenn bei Kontrolluntersuchung Hyperthyreose auftrat - 18 Patienten mehr als 10 Jahre nachuntersucht
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	3 – 204 Monate (durchschnittlich 52,8 Monate)
Drop-Out	- von 193 Patienten keine Daten, die ausgewertet werden konnten - weiterer Drop-Out im Verlauf der Studie durch mangelnde Nachuntersuchung, genaue Zahl nicht genannt
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Chi ² -Test, Spearman rank correlation, Mann-Whitney Konfidenzintervall, Kruskal-Wallis-Test
Ergebnisse	Ergebnisse nur von Patienten aufgelistet, bei denen eine Jodkontamination anzunehmen war: - bei 25 Patienten anamnestisch Jodexzeß zu erheben, davon entwickelten 7 (28 %) Hyperthyreose - Jodgehalt i.U.: - > 250 µg/g Kreatinin bei 5 Patienten, davon 3 hyperthyreot - 50 – 250 µg/g Kreatinin bei 15 Patienten, davon 5 hyperthyreot - < 50 µg/g Kreatinin bei 58 Patienten, davon 12 hyperthyreot - keine signifikanten Unterschiede in bezug auf Alter, Geschlecht, Schilddrüsen- oder Adenomvolumen in den Gruppen mit unterschiedlichem Jodgehalt im Urin

Fazit der Verfasser	<ul style="list-style-type: none"> - Jodkontamination, z. B. im Rahmen einer Kontrastmittelgabe, erhöht Risiko einer Hyperthyreose bei Patienten mit autonomen Adenomen - Risiko, Hyperthyreose zu entwickeln, bei Patienten nach Jodexzeß etwa doppelt so hoch, wenn Jodexzeß innerhalb der letzten 9 Monate stattgefunden hat oder Jodgehalt im Urin 250 µg/g Kreatinin übersteigt - in vielen Fällen im Urin nachgewiesene Jodkontamination den Patienten nicht bekannt
Kommentar des Auswerters	<ul style="list-style-type: none"> - 24 bis 28 % der Patienten, bei denen Jodbelastung nachgewiesen wurde, entwickelten Hyperthyreose; unklar, in welchem Zeitraum nach der Jodbelastung Hyperthyreose auftrat und ob sie tatsächlich mit dem Jodexzeß in Zusammenhang zu bringen ist (bei den meisten Patienten Jodgehalt im Urin unter 50 µg/g Kreatinin) - Verhältnis von jodinduzierter Hyperthyreose und spontaner Hyperthyreose schwer hergestellbar, da jedes Jahr erheblich weniger Patienten in Studie verblieben (hoher Drop-Out) - Hauptteil der Studie beschäftigt sich damit, wie hoch generelles Risiko bei Patienten mit autonomen Adenomen ist, Hyperthyreose zu entwickeln; Jodbelastung nur peripher behandelt - Quelle der Jodbelastung nicht differenziert, deshalb nicht ersichtlich, wie viele Patienten nach Kontrastmittelgabe Hyperthyreose entwickelten

FRIETSCHE untersuchte in einer retrospektiven Studie 330 Patienten, bei denen in einem Zeitraum von zwei Jahren im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine Hyperthyreose aufgefallen war. Bei 235 Patienten wurde eine vorangegangene Jodkontamination durch einen erhöhten Jodspiegel im Serum belegt. Röntgenkontrastmittel erwiesen sich bei 172 Patienten (52 Prozent) als auslösende Agentien. In 23,3 Prozent der Fälle kamen anamnestisch allein Kontrastmittel als Jodquelle in Frage, bei 27,6 Prozent war eine Kontamination mit Kontrastmitteln und bzw. oder Polyvidon-Jod-Präparaten möglich. Bei der untersuchten Patientenklientel konnten insgesamt 271 Kontrastmittelanwendungen erhoben werden. Davon waren 41 Prozent Angiographien, 22,5 Prozent Cholezysto- und Cholangiographien, 17,7 Prozent Urographien und zehn Prozent Lymphographien. Die Latenzzeit zwischen Anstieg des Gesamtjods im Serum und Anstieg der Thyroxinwerte lag zwischen wenigen Tagen und 18 Wochen. Die Normalisierung der Hormonwerte erfolgte in einem Zeitraum von wenigen Tagen bis zu 24 Wochen. Von den nicht medikamentös behandelten Patienten waren 36 Prozent nach einer Woche wieder euthyreot. Therapiebedürftig war die Hyperthyreose in 115 (38 Prozent) von 330 Fällen. (Frietsche, 1989)

Titel	Die jodinduzierte Hyperthyreose Eine retrospektive Untersuchung an 330 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Autoren	Frietsche, B.
Studientyp	retrospektive Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Können jodhaltige Agentien bei Patienten mit einer Hyperthyreose und einem erhöhten Serumjodspiegel als ursächlich erwiesen werden?

Endpunkte	entfällt
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	330 Patienten - alle hatten Hyperthyreose und erhöhten Jodgehalt i. S. - Durchschnittsalter: 57,2 J. (16 – 89 J.) - 225 Frauen, 105 Männer - 48 Patienten (14,5 %) Hyperthyreose in der Anamnese, 7 Patienten hyperthyreot bei Aufnahme - 37 Patienten (11,2 %) anamnestisch bekannte Struma - bei 25 Patienten anamnestisch subtotale Thyreoidektomie durchgeführt
Intervention	entfällt
Vergleichsintervention	entfällt
Durchführungsbeschreibung	- Suche nach vorangegangener Jodexposition in den Krankenakten (Röntgenkontrastmittel, Polyvidon-Jod, jodhaltige Medikamente)
Verblindung	entfällt
Randomisation	entfällt
Follow-Up	1980-1982
Drop-Out	18 Krankenakten nicht auffindbar
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	- Nachweis einer Jodkontamination in 235 Fällen (71,2 %) - vermutlich auslösend für Hyperthyreose: - Kontrastmittel 23,3 % - Polyvidon-Jod 15,2 % - jodhaltige Medikamente 2,4 % - Kontrastmittel und Polyvidon -Jod 27,6 % - insgesamt 172 Patienten (52 %) Untersuchung mit Kontrastmittel erhalten - bei 165 Patienten anamnestisch Kontrastmitteluntersuchungen durchgeführt: 98 Patienten 1 Untersuchung, 46 Patienten 2 Untersuchungen, 15 Patienten 3 Untersuchungen und 7 Patienten mehr als 3 Untersuchungen erhalten - Kontrastmitteluntersuchungen in folgender Häufigkeit durchgeführt: - Gallenblase und -gänge 16,2 % - Harnwege 17,7 % - Blutgefäße 41,3 % - Lymphbahnen 10,3 % - andere 14,4 % - bei 115 Patienten mußte jodinduzierte Hyperthyreose therapiert werden
Fazit der Verfasser	- wichtig, vor Jodapplikation gefährdete Patienten zu erkennen
Kommentar des Auswerters	- Untersuchungen, z. B. Szintigramm, nicht bei allen Patienten durchgeführt - Gesamtzahl der im Zeitraum in der Abteilung behandelten Patienten nicht genannt, daher keine Aussage über Häufigkeit der jodinduzierten Hyperthyreose möglich - Art der Kontrastmitteluntersuchung wird zwar in Prozent angegeben, nicht aber Häufigkeit, mit der diese Untersuchung in der Abteilung durchgeführt wurde, daher keine Rückschlüsse möglich, welche Untersuchung tatsächlich häufiger Hyperthyreose auslöst

HERRMANN und KRÜSKEMPER beschreiben über einen Zeitraum von drei Jahren 21 Fälle, die aufgrund einer jodinduzierten Hyperthyreose stationär überwacht werden mußten. 67 Prozent der Patienten hatten zwei bis zwölf Wochen vor der Diagnosestellung jodhaltige Kontrastmittel im Rahmen von Röntgenuntersuchungen erhalten. In den beschriebenen Fällen handelte es sich um Nieren- und Gallenkontrastmittel. Die Autoren berichten von vier Fällen thyreotoxischer Krisen, zwei davon mit tödlichem Ausgang. Über die

Gesamtzahl der in dem Zeitraum behandelten Patienten wird keine Aussage gemacht.
(Herrmann, Krüskemper, 1978)

Titel	Gefährdung von Patienten mit latenter und manifester Hyperthyreose durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente
Autoren	Herrmann, J.; Krüskemper, H.L.
Studientyp	retrospektive Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Welche Genese hatten stationär behandelte jodinduzierte Hyperthyreosen?
Endpunkte	entfällt
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	21 Patienten, die in einem Zeitraum von 3 Jahren wegen einer schweren jodinduzierten Hyperthyreose behandelt werden mußten - 14 Patienten anamnestisch Kontrastmittel erhalten - 6 von diesen Patienten hatten Struma nodosa I.° - 3 Struma nodosa II.° - 1 Struma nodosa III.° - 2 Struma diffusa I.° - 1 Struma diffusa .II.° - 1 keine Struma
Intervention	Jodapplikation in der Anamnese
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	Dokumentation und Anamneseerhebung bezüglich Jodkontamination, Strumaeinteilung
Verblindung	entfällt
Randomisation	entfällt
Follow-Up	entfällt
Drop-Out	entfällt
Intention to treat Analyse	entfällt
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	- 67 % der Patienten (14 Patienten) 2 – 12 Wochen vor der Diagnosestellung jodhaltige Kontrastmittel erhalten - 9 Patienten Gallenkontrastmittel - 5 Patienten nierengängiges Kontrastmittel - in 3 Fällen Thyreotoxikose nach Röntgenkontrastmittelgabe, 2 dieser Patienten verstarben - lange Latenzzeiten bis zu 16 Wochen besonders bei gallengängigen Kontrastmitteln
Fazit der Verfasser	- hauptsächlich Patienten mit Struma gefährdet, jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln - z. T. ungerechtfertigte Kontrastmittelgabe; insbesondere bei Gallendarstellung können Symptome, die Untersuchung nach sich zieht, auch Ausdruck einer Hyperthyreose sein - Gefahren im Umgang mit Kontrastmitteln wenig bekannt - schwierige Behandlung der jodinduzierten Hyperthyreose
Kommentar des Auswerters	- fragwürdig, ob tatsächlich bei Strumaträgern Risiko höher, jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln; aus dem Artikel nicht ersichtlich, ob Patienten bereits vor Kontrastmittelapplikation Schilddrüsenvergrößerung hatten (8 der 14 Patienten hatten lediglich Struma I.) - unklar, ob einige Patienten schon vor Kontrastmittelgabe Hyperthyreose hatten - Gesamtzahl der im untersuchten Zeitraum behandelten Fälle einer Hyperthyreose nicht genannt, daher keine Rückschlüsse auf Häufigkeit der jodinduzierten Hyperthyreose möglich - Röntgenkontrastmittel nach dieser Studie (1978) häufigste Ursache für jodinduzierte Hyperthyreose; allerdings hauptsächlich gallengängige Kontrastmittel auslösend

Um den Anteil jodinduzierter Hyperthyreosen zu bestimmen, beobachteten HENZEN und Mitarbeiter alle Patienten, die aufgrund einer Thyreotoxikose stationär aufgenommen wurden. In einem Zeitraum von 18 Monaten wurden 39 Patienten mit einer Thyreotoxikose behandelt. Bei acht Patienten (20 Prozent) konnte eine Jodinduktion der Hyperthyreose nachgewiesen werden, davon bei fünf Patienten durch Röntgenkontrastmittel. (Henzen, Buess, Brander, 1999)

Titel	Die jodinduzierte Hyperthyreose (Jodbasedow): ein aktuelles Krankheitsbild
Autoren	Henzen, C.; Buess, M.; Brander, L.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Wie häufig treten jodinduzierte Hyperthyreosen auf und was ist die Ursache der Jodbelastung?
Endpunkte	jodinduzierte Hyperthyreose
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	8 Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose von insgesamt 39 Patienten mit Hyperthyreose, die stationär behandelt wurden - 5 Frauen, 3 Männer - Durchschnittsalter: 60,6 J. (39 – 85 J.)
Intervention	keine
Vergleichsintervention	keine
Durchführungsbeschreibung	- Laborparameter: FT4, T3, TSH, TRAK, Jodausscheidung i.U. - Schilddrüsenszintigraphie, Sonographie der Schilddrüse
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	18 Monate (Juni 1996 – Januar 1998)
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	keine Aussage
Ergebnisse	- Fälle mit jodinduzierter Hyperthyreose ca. 20 % aller in diesem Zeitraum behandelten Hyperthyreosen - durchschnittliche Jodexposition 5 - 6 Wochen vor Manifestation der jodinduzierten Hyperthyreose - anamnestisch mittlere Joddosis von 21,5 g verabreicht - 3mal jodinduzierte Hyperthyreose nach jodhaltigen Tabletten - bei 5 Patienten jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmitteln aufgetreten: - 1 mal nach Phlebographie - 1 mal nach Schädel-CT - 1 mal nach i.v. Pyelographie - 1 mal nach Becken-Bein-Angiographie und Phlebographie - 1 mal nach Herzkatheteruntersuchung
Fazit der Verfasser	- jodinduzierte Hyperthyreose nach jodhaltigen Kontrastmitteln nicht selten; Symptome der jodinduzierten Hyperthyreose häufig durch andere Krankheiten überdeckt - rechtzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie lebenswichtig - bei Risikopatienten (Alter, Struma) Jodexposition möglichst vermeiden
Kommentar des Auswerters	- geringe Patientenzahl - nur hospitalisierte Patienten erfaßt

PICKARDT und Mitarbeiter untersuchten die Krankenakten von 446 Patienten, darunter 193 Patienten mit uni- und multifokaler Autonomie und 102 Patienten mit M. Basedow. Bei 27 Prozent der Patienten konnte eine Jodkontamination nachgewiesen werden. 9,6 Prozent der Patienten entwickelten nach der Jodkontamination eine Hyperthyreose. (Pickardt et al., 1985; Pickardt, 1994)

Titel	Jodinduzierte Hyperthyreose unter Berücksichtigung der Autonomie der Schilddrüse
Autoren	Pickardt, R.C.
Studientyp	retrospektive Untersuchung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Fragestellung/Indikation	Welche Bedeutung hat eine exogene Jodkontamination für die Ausbildung einer Hyperthyreose?
Endpunkte	PBI/T4-Quotient, Hyperthyreose
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	446 Patienten, alle mit negativem TRH-Test (Krankenakten wurden aufgearbeitet), davon: - 102 Patienten mit M. Basedow - 193 Patienten mit uni- oder multifokaler Autonomie der Schilddrüse - 63 Patienten mit Hyperthyreose, die aufgrund mangelnder Befunde nicht eindeutig klassifiziert werden konnte - 88 Patienten mit latenter Hyperthyreose
Intervention	entfällt
Vergleichsintervention	entfällt
Durchführungsbeschreibung	- Bestimmung des Jodgehaltes im Serum - Werte wurden als PBI/T4-Jodquotient ausgedrückt (Wert des Gesamtjod i. S. in Beziehung zum Thyroxinjod); Jodkontamination ab einem Wert $\geq 1,5$ definiert
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	3 Jahre (1978 – 1981)
Drop-Out	entfällt
Intention to treat Analyse	entfällt
Statistische Auswertung	absolute Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten
Ergebnisse	- insgesamt bei 27 % der Patienten Jodkontamination nachgewiesen (13 % mit M. Basedow, 27 % mit autonomen Adenomen, 27 % mit nicht klassifizierter Hyperthyreose und 44 % mit latenter Hyperthyreose) - 1 % mit M. Basedow, 11 % mit autonomen Adenomen, 25 % mit nicht klassifizierbarer Hyperthyreose und 6 % mit latenter Hyperthyreose entwickelten Hyperthyreose nach Jodbelastung
Fazit der Verfasser	- Jodkontamination bei Patienten mit Hyperthyreose häufig - Ärzte bei Patienten mit M. Basedow vermutlich zurückhaltender mit Jodbelastung als bei Patienten mit autonomen Adenomen; liegt vermutlich an der leichter zu stellenden Diagnose; bei Patienten mit latenter Hyperthyreose vermutlich aufgrund fehlender Klinik Jodexposition nicht vermieden - keine thyreotoxische Krise während des Beobachtungszeitraumes - Studie klärt nicht, wie häufig Jodbelastung tatsächlich für Hyperthyreose verantwortlich war
Kommentar des Auswerters	- wie schon Autoren folgerten, kein Beweis der Jodbelastung als Ursache der Hyperthyreose für alle Fälle - Quelle der Jodbelastung (Kontrastmittel, andere Medikamente) nicht genannt

SCHICHA und Mitarbeiter untersuchten, wie hoch die Jodkontamination von Patienten war, die in einer Schilddrüsenklinik behandelt wurden. Von 707 Patienten wurde bei 21 Prozent

eine Jodkontamination nachgewiesen. Insgesamt hatten 20 Prozent der Patienten eine Euthyreose bei Adenom, 45 Prozent der Patienten hatten eine Hyperthyreose bei Autonomie der Schilddrüse. Die häufigste Ursache für eine Jodkontamination waren Röntgenkontrastmitteluntersuchungen. (Schicha et al., 1980)

Titel	Häufigkeit einer Jodkontamination von Patienten in einer Schilddrüsenklinik
Autoren	Schicha, H.; Facorro, U.; Schürmbrand, P.; Schreivogel, I.; Emrich, D.
Studientyp	Beobachtungsstudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Fragestellung/Indikation	Wieviele Patienten, die in einer Schilddrüsenklinik behandelt werden, sind anamnestisch einer Jodbelastung ausgesetzt?
Endpunkte	Jodausscheidung i.U.
Beschreibung des Untersuchungskollektivs	707 Patienten - davon 564 Patienten, die in Schilddrüsenambulanz behandelt wurden - 380 mit Struma - 93 mit autonomen Adenomen - 91 mit M. Basedow - 77 mit unbehandelter Hyperthyreose
Intervention	keine
Vergleichsintervention	Kontrollgruppe: 143 Probanden ohne Schilddrüsenerkrankung
Durchführungsbeschreibung	- Durchführung eines Schilddrüsenszintigramms - schilddrüsenspezifische Laborparameter: T3, T4, TRH-Test, Jodgehalt i. S. und i. U.
Verblindung	nein
Randomisation	nein
Follow-Up	8 Monate
Drop-Out	keine Aussage
Intention to treat Analyse	keine Aussage
Statistische Auswertung	absolute Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten
Ergebnisse	nur Ergebnisse dargestellt, die im Zusammenhang mit Kontrastmitteln standen: - durchschnittlich 21 % der Patienten mit Jodbelastung - 11 % aus Kontrollgruppe - 17 % mit Struma - 20 % mit Euthyreose bei autonomen Adenomen - 35 % mit Euthyreose bei M. Basedow - 45 % mit dekompensiertem autonomem Adenom - 60 % mit dekompensiertem M. Basedow - Kontrastmitteluntersuchungen zu 64 – 70 % Ursache der Jodkontamination, am häufigsten mit 35 – 50 % Cholezystogramme, gefolgt von Urogrammen mit 21 – 45 %
Fazit der Verfasser	- Hyperthyreose kann durch Jodexzeß ausgelöst oder verschlimmert werden - Behandlung einer Thyreotoxikose je nachdem, ob Jodkontamination vorliegt, unterschiedlich - um Jodkontamination aufzudecken, in ausführlicher Anamnese insbesondere nach Röntgenkontrastmitteln und Einnahme jodhaltiger Medikamente fragen, außerdem Jodgehalt i. U. messen
Kommentar des Auswerters	- ausreichende Patientenzahl - ausgewähltes Klientel, da Schilddrüsenklinik - Vergleichsgruppe schilddrüsengesunder Probanden - Jodbelastung im Schnitt höher bei ausgeprägter Schilddrüsenerkrankung; bei Probanden ohne Schilddrüsenerkrankung geringer - Kontrastmittel häufigste Ursache für Jodbelastung; wieder vorrangig Cholezystographien und Urographien

4.2.3 Studien zur Verminderung des Hyperthyreoserisikos durch Medikamente

Die folgenden Studien werden hier aus Gründen der Übersicht erneut dargestellt, obwohl sie bereits im vorherigen Kapitel aufgeführt wurden, weil im weiteren gesondert auf die medikamentöse Prophylaxe vor Kontrastmittelgabe eingegangen wird.

FRITZSCHE und Mitarbeiter nahmen 60 Patienten, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte, in eine Studie auf. Ziel war es, die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen und die Folgen einer Jodbelastung in einem für die Koronarangiographie vorgesehenen Patientengut zu beschreiben. Das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Auffallend war, daß nur vier Patienten einen unauffälligen Schilddrüsenbefund hatten. Etwa bei der Hälfte der Patienten zeigte sich eine Struma mit knotigen Veränderungen. 27 Patienten erhielten am Tag vor und am Tag nach der Untersuchung ein Gramm Natriumperchlorat und 60 Milligramm Methimazol auf drei Einzeldosen verteilt. Die übrigen 33 Patienten erhielten als Vergleichsgruppe keine Thyreostatika. Es wurden sowohl 24 Stunden vor als auch 24 Stunden, vier Wochen und zwölf Wochen nach der Koronarangiographie Schilddrüsenfunktionsparameter erhoben. In der Patientengruppe, der keine Thyreostatika verabreicht worden waren, zeigte sich 24 Stunden nach der Koronarangiographie ein signifikant erniedrigter TSH-Wert vor und nach TRH-Stimulation. Signifikante Veränderungen der T3-, T4-Werte, des TGB und der Schilddrüsenantikörper waren nicht nachweisbar. Drei Patienten zeigten eine Suppression der TSH-Sekretion im TRH-Test. Die Jodausscheidung im Urin war auch nach drei Monaten noch gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Das 20-Minuten-TcTU war auch vier Wochen nach der Untersuchung noch signifikant herabgesetzt. Bei den Patienten, die Thyreostatika erhalten hatten, waren alle Parameter bereits vier Wochen nach der Untersuchung wieder normalisiert. Die Jodausscheidung im Urin war nach 24 Stunden gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant erhöht. (Fritzsche et al., 1993)

Titel	Prävention der jodinduzierten Hyperthyreose nach Koronarangiographie
Autoren	Fritzsche, H.; Benzer, W.; Furlan, W.; Hammerle, D.; Langsteger, W.; Weiss, P.
Studientyp	Therapiestudie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Fragestellung/Indikation	Wie häufig sind Schilddrüsenerkrankungen in einem für die Koronarangiographie vorgesehenen Patientengut, welche Folgen hat die Jodbelastung während der Koronarangiographie auf die Schilddrüsenfunktion und lassen sich die Auswirkungen durch die prophylaktische Gabe von Thyreostatika minimieren?
Endpunkte	T3, T4, TSH, TRH-Test, TGB, MAK, TAK, Jod im Urin, Schilddrüsenvolumen, 20min-TcTU

Beschreibung des Untersuchungskollektivs	60 Patienten von insgesamt 120 untersuchten Personen im Zeitraum von 11/90 bis 02/91: - 37 Männer, 23 Frauen - Alter 21-80 Jahre, Durchschnittsalter 60 J. - 11 Patienten mit manifester Hyperthyreose (7 mit M. Basedow, 4 mit Autonomie), 6 Patienten mit latenter Hyperthyreose - 6 Patienten mit anamnestischer Thyreostatikatherapie
Intervention	- Gabe von Thyreostatika: 27 Patienten erhielten am Tag vor und am Tag der Koronarangiographie 1 g Natriumperchlorat und 60 mg Methimazol verteilt auf drei Tagesdosen - Koronarangiographie, durchschnittliche Gabe von 174 ml Kontrastmittel (120-260ml)
Vergleichsintervention	- Koronarangiographie ohne vorherige Gabe von Thyreostatika (n=33)
Durchführungsbeschreibung	Untersuchung der Patienten 24 Stunden vor, 24 Stunden, 4, 12 Wochen nach Koronarangiographie
Verblindung	nein
Randomisation	keine Angabe
Follow-Up	12 Wochen
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	Wilcoxon-Test, U-Test nach Mann und Whitney
Ergebnisse	- 3 Patienten entwickelten latente Hyperthyreose in der Gruppe ohne Thyreostatikagabe vor der Untersuchung bei normwertigen T3- und T4-Werten
Fazit der Verfasser	- Prophylaxe mit einer Kombination von Natriumperchlorat und Methimazol bei klinisch unauffälligen Patienten vor einer Koronarangiographie zu empfehlen
Kommentar des Auswerters	- keine Auswahlkriterien genannt - hoher Prozentsatz von Vorerkrankungen der Schilddrüse - geringe Patientenzahl

NOLTE und Mitarbeiter führten eine prospektive, randomisierte Studie durch, bei der der Einfluß einer prophylaktischen, thyreostatischen Kurzzeittherapie auf den Jodstoffwechsel der Schilddrüse bei Patienten mit euthyreoter Autonomie der Schilddrüse im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie geklärt werden sollte. Von 1177 Patienten, bei denen im Zeitraum von 18 Monaten eine elektive Koronarangiographie durchgeführt wurde, konnten 51 Patienten, bei denen eine Schilddrüsenautonomie mit euthyreoter Stoffwechsellage bestand, in die Studie integriert werden. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren. Sonographisch waren die Schilddrüsen mit einem Volumen von durchschnittlich 54,4 Milliliter vergrößert. In 25 Prozent der Fälle zeigte sich eine Knotenstruma, in 67 Prozent eine diffuse Struma und in acht Prozent bestand eine sonographisch normale Schilddrüse. Die Patienten wurden in drei Gruppen mit jeweils 17 Patienten randomisiert. Gruppe eins erhielt 20 Milligramm Thiamazol pro Tag über 14 Tage, Gruppe zwei erhielt 900 Milligramm Natriumperchlorat pro Tag über 14 Tage und Gruppe drei erhielt als Vergleichsgruppe keine schilddrüsenpezifische Medikation. Es zeigten sich im Follow-Up sowohl in Gruppe eins als auch in Gruppe zwei unveränderte Werte für FT3 und FT4. TSH-Suppression und TcTU blieben unverändert. In der Vergleichsgruppe hingegen stiegen die FT3- und FT4-Werte signifikant innerhalb des Normbereichs an. Das TSH war stärker supprimiert und das TcTU

vermindert. Insgesamt traten vier Fälle (7,8 Prozent) einer Hyperthyreose auf, bei der es nur zu einer leichten FT3- und bzw. oder FT4-Erhöhung kam. Davon kamen zwei Fälle in Gruppe drei und jeweils einer in Gruppe eins und Gruppe zwei vor. Klinische Symptome waren nur bei zwei der vier Patienten nachweisbar. Eine thyreostatische Therapie war in keinem der vier Fälle notwendig. Es konnte kein Risikofaktor formuliert werden, der die Entstehung der Hyperthyreose vor der Untersuchung hätte voraussagen können. Eine Hypothyreose wurde bei keinem der Patienten beobachtet. (Nolte et al., 1996)

Titel	Prophylaktische Gabe von Thyreostatika im Rahmen einer exzessiven Jodbelastung bei euthyreoten Patienten mit Schilddrüsenautonomie
Autoren	Nolte, W.; Müller, R.; Siggelkow, H.; Emrich, D.; Hüfner, M.
Studientyp	prospektive, randomisierte Studie
Vorschlag zur Evidenzbewertung	Ib
Fragestellung/Indikation	Welchen Einfluß hat eine prophylaktische, thyreostatische Kurzzeittherapie auf den Jodstoffwechsel der Schilddrüse bei Patienten mit euthyreoter Autonomie im Rahmen einer elektiven Koronarangiographie? Kann die Entwicklung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage nach Koronarangiographie vermieden werden?
Endpunkte	Bestimmung von Schilddrüsenfunktionsparametern vor und 30 Tage nach Koronarangiographie: - T3, T4, FT4, T3, FT3, TSH, TRH-Test, Jodausscheidung im Urin, Schilddrüsen-szintigraphie und sonographische Volumetrie
Beschreibung des Untersuchungskollektives	51 Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage bei bekannter Schilddrüsenautonomie, randomisiert in 3 Gruppen, ausgewählt aus 1177 Patienten, die von Mai 1992 bis Dezember 1994 einer Koronarangiographie unterzogen wurden: - 35 Männer, 16 Frauen - Durchschnittsalter 67 Jahre (46 - 75 Jahre) - durchschnittliche Vergrößerung der Schilddrüsen auf 54,4ml (16,3 – 180 ml) - 25 % Knotenstruma, 67 % diffuse Struma, 8 % normale Schilddrüse <u>Einschlußkriterien:</u> - normales FT4 und FT3 - delta-TSH < 3,5 µU/ml - ^{99m} Tc-Aufnahme > 1,1 % <u>Ausschlußkriterien:</u> - manifeste Hyperthyreose - große, autonome Adenome - immunologische Schilddrüsenerkrankung - Jodkonzentration > 200 µmol/mol Kreatinin - instabile Angina pectoris - Zweiterkrankung mit einem Karnofsky-Index < 50 % - Patientenalter > 75 Jahre oder < 40 Jahre - Kontrastmittelgabe innerhalb der letzten 6 Monate - Einnahme von Schilddrüsenhormonen - thyreostatische Medikation oder Amiodaroneinnahme
Intervention	- Gruppe 1 (n = 17): 20 mg Thiamazol /Tag - Gruppe 2 (n = 17): 900 mg Natriumperchlorat/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen - die Behandlung wurde 1 Tag vor der Untersuchung begonnen und über 14 Tage fortgeführt - Koronarangiographie
Vergleichsintervention	- Gruppe 3 (n = 17): Kontrollgruppe ohne thyreostatische Medikation - Koronarangiographie
Durchführungsbeschreibung	- Bestimmung von Schilddrüsenfunktionsparametern vor und 30 Tage nach Koronarangiographie:

	- durchschnittliche Kontrastmittelgabe: 149 ml (50 – 410 ml)
Verblindung	keine Angabe
Randomisation	ja - keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen betreffend Alter, Geschlecht, Menge des verabreichten Kontrastmittels und Strumagröße
Follow-Up	30 Tage
Drop-Out	keine Angabe
Intention to treat Analyse	keine Angabe
Statistische Auswertung	two-tailed Student's t-Test, paired samples, Signifikanzlevel bei p = 0,05
Ergebnisse	<u>Gruppe 1/2:</u> - unveränderte durchschnittliche Werte für FT3 und FT4, Jodkonzentration im Urin, TSH-Suppression, ^{99m} Tc-Aufnahme <u>Gruppe 3.</u> - FT4 und FT3 durchschnittlich signifikant erhöht im Vergleich zum Ausgangswert, aber im Normbereich - signifikanter Anstieg der TSH-Suppression und der Jodkonzentration im Urin, Abnahme der ^{99m} Tc-Aufnahme - am Ende der Studie insgesamt 4 Fälle einer leichten Hyperthyreose; 2 in Gruppe 3 und jeweils 1 in Gruppe 1 und 2
Fazit der Verfasser	- thyreostatische Kurzzeittherapie hat wahrscheinlich protektive Wirkung hinsichtlich des Jodexzesses bei Patienten mit Autonomie (leichte Hyperthyreose kann in einigen Fällen nicht vermieden werden) - vermutlich ist Kombinationstherapie mit Thiamazol und Perchlorat wirkungsvoller
Kommentar des Auswerters	- kleines Patientenkollektiv - nur Patienten mit Autonomie der Schilddrüse untersucht - Auftreten von Hyperthyreosen in beiden Behandlungsgruppen und der Vergleichsgruppe - unklar, warum die Autoren vermuten, daß Kombinationstherapie mit Perchlorat und Thiamazol möglicherweise bessere Erfolge erzielen könnte

4.2.4 Case-Reports jodinduzierter Hyperthyreosen nach Röntgenkontrastmittelgabe

CAREY und Mitarbeiter schildern den Fall eines plötzlichen Herztods bei einem Patienten, bei dem nach einer Koronarangiographie eine unerkannte Thyreotoxikose aufgetreten war. (Carey et al., 1992)

BLUM und Mitarbeiter führen den Case-Report einer 57jährigen Patientin an, bei der anamnestisch bereits eine Schilddrüsenautonomie mit euthyreoter Stoffwechsellaage bekannt war. Eine Woche nach einem Pyelogramm entwickelte die Patientin eine Hyperthyreose. (Blum et al., 1974)

BREADMORE und Mitarbeiter berichten von einem 76jährigen Mann, bei dem eine Thyreotoxikose aufgefallen war. Im Rahmen von Staginguntersuchungen aufgrund eines Prostatakarzinoms waren CT-Untersuchungen durchgeführt worden. Im weiteren Verlauf

konnten sowohl eine knotige, cervikale Struma als auch ektopes, knotig verändertes Schilddrüsengewebe im Thorax diagnostiziert werden. (Breadmore et al., 1995)

CHEN und Mitarbeiter beschreiben ebenfalls einen Fall einer Patientin, bei der eine knotige Struma vorbekannt war. Die Stoffwechsellage war euthyreot. Nach einer Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Computertomographie entwickelte sich eine manifeste Hyperthyreose. (Chen et al., 1994)

HUNG und Mitarbeiter beschreiben einen Fall, bei dem nach Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Computertomographie ein 24-Stunden-¹³¹J-Uptake durchgeführt wurde. Die Schilddrüse konnte während dieser Untersuchung nicht dargestellt werden. Ein direkt anschließend durchgeführtes TcTU zeigte eine unauffällige Darstellung der Schilddrüse. Es wird vermutet, daß die Gabe des Kontrastmittels im Rahmen des Computertomogramms die Jodaufnahme in die Schilddrüse durch das im Kontrastmittel enthaltene Jod blockierte. (Hung et al., 2000)

LORBERBOYM und MECHANICK berichten in einem Case-Report von einer 67jährigen Patientin, die nach Durchführung eines Beckencomputertomogramms mit Kontrastmittel eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickelte. Die Patientin war bereits vor Jahren thyreoidektomiert worden. Die im Beckenbereich bestehende Raumforderung stellte sich als gut differenziertes, follikuläres Schilddrüsenkarzinom heraus. (Lorberboym, Mechanick, 1996)

SHIMURA und Mitarbeiter berichten von einer 62jährigen Patientin, die fünf Stunden nach einer Computertomographie, bei der Kontrastmittel verabreicht wurde, eine Thyreotoxikose entwickelte. Bei der Aufnahme im Krankenhaus waren die T4 und FT4-Werte deutlich erhöht, wogegen die T3- und FT3-Werte im Normbereich lagen. Die Autoren stellen heraus, daß eine Thyreotoxikose allein durch erhöhte T4-Werte bestehen kann und daß diese Form der Thyreotoxikose durch Kontrastmittel hervorgerufen werden kann. (Shimura et al., 1990)

4.3 Übergreifende Analyse der Studien

4.3.1 Allgemeine Bewertungskriterien

Bei der übergreifenden Analyse des vorliegenden Materials traten folgende Kernprobleme auf: Es existieren nur wenige Studien, die das Thema bearbeiten; die meisten Studien untersuchen nur geringe Probandenzahlen; das Studiendesign ist sehr unterschiedlich, so daß die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist, und es zeigen sich Ergebnisdifferenzen.

Anzahl der Studien

Die Anzahl der Studien, die sich mit der Thematik beschäftigen, ist sehr gering. Es existieren nur 16 Studien, die gezielt untersuchen, wie viele Patienten nach bestimmten Röntgenkontrastmitteluntersuchungen eine Hyperthyreose entwickeln. Außerdem liegen vier Studien vor, in denen retrospektiv Patienten mit einer Hyperthyreose auf Jodkontamination in der Vorgeschichte untersucht wurden.

Studiendesign

Das Studiendesign der Studien ist so heterogen, daß die Ergebnisse nur bedingt miteinander verglichen werden können. Das liegt an inhomogenen Auswahlkriterien der Patienten wie Alter, Vorerkrankungen der Schilddrüse, Medikamenteneinnahme, Jodmangel, Durchführung unterschiedlicher Röntgenuntersuchungen mit wechselnden Kontrastmittelmengen, Anwendung unterschiedlicher Kontrastmittelpräparate und unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen.

Probandenzahlen

In den meisten Studien werden niedrige Probandenzahlen untersucht. Bei den prospektiven Studien ist mit 788 Probanden die Studie von HINTZE und Mitarbeitern die am breitesten angelegte. Es folgen in weitem Abstand die übrigen Studien mit 15 bis 206 Patienten. Im Hinblick auf die geringe Inzidenz einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe liefern Studien mit geringer Probandenzahl keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Lebensalter

Das Durchschnittsalter der Probanden schwankt zwischen 47 und 67 Jahren. Nur in 50 Prozent der Studien, die das Hyperthyreoserisiko nach Kontrastmittelgabe untersuchen,

wird das Durchschnittsalter der Patienten genannt. Selten wird erwähnt, wie breit das Alter der Patienten gestreut ist.

HINTZE und Mitarbeiter beobachteten, daß das Alter der Patienten, die in der Studie eine Hyperthyreose entwickelten, nicht wesentlich über dem Altersdurchschnitt der Probanden lag. Auch CONN und Mitarbeiter beschrieben keine Abhängigkeit vom Lebensalter. Die vorliegenden Studien lassen vermuten, daß ältere Menschen nicht signifikant häufiger dazu neigen, eine Hyperthyreose nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel zu entwickeln.

STEIDLE beschreibt, daß besonders häufig Patienten mit einem Lebensalter über 40 Jahren betroffen waren.

SANDROCK und Mitarbeiter stellten fest, daß das Alter der Patienten keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Entwicklung einer Hyperthyreose hatte.

Vorerkrankungen der Schilddrüse

In bezug auf Vorerkrankungen der Schilddrüse unterscheidet sich das Patientenkontingent der Studien. BAUHOFER und Mitarbeiter, MAHLSTEDT und Mitarbeiter, FASSBENDER und Mitarbeiter und MANN und Mitarbeiter nahmen keine Patienten mit vorbekannter Erkrankung der Schilddrüse in ihre Studien auf. Die größtangelegte klinische Studie von HINTZE und Mitarbeitern hat Patienten mit einer bekannten Hyperthyreose und Patienten, die jodhaltige Medikamente einnahmen, aus der Studie ausgeschlossen. Bei 17 Prozent der Patienten waren Vorerkrankungen der Schilddrüse bekannt, bei KARG waren es mindestens 19 Prozent, bei NYGAARD und Mitarbeitern 29 Prozent. 48 Prozent der Patienten in der Studie von BÜRGI und Mitarbeitern hatten eine Struma. In der Studie von FRIETZSCHE und Mitarbeitern hatten 90 Prozent der Patienten Vorerkrankungen der Schilddrüse. NOLTE und Mitarbeiter integrierten nur Patienten mit Vorerkrankungen der Schilddrüse. CONN und Mitarbeiter, GRUBECK-LOEBENSTEIN und Mitarbeiter, RENDL und Mitarbeiter und STEIDLE machten keine Angabe über Vorerkrankungen der Schilddrüse.

Einnahme schilddrüsenwirksamer Medikamente

Patienten, die schilddrüsenpezifische Medikamente einnahmen, wurden, soweit erwähnt, aus allen Studien ausgeschlossen. Dagegen wurde nur in einigen Studien eine anamnestische Jodkontamination der Patienten erfragt.

Jodmangel

HINTZE und Mitarbeiter erfaßten eine geringe Zahl von Hyperthyreosen nach Kontrastmittelgabe, obwohl die Patienten aus einem Jodmangelgebiet stammten.

CONN und Mitarbeiter stellten fest, daß in ihrer Studie, die in einem Gebiet mit ausreichender Jodversorgung durchgeführt wurde, eine höhere Anzahl an Hyperthyreosen auftrat (T4-Erhöhung bei 2,7 Prozent der Patienten) als in vergleichbaren Studien in einem Jodmangelgebiet.

Das vorliegende Studienmaterial enthält keinen Anhalt dafür, daß Patienten, die aus einem Jodmangelgebiet stammen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe aufweisen.

Voruntersuchungen der Schilddrüse

Die Voruntersuchungen der Schilddrüse und der Schilddrüsenfunktion, die in den Studien vor der Kontrastmittelgabe durchgeführt wurden, sind unterschiedlich. In allen Studien wurden die laborchemischen Schilddrüsenfunktionsparameter bestimmt. Verschieden sind die Angaben über Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern, Durchführung einer Sonographie der Schilddrüse, Durchführung einer Schilddrüsenzintigraphie und Bestimmung des Jodidgehaltes im Blut und Urin.

Intervention

Von den insgesamt 16 Studien wurde in sieben Studien das Risiko im Rahmen einer Koronarangiographie untersucht, in drei Studien im Rahmen einer CT-Untersuchung und in sechs Studien im Rahmen anderer Untersuchungen wie Cholezystographie, Urographie oder endoskopischer Untersuchungen.

Die Heterogenität der Untersuchungen bringt die Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel mit sich. Die Kontrastmittel entstammen verschiedenen Fabrikaten, sind zum Teil nierengängig und zum Teil gallengängig. Durch die unterschiedlichen Eliminationswege weisen z. B. gallengängige Kontrastmittel eine längere Verweildauer im Körper auf und können so zu einer höheren Jodbelastung führen.

Außerdem wird das Kontrastmittel je nach Intervention intravenös, parenteral oder endoskopisch verabreicht. Das führt wieder zu differenten Ausscheidungszeiträumen. Ebenso unterscheidet sich die applizierte Kontrastmittelmenge und die Resorption bzw. Bioverfügbarkeit des Kontrastmittels.

Zudem schwanken die verabreichten Kontrastmittelmengen innerhalb eines Untersuchungsverfahrens je nach Ablauf der Untersuchung.

Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit schwankt in den Studien zwischen drei Wochen und drei Monaten. Möglicherweise werden bei einem kurzen Follow-Up von drei Wochen einige Hyperthyreosen nicht erfaßt, da in anderen länger laufenden Studien noch nach einem größeren Zeitraum Hyperthyreosen auftraten. Die Häufigkeit der Hyperthyreosen korreliert nicht mit der Nachbeobachtungszeit. Im Gegenteil sind in den Studien von HINTZE und Mitarbeitern und FRIETZSCHE und Mitarbeitern mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Wochen extrem wenige Hyperthyreosen aufgetreten (0,25 Prozent; null Prozent). Nur bei BAUHOFER und Mitarbeitern wurden bei gleichem Beobachtungszeitraum viele (17,6 Prozent) Hyperthyreosen beschrieben. Diese Studie ist wegen der Verwendung hauptsächlich gallengängiger Kontrastmittel gesondert zu interpretieren. Die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume sind nicht verantwortlich für die Ergebnisdivergenz der Studien.

4.3.2 Quantifizierung des Hyperthyreoserisikos nach Kontrastmittelgabe

Das Risiko, nach Kontrastmittelgabe eine Hyperthyreose zu entwickeln, ist sehr gering. Bildet man trotz der Heterogenität der Untersuchungen und der Auswahlkriterien der Probanden einen durchschnittlichen Wert bezogen auf alle untersuchten Patienten, so läßt sich die Häufigkeit einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe mit 0,1 - 0,25 Prozent angeben.

Im einzelnen traten in der größten prospektiven Studie von HINTZE und Mitarbeitern zwei neue Hyperthyreosen bei 788 Patienten auf, das entspricht 0,25 Prozent. Beide Fälle wurden während des Follow-Up vier Wochen nach der Koronarangiographie festgestellt.

DE BRUIN und Mitarbeiter erfaßten in der größten retrospektiven Studie sieben Patienten von 26400 Patienten, die eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe erhielten und danach aufgrund einer jodinduzierten Hyperthyreose stationär behandelt werden mußten, das entspricht 0,03 Prozent. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten, die wegen einer Hyperthyreose ambulant behandelt werden mußten oder bei denen eine nicht therapiebedürftige Hyperthyreose wegen fehlender Symptomatik nicht auffiel, nicht erfaßt, da die Patienten nicht standardisiert nachuntersucht wurden. Der tatsächliche Anteil jodinduzierter Hyperthyreosen bleibt daher unbekannt.

Vier Studien zeigen erhebliche Ergebnisdifferenzen in bezug auf die Häufigkeit einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe. Dafür lassen sich verschiedene Ursachen im Studiendesign benennen.

Extreme Häufigkeiten für eine Hyperthyreose fallen in der Studie von STEIDLE und Mitarbeitern auf. Erklärbar wird dies dadurch, daß als Definition der Hyperthyreose ein TSH kleiner eine Einheit pro Milliliter zugrunde gelegt wird. So sind Patienten mit erniedrigtem TSH und normwertigen T3- oder T4-Werten, also Patienten mit einer latenten Hyperthyreose, als hyperthyreot beschrieben worden. Daher erklärt sich der hohe Prozentsatz von 15 Prozent Hyperthyreosen, den Steidle in seiner Studie angibt. Nach heute üblicher Hyperthyreosedefinition, nach der FT3 oder FT4 bei supprimiertem TSH über die Normgrenzen erhöht sein müssen, haben von 119 Patienten nur vier Patienten eine manifeste Hyperthyreose entwickelt, das entspricht 3,4 Prozent. Die im Vergleich zu anderen Studien immer noch hoch einzuschätzende Anzahl manifester Hyperthyreosen kann dadurch bedingt sein, daß hauptsächlich Patienten mit oraler oder intravenöser Cholezystographie untersucht wurden. Dabei werden Kontrastmittel verwendet, die hauptsächlich über die Gallenwege ausgeschieden werden und daher länger im Körper verweilen als die heute hauptsächlich verwendeten nierengängigen Kontrastmittel. Im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine intravenöse Pyelographie durchgeführt wurde, haben Patienten nach oraler Cholezystographie in der Studie von STEIDLE und Mitarbeitern etwa fünfmal häufiger eine Hyperthyreose nach der Kontrastmittelgabe entwickelt.

Ebenfalls durch die Art der Untersuchung läßt sich die hohe Hyperthyreoserate in der Studie von BAUHOFER und Mitarbeitern erklären (17,6 Prozent). Bei 65 Prozent der Patienten wurde das Kontrastmittel als gallengängiges Kontrastmittel im Rahmen einer oralen Cholezystographie verabreicht. Noch bis zu drei Monaten nach der Untersuchung waren die Werte des proteingebundenen Jods signifikant erhöht. Das Jod verweilte also wesentlich länger im Körper als bei intravenöser Gabe eines nierengängigen Kontrastmittels. Die Autoren beschreiben im weiteren eine Erhöhung des T4 und FT4. Die T3-Konzentration im Serum sank nach der Kontrastmittelgabe ab. Keine der Hyperthyreosen war therapiebedürftig und alle Abweichungen der T3- und T4-Konzentrationen hatten sich am Ende des Follow-Up normalisiert. Es wurden also auch hier keine Veränderungen mit Krankheitswert beschrieben, die eine Therapie notwendig machen würden.

Die hohe Inzidenz jodinduzierter Hyperthyreosen (7,8 Prozent) in der Studie von NOLTE und Mitarbeitern ist dadurch erklärbar, daß nur Patienten mit vorbekannter Autonomie der Schilddrüse untersucht wurden, die ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Hyperthyreose aufweisen.

Auch NYGAARD und Mitarbeiter untersuchten hauptsächlich Patienten mit Vorerkrankungen der Schilddrüse (22 von 28). Die vier passageren Hyperthyreosen (14,3 Prozent), die beschrieben werden, traten nach Abschluß des Follow-Up in den ersten Monaten nach der Untersuchung auf. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen der Intervention im Rahmen der Studie und der Hyperthyreose besteht nicht.

Die Prozentangaben für die Hyperthyreosehäufigkeit in den anderen Studien liegen zwischen null Prozent und 2,9 Prozent.

Der Großteil der beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter waren Schwankungen innerhalb des Normbereichs, die keinerlei Krankheitswert besaßen.

Die meisten beschriebenen Hyperthyreosen waren passager und bedurften nicht einer therapeutischen Intervention.

Zusammenfassend zeigen die Studien, daß die Inzidenz einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmittelgabe sehr gering ist (0,1 bis 0,25 Prozent). Eine therapiebedürftige Hyperthyreose tritt selten auf. Der Großteil der beschriebenen Laborveränderungen ist passager und bzw. oder hat keinen Krankheitswert, da die Veränderungen innerhalb der Normgrenzen liegen. Komplizierte Verläufe oder letaler Ausgang der Hyperthyreosen wurden im vorliegenden Studienmaterial selten beobachtet.

Art der Röntgenuntersuchung	Studie	Anzahl der Patienten	Anzahl manifester, neu aufgetretener Hyperthyreosen	Hyperthyreosehäufigkeit in Prozent	Anzahl neu aufgetretener, latenter Hyperthyreosen	Häufigkeit passagerer, latenter Hyperthyreosen in Prozent
Koronarangiographie	Hintze	788	2	0,25 %	2	0,25 %
	Karg	206	6	2,9 %	20	9,7 %
	Conn	73	2	2,7 %	2	2,7 %
	Frietzsche	60	0	0 %	3	5 %
	Nolte	51	4	7,8 %	0	0 %
	Grubeck-L.	20	0	0 %	0	0 %
	Rendl	23	0	0 %	0	0 %
andere	Steidle	119	4	3,4 %	16	15 %
	Bürgi	58	0	0 %	0	0 %
	Bauhofer	17	7	17,6 %	nicht genannt	nicht genannt
	Mahlstedt	28	nicht genannt	nicht genannt	nicht genannt	nicht genannt
	Fassbender	70	0	0 %	0	0 %
	Mann	15	0	0 %	0	0 %
CT	de Bruin	24600	7	0,03 %	0	0 %
	Engler	129	0	0 %	12	9,3 %
	Nygaard	28	4	14,3 %	4	14,3 %

Tabelle 3: Häufigkeit der latenten und manifesten Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmitteluntersuchungen

4.3.3 Möglichkeit individueller Risikoabschätzung und -verminderung vor Kontrastmittelgabe durch Voruntersuchungen der Schilddrüse

Art der Voruntersuchungen

In den analysierten Studien wurden verschiedene Voruntersuchungen der Schilddrüse vor der Intervention durchgeführt.

Basisdiagnostik waren die Schilddrüsenfunktionsparameter TSH, FT3 und FT4. Sie wurden in allen Studien erhoben. Nur in einer Studie war die Diagnostik auf die Bestimmung von TSH und FT4 reduziert. Die Angabe der freien und bzw. oder proteingebundenen Hormonwerte schwankt. Daneben wurden in einigen Studien die Schilddrüsenantikörper bestimmt und bzw. oder es wurde ein TRH-Test durchgeführt. Der Parameter rT3 wurde nur in zwei Studien gemessen.

Die meisten Untersucher schlossen die Bestimmung des Jodgehaltes im Urin, seltener die im Serum mit ein.

Häufiger wurde eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung als Screeningmethode durchgeführt, seltener eine Szintigraphie (fünf Studien).

Allgemeine Korrelation zwischen vorbekannten Erkrankungen der Schilddrüse und jodinduzierter Hyperthyreose

Vergleicht man die Häufigkeit von Vorerkrankungen der Schilddrüse mit der Häufigkeit entstehender jodinduzierter Hyperthyreosen, so kann man keine eindeutige Korrelation feststellen.

BAUHOFER und Mitarbeiter, die nur Patienten ohne Vorerkrankung der Schilddrüse untersuchten, beschreiben die Entwicklung einer passageren, nicht therapiebedürftigen Hyperthyreose bei 17,6 Prozent der Patienten.

In den anderen Studien (Fassbender et al., 2001; Mann et al., 1994), die ebenfalls nur Patienten ohne Vorerkrankung der Schilddrüse untersuchten, wurden keine Hyperthyreosen beschrieben.

FRIETZSCHE und Mitarbeiter wiesen bei 90 Prozent der untersuchten Patienten Vorerkrankungen der Schilddrüse nach, trotzdem traten keine jodinduzierten Hyperthyreosen auf.

Auch 40 Prozent des Patientenkollektivs von BÜRGI und Mitarbeitern hatten eine Struma, ohne daß nach Kontrastmittelgabe eine Hyperthyreose nachgewiesen wurde.

9,3 Prozent der Patienten, die in der Studie von ENGLER untersucht wurden, hatten Vorerkrankungen der Schilddrüse, ohne daß eine Hyperthyreose beschrieben wurde.

Das Patientenkollektiv von HINTZE und Mitarbeitern hatte zu 17 Prozent Vorerkrankungen der Schilddrüse, eine Hyperthyreose trat insgesamt bei 0,25 Prozent auf.

NOLTE und Mitarbeiter untersuchten nur Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie und fanden eine hohe Inzidenz an Hyperthyreosen nach Kontrastmittelgabe (7,8 Prozent). Bemerkenswert ist, daß diese Studie die einzige ist, in der gezielt Patienten mit einer Autonomie der Schilddrüse untersucht wurden.

SANDROCK und Mitarbeiter stellten bei Patienten mit unbehandeltem, solitärem, autonomem Adenom der Schilddrüse ebenso häufig nach anamnestisch bekannter Jodkontamination Hyperthyreosen bei Kontrolluntersuchungen fest wie ohne anamnestisch bekannte Jodkontamination. Das Risiko einer Hyperthyreose stieg also durch eine Jodbelastung nicht an.

Die Art und Anzahl der Patienten mit Vorerkrankungen der Schilddrüse läßt also keine Prognose auf die Häufigkeit einer Hyperthyreose nach Jodbelastung zu.

Studie	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit Vorerkrankung der Schilddrüse	Anzahl manifester, neu aufgetretener Hyperthyreosen	Hyperthyreosehäufigkeit in Prozent
Hintze	788	133	2	0,25 %
Karg	206	38, 7 Struma	6	2,90 %
Conn	73	nicht genannt	2	2,70 %
Frietzsche	60	54	0	0 %
Nolte	51	51	4	7,80 %
Grubeck-L.	20	nicht genannt	0	0 %
Rendl	23	nicht genannt	nicht genannt	nicht genannt
Steidle	119	nicht genannt	4	3,40 %
Bürgi	58	28 Struma	0	0 %
Bauhofer	17	0	7	17,60 %
Mahlstedt	28	0	nicht genannt	nicht genannt
Fassbender	70	0	0	0 %
Mann	15	0	0	0 %
de Bruin	24600	nicht genannt	7	0,03 %
Engler	129	nicht genannt	0	0 %
Nygaard	28	8	4	14,29 %

Tabelle 4: Korrelation von Vorerkrankungen der Schilddrüse und Hyperthyreosehäufigkeit

Befundanalyse bei den Patienten, die tatsächlich eine jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe entwickelten

HINTZE und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie keine individuellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer jodinduzierten Hyperthyreose bestimmen. Obwohl bei 17 Prozent der Patienten Knoten und bei 4,5 Prozent der Patienten Zysten in der Schilddrüse festgestellt wurden, entwickelte keiner dieser Patienten eine Hyperthyreose. Auch bildete keiner der Patienten, die zu Beginn der Studie eine latente Hyperthyreose aufwiesen, nach der Koronarangiographie eine manifeste Hyperthyreose aus. Die zwei Patienten, die eine Hyperthyreose entwickelten, hatten vor der Untersuchung einen normalen Ultraschallbefund der Schilddrüse und normale Schilddrüsenfunktionsparameter, anamnestisch waren keine Vorerkrankungen der Schilddrüse bekannt. Bei einem der Patienten wurden erhöhte Schilddrüsenantikörper festgestellt. Bei einem Patienten, der bereits vor der Koronarangiographie eine Hyperthyreose hatte, verschlechterte sich die bestehende Situation durch die Kontrastmittelgabe nicht.

Auch NOLTE und Mitarbeiter konnten bei den vier Patienten, die eine Hyperthyreose entwickelten, keine Werte finden, die übereinstimmend so verändert waren, daß sie die Hyperthyreose hätten voraussagen können.

Einer von zwei Patienten, der in der Studie von CONN und Mitarbeitern eine Hyperthyreose entwickelte, war der einzige, bei dem der TSH-Wert bereits vor der Untersuchung supprimiert war. Zwei Patienten, bei denen vor der Untersuchung eine Struma diagnostiziert wurde, blieben euthyreot.

Von sieben Patienten, die nach Gabe jodhaltiger Kontrastmittel eine hyperthyreote Stoffwechsellage aufwiesen, beschrieben MARTIN und Mitarbeiter bei vier Patienten Knoten in der Schilddrüsenszintigraphie. Drei von diesen vier Patienten hatten eine Struma ersten bis dritten Grades. Zumindest bei drei der Patienten lag vor der Kontrastmittelgabe eine euthyreote Stoffwechsellage vor. Ein Patient hatte schon vor der Untersuchung eine Hyperthyreose, bei den anderen Patienten wurde vor der Untersuchung die Schilddrüsenfunktion nicht untersucht.

Alle hyperthyreoten Patienten, die DE BRUIN und Mitarbeiter in ihrer Studie erfaßten, hatten eine Knotenstruma. Die Schilddrüsenantikörper waren bei allen sieben Patienten negativ. Ebenso wurde vor der Untersuchung eine euthyreote Stoffwechsellage dokumentiert.

STEIDLE und Mitarbeiter stellten fest, daß die Patienten, die eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten, bei den Voruntersuchungen keine Unterschiede zu den anderen Patienten aufwiesen.

Drei Fälle von Thyreotoxikosen, die nach Röntgenkontrastmittelgabe aufgetreten waren, wurden von HERRMANN und KRÜSKEMPER verfolgt. Zwei der Patienten hatten eine Knotenstruma (zweiten bis dritten Grades); ein Patient hatte keine Vorerkrankungen der Schilddrüse.

Von vier Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose, über die NYGAARD und Mitarbeiter berichteten, hatten drei Patienten eine Knotenstruma. Zwei dieser Patienten hatten in der Vergangenheit eine Radiojodtherapie erhalten. Ein Patient nahm eine dauerhafte thyreostatische Medikation ein. Der vierte Patient hatte einen bekannten Morbus Basedow und nahm aus diesen Gründen ebenfalls eine dauerhafte, thyreostatische Therapie ein.

SANDROCK und Mitarbeiter stellten fest, daß Größe eines Adenoms, Ergebnisse der Schilddrüsenszintigraphie und TRH-Test keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Entwicklung einer Hyperthyreose zeigten.

BLUM und Mitarbeiter nannten in einem Case-Report den Fall einer jodinduzierten Hyperthyreose. Bei dem Patienten war bereits anamnestisch eine Schilddrüsenautonomie mit euthyreoter Stoffwechsellage bekannt.

BREADMORE und Mitarbeiter berichteten von einem Patienten, bei dem eine Thyreotoxikose aufgefallen war. Es konnten sowohl eine knotige, cervikale Struma als auch ektopes, knotig verändertes Schilddrüsengewebe im Thorax diagnostiziert werden.

CHEN und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls einen Fall einer Patientin, die nach Kontrastmittelgabe eine Hyperthyreose entwickelte. Eine knotige Struma war vorbekannt. Die Stoffwechsellage vor der Untersuchung war euthyreot.

In der unten dargestellten Tabelle sind die Patienten zusammengestellt, die tatsächlich eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten. Die Zahlen sind nur begrenzt interpretierbar, da die Studien unterschiedliche Auswahlkriterien hatten. Zum Teil wurden nur Patienten mit Vorerkrankungen, in anderen Studien nur Patienten ohne Vorerkrankungen der Schilddrüse untersucht. Zum Teil wurden Patienten mit anfangs pathologischen Funktionsparametern ausgeschlossen. Bei einer retrospektiven Studie und einem Case-Report lagen keine Schilddrüsenfunktionsparameter vor der Kontrastmittelgabe vor.

Etwa 72 Prozent der Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose hatte Vorerkrankungen der Schilddrüse. Das waren überwiegend Patienten mit einer Knotenstruma und bzw. oder Autonomie der Schilddrüse. Vor der Jodkontamination wiesen nur zwei Patienten (sechs Prozent) einen supprimierten TSH-Wert auf. Bei 26 Patienten (72 Prozent) wurden vor der Jodkontamination normwertige Schilddrüsenfunktionsparameter dokumentiert.

Die Ergebnisse lassen vermuten, daß Patienten mit Autonomie der Schilddrüse oder einer Knotenstruma ein erhöhtes Risiko haben, nach Jodkontamination eine Hyperthyreose auszubilden. Dabei ist das Risiko nicht proportional zur Masse des autonomen Gewebes. Größe, Menge und Aktivität nachgewiesener autonomer Adenome lassen keine Aussage über die Wahrscheinlichkeit zu, eine Hyperthyreose nach Jodkontamination zu entwickeln.

Eine blande Struma oder Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind nach der derzeitigen Beleglage keine Risikofaktoren für eine jodinduzierte Hyperthyreose.

Nur sechs Prozent der Patienten, die eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickelten, hatten vor der Jodkontamination auffällige Schilddrüsenfunktionsparameter. Es lassen sich also durch die laborchemische Bestimmung von TSH, FT3 und FT4 längst nicht alle Patienten erkennen, die eine jodinduzierte Hyperthyreose ausbilden.

Daher sind Bestimmung der laborchemischen Funktionsparameter, Schilddrüsenantikörper und Schilddrüsensonographie nicht für die Risikoabschätzung geeignet. Nur durch eine Schilddrüsenzintigraphie können autonome Bezirke vermutet werden, der Beweis gelingt

allein durch ein Suppressionsszintigramm. Vom Aufwand der Untersuchung abgesehen, ist die Spezifität dieser Methode gering, da die Hyperthyreosewahrscheinlichkeit sehr niedrig ist. Wie HINTZE und Mitarbeiter zeigen konnten, treten jodinduzierte Hyperthyreosen auch bei Patienten ohne autonome Bezirke in der Schilddrüse auf. Dadurch wird die Sensitivität des Szintigramms zur Risikoabschätzung vermindert.

Art des pathologischen Befundes	Martin	De Bruin	Steidle	Herrmann	Nygaard	Hintze	Nolte	Chen	Breadmore	Blum	Conn	gesamt	gesamt (Prozent)
Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose (gesamt)	7	7	4	4	4	2	4	1	1	1	2	36	100 %
Patienten mit Vorerkrankungen der Schilddrüse	4	7	0	2	4	1	4	1	1	1	1	26	72 %
Patienten mit Knotenstruma	4	7	0	2	3	0	0	1	1	0	0	18	50 %
Patienten mit Autonomie der Schilddrüse	3	7	0	2	3	0	4	1	1	1	1	23	64 %
Patienten, die durch Bestimmung der Funktionsparameter (TSH, FT4, FT3) vor der Kontrastmittelgabe auffielen	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	2	6 %

Tabelle 5: Analyse der Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose

Zusammenfassend läßt sich auf Grundlage des analysierten Studienmaterials vermuten, daß autonomes Schilddrüsengewebe und eine Knotenstruma zu einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer Hyperthyreose nach Jodkontamination führen. Nicht bestätigt wird dagegen die Vermutung, daß Patienten mit einer blanden Struma, autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und pathologischen Funktionsparametern, z. B. im Rahmen einer latenten Hyperthyreose, vorrangig eine Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe ausbilden. Durch die durchgeführten Voruntersuchungen der Schilddrüse ist daher keine Risikoabschätzung möglich.

4.3.4 Möglichkeit prophylaktischer Risikoverminderung durch Medikamente

Es existieren nur zwei Studien, die eine prophylaktische Thyreostatikagabe im Rahmen einer Kontrastmittelgabe untersuchen.

NOLTE und Mitarbeiter erstellten ein Studiendesign, das gezielt Patienten mit einer Autonomie der Schilddrüse untersuchte. Es wurden die prophylaktische Gabe von Perchlorat und die prophylaktische Gabe von Thiamazol einer nicht therapierten Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Die Zahl der Probanden war mit 51 Patienten gering, zumal diese Patienten auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

Hyperthyreosen traten in allen Versuchsgruppen ohne signifikante Häufung auf. Alle aufgetretenen Hyperthyreosen waren nicht behandlungsbedürftig. Insgesamt entwickelte sich bei vier Patienten eine passagere, nicht therapiebedürftige Hyperthyreose. Nur zwei der Patienten zeigten entsprechende klinische Symptome. Zwei Fälle der Hyperthyreosen traten in der Vergleichsgruppe ohne schilddrüsenspezifische Prophylaxe auf, jeweils ein Fall war in den beiden Gruppen mit medikamentöser Prophylaxe nachweisbar. Es zeigten sich unveränderte Schilddrüsenfunktionsparameter, ein unverändertes TcTU und eine drei Wochen nach der Kontrastmitteluntersuchung normale Jodausscheidung im Urin bei Patienten, die vor der Kontrastmittelgabe eine kurzzeitige thyreostatische Therapie erhielten. In der nichtbehandelten Kontrollgruppe wurden nur im Bereich der Normgrenzen ansteigende FT3- und FT4-Werte sowie ein etwas stärker als vor der Untersuchung supprimiertes TSH beobachtet. (Nolte et al., 1996)

FRIETZSCHE und Mitarbeiter behandelten 27 Patienten am Tag vor und am Tag nach einer Kontrastmitteluntersuchung mit einem Gramm Natriumperchlorat und 60 Milligramm Methimazol. Die Vergleichsgruppe mit 33 Patienten erhielt keine Medikation.

Die erhobenen Parameter sprechen für eine schnellere Jodelimination und eine geringere Jodaufnahme in die Schilddrüse bei Patienten, die vor einer Kontrastmitteluntersuchung Thyreostatika erhalten haben. In der Vergleichsgruppe, die keine Thyreostatika erhielt, konnten auch in dieser Studie keine krankheitswürdigen Veränderungen der Schilddrüsenparameter erhoben werden. Lediglich bei drei von 33 Patienten zeigte sich eine verminderte Stimulierbarkeit der Schilddrüse im TRH-Test ohne Veränderung der peripheren Schilddrüsenhormone. (Friezschke et al., 1993)

Die Ergebnisse der Studien zeigen, daß auch unter medikamentöser Prophylaxe Hyperthyreosen auftreten. Sowohl in der Therapiegruppe, als auch in der Vergleichsgruppe sind in der Studie von NOLTE und Mitarbeitern - ohne signifikante Unterschiede - Hyperthyreosen aufgetreten. Das Risiko, unter medikamentöser Prophylaxe eine Hyperthyreose zu entwickeln, ist - wenn überhaupt - nicht wesentlich geringer als ohne Prophylaxe. Es gibt also zur Zeit

keine Belege dafür, daß eine medikamentöse Prophylaxe zu einer Risikoverminderung führt. Bei der geringen Probandenzahl der Studien ist das Ergebnis nicht signifikant.

Für die Vermutung von NOLTE und Mitarbeitern, daß eine kombinierte Gabe von Perchlorat und Thiamazol geeigneter ist, eine jodinduzierte Hyperthyreose zu verhindern, gibt es derzeit keine Evidenz. Denn auch in der Studie von FRIETZSCHE und Mitarbeitern konnte die Vermeidung einer Hyperthyreose durch eine kombinierte medikamentöse Prophylaxe nicht belegt werden. Die beschriebenen Veränderungen der Laborparameter in den Therapie- und Vergleichsgruppen hatten keinen Krankheitswert und zeigen damit kein erhöhtes Hyperthyreoserisiko der Patienten ohne prophylaktische Therapie an. Um evidenzbasierte Aussagen zu treffen, sind weitere Studien notwendig.

Zusammenfassend zeigt die derzeitige Beleglage, daß die prophylaktische Thyreostatikagabe vor Röntgenkontrastmitteluntersuchungen nicht vor einer jodinduzierten Hyperthyreose schützt; eine Risikoverminderung kann nicht bestätigt werden.

5 Diskussion

5.1 Häufigkeit der jodinduzierten Hyperthyreose

5.1.1 Prospektive Studien

Wie das vorliegende Studienmaterial belegt, ist das Risiko, eine Hyperthyreose durch jodhaltige Kontrastmittel zu entwickeln, mit 0,1 bis 0,25 Prozent gering. Das wird durch das Studienmaterial belegt. Bei der kritischen Analyse des Studienmaterials lassen sich die folgenden Bewertungen treffen.

Die Qualität der vorliegenden Studien ist nach den Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin niedrig. Bezogen auf die Evidenztypen entspricht keine der Studien dem Evidenztypen I, das heißt, es liegen keine Metaanalysen vor. Nur eine Studie wurde aufgrund der Randomisierung als Evidenztyp Ib eingestuft (Hüfner et al., 1998). Die Evidenz dieser Studie wird jedoch aufgrund der niedrigen Probandenzahl deutlich gemindert. Alle anderen Studien sind entweder quasi-experimentelle Studien oder deskriptive Studien, die einer niedrigeren Evidenzstufe zugeordnet werden.

Die größte Aussagekraft hat die Beobachtungsstudie von HINTZE und Mitarbeitern, da eine ausreichend große Probandenzahl untersucht wurde und ein standardisiertes Follow-Up über zwölf Wochen erfolgte (Hintze et al., 1999).

Eine andere Studie (de Bruin, 1994) umfaßte zwar weitaus mehr Patienten ($n = 26400$), führte aber kein standardisiertes Follow-Up durch. Der Großteil der Patienten wurde nicht nachuntersucht. Dadurch wurden vermutlich längst nicht alle Patienten erfaßt, die eine Hyperthyreose entwickelten. Die Aussagekraft dieser Studie in bezug auf die Häufigkeit einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe ist daher zu vernachlässigen.

Zwei Drittel der prospektiven Studien schlossen weniger als 100 Probanden ein, die Hälfte davon weniger als 50 Probanden. Durch die niedrige Anzahl der Patienten wird die Aussagekraft der Studien stark eingeschränkt.

Uneinheitlichkeit herrscht auch bezüglich des Endpunktes Hyperthyreose. Die Bewertung der Funktionsparameter ist sehr unterschiedlich. In zwei Studien werden die Patienten schon bei erniedrigten TSH-Werten als hyperthyreot beschrieben (Steidle et al., 1979; Karg, 1994).

Außerdem bleibt die Relevanz veränderter Funktionsparameter oft unklar. Selten wird zwischen passageren und therapiebedürftigen Veränderungen unterschieden. Zum Teil wird nicht differenziert, ob die Werte innerhalb des Normbereichs oder über den Normbereich hinaus erhöht oder erniedrigt waren.

Damit läßt sich nur eine grobe Schätzung des Hyperthyreoserisikos nach Kontrastmittelgabe vornehmen. Es dürfte sich zwischen 0,1 und 0,25 Prozent bewegen, wobei auch milde und nicht behandlungsbedürftige Formen eingeschlossen sind.

Das Risiko einer Jodbelastung für Patienten, die schon vor der Kontrastmittelgabe eine hyperthyreote Stoffwechsellage aufweisen, kann mit Hilfe des Studienmaterials kaum abgeschätzt werden. In den meisten Studien wurden Patienten mit einer bekannten Hyperthyreose ausgeschlossen. HINTZE und Mitarbeiter beschrieben bei einem Patienten, bei dem die Schilddrüsenfunktionsparameter aufgrund einer Notfalluntersuchung vor der Kontrastmittelgabe nicht vorlagen, keine Verschlechterung der im Nachhinein dokumentierten, bereits vor der Intervention bestehenden Hyperthyreose (Hintze et al., 1999).

Bei bekannter Hyperthyreose wäre die prospektive Untersuchung dieser Fragestellung ethisch nicht vertretbar. Wissenschaftlich belegt ist die Verschlechterung einer Hyperthyreose durch einen Jodexzeß nicht.

5.1.2 Retrospektive Studien

Die retrospektiven Studien sind wenig aussagekräftig, da nicht bestimmt werden kann, wie viele Patienten insgesamt Kontrastmittel erhielten. Die Patienten, die nach Kontrastmittelgabe keine Hyperthyreose entwickelten, werden nicht erkannt. So können diese Studien keine Aussage zur Hyperthyreosehäufigkeit nach Röntgenkontrastmitteln zulassen.

Wie hoch der Prozentsatz unter den erkannten Hyperthyreosen ist, der vermutlich durch Kontrastmittel ausgelöst wurde, kann kaum festgestellt werden, da in der Regel nicht von allen Patienten eine gesicherte euthyreote Stoffwechsellage vor der Kontrastmittelgabe dokumentiert

wurde. So können die Röntgenkontrastmittel in diesen Fällen nicht sicher als auslösendes Agens für die Hyperthyreose bestimmt werden.

Die Evidenzstufe der retrospektiven Studien ist daher noch niedriger als die der prospektiven Studien.

5.1.3 Studien mit Verwendung gallengängiger Kontrastmittel

Bemerkenswert ist, daß ein Viertel der prospektiven Studien vor mehr als 20 Jahren veröffentlicht wurde. Bei diesen Studien wurden vor allem Gallendarstellungen durchgeführt. Die verwendeten peroral oder intravenös zu verabreichenden Kontrastmittel sind fettlöslich und werden über die Gallengänge ausgeschieden. Sie verweilen durch die ausgeprägte Proteinbindung und Speicherung im Fettgewebe länger im Körper als die wasserlöslichen, nierengängigen Kontrastmittel. Dadurch ist der Körper nach einer Kontrastmitteluntersuchung einem chronischen Jodangebot ausgesetzt. Es konnten nach diesen Röntgenuntersuchungen Wochen bis Monate erhöhte Werte festgestellt werden.

Im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine intravenöse Pyelographie durchgeführt wurde, haben Patienten nach oraler Cholezystographie in der Studie von STEIDLE und Mitarbeitern etwa fünfmal häufiger eine Hyperthyreose nach der Kontrastmittelgabe entwickelt (Steidle et al., 1979; vergl. auch Bauhofer et al., 1978; Mahlstedt et al., 1980; Burgi et al., 1976).

Untersuchungen mit gallengängigen Kontrastmitteln werden heute wesentlich seltener durchgeführt. Dafür ist die Anzahl der Untersuchungen mit nierengängigen Kontrastmitteln angestiegen (z. B. Angiographie, Computertomographie), so daß die Gallenuntersuchungen einen wesentlich geringeren Prozentsatz der gesamten Kontrastmitteluntersuchungen ausmachen als noch vor 20 Jahren. Die Aussagekraft der Studien, in denen gallengängige Kontrastmittel verwendet wurden, ist also für die Gegenwart von untergeordneter Bedeutung.

In aktuelleren Veröffentlichungen werden immer noch Studien, in denen gallengängige Kontrastmittel verwendet wurden, als Beleg für die Häufigkeit und das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose angeführt. Gegenwärtig sind die Ergebnisse aber nur eingeschränkt verwertbar.

5.2 Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe

5.2.1 Übliches Vorgehen

Wie die oben beschriebene, telefonische Datenerhebung zeigt, ist es üblich, vor der Kontrastmittelgabe laborchemische Schilddrüsenfunktionsparameter zu bestimmen. Einig sind sich die Kliniker über eine Bestimmung des TSH-Wertes, einige plädieren für die zusätzliche Bestimmung von FT3 und FT4. Eine Schilddrüsenzintigraphie oder –sonographie wird, wenn überhaupt, nur bei pathologischen Funktionsparametern durchgeführt. Dies geschieht häufig erst nach der Kontrastmittelgabe.

Nicht konform mit diesen Empfehlungen geht die klinikinterne Leitlinie der Universitätsklinik zu Köln. Es wird erst ab einem Alter von 45 Jahren eine generelle laborchemische Basisdiagnostik der Schilddrüse vor Kontrastmittelgabe empfohlen. Nur bei Patienten, die Schilddrüsenhormone einnehmen, bei denen eine Struma als Zufallsbefund auffällt oder die klinische Symptome einer Hyperthyreose zeigen, wird in einem Alter unter 45 Jahren ein Screening empfohlen. Je nach Befund der Untersuchungen wird eine differenzierte, weiterführende Diagnostik empfohlen (Schrappe, 2001).

In anderen Empfehlungen wird in der Mehrheit ebenfalls zu einer Schilddrüsenuntersuchung vor Kontrastmittelgabe geraten. Dabei unterscheiden sich die Aussagen darin, ob die Untersuchung von Schilddrüsenfunktionsparametern oder eine Schilddrüsen-sonographie bei jedem Patienten durchgeführt werden sollen oder nur bei Patienten, die Hinweise auf eine Schilddrüsenerkrankung haben. Die Empfehlung, bei allen Patienten Schilddrüsenfunktionsparameter zu bestimmen, überwiegt.

Eine Schilddrüsenzintigraphie bzw. ein Suppressionsszintigramm wird von der Mehrzahl der Autoren nur bei Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung empfohlen.

5.2.2 Beleglage

Die wissenschaftlichen Grundlagen stehen im Widerspruch zum allgemein üblichen Vorgehen. Laborchemische Schilddrüsenfunktionsparameter, Schilddrüsenvolumen und Schilddrüsenantikörper haben keinen prospektiven Wert für die Entstehung einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe. Das wird durch die Analyse der publizierten Studien belegt.

Es wird in den Studien gezeigt, daß einerseits Patienten mit unauffälligen Funktionsparametern eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickeln können, daß andererseits auch

Patienten mit veränderten Parametern keine Verschlechterung der Werte nach Jodexposition aufweisen müssen. Auch eine Struma und Autoimmunerkrankungen sind nach der derzeitigen Beleglage nicht als Risikofaktoren für eine jodinduzierte Hyperthyreose anzusehen.

Eine Suppressionsszintigraphie der Schilddrüse kann zwar sicher eine bestehende Autonomie bestätigen, gibt damit aber wenig Information über die Wahrscheinlichkeit, eine jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln. Da die Inzidenz der jodinduzierten Hyperthyreose insgesamt sehr niedrig ist, werden auch nur wenige Patienten mit autonomem Schilddrüsengewebe diese Komplikation erleiden. Die Suppressionsszintigraphie ist also nicht geeignet, zuverlässig Patienten mit signifikant erhöhtem Hyperthyreoserisiko nach Kontrastmittelgabe zu identifizieren. Daher steht der Aufwand der Untersuchung als generelle Screeninguntersuchung nicht im Verhältnis zum Nutzen.

Von den 36 Patienten, die in den analysierten Studien oder Case-Reports eine jodinduzierte Hyperthyreose entwickelt haben, wären nur zwei Patienten durch Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter aufgefallen. 72 Prozent der Patienten hatte zwar Vorerkrankungen der Schilddrüse, aber eine euthyreote Stoffwechsellage vor der Kontrastmittelgabe. Das Ergebnis fällt hier allerdings so extrem aus, weil in den meisten Studien die Patienten mit bereits veränderten Funktionsparametern ausgeschlossen wurden.

28 Prozent der Patienten hatte keine Vorerkrankung der Schilddrüse. Auch durch Voruntersuchungen der Schilddrüse wären diese Patienten nicht als Risikopatienten für eine jodinduzierte Hyperthyreose aufgefallen.

Da 23 Patienten eine Autonomie der Schilddrüse aufwiesen, kann vermutet werden, daß Patienten mit einer Autonomie der Schilddrüse ein höheres Risiko tragen, nach Jodexposition eine Hyperthyreose zu entwickeln. Das wird von verschiedenen Autoren bestätigt. Eine Autonomie ist aber keine Voraussetzung für diese Komplikation. Außerdem konnte belegt werden, daß Menge und Aktivität des autonomen Gewebes die Wahrscheinlichkeit der jodinduzierten Hyperthyreose wenig beeinflussen.

Die oben genannten Empfehlungen für Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe sind auf der Basis der vorliegenden Studien nicht nachzuvollziehen. Im Gegenteil bestätigen die Studienergebnisse, daß Risikopatienten durch Voruntersuchungen der Schilddrüse kaum erkannt werden können. Die Empfehlungen müssen also korrigiert werden.

Falls sich ein Hinweis auf eine bestehende Schilddrüsenerkrankung z. B. durch klinische Symptome oder klinischen Tastbefund ergibt, ist eine weiterführende Diagnostik unabhängig von der Kontrastmitteluntersuchung indiziert. Bei schwerkranken Patienten, die möglicherweise in kurzem Zeitraum mehrfachen Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe unterzogen werden, ist es empfehlenswert, nach zurückliegenden Kontrastmittelgaben zu fragen. Hier erscheint ein Schilddrüsencreening im Rahmen einer neuerlichen Untersuchung schon allein als Nachkontrolle nach stattgefundener Kontrastmittelgabe sinnvoll.

5.2.3 Zeitverzögerungen

Zeitverzögerungen, die durch Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe anfallen, bergen Risiken.

Die Zeitverzögerung beträgt im günstigsten Fall einen halben Tag. Im Schnitt dürften aber bei der Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter ein bis zwei Behandlungstage verlorengehen. Eine ähnliche Verzögerung gilt für die Durchführung einer Szintigraphie.

Bei elektiven Eingriffen kann ein solcher Aufschub vertretbar sein, obwohl auch dann eine Verzögerung der Diagnostik eintritt.

Bei Notfalleingriffen bringt diese Zeitverzögerung unter anderem lebensgefährliche Komplikationen mit sich, z. B. wenn bei einem akuten Koronarsyndrom die Koronarangiographie herausgezögert wird.

Ist eine Untersuchung mit jodhaltigen Kontrastmitteln streng indiziert, so muß sie auch bei Veränderungen der Schilddrüse und auch ohne Vorliegen von Schilddrüsenuntersuchungen durchgeführt werden. Nur nach individueller Risikoabschätzung, z. B. im Rahmen einer manifesten Hyperthyreose und nichtvitaler Indikation der Röntgenuntersuchung, kann sie aufgeschoben oder, falls möglich, durch andere Untersuchungen ersetzt werden.

5.2.4 Falsche Sicherheiten

Falsche Sicherheiten können beim Arzt dadurch entstehen, daß nach Dokumentation unauffälliger Schilddrüsenfunktionsparameter eine jodinduzierte Hyperthyreose nicht mehr erwartet wird.

Man erhält den Eindruck, daß sich die Kliniker durch die übertriebenen Empfehlungen zu Voruntersuchungen der Schilddrüse eine rechtliche Absicherung verschaffen wollen.

(Erstaunlicherweise scheint dies ein deutsches Phänomen zu sein, da die Empfehlungen zur Schilddrüsendiagnostik vor Jodgabe fast ausschließlich in der deutschsprachigen Literatur bzw. von Autoren aus Deutschland veröffentlicht wurden.)

Dieses Argument ist aber nicht stichhaltig. Es gibt keine juristische Verpflichtung, jegliches denkbare Risiko auszuschließen. Verpflichtend ist es für den Arzt, die „notwendige Sorgfalt im Verkehr“ walten zu lassen. Der sachlich nicht begründete Versuch einer Risikoreduktion kann daher keineswegs geboten sein. Da sowohl die Diagnostik als auch die Therapie mit Eingriffen verbunden sind, könnte sogar die Durchführung dieser Untersuchungen als „Körperverletzung ohne Rechtfertigung“ aufgefaßt werden.

Andererseits ist richtig, daß bei der Beurteilung, ob mit der notwendigen Sorgfalt vorgegangen wurde, Richter sich gern an allgemeine Empfehlungen und Leitlinien halten. Insofern ist die Aufrechterhaltung der Leitlinien geradezu als juristische „Fußangel“ aufzufassen. Umso wichtiger erscheint die vorurteilsfreie Analyse der Datenlage zu sein, damit Leitlinien gegebenenfalls angepaßt oder relativiert werden können. Im Einzelfall würde aber auch jetzt bereits ein Abweichen von der Leitlinie jeder Zeit unter Verweis auf die Beleglage aus der Literatur begründbar sein, womit auch ein Schutz vor Sanktionen verbunden wäre. Eine solche Begründung für das Abweichen von Leitlinien erfordert allerdings einen nicht unerheblichen Aufwand. Nicht zuletzt aus diesem Grunde wurde die vorliegende Analyse der Beleglage vorgenommen.

Anstatt lediglich den Schilddrüsenbefund vor der Kontrastmittelgabe zu prüfen, muß beim untersuchenden Arzt vor allem das Bewußtsein bestehen, daß eine jodinduzierte Hyperthyreose bei jedem Patient auftreten kann - ob mit oder ohne pathologischen, prädiagnostischen Schilddrüsenbefund.

5.2.5 Kosten

Auch die Kosten, die durch die Schilddrüsenuntersuchungen, den damit verbundenen Personalaufwand und verlängerte Liegezeiten im Krankenhaus entstehen, müssen berücksichtigt werden. Kostenschätzungen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen. Es kann aber kein Zweifel bestehen, daß die direkten und indirekten Kosten dieses Vorgehens nicht unerheblich sind.

5.3 Medikamentöse Prophylaxe

5.3.1 Übliches Vorgehen

Die prophylaktische Gabe von Perchlorat und bzw. oder Thionamiden vor Kontrastmittelgabe ist bei sogenannten Risikopatienten sehr verbreitet.

Durch die telefonische Datenerhebung wurde ermittelt, daß fast 90 Prozent der befragten Kliniken eine Prophylaxe bei erniedrigtem TSH-Wert befürworten. Zehn Prozent der Befragten führen nach eigenen Angaben die Prophylaxe bereits bei bestehender Struma durch.

Auch die Empfehlungen aus Lehrbüchern, Zeitschriften u.a. zeigen, daß die Mehrzahl der Autoren eine prophylaktische Therapie zumindest bei sogenannten Risikopatienten befürwortet. Einige Autoren weisen darauf hin, daß es für diese Empfehlung zur Zeit keine wissenschaftliche Grundlage gibt.

Wenige Autoren raten bei allen Patienten zu einer prophylaktischen Gabe von Perchlorat und bzw. oder Thionamiden.

Wie schon in bezug auf die Voruntersuchungen der Schilddrüse erwähnt, vermitteln gerade die Autoren aus dem deutschsprachigen Raum einen erhöhten Sicherheitswunsch. Von Autoren aus anderen Ländern findet man kaum Empfehlungen zu einer prophylaktischen Thyreostatikatherapie. Das ist vermutlich deshalb so, weil in Deutschland die Beschäftigung mit dem Thema wegen des Jodmangels ausgeprägter ist.

5.3.2 Beleglage

Die derzeitige wissenschaftliche Beleglage ist diskrepant.

Es existieren nur zwei Studien, die die prophylaktische Thyreostatikagabe vor Röntgenkontrastmittelapplikation untersuchen:

NOLTE und Mitarbeiter (Nolte et al., 1996) beschrieben bei vier Patienten eine passagere, nicht therapiebedürftige Hyperthyreose. Nur zwei der Patienten zeigten klinische Symptome einer Hyperthyreose. Zwei der Hyperthyreosen traten in der Vergleichsgruppe ohne schilddrüsenspezifische Prophylaxe auf, jeweils eine Hyperthyreose war in den beiden Gruppen mit medikamentöser Prophylaxe nachweisbar. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß es sinnvoll ist, bei Risikopatienten eine medikamentöse Prophylaxe durchzuführen, und

vermuten, daß eine kombinierte prophylaktische Therapie mit Perchlorat und Methimazol wirksamer sein könne.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß auch unter medikamentöser Prophylaxe Hyperthyreosen auftreten können. Die Anzahl dieser Hyperthyreosen ist relevant und nicht signifikant geringer als bei Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe.

Wenn in der Therapiegruppe eine Hyperthyreose und in der Kontrollgruppe zwei Hyperthyreosen auftreten, ist der Unterschied kaum mehr als ein zufälliger. Um statistische Aussagen machen zu können, müßten wesentlich mehr Probanden untersucht werden.

Eine Prophylaxe mit Perchlorat und bzw. oder Thionamiden auf der Basis dieser Studienergebnisse ist nicht gerechtfertigt.

Die Vermutung der Autoren, eine kombinierte Gabe von Thyreostatika sei anzuraten und vermutlich wirkungsvoller als die Prophylaxe mit entweder Perchlorat oder Thionamiden, wird durch die Studieninhalte nicht begründet.

FRITZSCHE und Mitarbeiter behandelten Patienten im Rahmen einer Kontrastmitteluntersuchung mit einer Kombination von Natriumperchlorat und Methimazol. Die Vergleichsgruppe erhielt keine Medikation.

Signifikante Veränderungen der T3- und T4-Werte zeigten sich weder in der Behandlungsgruppe noch in der Vergleichsgruppe. In der Vergleichsgruppe ohne Medikamenteneinnahme waren lediglich signifikant niedrigere TSH-Werte vor und nach TRH-Stimulation nachweisbar, nur bei drei Patienten über die Normgrenzen hinaus. Die Jodausscheidung im Urin war noch bis drei Monate nach der Untersuchung erhöht, wobei sich die Werte in der Therapiegruppe bereits nach vier Wochen wieder normalisiert hatten.

Aufgrund der Studienergebnisse empfehlen die Verfasser der Studie überraschenderweise, daß bei klinisch unauffälligen Patienten eine generelle Prophylaxe jodinduzierter Hyperthyreosen durch Natriumperchlorat und Methimazol durchgeführt werden sollte. (Fritzsche et al., 1993)

Festzuhalten ist, daß in dieser Studie weder in der Therapiegruppe noch in der Kontrollgruppe eine manifeste Hyperthyreose nach der Kontrastmittelgabe auftrat. Die zum größten Teil innerhalb der Normgrenzen liegenden Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter hatten keinen Krankheitswert. Es wurde keine therapeutische Intervention notwendig. Aus

diesem Grunde sind die Empfehlungen der Verfasser, jedem Patienten eine kombinierte, medikamentöse Prophylaxe zu verabreichen, nicht nachzuvollziehen. Die Studienergebnisse sind kein Beleg dafür, daß durch eine prophylaktische Therapie eine jodinduzierte Hyperthyreose vermieden werden kann.

Es verwundert, daß die meisten Autoren sich für eine prophylaktische Medikamentengabe aussprechen. Die wissenschaftliche Grundlage legt eher die Schlußfolgerung nahe, daß eine Prophylaxe nicht wirkungsvoll ist.

Die Wirksamkeit einer kombinierten Prophylaxe wird andererseits durch die Studien nicht widerlegt. Es sind gegebenenfalls weitere Studien notwendig, um evidenzbasierte Aussagen treffen zu können.

Selbstverständlich muß eine bestehende Hyperthyreose möglichst rasch adäquat behandelt werden. Falls es vor Kontrastmittelgabe zur Diagnosestellung einer Hyperthyreose kommt, ist ein sofortiger Therapiebeginn indiziert. Ebenso erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit bekannter Autonomie der Schilddrüse nach der Kontrastmittelgabe die Schilddrüsenfunktionsparameter zu kontrollieren.

5.3.3 Medikamentennebenwirkungen

Die eingesetzten Medikamente tragen das Risiko von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Die Agranulozytose ist die gefürchtetste Komplikation der Thyreostatikatherapie. Sie kann sowohl nach Natriumperchlorat als auch nach Thiamazol auftreten.

Für Thiamazol wird eine Agranulozytosehäufigkeit von 0,1 bis 0,5 Prozent beschrieben (Trotter, 1962; Sheng et al., 1999). Das Risiko für eine Agranulozytose steigt ab einer Dosis von über ein Gramm Perchlorat pro Tag rapide an (Trotter, 1962). Obwohl in anderen Studien keine hämatologischen Toxizitäten beschrieben wurden (Wenzel, Lente, 1984) und die beschriebenen Fälle einer Agranulozytose alle nach Langzeittherapie mit Perchlorat, nicht aber nach einer kurzfristigen Gabe aufgetreten sind (Lawrence et al., 1999, 2000), kann das Risiko dieser Komplikation nicht ausgeschlossen werden.

Es können außerdem andere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen und gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Es ist zudem zu bedenken, daß eine Agranulozytose lebensgefährlicher und schwieriger zu behandeln ist als eine jodinduzierte Hyperthyreose.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen der Thyreostatika sollte die Indikation zur Medikamentengabe generell eng gestellt werden.

5.3.4 Falsche Sicherheiten

Durch Anwendung einer medikamentösen Prophylaxe können falsche Sicherheiten entstehen. Untersucher und Untersuchte könnten sich sicher wähnen, die Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose ausreichend gebannt zu haben.

Daher könnte von Seiten des Behandlers die Notwendigkeit von laborchemischen Kontrollen z. B. bei Patienten mit bekannter Autonomie der Schilddrüse unterschätzt werden. Außerdem werden Symptome einer Hyperthyreose beim Patienten möglicherweise nicht ernst genommen. Wichtig ist zu beachten, daß jede Kontrastmittelgabe ein Hyperthyreoserisiko birgt. Der Patient sollte über dieses Risiko aufgeklärt werden und selbst auf mögliche Symptome achten, damit gegebenenfalls eine rasche Diagnostik und Therapie erfolgen kann. Die medikamentöse Prophylaxe ersetzt nicht die Kontrolle der Schilddrüsenfunktionsparameter.

In keiner der vorliegenden Studien wird eine signifikante Verminderung der Hyperthyreoserate nach Kontrastmittelgabe bewiesen. Daher ist eine medikamentöse Prophylaxe mit ihrerseits bestehenden Risiken bei euthyreotem Patienten nicht evidenzbasiert.

5.4 Schlußfolgerungen

Die Inzidenz einer jodinduzierten Hyperthyreose ist gering.

Laborchemische Schilddrüsenfunktionsparameter, Schilddrüsenantikörper und Schilddrüsenvolumen haben keinen prospektiven Wert für die Entstehung einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe. Die Durchführung von Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe entspricht daher nicht einem evidenzbasierten Vorgehen. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint die Forderung, bei jedem Patienten laborchemische Parameter zu bestimmen, eine Sonographie und bzw. oder eine Szintigraphie der Schilddrüse durchzuführen, nicht gerechtfertigt.

Ebenso gibt es keine Beleglage für die Wirksamkeit einer prophylaktischen, medikamentösen Therapie vor der Kontrastmittelgabe. Im Hinblick auf ihrerseits bestehende Risiken kann diese Maßnahme nicht vertreten werden. Selbst bei vorbekannter Schilddrüsenautonomie ist die prophylaktische Gabe von Thionamiden und bzw. oder Perchlorat nicht als evidenzbasiert anzusehen. Weitere Studien zu dieser Frage sind unbedingt erforderlich

Wichtiger als Voruntersuchungen und Prophylaxe ist das Bewußtsein, daß nach der Kontrastmittelgabe eine jodinduzierte Hyperthyreose auftreten kann und gegebenenfalls bei Verdacht auf eine Hyperthyreose Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden müssen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Schilddrüsenuntersuchungen und medikamentöse Prophylaxe vor Röntgenkontrastmittelgabe sinnvoll sind.

Folgende Fragen wurden erörtert:

1. Welche Untersuchungen der Schilddrüse sind vor Röntgenkontrastmittelgabe üblich?
2. In welchen Fällen wird eine medikamentöse Prophylaxe vor Röntgenkontrastmittelgabe durchgeführt?
3. Wie häufig ist die jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe?
4. Läßt sich durch Voruntersuchungen der Schilddrüse das Risiko eines Patienten einschätzen, eine jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln?
5. Läßt sich durch eine medikamentöse Prophylaxe das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose verringern?
6. Ist die übliche Vorgehensweise unter Berücksichtigung der publizierten Studienergebnisse evidenzbasiert?

Das übliche Vorgehen vor Kontrastmitteluntersuchungen wurde anhand einer telefonischen Datenerhebung erörtert, bei der Kliniken der Ärztekammer Nordrhein über gängige Schilddrüsenuntersuchungen vor Röntgenkontrastmittelgabe befragt wurden. Es zeigte sich, daß in der Mehrzahl der Kliniken die vorherige Bestimmung des TSH und der freien Hormone für sinnvoll erachtet und praktiziert wird. Weiterführende Schilddrüsenuntersuchungen (Sonographie, Szintigraphie) werden hauptsächlich bei pathologischen Parametern oder bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung durchgeführt.

Eine medikamentöse Prophylaxe mit Perchlorat alleine oder einer Kombination von Perchlorat und Thionamiden wird von den meisten Klinikern bei pathologischen Funktionsparametern und bei Notfalluntersuchungen befürwortet.

Die Ergebnisse der Datenerhebung wurden durch Empfehlungen von Experten aus Zeitschriftenartikeln, Studiendarstellungen und Lehrbüchern erweitert. Daneben wurden Empfehlungen der Kontrastmittelhersteller erfragt. Auch Patienteninformationen, die im Internet zugänglich sind, wurden berücksichtigt. Diese Empfehlungen decken sich im wesentlichen mit den oben dargestellten Ergebnissen der telefonischen Datenerhebung.

Um die wissenschaftliche Grundlage des oben genannten üblichen Vorgehens zu erörtern, wurde eine differenzierte Literaturanalyse aller deutsch- und englischsprachigen Studien zum Thema durchgeführt. Aus medizinischen Datenbanken und Dissertationsregistern wurden die verfügbaren Veröffentlichungen der letzten 35 Jahre berücksichtigt. Nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) wurden die Studiendarstellungen analysiert und kritisch gewürdigt.

Die Inzidenz einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe ist mit durchschnittlich etwa 0,1 bis 0,25 Prozent sehr gering.

Laborchemische Schilddrüsenfunktionsparameter, Schilddrüsenantikörper und Schilddrüsenvolumen haben keinen oder einen sehr geringen prognostischen Wert für die Entstehung einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe. Unter Gesichtspunkten der EBM sind daher Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe nicht gerechtfertigt.

Ebenso gibt es keine Belege für die Wirksamkeit einer prophylaktischen medikamentösen Therapie vor der Kontrastmittelgabe.

Berücksichtigt man Zeitverzögerungen, falsche Sicherheiten und mögliche Medikamentennebenwirkungen, die durch Voruntersuchungen und Prophylaxe entstehen, wird es nicht zu einer Reduktion des ohnehin sehr niedrigen Risikos einer Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmitteln kommen. Routinemäßige Schilddrüsenuntersuchungen oder eine medikamentöse Prophylaxe vor Kontrastmittelgabe sind daher nicht gerechtfertigt.

7 Literaturverzeichnis

1. AHC-Consilium Practicum (01.02.2002) Jodinduzierte Hyperthyreose. <http://www.ahc-consilium.at/daten/hyperthyreose.htm>
2. Antes G (1999) EBM praktizieren. In: Perleth M, Antes G, eds. Evidenz-basierte Medizin. MMV Medien und Medizin Verlag: 19-26
3. Antes G, R  ther A, Kleijnen J (1996) Die Cochrane Collaboration. Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten. Münch med Wschr 138: 829-832
4. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (01.02.2003) Wissenschaftlich begründete Leitlinien für Diagnostik und Therapie. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/index.html>
5. Basedow C v. (1840) Exophtalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wschr ges Heilkunde 13: 197-204
6. Bassler D, Antes G (2000) Wie erhalte ich Antwort auf meine Fragen? In: Kunz R et al., eds. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzte-Verlag: 89-97
7. Bauhofer G, Hausen A, Riccabona G (1978) Thyroxine and triiodothyronine in the serum of euthyrotic subjects following radiographic examinations using iodine-containing contrast media. Münch med Wschr 120: 927-928
8. Benker G (1996) Hormondiagnostik. In: Allolio B, Schulte HM, eds. Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 141-146
9. Blum M, Weinberg U, Shenkman L, Hollander CS (1974) Hyperthyroidism after iodinated contrast medium: N Engl J Med 291: 24-25
10. Braverman LE (1985) The pathogenesis of iodine induced goiter and hypothyroidism. In: Hall R, Köbberling J, eds. Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. Raven, New York: 335-349
11. Breadmore R, McKenzie A, Arkles LB, Hicks RJ (1995) Hyperthyroidism after radiographic contrast in a patient with separate cervical and intrathoracic multinodular goiters. Clin Nucl Med 20: 413-415
12. Bucher HC (2000) Kritische Bewertung von Screening und Diagnostik. In: Kunz R et al., eds. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzte-Verlag: 108-119
13. Burgi H, Wimpfheimer C, Burger A, Zaunbauer W, Rosler H, Lemarchand-Beraud T (1976) Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. J Clin Endocrinol Metab 43: 1203-1210

14. Carey D, Hurst JW, Silverman ME (1992) Coronary spasm and cardiac arrest after coronary arteriography in unsuspected thyrotoxicosis. *Am J Cardiol* 70: 833-834
15. Chen CC, Huang WS, Huang SC, Won GS, Lin, HD (1994) Thyrotoxicosis aggravated by iodinated contrast medium: a case report. *Chung Hua I. Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 53: 379-382
16. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, Tam M, Martin FI (1996) A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 6: 107-110
17. De Bruin TW (1994) Iodide-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids. *Lancet* 343: 1160-1161
18. Dietz G (1993) Stand der Entwicklung wasserlöslicher Kontrastmittel. In: Vogel H, ed. *Ionische/Nichtionische Kontrastmittel*. Karger: 13-16
19. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH (2001) Unveröffentlichter Brief
20. Dülks A (20.02.2003) Patienten-Information. FAQ (Häufig gestellte Fragen) <http://www.radiologie-hamborn.de/Patienteninformationen/FAQ/schilddrfaq.html>
21. Eber O, Langsteiger W, Brence I, Wawschinek O (1992) Röntgenkontrastmittel und Hyperthyreoseinduktion. *Akt Endokr Stoffw* 13: 98-101
22. Engler A (1996) Untersuchungen zum Verhalten der Schilddrüsenparameter nach Gabe verschiedener nichtionischer Kontrastmittel bei hepatogen vorgeschädigten Patienten (Fettleber), die wegen fokaler Leberveränderungen zur Computertomographie überwiesen worden sind. Dissertation, Universität Leipzig
23. Faber H v., Haid H (1995) *Endokrinologie*. Ulmer, Stuttgart
24. Fassbender WJ, Vogel C, Doppl W, Stracke H, Bretzel RG, Klör HU (2001) Thyroid function, thyroid immunoglobulin status and urinary iodine excretion after enteral contrast-agent administration by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 33(3): 245-252
25. Felix R, Langer R, Langer M (1992) *Klinische Radiologie*. Walter de Gruyter
26. Fichtner B (2001) Mallinckrodt Medical GmbH. Unveröffentlichter Brief
27. Frietsche B (1989) Die jodinduzierte Hyperthyreose, Eine retrospektive Untersuchung an 330 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Dissertation, Universität Tübingen
28. Frilling A, Goretzki PE, Horster FA, Grussendorf M, Roher HD (1990) Subtotal thyroid gland resection as therapy for thyrotoxic crises. *Dtsch Med Wochenschr* 115: 735-739
29. Fritzsche H, Benzer W, Furlan W, Hammerle D, Langsteiger W, Weiss P (1993) Prevention of iodine-induced hyperthyroidism after coronary angiography. *Acta Med Austriaca* 20: 13-17

30. Fröhlich J, Hörmann R, Saller B, Mann K (1999) Manual der Endokrinologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
31. Fügler BJ, Zettinig G, Pirich C, Dudczak R (2002) Jodstoffwechsel. J Ernährungsmed 4(2): 7-9
32. Gärtner R (1987) Strumatherapie mit Schilddrüsenhormon oder Jodid? Dtsch Med Wochenschr: 987-989
33. Glöbel H, Glöbel B, Andres C (1984) Das Hyperthyreoserisiko nach Erhöhung der Jodzufuhr. Dtsch Med Wochenschr 108: 1081-1082
34. Greenhalgh T (1997) How to read a paper. BMJ 315: 480-483
35. Greenstein B, Raue F (1996) Endokrinologie. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien
36. Grubeck-Loebenstein B, Kronik G, Mosslacher H, Waldhausl W (1983) The effect of iodine containing contrast medium on thyroid function of patients undergoing coronary angiography. Exp Clin Endocrinol 81: 59-64
37. Grußendorf M (1996) Hyperthyreose. In: Allolio B, Schulte HM, eds. Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 168-177
38. Guldener C v., Blom DM, Lips P, Strack van Schijndel RJ (1998) Hyperthyroidism induced by iodinated roentgen contrast media. Ned Tijdschr Geneesk 142(29): 1641-1644
39. Hehrmann R (1998) Schilddrüsenerkrankungen. Fischer, Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck
40. Hehrmann R, Klein D, Mayer D, Ploner O (1996) Risk of hyperthyroidism in examinations with contrast media. Aktuelle Radiol 6: 243-248
41. Helou A, Perleth M, Kunz R (2000) Glossar der evidenzbasierten Medizin. In: Kunz R et al., eds. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzteverlag: 394-413
42. Henzen C, Buess M, Brander L (1999) Iodine-induced hyperthyroidism (iodine-induced Basedow's disease): a current disease picture. Schweiz Med Wochenschr 129: 658-664
43. Herrmann F, Müller P (2000) Endokrinologie für die Praxis. Barth, Heidelberg
44. Herrmann J (1991) The prevention and therapy of iodine-induced hyperthyroidism. Dtsch Med Wochenschr 116: 99-101
45. Herrmann J (1993) Jodinduzierte Hyperthyreose. In: Allolio B et al., eds. 2. Internivkurs für Klinische Endokrinologie. pmi Verlag GmbH, Frankfurt: 88-94
46. Herrmann J, Emrich D, Kemper F, Köbberling J, Pickardt RC, Stubbe P (1984) Iodine overdose and its effects. Dtsch Med Wochenschr 109: 1077-1080

47. Herrmann J, Krüskemper HL (1978) Risk to patients with latent or manifest hyperthyroidism through iodine-containing contrast media and drugs (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 103: 1434-1437, 1443
48. Hintze G (1990) Oligosymptomatische Formen der Hyperthyreose. *Klin Wochenschr* 68: 647-649
49. Hintze G (1996) Euthyreote Struma. In: Allolio B, Schulte HM, eds. *Praktische Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 148-154
50. Hintze G (1997) Jodexposition und Autonomie. *Endokrinologie* 21: 62-64
51. Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Köbberling J (1999) Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 140: 264-267
52. Hintze G, Emrich D, Köbberling J (1985) Therapy of endemic goiter: controlled study of the effect of iodine and thyroxine. *Horm Metab Res* 17: 362-365
53. Hintze G, Köbberling J (1987) Iodine vs. thyroxine. A changing concept of therapy in endemic goiter? *Dtsch Med Wochenschr* 65: 583-589
54. Hintze G, Köbberling J (1989) Jodidtherapie im Vergleich zur Schilddrüsenhormontherapie. In: Pickardt RC, Pfannenstiel P, Weinheimer B, eds. *Schilddrüse 1987*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 251-258
55. Hintze G, Lepsien G, Becker HD, Köbberling J (1985) Subtotal thyroid resection in severe, iodine-induced hyperthyroidism. *Chirurg* 56: 594-598
56. Hörmann R (1997) *Schilddrüsenkrankheiten*. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin, Wien
57. Hoffmann H (1998) *Gegenstandskatalog 2: Radiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York
58. Horn A, Vosberg H, Wagner H (1999) *Schilddrüse konkret*. Thieme, Stuttgart, New York
59. Horster FA, Klusmann G, Wildmeister W, Betselmeyer (1975) Der Kropf: Eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik. *Dtsch Med Wochenschr* 100: 8f
60. Hüfner M (1992) Prävention der jodinduzierten Hyperthyreose. *Akt Endokr Stoffw* 13: 109-112
61. Hüfner M, Nolte W, Müller R (1998) Prophylaxe der jodinduzierten Hyperthyreose. In: Börner W, Weinheimer B *Schilddrüse 1997*. Henning-Symposium. Jod und die Schilddrüse. 13. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Heidelberg. De Gruyter, Berlin, New York: 227-237
62. Hung GU, Tsai SC, Kao CH, Lin WY, Wang SJ (2000) Disparate results between I-131 and Tc-99m pertechnetate owing to administration of iodine-containing radiographic contrast material. *Semin Nucl Med* 30: 147-148

63. Ingbar SH (1977) Autoregulation of the thyroid; response to iodine excess and deletion. *Mayo Clinic Proceedings* 47: 814-820
64. Ingbar SH, Wöber KA (1974) *Textbook of Endocrinology*
65. Institute of Medicine (eds.) (1985) *Assessing Medical Technologies*. Washington/DC, National Academy Press
66. Jaffiol C, Baldet L, Bada M, Vierne Y (1982) The influence on thyroid function of two iodine-containing radiological contrast media. *Br J Radiol* 55: 263-265
67. Jorgensen NP, Nossen JO, Borch KW, Kristiansen AB, Kristoffersen DT, Lundby B, Theodorsen L (1992) Safety and tolerability of iodixanol in healthy volunteers with reference to two monomeric X-ray contrast media. *Eur J Radiol* 15: 252-257
68. Karg H (1994) Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion und subjektive Befindlichkeitsstörungen durch jodhaltige Kontrastmittel bei Patienten nach Koronarangiographie aus dem mittelhessischen Raum. Dissertation, Universität Gießen
69. Kauffmann GW, Wunsch C, Schneider B (2001) Röntgendiagnostik. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, eds. *Radiologie*. Urban & Fischer: 167-173
70. Kauffmann GW, Rau WS, Roeren T, Sartor K (1995) *Röntgenfibel*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
71. Kob A, Schild H (1988) Prevention of contrast medium-induced hyperthyroidism. *Röntgenpraxis* 41: 82-83
72. Köbberling J (1998) Evidence Based Medicine (EBM). Ärztekammer Berlin und Bundesärztekammer Berlin. Unveröffentlichtes Manuskript
73. Köbberling J, Pickardt CR (1990) *Struma*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
74. Köbberling J, Richter K, Trampisch HJ, Windeler J (1991) *Methodologie der medizinischen Diagnostik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 19
75. Köbberling J, Trampisch HJ, Richter K, Windeler J (1991) Verzerrungsmöglichkeiten (Bias) bei der Evaluierung diagnostischer Tests. In: Köbberling J et al., eds. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 63-67
76. Kunz R, Fritsche L, Budde K (1999) Unter der Lupe der EBM. In: Perleth M, Antes G, eds. *Evidenz-basierte Medizin*, MMV Medien und Medizin Verlag: 27-36
77. Kunz R, Fritsche L, Neumayer HH (2000) Kritische Bewertung von präventiven oder therapeutischen Interventionen. In: Kunz R et al., eds. *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzte-Verlag: 120-135
78. Kuschinsky G, Lüllmann H (1989) *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York

79. Lamm SH, Braverman LE, Li FX, Richman K, Pino S, Howearth G (1999) Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study. *J Occup Environ Med* 41: 248-260
80. Lamm SH, Doemland M (1999) Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism? *J Occup Environ Med* 41: 409-411
81. Langer M, Schleicher C (1993) Klassifizierung der Röntgenkontrastmittel und Analyse der Wertigkeit von Kontrastmittelstudien. In: Vogel H, ed. *Ionische/Nichtionische Kontrastmittel*. Karger: 17-22
82. Lawrence JE, Lamm SH, Braverman LE (1999) The use of perchlorate for the prevention of thyrotoxicosis in patients given iodine rich contrast agents. *J Endocrinol Invest* 22: 405-407
83. Lawrence JE, Lamm SH, Pino S, Richman K, Braverman LE (2000) The effect of short-term low-dose perchlorate on various aspects of thyroid function. *Thyroid* 10: 659-663
84. Lissner J, Fink U, eds. (1992) *Radiologie I*. Enke Verlag, Stuttgart
85. Lorberboym M, Mechanick JI (1996) Accelerated thyrotoxicosis induced by iodinated contrast media in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37: 1532-1535
86. Lühmann D (1999) Umsetzung von Ergebnissen therapeutischer Studien in der Praxis. In: Perleth M, Antes G, eds. *Evidenz-basierte Medizin*. MMV Medien und Medizin Verlag: 48-55
87. Mahlstedt J (1985) zur Abschätzung des Hyperthyreoserisikos nach Verabreichung jodhaltiger Diagnostika. In: Pickardt RC, Schleusener H, Weinheimer B, eds. *Schilddrüse 1983. 6. Konferenz über die menschliche Schilddrüse*. Henning Symposium Publikation. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 318-324
88. Mahlstedt J, Fischer H, Joseph K (1980) Thyroidal uptake, thyroidal regulation and concentrations of thyroid hormones in thyroid autonomy after administration of iodine-containing contrast media. *J Mol Med* 4: 203-209
89. Mahlstedt J, Schmidt U, Joseph K, Wenzel KW, Meinhold H, Glöbel B (1977) Vergleich von TRH-Test und Suppressions-Test mit quantitativer Szintigrammauswertung zur Beurteilung der Prognose autonomer Adenome unter prolongierter Jodzufuhr. In: Herrmann J, Krüskemper HL, Weinheimer B, eds. *Schilddrüse 1975*. Thieme, Stuttgart, New York: 297
90. Mann K, Rendl J, Busley R, Saller B, Seybold S, Hoermann R, Sauerbruch T, Borner W (1994) Systemic iodine absorption during endoscopic application of radiographic contrast agents for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Endocrinol* 130: 498-501
91. Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR (1993) Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 95: 78-82
92. Meng W (2002) *Schilddrüsenerkrankungen*. Urban & Fischer, München, Jena

93. Meng W, Ziegler R (1997) Endokrinologie. Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm
94. Meyer-Gessner M (1988) Nebenwirkungen der Thionamide bei der thyreostatischen Therapie der Hyperthyreose - Eine Studie an 1256 Patienten. Dissertation, Universität Essen
95. Meyer-Gessner M, Benker G, Gieshoff B, Lederbogen S, Olbricht T, Windeck R, Reinwein D (1989) Thyreostatikanebenwirkungen-Häufigkeiten und Einflußgrößen. In: Pickardt RC, Pfannenstiel P, Weinheimer B, eds. Schilddrüse 1987. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 247-249
96. Mönig H, Arendt T, Eggers S (1999) Iodine absorption in patients undergoing ERCP compared with coronary angiography. *Gastrointest Endosc* 50: 79-81
97. Mürtz P, König R (01.02.2002) Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose). <http://www.meb.uni-bonn.de/radiologie/Patienteninformation/Kontrastmittel.html#Schild>
98. Naylor CD (1995) Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 345: 840-842
99. Nolte W, Müller R, Siggelkow H, Emrich D, Hüfner M (1996) Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 134: 337-341
100. Nygaard B, Nygaard T, Jensen LI, Court-Payen M, Soe-Jensen P, Nielsen KG, Fugl M, Hansen JM (1998) Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. *Acad Radiol* 5: 409-414
101. Olbricht T (1996) Sonographie. In: Allolio B, Schulte HM, eds. *Praktische Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 138-141
102. Penzlin M, Wümscher A, Hoffmann G, Mehne G (01.02.2002) Röntgenkontrastmittel und Schilddrüse. <http://www.radiologie-gera.de/kontrast.htm>
103. Perleth M (1999) Evidenz-basierte Medizin: eine Einführung. In: Perleth M, Antes G, eds. *Evidenz-basierte Medizin*. MMV Medien und Medizin Verlag, München: 13-18
104. Perleth M, Beyer M (1996) Evidenz-basierte Medizin, die Cochrane Collaboration und der Umgang mit medizinischer Literatur. Implikationen für die ärztliche Aus-, Fort-, und Weiterbildung. *Z ärztl Fortbildung* 90: 67-73
105. Pfannenstiel P (1980) Diagnose der blanden Struma. *Der Nuklearmediziner* 3: 183-192
106. Pfannenstiel P (1991) Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie. *Berliner Med Verl. Anst.* 21-25
107. Pfannenstiel P, Lühr-Braun A (1993) Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel und Schilddrüsenfunktion. *Die Medizinische Welt* 44: 337-340

108. Pickardt RC (1994) Jodinduzierte Hyperthyreose unter Berücksichtigung der Autonomie der Schilddrüse. In: Großklaus R, Somogyi A, eds. Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe. Beiträge und Zusammenfassung eines Rundtischgesprächs anlässlich des Symposiums des Bundesgesundheitsamtes in Berlin. MMV Medien und Medizin Verlag, München: 46-49
109. Pickardt RC (2001) Jodinduzierte Hyperthyreose: Zur Pathophysiologie und Prophylaxe. Nycomed Amersham. Unveröffentlichtes Manuskript
110. Pickardt RC, Witte A, Busch G, Habermann J (1985) Die Bedeutung exogener Jodkontamination für die Manifestation von Hyperthyreosen. In: Pickardt RC, Schleusener H, Weinheimer B, eds. Schilddrüse 1983. 6.Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Homburg/Saar. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 303-308
111. Porzsolt F, Druckrey E (1995) Zur Bewertung medizinischer Maßnahmen: Strahlenther Onkol 171: 371-378
112. Porzsolt F, Sigle J (1999) Interpretation von Studienergebnissen zu therapeutischen Verfahren. In: Perleth M, Antes G, eds. Evidenz-basierte Medizin. MMV Medien und Medizin Verlag: 37-47
113. Proschek H (20.02.2001) Prophylaxe. <http://www.drproschek.de/anmfra.htm>
114. Raspe H (2000) Grundlagen und Theorie der evidenzbasierten Medizin (EbM). In: Kunz R et al., eds. Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Hans-Neuffer-Stiftung, Deutscher Ärzte-Verlag: 38-49
115. Raue F, Kohlwagen R, Ziegler R (1989) Nebenwirkungen der Thyreostatikatherapie bei 427 Patienten mit Morbus Basedow. In: Pickardt RC, Weinheimer B, Pfannenstiel P eds. Schilddrüse 1987. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 250-252
116. Reinwein D, Benker G, Grobe R, Hirche H et al. (1989) Zwischenergebnis einer prospektiven multizentrischen Studie: initiale Erfolge der Hyperthyreosebehandlung mit einer hohen und einer niedrigen Thiamazoldosis. In: Pickardt RC, Weinheimer B, Pfannenstiel P, eds. Schilddrüse 1987. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 28-36
117. Reinwein D, Benker G, Jockenhövel F (2000) Endokrinologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, New York
118. Reinwein D, Emrich D (1994) Schilddrüsenüberprüfung vor Kontrastmittelgaben, Erwiderung. Dtsch Med Wochenschr 119: 753
119. Reinwein D, Emrich D (1994) Therapie der Hyperthyreose. Aktueller Stand. Dtsch Med Wochenschr 119: 1036-1043
120. Rendl J (1996) Szintigraphie. In: Allolio B, Schulte HM, eds. Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 130-132
121. Rendl J, Saller B (2000) Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R eds. Schilddrüse 1999. De Gruyter, Berlin, New York: 338-366

122. Rendl J, Saller B (2001) Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. Deutsches Ärzteblatt 98/7: 402-406
123. Rendl J, Schmidt T, Börner W (1991) Beeinflussen nichtionische Röntgenkontrastmittel die Schilddrüsenparameter? In: Börner W, Weinheimer B, eds. Schilddrüse 1989. De Gruyter, Berlin, New-York: 53-60
124. Renner J, Höbel W (21.02.2002) Wichtig bei Kontrastmittelgabe in der Computertomographie. http://www.radiologie-bad-toelz.de/SEITE8_7.HTM
125. Ridder-Dirks A (1979) Vergleichende Untersuchungen zur Therapie der euthyreoten Struma - eine prospektive Studie. 1979. Dissertation, Universität Göttingen
126. Römpler A (1994) Prophylaxe von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Läßt sich das Kontrastmittelrisiko minimieren? Therapiewoche 44/18: 1026-1029
127. Sackett DL (1999) Was ist Evidenz-basierte Medizin. In: Perleth M, Antes G, eds. Evidenz-basierte Medizin. MMV Medien und Medizin Verlag: 9-12
128. Sackett DL, Rosenber WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richards WS (1996) Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 312: 71-72
129. Saller B, Mann K (1995) Jodinduzierte Hyperthyreose. Der Nuklearmediziner 5/18: 266-274
130. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D (1993) Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. Acta Endocrinol (Copenh) 128: 51-55
131. Savoie JC, Massin JP, Thomopoulos P, Leger F (1975) Iodine-induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 41: 685-691
132. Schicha H, Facorro U, Schürnbrand P, Schreivogel I, Emrich D (1980) Frequency of iodine contamination in an thyroid clinic. J Mol Med 4: 177-181
133. Schrappe M (2001) Leitlinien-Konferenz des Klinikums der Universität zu Köln. Leitlinien zur Klinischen Diagnostik und Therapie: 88-99
134. Schulz F, Schifferdecker E, Althoff PH (1987) Iodine-induced hyperthyroid crises. Fortschr Med 105: 48-51
135. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altmann DG (1995) Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273(5): 408-412
136. Schumm-Draeger PM (1989) Effekt einer thyreostatischen Therapie bei jodinduzierter Hyperthyreose - Untersuchungen an xenotransplantierten Geweben immunogener sowie nichtimmunogener Hyperthyreoseformen. In: Pickardt RC, Weinheimer B, Pfannenstiel P, eds. Schilddrüse 1987. Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 251-258

137. Schumm-Draeger PM (1994) Jodinduzierte Hyperthyreose. In: Reinwein D, Weinheimer B, eds. Schilddrüse 1993, 11. Konferenz über die menschliche Schilddrüse, Heidelberg, Henning-Symposium. De Gruyter, Berlin, New York: 332-342
138. Schumm-Draeger PM (1996) Hypothyreose. In: Allolio B, Schulte HM, eds. Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 183-190
139. Schumm-Draeger PM, Usadel KH, Althoff PH (1983) Strumalangezeittherapie mit Thyroxin und Jodid. *Inn Med* 10: 203-207
140. Schürholz T, Schulze H (1993) Iodine-induced hyperthyroidism in urology caused by using roentgen contrast media. Risks and prevention. *Urologe* 32: 300-307
141. Scriba PC (1977) Strumaprophylaxe durch jodiertes Speisesalz. *Deutsches Ärzteblatt* 31: 1955-1958
142. Scriba PC, Kracht J, Klein E (1975) Endemische Struma- und Jodsalzprophylaxe: *Dtsch Med Wochenschr* 100: 1350 ff
143. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, Hsieh WC (1999) Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM* 92: 455-461
144. Shimura H, Takazawa K, Endo T, Tawata M, Onaya T (1990) T4-thyroid storm after CT-scan with iodinated contrast medium. *J Endocrinol Invest* 13: 73-76
145. Spelsberg F, Negele T, Ritter MM (2000) Die Schilddrüse in Klinik und Praxis. Barth, Heidelberg
146. Spinass GA, Fischli S (2001) Endokrinologie und Stoffwechsel. Thieme, Stuttgart, New York
147. Squire LF, Novelline RA (1993) Radiologie. Schattauer, Stuttgart, New York
148. Steidle B (1989) Iodine-induced hyperthyroidism after contrast media: animal experimental and clinical studies. *Fortschr Geb Rontgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd* 128: 6-14
149. Steidle B, Grehn S, Seif FJ (1979) Iodine-induced hyperthyroidism due to contrast media (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 104: 1435-1438
150. Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M (1998) Einführung in die radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart, New York
151. Trost BN, Buchli R, Osterwalder HJ, Kohler H, König MP, Studer H (1980) The handling of moderately excessive iodine loads by normal and goitrous human thyroid glands. *J Mol Med* 4: 167-175
152. Trotter WR (1962) The Relative Toxicity of Antithyroid Drugs. *J New Drugs* 2: 333-343

153. Tröhler U (1988) "To improve the evidence of medicine": Arithmetic observation in clinical medicine in the eighteenth and early nineteenth centuries. *History and Philosophy of the Life Sciences* 10/suppl: 31-40
154. Uhl M, Hallscheidt PJ, Hergesell O (2001) Allgemeine Vorsichtsregeln bei intravasaler Kontrastmittelgabe. In: Kauffmann GW et al., eds. *Röntgenfibel*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 546-548
155. Weiske R, Ullrich W, Krier C, Hehrmann R, Beischer W (2001) Empfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung von Kontrastmittelzwischenfällen. Bayer Vital, Asta Medica, Merck, eds., Poster
156. Wenzel KW, Lente JR (1984) Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 62-69
157. Wolff J (1998) Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 50: 89-105
158. Zettinig G (22.02.2003) Schilddrüsenblockade vor Jodgabe.
<http://www.nuklearmedizin.org/Hyperthyreose.htm>

Lebenslauf

Geboren:	15. Juni 1970 in Wuppertal
Eltern:	Ingrid und Claus Burchardt
1976 - 1980	Besuch der Grundschule „Am Hofe“ in Wuppertal-Cronenberg
1980 - 1982	Besuch des Gymnasiums „Schulzentrum-Süd“ in Wuppertal
1982 - 1989	Besuch des Gymnasiums „St-Anna-Schule“ in Wuppertal
1990 - 1997	Studium der Medizin an der Universität zu Köln
1997 - 1999	Ärztin im Praktikum in der internistischen Abteilung des Krankenhauses Bergheim-Erft
1999 - 2001	Assistenzärztin im Zentrum für Innere Medizin der Kliniken St. Antonius, Wuppertal
2001 - 2002	Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Malteser Krankenhauses St. Hildegardis, Köln
2002 - 2003	Tätigkeit in der kassenärztlichen Notfallpraxis Köln-West
seit 01.06.2003	Assistenzärztin in der kardiologischen Rehabilitationsklinik Roderbirken, Leichlingen

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Schilddrüsenuntersuchungen und medikamentöse Prophylaxe vor Röntgenkontrastmittelgabe sinnvoll sind.

Folgende Fragen wurden erörtert:

1. Welche Untersuchungen der Schilddrüse sind vor Röntgenkontrastmittelgabe üblich?
2. In welchen Fällen wird eine medikamentöse Prophylaxe vor Röntgenkontrastmittelgabe durchgeführt?
3. Wie häufig ist die jodinduzierte Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe?
4. Läßt sich durch Voruntersuchungen der Schilddrüse das Risiko eines Patienten einschätzen, eine jodinduzierte Hyperthyreose zu entwickeln?
5. Läßt sich durch eine medikamentöse Prophylaxe das Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose verringern?
6. Ist die übliche Vorgehensweise unter Berücksichtigung der publizierten Studienergebnisse evidenzbasiert?

Das übliche Vorgehen vor Kontrastmitteluntersuchungen wurde anhand einer telefonischen Datenerhebung erörtert, bei der Kliniken der Ärztekammer Nordrhein über gängige Schilddrüsenuntersuchungen vor Röntgenkontrastmittelgabe befragt wurden. Es zeigte sich, daß in der Mehrzahl der Kliniken die vorherige Bestimmung des TSH und der freien Hormone für sinnvoll erachtet und praktiziert wird. Weiterführende Schilddrüsenuntersuchungen (Sonographie, Szintigraphie) werden hauptsächlich bei pathologischen Parametern oder bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung durchgeführt.

Eine medikamentöse Prophylaxe mit Perchlorat alleine oder einer Kombination von Perchlorat und Thionamiden wird von den meisten Klinikern bei pathologischen Funktionsparametern und bei Notfalluntersuchungen befürwortet.

Die Ergebnisse der Datenerhebung wurden durch Empfehlungen von Experten aus Zeitschriftenartikeln, Studiendarstellungen und Lehrbüchern erweitert. Daneben wurden Empfehlungen der Kontrastmittelhersteller erfragt. Auch Patienteninformationen, die im Internet zugänglich sind, wurden berücksichtigt. Diese Empfehlungen decken sich im wesentlichen mit den oben dargestellten Ergebnissen der telefonischen Datenerhebung.

Um die wissenschaftliche Grundlage des oben genannten üblichen Vorgehens zu erörtern, wurde eine differenzierte Literaturanalyse aller deutsch- und englischsprachigen Studien zum Thema durchgeführt. Aus medizinischen Datenbanken und Dissertationsregistern wurden die verfügbaren Veröffentlichungen der letzten 35 Jahre berücksichtigt. Nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) wurden die Studiendarstellungen analysiert und kritisch gewürdigt.

Die Inzidenz einer jodinduzierten Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe ist mit durchschnittlich etwa 0,1 bis 0,25 Prozent sehr gering.

Laborchemische Schilddrüsenfunktionsparameter, Schilddrüsenantikörper und Schilddrüsenvolumen haben keinen oder einen sehr geringen prognostischen Wert für die Entstehung einer Hyperthyreose nach Kontrastmittelgabe. Unter Gesichtspunkten der EBM sind daher Schilddrüsenuntersuchungen vor Kontrastmittelgabe nicht gerechtfertigt.

Ebenso gibt es keine Belege für die Wirksamkeit einer prophylaktischen medikamentösen Therapie vor der Kontrastmittelgabe.

Berücksichtigt man Zeitverzögerungen, falsche Sicherheiten und mögliche Medikamentennebenwirkungen, die durch Voruntersuchungen und Prophylaxe entstehen, wird es nicht zu einer Reduktion des ohnehin sehr niedrigen Risikos einer Hyperthyreose nach Röntgenkontrastmitteln kommen. Routinemäßige Schilddrüsenuntersuchungen oder eine medikamentöse Prophylaxe vor Kontrastmittelgabe sind daher nicht gerechtfertigt.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Köbberling für seine fachliche Hilfestellung und das ausdauernde Engagement und Interesse, mit dem er meine Arbeit begleitet hat. Auch Herrn Dr. Wehner danke ich für seine hilfreiche und bereitwillige Beratung.

Ingrid und Claus Burchardt, Helge Daniel, Dr. Magnus Heier, Ulrike Heller, Dr. Elke Jansen, Myriam Müller, Heike Paulsen, Kay Schwintek und allen anderen Freunden, Verwandten und Bekannten danke ich für die emotionale und tatkräftige Unterstützung, die mich zur Fertigstellung der Dissertation motiviert hat.

Schließlich danke ich Herrn Pasche für die technische Aufarbeitung meiner Arbeit zur Einstellung ins Internet.