

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der  
Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H. Schicha

**Rekombinantes humanes TSH in der Nachsorge des  
differenzierten Schilddrüsenkarzinoms**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
**Svenja Busemeyer**  
aus Radevormwald

Promoviert am:  
11. März 2009

Gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.  
Druckjahr: 2009





Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten basieren auf Daten von Patienten, die an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln behandelt wurden.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. H. Schicha danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. P. Theissen und Herrn Prof. Dr. med. M. Dietlein danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, die kritische Diskussion und die geduldige Unterstützung.

Herrn Dr. med. Dipl.-Math. Hartmut Stützer, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, danke ich für die statistische Beratung.



Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 Fragestellungen.....	10
<b>2. PATIENTEN UND METHODIK</b> .....	<b>11</b>
2.1 <b>Patientenauswahl</b> .....	<b>11</b>
2.1.1 Hauptkollektiv .....	11
2.1.2 Subkollektiv .....	11
2.2 <b>Studiendesign</b> .....	<b>12</b>
2.3 <b>Patientendaten</b> .....	<b>14</b>
2.4 <b>Fragebogen</b> .....	<b>15</b>
2.5 <b>Kostenanalyse</b> .....	<b>16</b>
2.5.1 Statistische Methoden.....	21
2.6 <b>Durchgeführte Untersuchungen</b> .....	<b>23</b>
2.6.1 Tg Bestimmung .....	23
2.6.2 TSH Bestimmung .....	23
2.6.3 Ablauf der Diagnostik unter Hormonentzug oder rhTSH .....	24
2.6.4 Durchführung der <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie.....	25
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
3.1 <b>Patientencharakteristik</b> .....	<b>26</b>
3.1.1 Hauptkollektiv .....	26
3.1.2 Subkollektiv .....	30
3.2 <b>Auswertung des Fragebogens</b> .....	<b>36</b>
3.2.1 Symptome .....	37
3.2.2 Tätigkeit und Fehltag.....	39
3.2.3 Betreuung von Kindern und Pflege von Angehörigen.....	40
3.2.4 Arztbesuche .....	44
3.2.5 Medikamente.....	44
3.2.6 Führen eines Fahrzeugs .....	45
3.2.7 Genutzte Verkehrsmittel.....	46
3.2.8 Begleitung zu den Untersuchungen .....	47
3.2.9 Entfernung zur Klinik .....	48
3.2.10 Bevorzugte Behandlungsmethode.....	48
3.2.11 Kontaktmöglichkeit bezüglich des Fragebogens .....	49
3.3 <b>Analyse der direkten und indirekten Kosten im intraindividuellen Vergleich</b> .....	<b>50</b>
3.3.1 Medizinische Kosten .....	50
3.3.2 Stationäre Radioioddiagnostik .....	52
3.3.3 Kosten durch Arbeitsausfall .....	53
3.3.4 Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit .....	59
3.3.5 Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte .....	61
3.3.6 Taxikosten.....	64
3.3.7 Gesamtkosten .....	65
3.3.8 Sensitivitätsanalyse.....	68



3.4	Zeitpunkt der Thyreoglobulin-Bestimmung .....	71
3.4.1	Hauptkollektiv .....	73
3.4.2	Subkollektiv .....	76
3.5	Stellenwert der <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie .....	79
4.	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>90</b>
4.1	Patientencharakteristik .....	90
4.2	Auswertung des Fragebogens .....	93
4.3	Analyse der direkten und indirekten Kosten im intraindividuellen Vergleich .....	95
4.4	Zeitpunkt der Tg Bestimmung .....	100
4.5	Stellenwert der <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie .....	102
5.	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>106</b>
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>108</b>
7.	<b>ERKLÄRUNG ZUR VORABVERÖFFENTLICHUNG</b> .....	<b>118</b>
8.	<b>ANHANG</b> .....	<b>119</b>
8.1	Fragebogen .....	119
8.2	Abbildungsverzeichnis .....	121
8.3	Tabellenverzeichnis .....	122
9.	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>123</b>



## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BIP	Bruttoinlandsprodukt
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d	Tag
FDG-PET	(F18) Fluorodeoxyglucose- Positronenemissionstomographie
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GKS	Ganzkörperszintigraphie
<sup>131</sup> I	<sup>131</sup> Iod
ID	Identifikationsnummer
i.m.	Intramuskulär
km	Kilometer
LT4	L- Thyroxin (T4)
LK	Lymphknoten
MBq	Megabequerel
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl (der Patienten)
N.	Nervus
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NNS	Number needed to screen
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
rhTSH	Rekombinantes humanes Thyreoidea stimulierendes Hormon
s.o.	siehe oben
Tg	Thyreoglobulin
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
vgl.	Vergleiche
z. B.	zum Beispiel



## 1. Einleitung

Mit einer Inzidenz von etwa 3-6 pro 100.000 Einwohner und Jahr steht das Schilddrüsenkarzinom an 14. (Frauen) bzw. 15. Stelle (Männer) unter den klinisch manifesten Malignomen (Biersack and Grünwald 2005 #4). Hingegen finden sich kleine (papilläre) Schilddrüsenkarzinome in unselektierten Autopsiestatistiken mit einer Frequenz von etwa 10%, bei sehr sorgfältiger histologischer Aufarbeitung wurde eine Frequenz bis 35% beschrieben. Etwa 90% der Schilddrüsenkarzinome sind den papillär oder follikulär differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zuzuordnen (Sherman 2003 #67).

Die primäre Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms besteht in der Regel aus einer Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion unter Identifizierung der Nervi recurrentes inferiores und Erhaltung der Nebenschilddrüsen. Identifizierte, entfernte Epithelkörperchen sollten autotransplantiert werden.

Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen über 1 cm Durchmesser wird 3 bis 4 Wochen postoperativ eine ablative <sup>131</sup>I-Therapie zur vollständigen Elimination von postoperativ verbliebenem Schilddrüsen-Restgewebe durchgeführt. Sie hat das Ziel, die lokoregionäre Rezidivrate (DeGroot 1990 #16; Mazzaferri and Jhiang 1994 #41; Mazzaferri and Jhiang 1994 #42) und im Langzeitverlauf die Mortalitätsrate zu verringern (DeGroot 1990 #16; Mazzaferri and Jhiang 1994 #41; Mazzaferri and Jhiang 1994 #42; Samaan 1992 #58; Sawka 2004 #59; Taylor 1998 #74). Außerdem dient sie dazu, zuvor unentdeckte Metastasen aufzuspüren, sowie die Nachsorge bzw. den frühzeitigen Nachweis eines Rezidivs mittels der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und (stimulierter) Thyreoglobulin-Messungen zu erleichtern.

### ***Behandlungs- und Nachsorgekonzept***

Das Behandlungs- und Nachsorgekonzept ist abhängig von der Risikoklassifikation. Die Systeme der Risikoklassifikation sind international unterschiedlich. In dieser Arbeit wurde eine Risikozuordnung in Anlehnung an den Empfehlungen der European Thyroid Association (ETA) aus dem Jahr 2006 (Pacini 2006 #51) gewählt. Demnach wurde eine Einteilung in die Risikogruppen low-risk und high-risk, basierend auf der TNM Klassifikation, 5. Auflage der UICC Klassifikation (Sobin and

Wittekind 1997 #69), vorgenommen. Ein standardisiertes Behandlungs- und Nachsorgekonzept findet sich in *Abbildung 1*.

Alle Patienten erhalten lebenslang eine Schilddrüsenhormon-Therapie (LT4), bei high-risk Patienten in suppressiver Dosierung, um das Rezidivrisiko so gering wie möglich zu halten (Cooper 1998 #13; Haugen 1999 #28; McGriff 2002 #45; Pujol 1996 #52). Dies hat folgenden pathophysiologischen Hintergrund: Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom exprimiert Thyreotropin-Rezeptoren auf der Zellmembran und reagiert auf eine Stimulation durch TSH mit einer gesteigerten Expression verschiedener Schilddrüsen-spezifischer Proteine (wie z. B. Thyreoglobulin) und erhöhtem Zellwachstum. Umgekehrt hemmt die TSH-Suppression das Zellwachstum.

### ***Thyreoglobulin (Tg) und Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)***

Nach Thyreoidektomie und ablativer <sup>131</sup>I-Therapie ist das Thyreoglobulin ein sensitiver und spezifischer Tumormarker für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (Eustatia-Rutten 2004 #24).

In der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird ein Tg-Wert > 2 ng/ml unter TSH-Stimulation als sensitiver Grenzwert für ein aktives Tumorgeschehen angesehen (David 2001 #14; Haugen 1999 #28; Haugen 2002 #29; Lima 2002 #38; Mazzaferri and Kloos 2002 #43; Mazzaferri 2003 #44; Wartofsky 2002 #77).

Sowohl die <sup>131</sup>I-Ablation als auch jede <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie im Rahmen der Diagnostik und die stimulierte Thyreoglobulin-Messung erfordern ein erhöhtes TSH > 30 mU/l. Hierdurch wird die Aufnahme von Radioiod in das Restschilddrüsengewebe und in Metastasen erhöht (Edmonds 1977 #23), durch das erhöhte TSH-Level wird die Stimulation des Natrium-Iodid-Symportes gefördert (Hershman and Edwards 1972 #32; Torres 2001 #76) und die Sensitivität des Thyreoglobulins als Tumormarker gesteigert (Eustatia-Rutten 2004 #24).

Eine Erhöhung des TSH-Wertes kann mit Hilfe von zwei verschiedenen Methoden erreicht werden: Zum einen endogen durch Absetzen der Schilddrüsenhormon-Medikation, wodurch ein hypothyreoter Zustand hervorgerufen wird, und zum anderen exogen durch Zufuhr des gentechnisch hergestellten „rekombinanten humanen TSH“ (rhTSH), ohne die Einnahme des Levothyroxin zu unterbrechen.

**Rekombinantes humanes TSH (rhTSH)**

Das rhTSH wurde im Jahr 1999 zur Radioiod-Diagnostik und Thyreoglobulin-Bestimmung in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in Europa zugelassen und seitdem in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln angewendet. **Erstes Ziel der Arbeit war eine Beschreibung des Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Gabe von rhTSH.**

Die zweimalige intramuskuläre Injektion von 0,9 mg Thyrotropin alfa (= rhTSH) in Vorbereitung auf die <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie einschließlich Thyreoglobulin-Messung stellt eine diagnostisch gleichwertige Alternative zu einer endogenen TSH-Stimulation durch den Schilddrüsenhormon-Entzug dar. In zahlreichen Studien wurde der Unterschied zwischen den beiden Methoden bezüglich der Lebensqualität (Dow 1997 #22; Haugen 1999 #28; Ladenson 1997 #37; Luster 2005 #40; Meier 1994 #46) und bezüglich der entstehenden Kosten (Blamey 2005 #5; Luster 2005 #40; Mernagh 2006 #47) untersucht. Hierbei wurden die Kosten unter rhTSH durch Modellannahmen ermittelt.

**Ein zweites Ziel dieser Arbeit war es, die realen Kosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion, also unter Entzug der Schilddrüsenhormone, mit den realen Kosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH, zu vergleichen.** Dabei konnte sich die Analyse der direkten und der indirekten Kosten auf Patienten stützen, die sowohl einen mehrwöchigen Schilddrüsenhormonentzug (auch im Rahmen der Ablation) als auch später rhTSH erhalten hatten (intraindividueller Vergleich). Im Unterschied hierzu waren in den bereits publizierten Kostenrechnungen (Blamey 2005 #5; Luster 2005 #40; Mernagh 2006 #47) die Kosten für den Einsatz von rhTSH bei der Radioiodgabe unter modellierten, idealisierten Annahmen ermittelt worden.

**Ein drittes Ziel dieser Arbeit bestand darin, den am besten geeigneten Zeitpunkt der Tg-Bestimmung nach rhTSH-Stimulation zu untersuchen.** Üblicherweise erfolgt die Tg-Messung 72 Stunden nach der rhTSH-Injektion. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Tg-Werte sowohl 72 als auch 96 Stunden nach der 2. Gabe von rhTSH verglichen.

Im Rahmen der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist das Ziel der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und der Tg-Messung, iodspeichernde Rezidive oder iodspeichernde Metastasen nachzuweisen oder auszuschließen. In publizierten Studien wurde der Stellenwert der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH-

Stimulation, in Abhängigkeit vom Tg-Wert, diskutiert (Cailleux 2000 #11; David 2001 #14; Mazzaferri and Kloos 2002 #43; Pacini 2002 #49; Pacini 2001 #50; Robbins 2002 #54). Abhängig von der Risikostratifikation und einer vorangegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie ist bei einem stimulierten Tg  $\leq 2$  ng/ml die Zusatzinformation aus einer erneuten  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörper-Szintigraphie gering. **Die Untersuchung geeigneter diagnostischer Abfolgen, vor allem in Bezug auf Patienten mit niedrigem Tumormarker unter Schilddrüsenhormon-Medikation, war ein viertes Ziel der vorliegenden Arbeit.**

### ***TNM Klassifikation***

Die Anwendung der UICC Klassifikation wird zum Staging von Schilddrüsentumoren empfohlen (Brierley 1997 #8; Loh 1997 #39). Die UICC Klassifikation basiert auf den Parametern TNM. Sie bietet die Möglichkeit, die Ausbreitung des Tumors beschreiben zu können (Wittekind 2002 #78). Es sollte jedoch erwähnt werden, dass die UICC Klassifikation einige prognostische Faktoren des Schilddrüsenkarzinoms wie Alter und Geschlecht des Patienten, Histologie und Differenzierungsgrad des Tumors nicht in Betracht zieht. Deshalb wurden eine Reihe weiterer Klassifikationen entwickelt, um eine bessere Zuordnung der Risikofaktoren treffen zu können. Einige dieser Klassifikationen waren CAERTC, AGES, AMES, U of C, MACIS, OSU, MSKCC und NTCTCS (Byar 1979 #9; Cady and Rossi 1988 #10; DeGroot 1990 #16; Hay 1993 #30; Hay 2002 #31; Mazzaferri and Jhiang 1994 #42; Shaha 1995 #66; Sherman 1998 #68). Prognostische Faktoren, welche für das Outcome der Patienten von Bedeutung sein könnten, wurden von den verschiedenen Klassifikationsstrategien unterschiedlich gewichtet. Hierzu gehörten zum Beispiel das Alter des Patienten, der Durchmesser des Tumors oder die Existenz von Fernmetastasen. Trotz der unterschiedlichen Gewichtung dieser und anderer Risikofaktoren stellte sich keines der Klassifikationssysteme als das Überlegene heraus (Sherman 1998 #68).

Dennoch erlaubte jedes der Systeme eine Zuordnung der Patienten entweder zur Gruppe low-risk oder zur Gruppe high-risk. Die weitere Behandlung und Nachsorge konnte dem Risiko angepasst erfolgen und war bei Patienten mit niedrigem Risiko weniger intensiv als die Behandlung und Nachsorge der Patienten mit hohem Risiko. Auch aufgrund der guten Vorhersagbarkeit der Sterbenswahrscheinlichkeit wurde die UICC Klassifikation sowohl in den Leitlinien der American Thyroid Association als

auch in den Leitlinien der European Thyroid Association empfohlen (Cooper 2006 #12; Pacini 2006 #51; Wittekind 2002 #78).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war für die Mehrheit des von uns untersuchten Patientenkollektivs die 5. Auflage der UICC Klassifikation gültig, so dass dieser Arbeit die 5. Auflage (Sobin and Wittekind 1997 #69) zugrunde gelegt wurde.

Aufgrund des Problems der fehlenden Kompatibilität der Klassifikationen (Schmid and Wittekind 2003 #63) wurde seitens der „Sektion Schilddrüse“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie im November 2002 die parallele Anwendung der 5. Auflage und der 6. Auflage empfohlen. Daher konnten die nach 2003 gemäß der 6. Auflage der UICC-Klassifikation erhobenen Stadieneinteilungen nach dem vorherigen Schema klassifiziert werden.

5. Auflage		6. Auflage	
<b>Tumorausbreitung</b>			
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor	pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pT1	Tumor 1 cm oder weniger und auf die Schilddrüse begrenzt	pT1a	Tumor 1 cm oder weniger und auf die Schilddrüse begrenzt
		pT1b	Tumor größer als 1 cm bis kleiner/gleich 2 cm und auf die Schilddrüse begrenzt
pT2	Tumor größer als 1 cm bis kleiner/gleich 4 cm und auf die Schilddrüse beschränkt	pT2	Tumor größer als 2 cm bis kleiner/gleich 4 cm und auf die Schilddrüse beschränkt
pT3	Tumor größer als 4 cm und auf die Schilddrüse beschränkt	pT3a	Tumor größer als 4 cm und auf die Schilddrüse beschränkt
		pT3b	Alle differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum im M. sternocleidomastoideus und/oder das perithyreoidale Fettgewebe
pT4	Tumor jeder Größe außerhalb der Schilddrüsenkapsel		

5. Auflage		6. Auflage	
		pT4a	Tumor jeder Größe außerhalb der Schilddrüsenkapsel. Invasion in Unterhautfettgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. laryngeus
		pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie oder ummantelt A. carotis oder mediastinale Venen. Alle anaplastischen Karzinome sind T4 zuzuordnen
		(m)	Multifokaler Tumor
<b>Regionale Lymphknoten sind:</b> zervikale Lymphknoten oder Lymphknoten im oberen Mediastinum		<b>Regionale Lymphknoten sind:</b> Lymphknoten im oberen Kompartiment, zervikal lateral oder im oberen Mediastinum	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden	Nx	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
pN0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	pN0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionale Lymphknotenmetastasen	pN1	Regionale Lymphknotenmetastasen
pN1a	Metastase(n) in ipsilateralen, zervikalen Lymphknoten	pN1a	Metastase(n) in prätrachealen, paratrachealen und präalaryngealen Lymphknoten
pN1b	Metastase(n) in bilateralen, kontralateralen oder mediastinalen Lymphknoten	pN1b	Metastase(n) in unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder mediastinalen Lymphknoten
<b>Fernmetastasen</b>			
Mx	Fernmetastasen können nicht bewertet werden	Mx	Fernmetastasen können nicht bewertet werden
pM0	Keine Fernmetastasen	pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen	pM1	Fernmetastasen

**Tabelle 1: Gegenüberstellung der 5. und der 6. Auflage der UICC Klassifikation**

### **High-risk / Low-risk**

Die Einteilung in die Risikogruppen wurde in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich angegeben. Diese Arbeit orientierte sich an den Empfehlungen der European Thyroid Association von 2006 (Pacini 2006 #51). Es wurden alle Patienten mit einem initialen TNM Stadium der UICC Klassifikation der 5. Auflage von pT1 bis pT3, N0, M0 der Gruppe der low-risk Patienten zugeordnet.

Sobald nach der UICC 5. Klassifikation ein initiales Stadium von pT4 (Überschreitung der Schilddrüsenkapsel, perithyroidale Infiltration), N1 oder M1 vorlag, wurde der Patient der high-risk Gruppe zugeordnet. Die in den Leitlinien der European Thyroid Association definierte „Very low-risk“ Gruppe (papilläres Karzinom  $\leq 1$  cm) wurde von uns mit der low-risk Gruppe zusammengefasst.

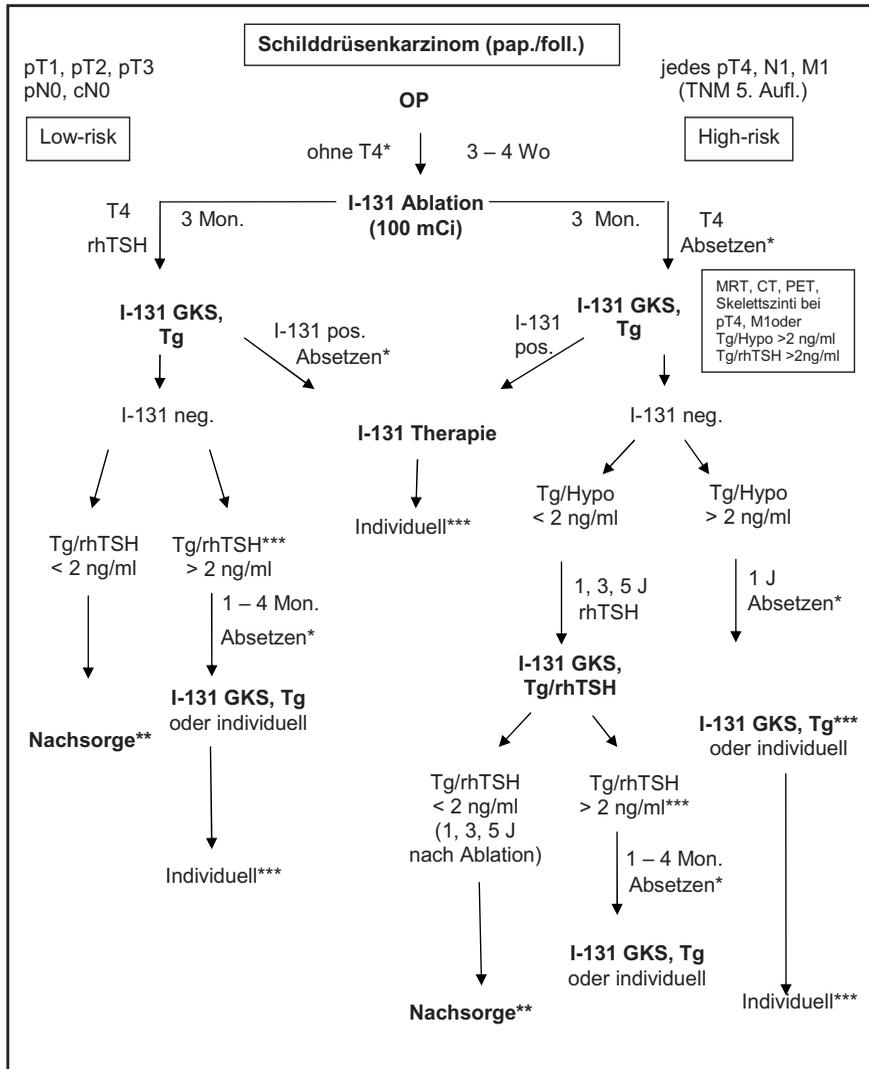
### **Tg-Wert**

Die Messung des Tg-Werts ist ein zentraler Laborparameter in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Nach einer durchgeführten Thyreoidektomie und Radioiod-Ablation ist die Sensitivität und Spezifität einer Tg-Messung hoch. Die größte Sensitivität einer Tg-Messung wird im Rahmen eines Hormonentzugs oder unter rhTSH erreicht (Eustatia-Rutten 2004 #24). Patienten mit sehr kleinen Metastasen könnten bei einer Tg-Messung unter TSH-Suppression übersehen werden (Mazzaferri 2003 #44; Schlumberger 2004 #61). Andererseits können auch TSH-stimulierte Patienten mit vitalen Metastasen aufgrund von Antithyreoglobulin-Antikörpern oder immunreaktivem Thyreoglobulin (von Tumorzellen produziert) als negativ diagnostiziert und somit falsch-negativ beurteilt werden (Bachelot 2005 #2). Tg-Werte sollten in Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs gesehen werden. So könnte ein gering differenzierter Tumor trotz niedrigem Tg-Wert unter TSH-Suppression oder TSH-Stimulation vorhanden sein. Ein niedriger stimulierter Tg-Wert  $> 2$  ng/ml spricht auch bei einem low-risk Patienten für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit (Robbins 2004 #55).

Ein Tg-Wert  $> 2$  ng/ml nach rhTSH-Stimulation ist evidenzbasiert hoch sensitiv, um einen persistierenden Tumor nachzuweisen (David 2001 #14; Haugen 1999 #28; Haugen 2002 #29; Lima 2002 #38; Mazzaferri and Kloos 2002 #43; Mazzaferri 2003 #44; Wartofsky 2002 #77). Eine Schwierigkeit ist jedoch, dass die Tg-Messungen in verschiedenen Laboren mit den jeweiligen Assays unterschiedliche Ergebnisse liefern (Spencer 2005 #71). Daher kann sich der Cut-off Wert zwischen den Kliniken und Laboren geringfügig unterscheiden.

Antikörper gegen Thyreoglobulin sind in 25% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und in 10% der Bevölkerung nachweisbar (Hollowell 2002 #33; Spencer 1999 #72). Antikörper gegen Thyreoglobulin erniedrigen den tatsächlich vorhandenen Tg-Wert und verfälschen somit das Messergebnis im Immunassay (Spencer 2004 #70).

Tg-Messungen sind bei Patienten mit kleiner Tumormasse, z.B. kleinen Lymphknotenmetastasen (Mikrometastasen) grundsätzlich weniger sensitiv (Bachelot 2002 #1; David 2005 #15).



**Abbildung 1: Vorschlag eines Behandlungs- und Nachsorgekonzepts beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Patienten ohne Erhöhung der anti- Thyreoglobulin- Antikörper; modifiziert nach (Dietlein 2007 #18)**

\* statt Hypothyreose ggf. unter rhTSH (neurol./psych., Herz-Kreislauf-Erkr., Hypothyre-Unverträglichkeit)

\*\* Standard-Nachsorge: Sono, TSH, Tg unter T4, TAK: über 5 J 2x/J, dann 1x/J

\*\*\* Erweiterte Nachsorge, wenn Tg/Hypo oder Tg/rhTSH > 2 ng/ml: MRT, CT, PET, Skelettszintigr.

GKS, Ganzkörper-Szintigraphie; rhTSH, rekombinantes humanes TSH; Tg, Thyreoglobulin; Tg-Ak, anti-Thyreoglobulin-Antikörper; T4, Levothyroxin

## 1.1 Fragestellungen

Im Rahmen der Untersuchung des Stellenwertes des rhTSH in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Patientencharakteristik** zur Gabe von rekombinatem TSH in Vorbereitung auf die Radioioddiagnostik und Tg-Messung seit der Einführung des rhTSH im Jahr 1999.
- 2. Analyse der direkten und indirekten Kosten** für den Einsatz von rhTSH bei der Radioioddiagnostik im intraindividuellen Vergleich zur Radioioddiagnostik unter Hormonentzug.
- 3. Optimierung des Zeitpunktes der Tg-Bestimmung** nach rhTSH-Stimulation in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.
- 4. Stellenwert der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie** unter rhTSH-Stimulation in Abhängigkeit vom Tg-Wert unter rhTSH und unter TSH-Suppression.

## 2. Patienten und Methodik

### 2.1 Patientenauswahl

In diese retrospektive Auswertung wurden 327 konsekutive Patienten eingeschlossen, die an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln zwecks Durchführung der Radioioddiagnostik und Tg-Messung unter rhTSH im Rahmen der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Zeitraum von September 1999 bis März 2006 stationär behandelt wurden.

#### 2.1.1 Hauptkollektiv

Das Hauptkollektiv umfasste 327 Patienten, welche folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Histologie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, papillär oder follikulär
- Thyreoidektomie
- Radioiodablation
- 2-malige rhTSH Injektion
- TSH stimuliert > 30 mU/l
- Anamnestisch kein Hinweis auf eine Iodexposition
- Einverständniserklärung zur <sup>131</sup>I-Gabe im Rahmen der Patientenversorgung

Ausschlusskriterien waren:

- Schwangerschaft
- Stillzeit

Die Daten des Hauptkollektivs wurden zur Beantwortung der Fragen 1, 2 und 3 (Vgl. *1.1 Fragestellungen*) analysiert.

#### 2.1.2 Subkollektiv

Das Subkollektiv umfasste 251 der 327 Patienten des Hauptkollektivs. In das Subkollektiv eingeschlossene Patienten erfüllten die zusätzlichen Einschlusskriterien:

- Tg-Wert unter TSH-Suppression ≤ 2,00 ng/ml, bevor die Indikation zur Radioioddiagnostik unter rhTSH gestellt wurde

- $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation mit Nachweis von Restschilddrüsengewebe, aber ohne suspekte Speicherherde
- Vorausgegangene unauffällige  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose, falls durchgeführt.

Die Daten des Subkollektivs dienen als Grundlage für die Beantwortung von Frage 4 (Vgl. 1.1 *Fragestellungen*).

## 2.2 Studiendesign

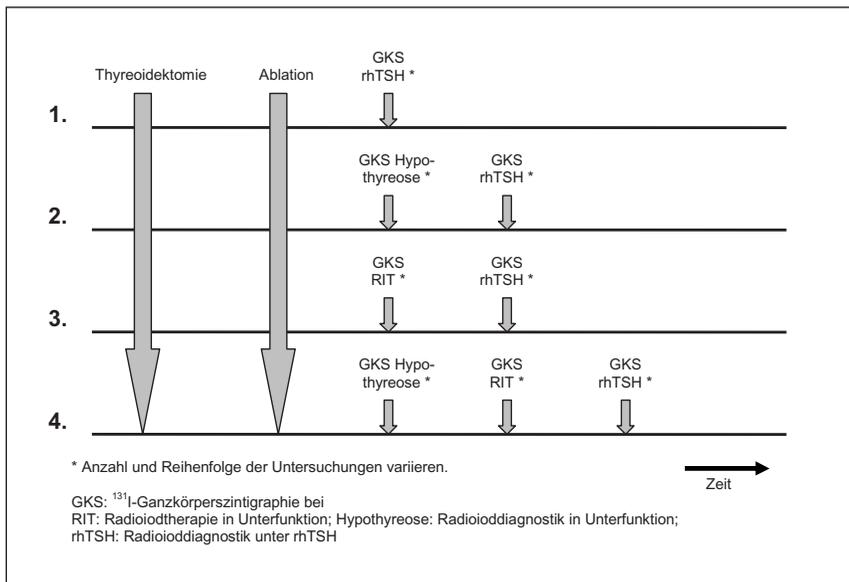
Bei allen 327 Patienten wurde eine Thyreoidektomie und eine darauf folgende Radioiodablation durchgeführt. Außerdem erhielten alle Patienten unseres Patientenkollektivs im Rahmen der Nachsorge mindestens eine Radioioddiagnostik unter rhTSH. Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs wurden im weiteren Behandlungsverlauf deutlich. So unterschieden sich Art, Anzahl und Reihenfolge folgender Untersuchungen: Radioioddiagnostik in Unterfunktion, Radioiodtherapie in Unterfunktion und Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Die folgende Gruppeneinteilung der Patienten ermöglicht eine Übersicht über die möglichen Kombinationen der durchgeführten Untersuchungen (vgl. *Abbildung 2*):

1. Im Verlauf wurde zusätzlich zur Radioioddiagnostik unter rhTSH weder eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion noch eine Radioiodtherapie in Unterfunktion durchgeführt. Die einzige den Patienten dieser Gruppe bekannte Diagnostik in Unterfunktion war somit die  $^{131}\text{I}$ -Ablation.
2. Im Verlauf wurde zusätzlich zur Radioioddiagnostik unter rhTSH mindestens eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion durchgeführt.
3. Im Verlauf wurde zusätzlich zur Radioioddiagnostik unter rhTSH mindestens eine Radioiodtherapie in Unterfunktion durchgeführt.
4. Im Verlauf wurde zusätzlich zur Radioioddiagnostik unter rhTSH sowohl mindestens eine Radioioddiagnostik als auch mindestens eine Radioiodtherapie in Unterfunktion durchgeführt.

Die Reihenfolge und Anzahl der durchgeführten Maßnahmen (Radioioddiagnostik unter rhTSH, Radioioddiagnostik in Unterfunktion, Radioiodtherapie in Unterfunktion) variierte.

Bei der Datenauswertung wurden pro Patient nur die Befunde einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion und einer Radioioddiagnostik unter rhTSH einbezogen. Sobald bei einem Patienten mehr als eine Radioioddiagnostik unter rhTSH bzw. in Unterfunktion durchgeführt wurde, wurden jeweils die Radioioddiagnostik unter rhTSH ausgewählt, welche in zeitlichem Zusammenhang zu einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion (falls durchgeführt) stand. Wurde keine Radioioddiagnostik in Unterfunktion durchgeführt, so wurden die Befunde der zuletzt durchgeführten Radioioddiagnostik unter rhTSH in die Auswertung einbezogen.



**Abbildung 2: Studiendesign – Kombinationen der durchgeführten Behandlungen**

### **Hauptkollektiv und Subkollektiv**

Das Hauptkollektiv umfasste alle 327 Patienten des Patientenkollektivs. Die Daten des Hauptkollektivs wurden zur Beantwortung der Fragen 1, 2 und 3 (vgl. 1.1 Fragestellungen) analysiert. Das Subkollektiv wurde zur Untersuchung des Stellenwertes der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH-Stimulation in

Abhängigkeit vom Tg-Spiegel unter rhTSH und unter TSH-Suppression (vgl. 1.1 Fragestellungen, Frage 4) gebildet. Es diente zur Klärung, ob eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH sinnvoll und nötig war, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt wurden: Tg-Wert unter TSH-Suppression vor rhTSH-Stimulation  $\leq 2,00$  ng/ml und die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation und einer vorausgegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose (falls durchgeführt) unauffällig (ohne suspekter Speicherherde). Alle 251 Patienten des Subkollektivs erfüllten diese Voraussetzungen. Eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt. Ein unauffälliger Befund der vorausgegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose galt somit nur als Voraussetzung, sofern überhaupt eine vorausgegangene  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose durchgeführt worden war. Die Auswahl der Voraussetzungen erschien sinnvoll, um eine Selektion der Patienten vorzunehmen, welche vermutlich auf die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Radioioddiagnostik unter rhTSH hätten verzichten können. Retrospektiv konnte somit der Stellenwert der Befunde dieser  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie beurteilt werden.

## 2.3 Patientendaten

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden folgende Daten dokumentiert:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Initiales Tumorstadium (TNM-Klassifikation; UICC 5. Auflage)
- Histologischer Typ
- Differenzierungsgrad des Tumors
- Datum der Thyreoidektomie
- Radioiod-Ablation: Datum, Tg- und TSH-Wert, Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie
- Datum einer etwaigen, weiteren Operation in Zusammenhang mit dem Schilddrüsenkarzinom

- Vorangegangene Diagnostik unter Hormonentzug (Vergleichspunkt 1): Datum, Tg- und TSH-Werte unter Suppression und in Hypothyreose, Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie
- Diagnostik unter rhTSH (Vergleichspunkt 2): Datum, Tg- und TSH-Werte unter Suppression und unter rhTSH-Stimulation (24, 72 und 96 Stunden nach der 2. rhTSH Injektion), Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie
- Datum und Befund der später durchgeführten  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphien unter Hormonentzug oder rhTSH
- Datum und Befund der durchgeführten CT-, MRT- und PET-Untersuchungen
- Datum und Befund der im Rahmen der Radioioddiagnostik durchgeführten zervikalen Sonographien
- Datum, Tg- und TSH-Wert sowie klinische und bildgebender Befund der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung im Rahmen der Nachsorge

## 2.4 Fragebogen

Ein 2-seitiger Fragebogen wurde im März 2006 verschickt. Die erste Seite behandelte Fragen bezüglich der Radioiodtherapie oder -diagnostik unter Hormonentzug und die zweite Seite enthielt die jeweils gleichen Fragen bezüglich der Radioioddiagnostik unter rhTSH. Die Fragen wurden in Analogie zum Fragebogen in der Studie von Luster et al. (Luster 2005 #40) ausgewählt. Die Mehrzahl der Fragen konnte nur mit ja oder nein beantwortet werden.

Der erste Teil jeder Seite fragte nach folgenden Symptomen :

- Gewichtszunahme
- Müdigkeit/Antriebslosigkeit
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Schlafstörungen
- Gesteigerte Kälteempfindlichkeit
- Verstopfung (Veränderung beim Stuhlgang)
- Heiserkeit

Der zweite Teil jeder Seite bestand aus folgenden Fragen:

- Welcher Tätigkeit gingen Sie damals nach?

- War die Ausübung Ihrer Tätigkeit eingeschränkt?
- Hatten Sie Fehltage bei der Arbeit / waren Sie krank geschrieben? Wenn ja: Anzahl der Fehltage vor und nach der stationären Aufnahme.
- Betreuten Sie damals Kinder oder pflegten Sie Angehörige? Wenn ja: Jeweils Anzahl der Tage vor und nach stationärer Aufnahme, für die Hilfe in Anspruch genommen wurde .
- War professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern notwendig?
- Haben Sie einen Arzt aufgesucht (nicht Nuklearmedizin)?
- Haben Sie zusätzliche Medikamente eingenommen?
- Sind Sie vor oder nach der Thyrogen®-spritze / während der Unterfunktion selbst Auto gefahren?
- Hatten Sie vor oder nach der Thyrogen®-spritze / während der Unterfunktion einen Unfall?
- Wie sind Sie damals zur ambulanten Untersuchung kurz vor der stationären Aufnahme gekommen? – Auto, öffentliche Verkehrsmittel oder Taxi (Kosten)
- Sind Sie damals zu dieser Untersuchung in Begleitung gekommen? Wenn ja: nicht krankheitsbedingt oder wegen Schilddrüsenunterfunktion?
- Wie weit entfernt von der Klinik wohnen Sie?
- Welche Behandlung bevorzugten Sie – Thyrogen®-spritze oder Absetzen der Schilddrüsenhormone mit Unterfunktion? Begründung?

Eine ausführliche Erklärung des Fragebogens wurde beigelegt und telefonische Kontaktmöglichkeiten bei Fragen von Seiten der Patienten angegeben.

## 2.5 Kostenanalyse

Zur vollständigen Kostenerhebung einer Radioioddiagnostik im Rahmen der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurden die direkten und indirekten Kosten sowohl der Diagnostik unter Hormonentzug als auch der Diagnostik unter rhTSH erhoben. Es handelt sich um eine Kosten-Vergleichs-Analyse (direkte und indirekte Kosten) ohne ökonomische Bewertung des Nutzens. Da nur ein kurzer Zeitraum betrachtet wurde, war keine Diskontierung der Kosten (Berechnung auf den Gegenwartswert) erforderlich.

**Medizinische Kosten:**

Kosten für Thyrogen® und Schilddrüsenhormone ergaben sich aus den jeweiligen Preisen des Bezugsjahres 2005 (RoteListe 2005 #57). Angenommen wurde eine durchschnittliche tägliche Medikation von 175 µg Levothyroxin pro Tag bzw. 2 mal 20 µg Liothyronin pro Tag. Bei einer durchschnittlichen Vorbereitungszeit von 5 Wochen wurde bei Diagnostik unter Hypothyreose eine Liothyronin-Einnahme von 14 Tagen angenommen. Bei Diagnostik unter rhTSH wurde eine Levothyroxin-Einnahme von 4 Wochen berücksichtigt.

Die Gebührenordnung der Ärzte GOÄ in der Fassung von 2005 (GOÄ 2005 #27) lieferte die Berechnungsgrundlage für Arztbesuch (GOÄ Ziffer 3), körperliche Untersuchung (GOÄ Ziffer 5), intramuskuläre Injektion (GOÄ Ziffer 252) und eine angenommene einmalige TSH-Bestimmung (GOÄ Ziffer 4030) in Vorbereitung auf die Diagnostik unter Hormonentzug beim jeweiligen Hausarzt. Bei beiden Methoden wurde jeweils ein die Radioioddiagnostik vorbereitender Besuch beim Hausarzt angenommen. Bei der Radioioddiagnostik unter rhTSH wurden zusätzlich 2 intramuskuläre Injektionen berechnet. Bei Radioioddiagnostik unter Hormonentzug wurde im Rahmen der Vorbereitung zusätzlich eine TSH-Bestimmung berechnet.

Kosten für Medikamente (z. B. Schmerzmittel oder Diuretika zur symptomatischen Behandlung hypothyreoter Symptome) wurden mit 5 € in die Berechnung einbezogen, falls der Patient die Einnahme zusätzlicher Medikamente angab.

**Stationäre Radioioddiagnostik:**

Als Bewertungsgrundlage zur stationären Radioioddiagnostik wurden die DRG Ziffern G-DRG 2005 Z64Z und K64C zugrunde gelegt.

**G- DRG 2005 Ziffer Z64Z:**

- Hauptdiagnose: „Nachuntersuchung nach Kombinationstherapie einer bösartigen Erkrankung“ (ICD- 10 GM, Version 2005)
- Hauptprozeduren: „GK- Szintigraphie mit Radioiod, ohne rhTSH“ und „GK- Szintigraphie mit Radioiod, mit rhTSH“ (OPS- 301, Version 2005)
- Bewertungsrelation: 0,445 ± Zu-/Abschläge
- Basisfallwert: € 3.000
- Fiktiver Fallerlös: € 1.335 ± Zu-/ Abschläge

**G- DRG 2005 Ziffer K64C:**

- Hauptdiagnose: „alle Arten des Schilddrüsenkarzinoms“ (ICD- 10 GM, Version 2005)
- Hauptprozeduren: „GK- Szintigraphie mit Radioiod, ohne rhTSH“ und „GK- Szintigraphie mit Radioiod, mit rhTSH“ (OPS- 301, Version 2005)
- Bewertungsrelation: 0,676 ± Zu-/ Abschläge
- Basisfallwert: € 3.000
- Fiktiver Fallerlös: € 2.028 ± Zu-/ Abschläge

Die Ziffer K64C wurde bei stationärer Radioioddiagnostik *im Rahmen der Behandlung* des Schilddrüsenkarzinoms (nicht metastasiert / lymphogen, ossär und /oder pulmonal metastasiert ) angewendet. Im Unterschied hierzu wurde die Ziffer Z64Z *im Rahmen der unauffälligen Nachsorge* bei Zustand nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit stationärer Radioioddiagnostik angewendet. Für die Zuordnung der jeweiligen Ziffer war folglich ausschlaggebend, ob die Behandlung endgültig abgeschlossen war und eine Nachbehandlung nach abgeschlossener Therapie erfolgte (Z64Z), oder ob die Radioioddiagnostik im Rahmen der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms bei nicht endgültig abgeschlossener Behandlung durchgeführt wurde (K64C).

Angenommen wurde ein Anteil von jeweils 50 % der Fälle pro Ziffer. Bei den oben bereits angegebenen Fallerlösen in Höhe von € 1.335 (Z64Z) und € 2.028 (K64C) ergab sich somit eine durchschnittliche Fallpauschale von € 1.681,50.

***Arbeitsausfall:***

Zur Kostenerhebung durch Produktivitätsausfall wurden Erwerbstätige und nicht Erwerbstätige getrennt voneinander betrachtet. Zu den Erwerbstätigen wurden die Patienten gezählt, welche im Fragebogen angaben, berufstätig zu sein. Zu den nicht Erwerbstätigen wurden die Patienten gezählt, die angaben, sich in Ausbildung zu befinden, Hausfrau, Rentner oder arbeitslos zu sein.

Den Kosten durch Produktivitätsausfall der Erwerbstätigen wurde der durchschnittliche Bruttomonatsverdienst von Angestellten im produzierenden Gewerbe, Handel-, Kredit-, und Versicherungsgewerbe 2005 in Deutschland zugrunde gelegt. Dieser betrug € 3452 pro Monat. Es ergab sich bei einem

durchschnittlichen Tageseinkommen von € 188,29 bei 220 Arbeitstagen pro Jahr ein Stundenlohn von € 23,54 bei 8 Stunden Arbeit pro Tag ([www.destatis.de](http://www.destatis.de) 2005 #79). Den Kosten durch Produktivitätsausfall nicht Erwerbstätiger wurde das vom Statistischen Bundesamt angegebene Bruttoinlandsprodukt von € 27.175 pro Jahr und Einwohner zugrunde gelegt. Bei 365,25 Tagen pro Jahr ergab sich eine Summe von € 74,40 pro Tag und € 9,30 pro Stunde bei 8 Stunden Arbeit pro Tag ([www.destatis.de](http://www.destatis.de) 2005 #79)

Die tatsächliche Anzahl an Fehltagen wurde durch Abfrage individuell ermittelt. Bei Angabe von mehr als 20 Fehltagen, jeweils vor oder nach der stationären Aufnahme, wurde die Anzahl an Fehltagen auf 20 Tage reduziert. Diese Methode wurde gewählt, um Verzerrungen im Durchschnitt angegebener Fehltage so gering wie möglich zu halten. Mehr als 20 Fehltage waren medizinisch nicht zurückzuführen auf das Absetzen der Schilddrüsenhormone oder die Gabe von rhTSH im Rahmen der Radioioddiagnostik.

Im Rahmen des stationären Aufenthalts bei Radioioddiagnostik wurde sowohl unter Hormonentzug als auch unter rhTSH ein Produktivitätsausfall von 2 Arbeitstagen berechnet, was die Ist-Situation an der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Köln abbildete und den Richtlinien des Strahlenschutzes der Medizin und der Empfehlung der Strahlenschutzkommission entsprach (Strahlenschutzkommission 2004 #73).

Der Arbeitsausfall durch zeitlichen Aufwand der rhTSH-Injektionen und einer Voruntersuchung, sofern keine Fehltag vor der stationären Aufnahme angegeben wurden, wurde mit 2 Stunden je Prozedur angenommen. Bei Unterfunktion wurde der zeitliche Aufwand einer Voruntersuchung, und bei rhTSH der zeitliche Aufwand einer Voruntersuchung und 2 rhTSH-Injektionen berechnet.

Um den Arbeitsausfall einer Begleitperson berechnen zu können, wurde der prozentuale Patientenanteil, der angab, in Begleitung zu den Untersuchungen gekommen zu sein, ermittelt. Einbezogen wurde jedoch nur der prozentuale Patientenanteil, der angab, aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen zu sein. Falls eine Begleitung aufgrund von Symptomen bestand, wurde sowohl bei Unterfunktion als auch bei rhTSH eine Anzahl von 2 begleiteten Untersuchungen angenommen und berechnet. Die entstandenen Kosten durch Arbeitsausfall einer Begleitperson wurden auf der Grundlage der Berechnungen von nicht Erwerbstätigen

ermittelt, da keine Angaben über Beschäftigungsverhältnisse der Begleitpersonen vorhanden waren.

***Eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit:***

Im Rahmen des Fragebogens wurden die Patienten gefragt, ob die Ausübung ihrer Tätigkeit eingeschränkt gewesen sei. Wenn die Patienten eine Einschränkung angaben, wurde ein Produktivitätsverlust von 2 Arbeitstagen angenommen und berechnet.

***Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte:***

In Bezug auf die Versorgung von Angehörigen oder die Betreuung von Kindern wurden die Patienten nach Inanspruchnahme professioneller Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern befragt. Auch hier war jeweils die Anzahl an Tagen vor und nach der stationären Aufnahme anzugeben.

Es wurde der Patientenanteil ermittelt, welcher angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben. Es wurde nur der prozentuale Patientenanteil, der professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern benötigte und diese tatsächlich in Anspruch nahm, in die Berechnungen einbezogen. Es wurde angenommen, dass nur die Patienten wirklich Hilfe in Anspruch genommen haben, die eine zeitliche Angabe (in Tagen) für die in Anspruch genommene Hilfe machten.

Als Berechnungsgrundlage für die Inanspruchnahme professioneller Hilfe galt der durchschnittliche Bruttoverdienst der Angestellten 2005 in Deutschland ([www.destatis.de](http://www.destatis.de) 2005 #79). Für die Inanspruchnahme von Hilfe durch Familienmitglieder wurde das durchschnittliche Bruttoinlandsprodukt je Einwohner bei einer täglichen Arbeitszeit von 8 Stunden zugrunde gelegt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de) 2005 #79).

***Taxikosten:***

Es wurde der prozentuale Patientenanteil ermittelt, der angab, mit dem Taxi zu den Untersuchungen gekommen zu sein. Dieser wurde mit den durchschnittlich angegebenen Kosten multipliziert.

### 2.5.1 Statistische Methoden

Der vollständige Datensatz wurden mit Hilfe des Programms SPSS 14 und SPSS 15 erhoben und ausgewertet. Alle statistischen Tests (McNemar-Test, gepaarter t-Test) wurden mit SPSS durchgeführt.

#### ***Kostenanalyse:***

Durch Multiplikation der jeweiligen prozentualen Häufigkeit einer bestimmten Antwort mit anderen Faktoren, wie Anzahl einer Prozedur oder Anzahl an Tagen und den jeweiligen Kosten pro Prozedur / Tag, wurden die direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik ermittelt.

Um die durchschnittlichen Kosten durch Produktivitätsausfall des Patienten genau berechnen zu können, wurde der jeweilige prozentuale Patientenanteil an Erwerbstätigen, bzw. nicht Erwerbstätigen, ermittelt.

Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen wurde aus dem Durchschnitt an angegebenen Fehltagen jener Patienten ermittelt, die angaben, überhaupt Fehltag gehabt zu haben.

#### ***Sensitivitätsanalyse:***

Jeweils ein Faktor wurde zur Analyse der Sensitivität verändert:

- Das Bruttoinlandsprodukt (BIP) gilt als Berechnungsgrundlage für alle Patienten:

In der ursprünglichen Kostenanalyse wurden für Erwerbstätige und nicht Erwerbstätige jeweils unterschiedliche Berechnungsgrundlagen verwendet.

In der Sensitivitätsanalyse wurde dies nun verändert. Den Kosten durch Arbeitsausfall sowohl für Erwerbstätige, als auch für nicht Erwerbstätige, wurde das vom Statistischen Bundesamt angegebene Bruttoinlandsprodukt von € 27.175 pro Jahr und Einwohner zugrunde gelegt. Bei 365,25 Tagen pro Jahr ergaben sich somit pro Patient Kosten durch Arbeitsausfall in Höhe von € 74,40 pro Tag oder € 9,30 pro Stunde bei 8 Stunden Arbeit pro Tag (www.destatis.de 2005 #79). Das BIP als Berechnungsgrundlage wurde bei sämtlichen Faktoren des Arbeitsausfalls angewendet: Sowohl bei der Berechnung des Produktivitätsverlust durch stationären Aufenthalt bei Radioioddiagnostik als auch durch Fehltag vor oder nach der stationären Aufnahme und durch den zeitlichen Aufwand der rhTSH-Injektionen bzw. einer Voruntersuchung.

- Ein Fehltag weniger vor stationärer Aufnahme als angegeben:

Die Berechnung der Kosten von einem Fehltag weniger berücksichtigte den prozentualen Anteil an Erwerbstätigen / nicht Erwerbstätigen, der im Fragebogen angab, Fehltag gehabt zu haben und die jeweilige durchschnittliche Anzahl an Fehltagen vor der stationären Aufnahme. Es wurde im Unterschied zur ursprünglichen Kostenanalyse nur der Faktor „durchschnittliche Anzahl an Fehltagen vor der stationären Aufnahme“ um einen Tag reduziert.

- Keine Fehltag vor stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH:

Der Arbeitsausfall bei Diagnostik unter rhTSH wurde im Unterschied zur ursprünglichen Kostenrechnung ohne die Kosten berechnet, welche durch Fehltag des Patienten vor der stationären Aufnahme verursacht wurden.

- Keine Fehltag vor und nach stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH:

Die in der ursprünglichen Kostenrechnung berechneten Kosten für Arbeitsausfall durch Fehltag vor und nach der stationären Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH wurden nicht berücksichtigt.

- Kostenrechnung nach DRG 2007:

Anders als nach DRG 2005 wurden nach DRG 2007 der Radioioddiagnostik unter Hormonentzug und der Radioioddiagnostik unter rhTSH jeweils eigene Ziffern zugeordnet. Die Ziffern K64D und Z64B wurden für die Diagnostik unter Hormonentzug und die Ziffern K64C und Z64A für die Diagnostik unter rhTSH in die Sensitivitätsanalyse einbezogen. Ziffer K64D bezeichnete die Radioioddiagnostik unter Hormonentzug ohne äußerst schwere Komplikationen. Bei einem Relativgewicht von 0,620 und einem Basisfallwert von € 2.900 ergab sich eine Fallpauschale von € 1.798. Ziffer Z64B beinhaltete die Radioioddiagnostik unter Hormonentzug nach abgeschlossener Behandlung im Rahmen der Nachsorge. Das Relativgewicht war auf 0,403 festgelegt und ergab bei einem Basisfallwert von € 2.900 eine Fallpauschale von € 1.169. Für die Radioioddiagnostik unter rhTSH bezeichnete die Ziffer K64C die komplexe Radioioddiagnostik (Ablationskontrolle, 1. Nachsorgescan). Das Relativgewicht war 1,194 und die Fallpauschale betrug, bei dem Basisfallwert von € 2.900, € 3.463. Die Ziffer Z64A bezeichnete die Radioioddiagnostik unter rhTSH nach

abgeschlossener Behandlung im Rahmen der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Die Fallpauschale betrug, bei einem Relativgewicht von 0,679 und dem Basisfallwert von € 2.900, € 1.969. Die Kosten für die Anschaffung des rhTSH (Thyrogen®) waren, anders als die in der vorhandenen Kostenanalyse benutzten Ziffern der DRG 2005, in den Fallpauschalen der Diagnostik unter rhTSH bereits inbegriffen. Somit wurden die medizinischen Kosten bei rhTSH in der Berechnung nach DRG 2007 um den Anschaffungspreis des rhTSH von € 1041,70 reduziert.

Es wurde jeweils ein Anteil von 50 % pro Ziffer mit abgeschlossener und mit nicht abgeschlossener Behandlung berechnet. So ergab sich bei Radioioddiagnostik unter Hormonentzug (Ziffern K64D und Z64B) eine durchschnittliche Fallpauschale von € 1.483,50 und bei Radioioddiagnostik unter rhTSH (Ziffern K64C und Z64A) eine durchschnittliche Fallpauschale von € 2.716.

**Kommentar:** Die möglichen Erlössteigerungen durch höher bewertete DRG sind mit den Kostenträgern zu verhandeln, so dass die hier angenommenen Fallpauschalen in der Realität regional zu unterschiedlichen Erlösen führen. Der tatsächlich erzielte Erlös hängt also nicht nur vom Basisfallwert und dem Einkaufspreis des Thyrogen® ab.

## 2.6 Durchgeführte Untersuchungen

### 2.6.1 Tg Bestimmung

Messtechnisch erfordert die Thyreoglobulin-Bestimmung die Verwendung eines sensitiven IRMA Assays (funktionelle Sensitivität < 1 ng/ml), standardisiert nach dem Europäischen Referenz Standard (CRM 457) (Feldt-Rasmussen 1996 #25; Feldt-Rasmussen 1996 #26). Die Tg-Messung wurde mit dem „DYNO Test Tg“ und „Tg-Plus“, B.R.A.H.M.S. durchgeführt.

### 2.6.2 TSH Bestimmung

Die TSH-Messung wurde mit einem Chemoluminescent-Assay (ACS:180®TSH-3, Bayer) vorgenommen.

### 2.6.3 Ablauf der Diagnostik unter Hormonentzug oder rhTSH

Die Diagnostik unter Hormonentzug wurde in der Regel im zeitlichen Verlauf von etwa 5 Wochen durchgeführt. In der ersten Woche wurde von den Patienten keine Schilddrüsenmedikation eingenommen. In den folgenden 1,5 bis 2 Wochen nahmen die Patienten täglich Liothyronin ein, und in den verbleibenden 2 bis 2,5 Wochen war der vollständige Entzug der Schilddrüsenhormone nötig.

Bei der Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde, aufgrund der erwünschten Iod-Karenz, 5 Tage vor der Gabe von  $^{131}\text{I}$  mit einem Entzug der Schilddrüsenhormone begonnen. Die Rationale hierfür ist, dass 100  $\mu\text{g}$  Levothyroxin zu einer Freisetzung von 63  $\mu\text{g}$  Iodid führen.

Die Bestimmung von Tg und TSH erfolgte sowohl bei Diagnostik unter Hormonentzug als auch bei Diagnostik unter rhTSH sowohl in supprimiertem Zustand vor der Radioioddiagnostik, als auch in stimuliertem Zustand am Tag der Radioiodapplikation.

Bei Diagnostik unter rhTSH wurde zusätzlich die Bestimmung von Tg und TSH 72 Stunden und 96 Stunden nach der zweiten Gabe von rhTSH durchgeführt.

Die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie wurde sowohl bei Diagnostik unter Hormonentzug als auch bei Diagnostik unter rhTSH 72 Stunden nach oraler Gabe von  $^{131}\text{I}$  durchgeführt.

<b>Tag 1</b>	0,9 mg rhTSH intramuskulär	<b>ambulant</b>
<b>Tag 2</b>	0,9 mg rhTSH intramuskulär	
<b>Tag 3</b>	Tg-/TSH-Bestimmung (24 Std. nach 2. Gabe rhTSH) orale Gabe von $^{131}\text{I}$	<b>stationär</b>
<b>Tag 4</b>		
<b>Tag 5</b>	Tg-/TSH-Bestimmung (72 Std. nach 2. Gabe rhTSH)	
<b>Tag 6</b>	Tg-/TSH-Bestimmung (96 Std. nach 2. Gabe rhTSH) $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie	

**Abbildung 3: Ablauf der Diagnostik unter rhTSH**

#### **2.6.4 Durchführung der $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie**

Die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphien wurden an der Doppelkopfkamera mit SPECT-Einrichtung Prism 2000 (Picker/Philips) durchgeführt. Vorlaufzeit 6 cm/min. Applizierte Aktivität in der Regel 370 MBq. Es wurden jeweils eine Ganzkörperaufnahme und 2 Einzelaufnahmen angefertigt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristik

#### 3.1.1 Hauptkollektiv

Das Hauptkollektiv umfasste 327 Patienten. 82 (25,1%) Patienten waren männlich und 245 (74,9%) waren weiblich. Das durchschnittliche Alter zur Zeit der Thyreoidektomie betrug 47,5 Jahre (11 Jahre bis 88 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Radioioddiagnostik in Hypothyreose betrug 49 Jahre (11 Jahre bis 91 Jahre). Bei Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug das durchschnittliche Alter 50 Jahre (14 Jahre bis 91 Jahre). Der zeitliche Abstand zwischen der zuletzt durchgeführten Radioioddiagnostik (Hypothyreose/Ablation/Radioiodtherapie) und der darauf folgenden Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug durchschnittlich 668 Tage (-968 Tage bis 2744 Tage). Ein negativer Wert bedeutete, dass die Radioioddiagnostik unter rhTSH zeitlich vor der Radioioddiagnostik (Hypothyreose/Ablation/Radioiodtherapie) durchgeführt wurde. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum von der Thyreoidektomie bis zur zuletzt durchgeführten Untersuchung der Patienten betrug 4 Jahre und 5 Monate (5 Monate bis 27,5 Jahre). Bei den Patientinnen lag die durchschnittliche Körpergröße bei 1,65 m (1,50 m bis 1,92 m) und das durchschnittliche Körpergewicht bei 70,24 kg (41 kg bis 127 kg). Bei den männlichen Patienten lag die durchschnittliche Körpergröße bei 1,79 m (1,65 m bis 1,94 m) und das durchschnittliche Körpergewicht bei 86,2 kg (60 kg bis 140 kg). Bei 326 der 327 Patienten konnte eine Zuordnung zum histologischen Typ des Schilddrüsentumors vorgenommen werden. Ein Schilddrüsentumor vom papillären Typ wurde bei 257 Patienten (78,8% von 326 Patienten) und ein Schilddrüsentumor vom follikulären Typ bei 69 Patienten (21,2% von 326 Patienten) histologisch nachgewiesen. Die Zuordnung des histologischen Typs konnte bei Patient ID 267 nicht vorgenommen werden, da er in den vorhandenen Akten nicht vermerkt war. Die Operation des Patienten wurde 1984 nicht in der Universitätsklinik Köln durchgeführt und eine Vorstellung in unserem Haus erfolgte erstmalig im Jahr 2001. Bei 98 (30%) der 327 Patienten lag ein multifokaler Tumor vor. Bei den übrigen 229 Patienten (70% der 327 Patienten) wurde eine Unifokalität des Tumors diagnostiziert. Basierend auf der TNM Klassifikation, UICC 5. Auflage (Sobin and Wittekind 1997 #69), wurden initial 78 Patienten (24,5% von 319 Patienten) mit dem Tumorstadium

T1, 99 Patienten (31% von 319 Patienten) mit dem Tumorstadium T2, 33 Patienten (10,3% von 319 Patienten) mit dem Tumorstadium T3 und 109 Patienten (34,2% von 319 Patienten) mit dem Tumorstadium T4 klassifiziert. Bei 8 Patienten war das Tumorstadium anhand der Akten nicht nachvollziehbar. Diese Patienten werden im folgenden Teil genauer betrachtet:

**ID 46:** Der Patient stellte sich erstmalig im Februar 2002 in unserem Hause vor. Ein Arztbrief von 1977 beschrieb ein histologisch gesichertes papilläres Adenokarzinom nach einer Operation im Jahr 1977. Die TNM Klassifikation wurde nicht angegeben. Es wurde initial eine Lymphknotenmetastasierung beschrieben (N1).

**ID 71:** Es konnte trotz histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kein Primarius nachgewiesen werden. Der Tumor wurde somit nach der TNM Klassifikation mit pTX N1 MX klassifiziert.

**ID 130:** Auch bei diesem Patienten war in den vorhandenen Unterlagen das initiale TNM Stadium nicht nachvollziehbar. Die Thyreoidektomie wurde 1995 in den USA durchgeführt, der Tumor wurde jedoch nicht nach TNM klassifiziert. Es wurde initial eine Lymphknotenmetastasierung beschrieben (N1).

**ID 248:** Es konnte trotz histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kein Primarius nachgewiesen werden. Der Tumor wurde somit nach der TNM Klassifikation mit pTX pN1 MX klassifiziert.

**ID 267:** Bei diesem Patienten war bereits die Einteilung des histologischen Typs nicht möglich. Auch die Klassifikation nach TNM war aufgrund des fehlenden histologischen Berichts nicht möglich.

**ID 268:** Bei dem Patient war die Klassifikation nach TNM aufgrund des fehlenden histologischen Berichts nicht möglich.

**ID 314:** Bei dem Patient wurde 1983 eine Thyreoidektomie durchgeführt. Es wurde der Verdacht auf ektopes Schilddrüsengewebe gestellt. Histologisch konnte kein Primarius nachgewiesen werden. Lymphknotenmetastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms konnten in 5 Lymphknoten nachgewiesen werden. Somit wurde der Tumor nach der TNM Klassifikation mit pTX pN1 MX klassifiziert.

**ID 317:** Der Patient wurde 1998 in Georgien wegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms operiert. Eine vollständige Klassifikation nach TNM war anhand der vorhandenen Unterlagen nicht möglich. Es wurde initial eine Lymphknotenmetastasierung beschrieben (N1).

Die histologische Einteilung des initialen Stadiums der Lymphknoten-Metastasierung konnte bei 325 der 327 Patienten nachvollzogen werden. So wurden 238 Patienten (73,2% von 325 Patienten) initial mit pN0 oder cN0, 86 Patienten (26,5% von 325 Patienten) mit N1 und 1 Patient (0,3% von 325 Patienten) mit N2 klassifiziert. Bei 2 Patienten konnte das Stadium der Lymphknoten-Metastasierung nicht nachvollzogen werden. Einzelheiten sind unter ID 267 und ID 268 beschrieben.

Bei der initialen Klassifizierung der Metastasierung in andere Organe konnte bei 322 der 327 Patienten ein Stadium zugeordnet werden. Bei 313 Patienten (97,2% von 322 Patienten) war initial keine Metastasierung in andere Organe nachweisbar. Diese Patienten wurden mit dem Stadium M0 klassifiziert.

Bei 9 Patienten (2,8% von 322 Patienten) wurde bereits initial eine Metastasierung in andere Organe (M1) nachgewiesen.

Bei den übrigen 5 Patienten wurde initial kein Stadium der Metastasierung in andere Organe erfasst. Einzelheiten sind unter ID 248, ID 267, ID 268, ID 314 und ID 317 beschrieben.

Auf der Grundlage der histologischen Einteilung nach der TNM Klassifikation (UICC 5. Auflage) wurden die Patienten den Risikogruppen high-risk und low-risk zugeordnet. Zur Gruppe high-risk zählten 150 (45,9% von 327 Patienten) und zur Gruppe low-risk 177 Patienten (54,1% von 327 Patienten). Auch Patienten, bei welchen die initiale TNM Klassifikation nicht vollständig vorhanden war, konnten den Gruppen high-risk und low-risk zugeordnet werden:

**ID 248, ID 314 und ID 317:** high-risk, da initial eine Lymphknotenmetastasierung beschrieben wurde.

**ID 267:** high-risk, da im Verlauf Metastasierungen in andere Organe auftraten.

**ID 268:** high-risk, da der Schilddrüsentumor als „minimal invasiv in die Schilddrüsenkapsel und das perithyreoidale Fettgewebe“ beschrieben wurde.

Bei allen 327 Patienten wurde eine Ablations-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt. Bei 10 Patienten lag uns der Befund dieser Ganzkörperszintigraphie nicht vor. Entweder wurde die Szintigraphie im Ausland (ID 125 und ID 144) oder vor mehr als 10 Jahren in einem anderen Krankenhaus durchgeführt (ID 30, ID 46, ID 71, ID 87, ID 189, ID 267, ID 287, ID 314).

Bei 278 Patienten (87,7% von 317 Patienten) wurde die durchgeführte Ablations-Ganzkörperszintigraphie mit „unauffällig“ und bei 39 Patienten (12,3% von 317 Patienten) mit „auffällig“ beurteilt. Als „auffällig“ wurden Szintigraphien mit suspekter Radioiodspeicherung bezeichnet, welche nicht durch Kontamination oder möglicherweise vorhandene Schilddrüsenreste zu erklären war.

Bei 194 Patienten (59,5% von 326 Patienten) wurde nach der Ablations-Ganzkörperszintigraphie mindestens eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion durchgeführt. Bei 30 Patienten (9,2% von 326 Patienten) geschah dies im Rahmen einer Radioiodtherapie und bei 164 Patienten (50,3% von 326 Patienten) im Rahmen einer Radioioddiagnostik. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion wurde bei 168 Patienten (88,4% von 190 Patienten) mit „unauffällig“ und bei 22 Patienten (11,6% von 190 Patienten) mit „auffällig“ bewertet.

Bei den übrigen 4 der 194 Patienten, welche eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion hatten, war in der Akte lediglich die Durchführung einer  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie dokumentiert, jedoch nicht der Befund. Auch hier lag uns eine vollständige Dokumentation der Untersuchung nicht vor, da die Patienten entweder im Ausland (ID 130) oder in einem auswärtigen Krankenhaus (ID 71, ID 87 und ID 189) behandelt worden waren.

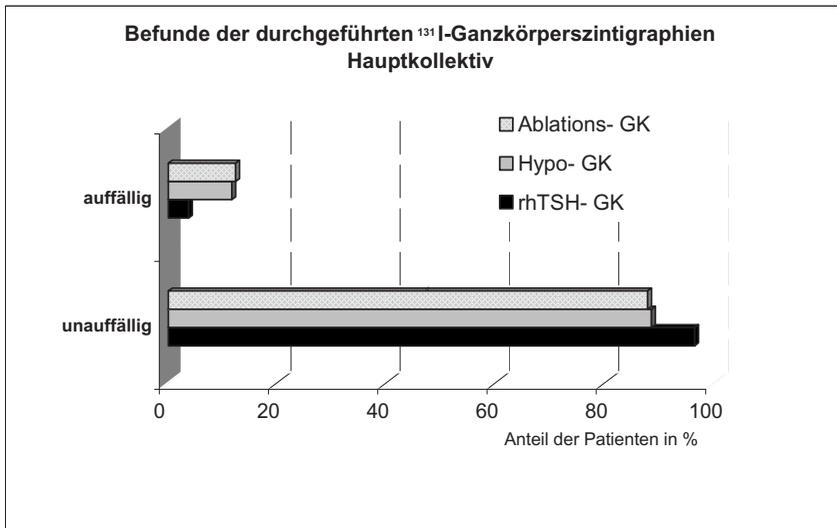
Bei 132 Patienten (40,5% von 326 Patienten) wurde lediglich die Ablations-Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion durchgeführt und jede weitere Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Bei einem der insgesamt 327 Patienten konnte anhand der Akten nicht eindeutig festgestellt werden, ob eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion durchgeführt worden war (ID 130: Thyreoidektomie und darauf folgende Behandlung in den USA, keine Unterlagen vorhanden).

Alle 327 Patienten erhielten im Verlauf der Nachsorge mindestens eine Radioioddiagnostik unter rhTSH. Diese wurde bei 315 Patienten (96,3% von 327 Patienten) mit „unauffällig“ und bei 12 Patienten (3,7% von 327 Patienten) mit „auffällig“ beurteilt.

Zusätzlich zur  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie wurden zur weiteren Abklärung im Rahmen der Radioioddiagnostik unter rhTSH weitere Untersuchungen durchgeführt. Zu diesen gehörten die Magnetresonanztomographie (MRT) der Halsweichteile und des Mediastinums, die Computertomographie des Thorax (CT Thorax), die Knochenszintigraphie und die Positronenemissionstomographie (FDG-PET).

Durchschnittlich wurden im Verlauf der Nachsorge sowie der therapeutischen Applikation 1,07 (0 bis 5)  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphien in Unterfunktion und 1,48 (1 bis 7)  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphien unter rhTSH pro Patient durchgeführt.



**Abbildung 4: Vergleich der Befunde der durchgeführten Ganzkörperzintigraphien - Hauptkollektiv**

### 3.1.2 Subkollektiv

Das Subkollektiv umfasste 251 Patienten (76,8% der 327 Patienten des Hauptkollektivs). 61 (24,3% von 251 Patienten) Patienten waren männlich und 190 (75,7% der 251 Patienten) waren weiblich. Das durchschnittliche Alter zur Zeit der Thyreoidektomie betrug 47,9 Jahre (11 bis 79 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Radioioddiagnostik in Hypothyreose betrug 48,8 Jahre (11 bis 81 Jahre). Bei der Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug das durchschnittliche Alter 49,9 Jahre (14 bis 82 Jahre). Der zeitliche Abstand zwischen der zuletzt durchgeführten Radioioddiagnostik (Hypothyreose/Ablation/Radioiodtherapie) und der darauf folgenden Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug durchschnittlich 692 Tage (-630 bis 2632 Tage). Ein negativer Wert bedeutete, dass die Radioioddiagnostik unter rhTSH zeitlich vor der Radioioddiagnostik (Hypothyreose/Ablation/Radioiodtherapie) durchgeführt wurde. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum von der

Thyreoidektomie bis zur zuletzt durchgeführten Untersuchung der Patienten betrug 4 Jahre (5 Monate bis 13 Jahre).

Bei den Patientinnen lag die durchschnittliche Körpergröße bei 1,65 m (1,50 m bis 1,92 m) und das durchschnittliche Körpergewicht bei 71,29 kg (41kg bis 127 kg). Bei den männlichen Patienten des Subkollektivs lag die durchschnittliche Körpergröße bei 1,79 m (1,65 m bis 1,94 m) und das durchschnittliche Körpergewicht bei 88 kg (63 kg bis 140 kg).

Bei allen 251 Patienten des Subkollektivs konnte eine Zuordnung zum histologischen Typ des Schilddrüsentumors vorgenommen werden. Ein Schilddrüsenkarzinom vom papillären Typ wurde bei 203 Patienten (80,9 % von 251 Patienten) und ein Schilddrüsentumor vom follikulären Typ bei 48 Patienten (19,1% von 251 Patienten) histologisch nachgewiesen.

Bei 76 Patienten (34,1% von 251 Patienten) lag ein multifokaler Tumor vor. Bei den übrigen 175 Patienten (56,9% von 251 Patienten) wurde eine Unifokalität des Tumors diagnostiziert.

Basierend auf der TNM Klassifikation (UICC 5. Auflage) wurden initial 67 Patienten (27% von 248 Patienten) mit dem Tumorstadium T1, 80 Patienten (32,3% von 248 Patienten) mit dem Tumorstadium T2, 26 Patienten (10,5% von 248 Patienten) mit dem Tumorstadium T3 und 75 Patienten (30,2% von 248 Patienten) mit dem Tumorstadium T4 klassifiziert. Bei 3 Patienten war das Tumorstadium anhand der Akten nicht nachvollziehbar. Erläuterungen siehe Hauptkollektiv ID 248, ID 268 und ID 317.

Die histologische Einteilung des Stadiums der initialen Lymphknotenmetastasierung konnte bei 250 der 251 Patienten nachvollzogen werden. So wurden 206 Patienten (82,4% von 250 Patienten) initial mit pN0 oder cN0, 43 Patienten (17,2% von 250 Patienten) mit pN1 und ein Patient (0,4% von 250 Patienten) mit pN2 klassifiziert. Bei einem Patienten konnte das Stadium der Lymphknotenmetastasierung nicht nachvollzogen werden (Zur Begründung siehe Hauptkollektiv ID 268).

Bei der initialen Klassifizierung der Metastasierung in andere Organe konnte bei 248 der 251 Patienten des Subkollektivs ein Stadium zugeordnet werden. Bei 247 Patienten (99,6% von 248 Patienten) war initial keine Metastasierung in andere Organe nachweisbar. Diese Patienten wurden mit dem Stadium M0 klassifiziert. Bei einem Patienten wurde bereits initial eine Metastasierung in andere Organe (M1) nachgewiesen. Im Folgenden wird dieser Patient betrachtet:

**ID 20:** high-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 pN1 pM1. Die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms wurde gestellt, nachdem die histologische Untersuchung von Hirnmetastasen durchgeführt wurde. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie war unauffällig.

Bei drei Patienten konnte das initiale Stadium der Metastasierung in andere Organe nicht erfasst werden. Zur Begründung siehe oben (ID 248, ID 268 und ID 317).

Auf der Grundlage der histologischen Einteilung nach der TNM Klassifikation (UICC 5. Auflage) wurden die Patienten den Risikogruppen high-risk und low-risk zugeordnet. Zur Gruppe high-risk zählten 93 Patienten (37,1% von 251 Patienten) und zur Gruppe low-risk 158 Patienten (62,9% von 251 Patienten) des Subkollektivs. Bei allen 251 Patienten wurde eine Ablations- $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie durchgeführt und mit „unauffällig“ beurteilt.

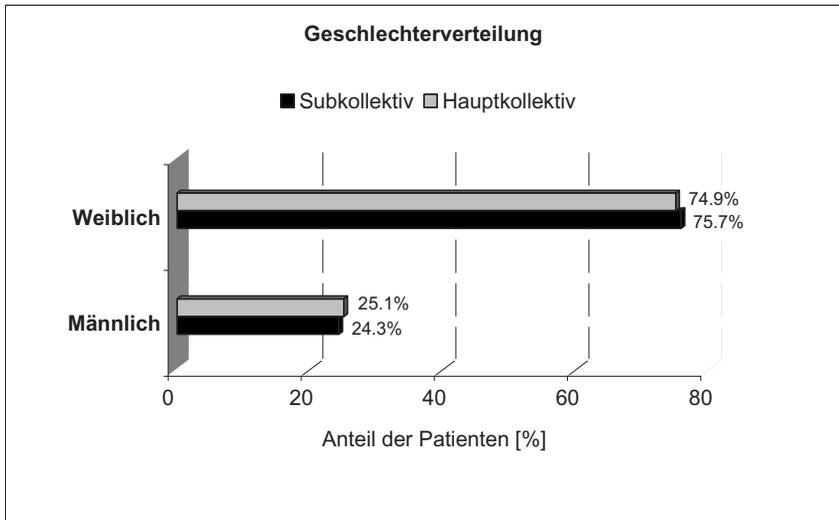
Bei 131 Patienten (52,2% von 251 Patienten) wurde nach der Ablations- $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie mindestens eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion durchgeführt. Bei 10 Patienten (4% von 251 Patienten) geschah dies im Rahmen einer Radioiodtherapie (vgl. *Abbildung 2*, Gruppe 3 oder 4) und bei 121 Patienten (48,2% von 251 Patienten) im Rahmen einer Radioioddiagnostik (vgl. *Abbildung 2*, Gruppe 2). Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion wurde bei allen Patienten mit „unauffällig“ bewertet.

Bei 120 Patienten (47,8% von 251 Patienten) wurde lediglich die Ablations- $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Unterfunktion durchgeführt und jede weitere Radioioddiagnostik unter rhTSH (vgl. *Abbildung 2*, Gruppe 1).

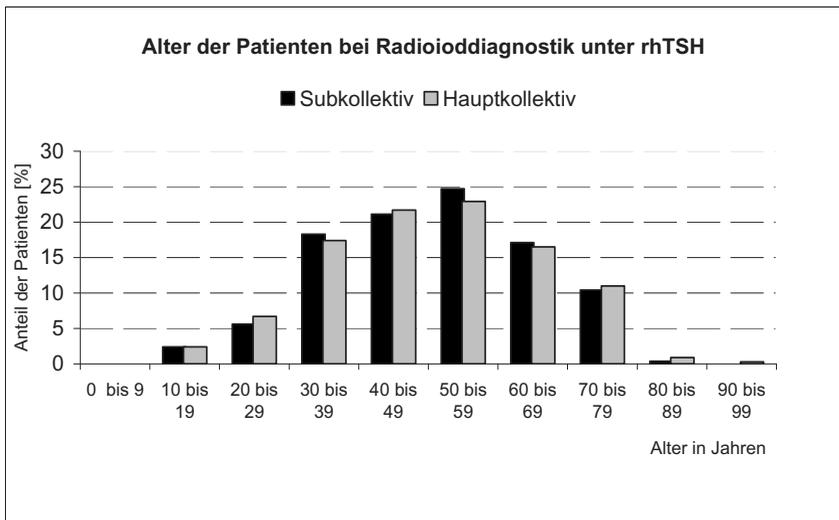
Durchschnittlich wurden im Verlauf der Nachsorge einschließlich Therapie 0,84 (0 bis 4)  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphien in Unterfunktion und 1,37 (1 bis 7)  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphien unter rhTSH pro Patient durchgeführt.

		Hauptkollektiv		Subkollektiv	
		( n )	%	( n )	%
Anzahl der Patienten des Kollektivs		327	100	251	76,8
Geschlecht	Männlich	82	25,1	61	24,3
	Weiblich	245	74,9	190	75,7
Histologischer Typ	Papillär	257	78,6	203	80,9
	Follikulär	69	21,2	48	19,1
	Nicht zugeordnet	1		0	
TNM Stadium	T1	78	24,5	67	27,0
	T2	99	31,0	80	32,3
	T3	33	10,3	26	10,5
	T4	109	34,2	75	30,2
	Tx	8		3	
	N0	238	73,5	206	82,4
	N1	86	26,3	43	17,2
	N2	1	0,3	1	0,4
	Nx	2		1	
	M0	313	97,2	247	99,6
	M1	9	2,8	1	0,4
	Mx	5		3	
	Risiko	Low	177	54,1	158
High		150	45,9	93	37,1
Fokalität	Unifokal	229	70	175	69,7
	Multifokal	98	30	76	30,3
Befund GK rhTSH	Unauffällig	315	96,3	249	99,2
	Auffällig	12	3,7	2	0,8

**Tabelle 2: Beschreibung des Patientenkollektivs - Hauptkollektiv und Subkollektiv**



**Abbildung 5:** grafische Darstellung der Geschlechterverteilung – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv



**Abbildung 6:** Grafische Darstellung des Alters der Patienten bei Radioioddiagnostik unter rhTSH – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv

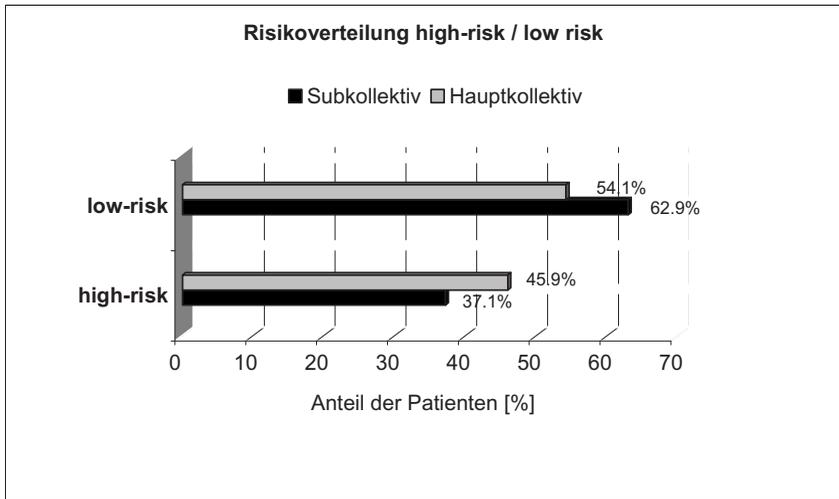


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Risikoverteilung high-risk/low-risk – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv

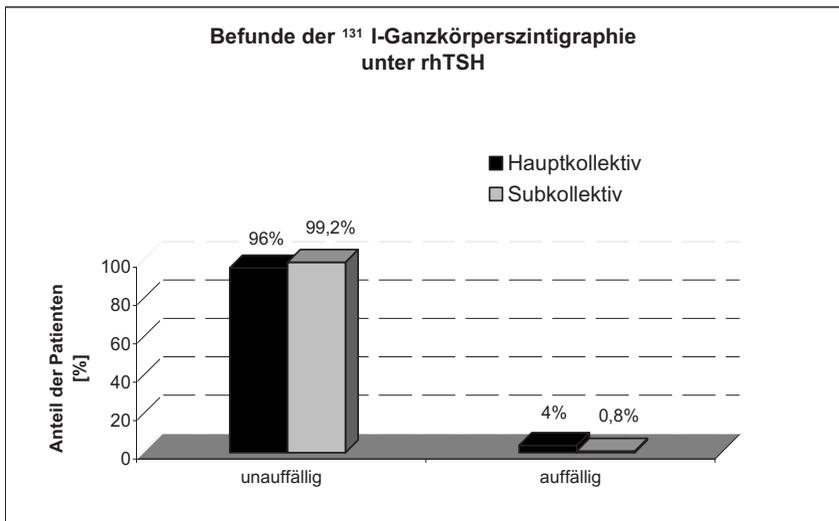
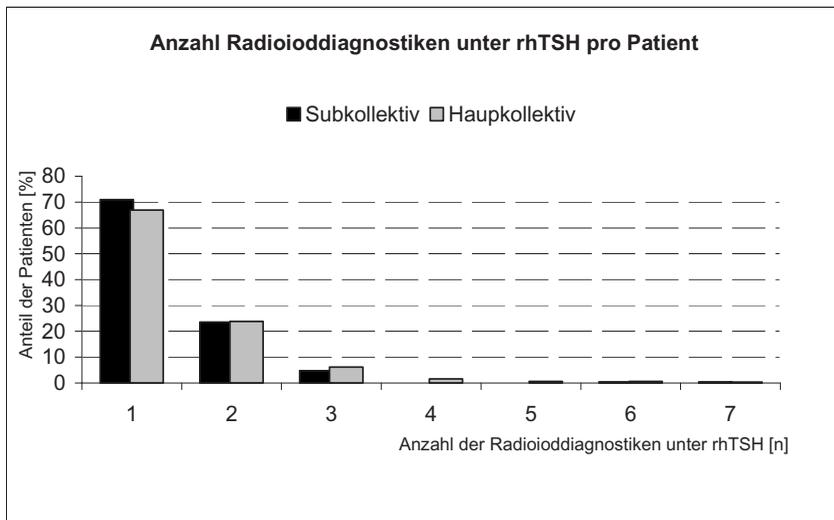


Abbildung 8: Vergleich der Befunde bei  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv



**Abbildung 9: Vergleich der Anzahl an Radioioddiagnostiken unter rhTSH pro Patient – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv**

### 3.2 Auswertung des Fragebogens

Der Fragebogen wurde an das gesamte Patientenkollektiv von 327 Patienten verschickt. 22 Fragebögen erreichten ihren Empfänger nicht, da keine aktuelle Adresse bekannt war. 8 Fragebögen wurden mit dem Vermerk eines Angehörigen zurück geschickt, dass der Patient bereits verstorben sei.

183 der 297 Fragebögen, die ihren Empfänger erreicht hatten, wurden beantwortet zurück geschickt. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 61,6 %.

Die Fragebögen wurden teils vollständig, teils unvollständig ausgefüllt. Es wurden nur eindeutige Antworten gewertet.

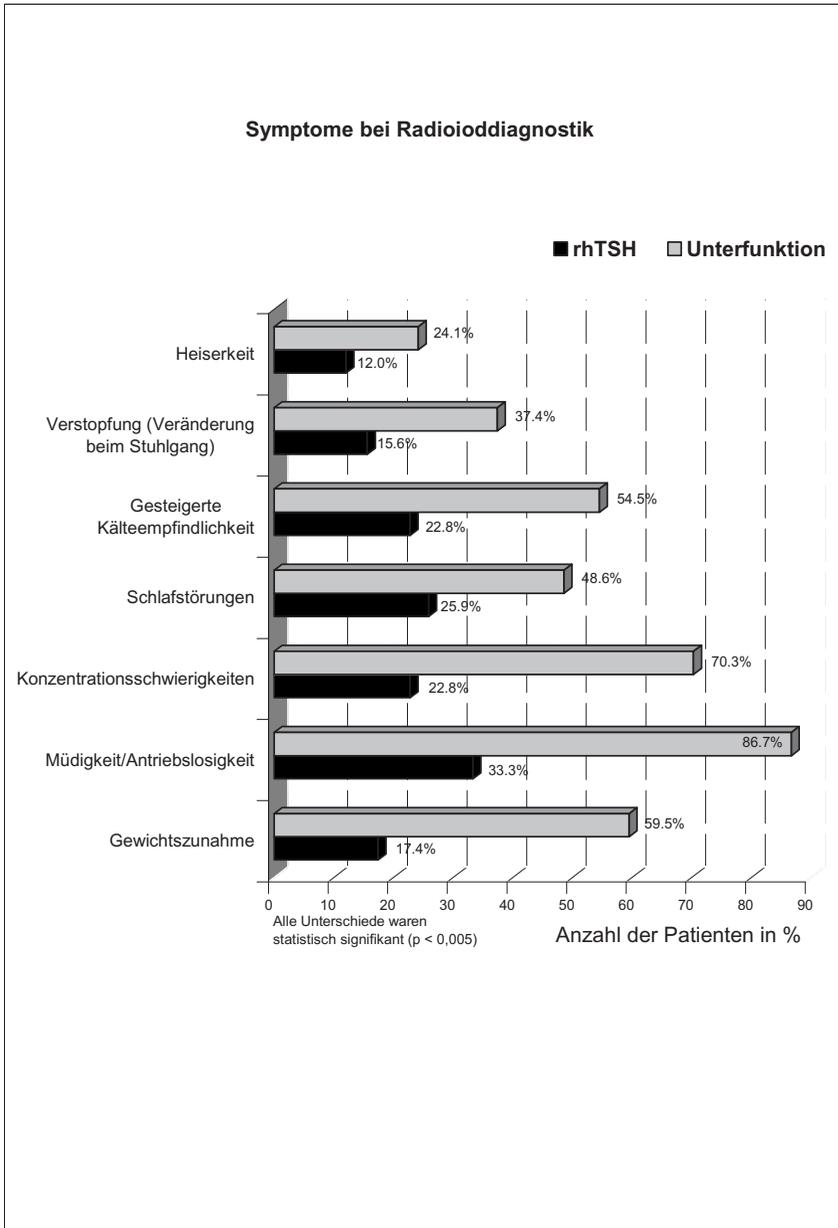
Sowohl in der Angabe des Geschlechts (75,6 % weiblich, 24,4 % männlich) als auch in der Angabe des Alters (durchschnittlich 52,7 Jahre) waren die Daten mit dem gesamten Patientenkollektiv vergleichbar (74,9 % weiblich, 25,1 % männlich; durchschnittliches Alter zur Zeit der Radioioddiagnostik unter rhTSH: 50 Jahre).

### 3.2.1 Symptome

Eine Gewichtszunahme gaben 59,5% (103 von 173 Patienten) bei Unterfunktion und 17,4% (29 von 167 Patienten) bei rhTSH an. 86,7% der Patienten (156 von 180 Patienten) gaben bei Unterfunktion Müdigkeit oder Antriebslosigkeit an (rhTSH 33,3%; 56 von 168 Patienten). Über Konzentrationsschwierigkeiten berichteten bei Unterfunktion 70,3% (123 von 175 Patienten) und bei rhTSH 22,8 % (38 von 167 Patienten). Unter Schlafstörungen gelitten zu haben, gaben 48,6% (85 von 175 Patienten) bei Unterfunktion und 25,9% (43 von 166 Patienten) bei rhTSH an. Die Frage nach gesteigerter Kälteempfindlichkeit bejahten bei Unterfunktion 54,5% (96 von 176 Patienten) und bei rhTSH 22,8% (38 von 167 Patienten). 37,4% der Patienten (65 von 174 Patienten) bei Unterfunktion und 15,6% (26 von 167 Patienten) bei rhTSH gaben an, Verstopfung bzw. eine Veränderung beim Stuhlgang gehabt zu haben. Unter Heiserkeit litten 24,1% (41 von 170 Patienten) bei Unterfunktion und 12% (20 von 167 Patienten) bei rhTSH.

#### ***Statistische Signifikanz***

Die Symptome Gewichtszunahme, Müdigkeit/Antriebslosigkeit, Konzentrationschwierigkeiten, Schlafstörungen, gesteigerte Kälteempfindlichkeit, Verstopfung und Heiserkeit wurden mit einem p-Wert < 0,005 im McNemar-Test höchst signifikant häufiger bei Unterfunktion angegeben.



**Abbildung 10: Grafische Darstellung der Symptome - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion**

### **3.2.2 Tätigkeit und Fehltag**

49% der Patienten (Unterfunktion 48,6%, 87 von 179 Patienten; rhTSH 49,1%, 84 von 171 Patienten) gaben an, berufstätig gewesen zu sein (ganztags, halbtags oder stundenweise).

Bei Unterfunktion gaben 65% (104 von 160 Patienten) eine eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit und 50,8% (65 von 128 Patienten) Fehltag bei der Arbeit an. Unter rhTSH war die Ausübung der Tätigkeit bei 19,9% (31 von 156 Patienten) eingeschränkt und 25,6% (34 von 133 Patienten) gaben an, Fehltag bei der Arbeit gehabt zu haben.

#### ***Fehltag bei Unterfunktion***

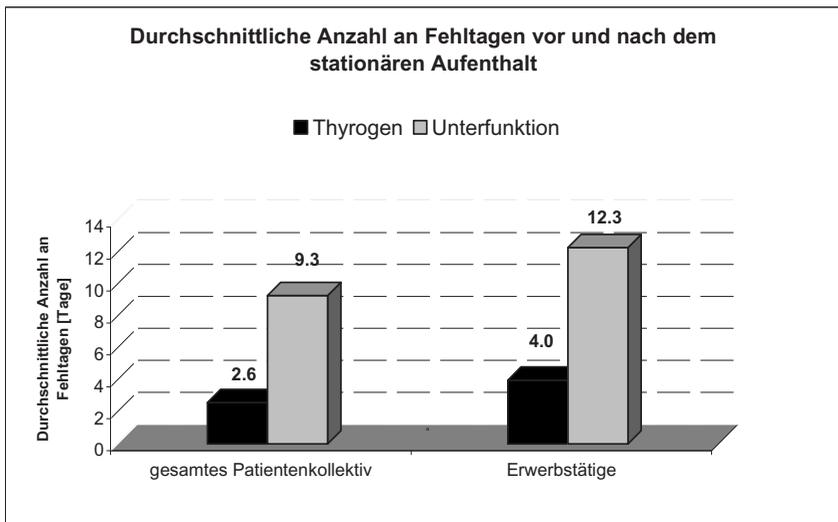
Wenn Fehltag angegeben wurden, betrug die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen (es wurden maximal 20 Fehltag vor und 20 Tage nach dem stationären Aufenthalt akzeptiert) bei Unterfunktion 9,6 Tage (n=57) vor der stationären Aufnahme und 8,64 Tage (n=58) nach der stationären Aufnahme. Insgesamt ergaben sich für die Zeit vor und nach der stationären Aufnahme somit durchschnittlich 18,24 Fehltag, falls Fehltag angegeben wurden.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergab sich im Rahmen einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion der durchschnittliche Wert von 9,3 Fehltagen pro Patient (18,24 Fehltag multipliziert mit 50,8% der Patienten, die Fehltag angeben). Bei alleiniger Betrachtung der Erwerbstätigen bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde eine durchschnittliche Anzahl von 17,5 Fehltagen ermittelt, sofern die Anzahl der Fehltag angegeben wurde. Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen vor der stationären Aufnahme betrug 9,4 Tage (n=52) und nach dem stationären Aufenthalt 8,1 Tage (n=53). 69,9% der Erwerbstätigen (58 von 83 Patienten) gaben an, Fehltag gehabt zu haben. Bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion ergab sich somit, bezogen auf das gesamte Kollektiv der Erwerbstätigen, ein durchschnittlicher Wert von 12,24 Fehltagen pro Erwerbstätigem (17,51 Fehltag multipliziert mit 69,9% der Patienten, die Fehltag gehabt haben).

#### ***Fehltag bei rhTSH***

Wenn bei rhTSH die Anzahl der Fehltag angegeben wurde, betrug die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen 4,59 Tage (n=27) vor der stationären Aufnahme und 5,45 Tage (n=29) nach der stationären Aufnahme. Insgesamt

ergaben sich somit für die Zeit vor und nach der stationären Aufnahme 10,04 Fehltage, falls Fehltage angegeben wurden. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergab sich im Rahmen einer Radioioddiagnostik unter rhTSH der durchschnittliche Wert von 2,61 Fehltagen pro Patient (10,04 Fehltage multipliziert mit 26% der Patienten, die Fehltage angaben). Auch bei alleiniger Betrachtung der Erwerbstätigen wurde eine durchschnittliche Anzahl von 10,04 Fehltagen ermittelt, sofern die Anzahl der Fehltage angegeben wurden. 40% der Erwerbstätigen gaben an, Fehltage gehabt zu haben. Es ergab sich somit ein durchschnittlicher Wert von 4,02 Fehltagen pro Erwerbstätigem (10,04 Fehltage multipliziert mit 40% der Patienten, die Fehltage gehabt haben) bei Radioioddiagnostik unter rhTSH.



**Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen vor und nach dem stationären Aufenthalt - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion**

### 3.2.3 Betreuung von Kindern und Pflege von Angehörigen

Im Rahmen des Fragebogens wurde ermittelt, ob die Patienten zur Zeit der Radioioddiagnostik Kinder betreuten oder Angehörige pflegten. Wenn dies der Fall war, so wurden die Patienten befragt, ob in diesem Zusammenhang professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern notwendig war. Die Patienten gaben jeweils für die Inanspruchnahme von professioneller Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern

sowohl die Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme als auch die Anzahl der Tage nach der stationären Aufnahme an.

Bei Unterfunktion gaben 28% (47 von 168 Patienten) und bei rhTSH 27% (42 von 155 Patienten) der Patienten an, zur Zeit der Radioioddiagnostik Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben. Von diesen Patienten beantworteten bei Unterfunktion 45 der 47 Patienten (95,7%) und bei rhTSH 41 der 42 Patienten (97,6%) die Frage, ob professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern nötig war. Von diesen Patienten gaben bei Unterfunktion 53% (24 von 45 Patienten) und bei rhTSH 15% (6 von 41 Patienten) an, für die Betreuung von Kindern oder die Pflege von Angehörigen professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern benötigt zu haben.

### ***Professionelle Hilfe bei Unterfunktion***

Zur Ermittlung der tatsächlich in Anspruch genommenen Hilfe wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, welche eine zeitliche Angabe der in Anspruch genommenen professionellen Hilfe in Tagen gemacht haben.

Eine zeitliche Angabe für in Anspruch genommene professionelle Hilfe wurde bei Unterfunktion von 18% (8 von 45 Patienten) für die Zeit vor der stationären Aufnahme und von 20 % (9 von 45 Patienten) für die Zeit nach der stationären Aufnahme gemacht. Diese prozentualen Anteile beziehen sich auf das Patientenkollektiv, welches bei Unterfunktion angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben. Bei diesen Patienten wurde professionelle Hilfe tatsächlich durchschnittlich 10,63 Tage (n=8) vor der stationären Aufnahme und 8,89 (n=9) nach der stationären Aufnahme in Anspruch genommen.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergaben sich somit im Rahmen einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion die durchschnittlichen Werte für Inanspruchnahme professioneller Hilfe von 1,91 Tagen (10,63 Tage multipliziert mit 18% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) vor der stationären Aufnahme und 1,78 Tagen (8,89 Tage multipliziert mit 20% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) nach der stationären Aufnahme pro Patient.

Zusammengefasst betrug die Inanspruchnahme professioneller Hilfe durchschnittlich 3,69 Tage (1,91 Tage vor + 1,78 Tage nach stationärer Aufnahme) pro Patient des Gesamtkollektivs.

**Professionelle Hilfe bei rhTSH**

Bei rhTSH machte keiner der Patienten für die Zeit vor der stationären Aufnahme und 7% (3 von 41 Patienten) für die Zeit nach der stationären Aufnahme eine zeitliche Angabe für in Anspruch genommene professionelle Hilfe. Diese prozentualen Anteile beziehen sich auf das Patientenkollektiv, welches bei rhTSH angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben.

Bei diesen Patienten wurde professionelle Hilfe tatsächlich durchschnittlich 0 Tage vor der stationären Aufnahme und 4 Tage (n=3) nach der stationären Aufnahme in Anspruch genommen.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergaben sich somit im Rahmen einer Radioioddiagnostik unter rhTSH die durchschnittlichen Werte für Inanspruchnahme professioneller Hilfe von 0 Tagen (n = 0) vor der stationären Aufnahme und 0,28 Tagen (4 Tage multipliziert mit 7% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) nach der stationären Aufnahme.

Zusammengefasst betrug die Inanspruchnahme professioneller Hilfe durchschnittlich 0,28 Tage (0 Tage vor + 0,28 Tage nach stationärer Aufnahme) pro Patient des Gesamtkollektivs.

**Hilfe von erwerbstätigen Familienmitgliedern bei Unterfunktion**

Bei Unterfunktion machten 20% (9 von 45 Patienten) für die Zeit vor der stationären Aufnahme und 22% (10 von 45 Patienten) für die Zeit nach der stationären Aufnahme eine zeitliche Angabe zu Fehltagen von erwerbstätigen Familienmitgliedern. Es wurde eine durchschnittliche Anzahl an Fehltagen eines helfenden Familienmitgliedes bei der Arbeit von 6,22 Tagen (n=9) vor der stationären Aufnahme und 7,9 Tagen (n=10) nach der stationären Aufnahme angegeben. Wiederum beziehen sich diese prozentualen Anteile auf das Patientenkollektiv, welches bei Unterfunktion angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergaben sich somit pro Patient Fehltag von erwerbstätigen Familienmitgliedern im Rahmen einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von durchschnittlich 1,24 Tagen (6,22 Tage multipliziert mit 20% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) vor der stationären Aufnahme und 1,74 Tagen (7,9 Tage multipliziert mit 22% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) nach der stationären Aufnahme.

Zusammengefasst betrug die Inanspruchnahme von Hilfe durch erwerbstätige Familienmitglieder durchschnittlich 2,98 Tage (1,24 Tage vor + 1,74 Tage nach stationärer Aufnahme) pro Patient des Gesamtkollektivs.

### ***Hilfe von erwerbstätigen Familienmitgliedern bei rhTSH***

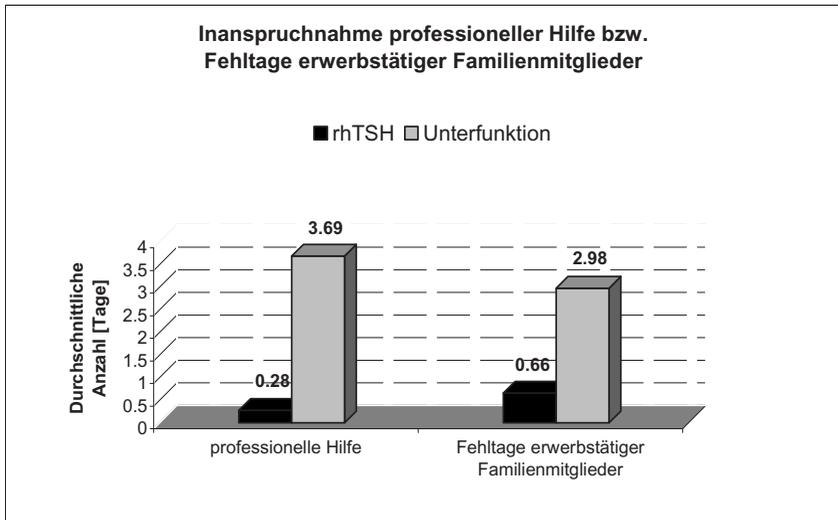
Bei rhTSH machten 12% (5 von 41 Patienten) für die Zeit vor der stationären Aufnahme und 10% (4 von 41 Patienten) für die Zeit nach der stationären Aufnahme eine zeitliche Angabe zu Fehltagen von erwerbstätigen Familienmitgliedern.

Es wurde eine durchschnittliche Anzahl an Fehltagen eines helfenden Familienmitgliedes bei der Arbeit von 2,2 Tagen (n=5) vor der stationären Aufnahme und 4 Tagen (n=4) nach der stationären Aufnahme angegeben.

Wiederum beziehen sich diese prozentualen Anteile auf das Patientenkollektiv, welches bei rhTSH angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergaben sich somit pro Patient Fehltag von erwerbstätigen Familienmitgliedern im Rahmen einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von durchschnittlich 0,26 Tagen (2,2 Tage multipliziert mit 12% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) vor der stationären Aufnahme und 0,4 Tagen (4 multipliziert mit 10% der Patienten, die „Hilfe in Anspruch genommen“ haben) nach der stationären Aufnahme.

Zusammengefasst betrug die Inanspruchnahme von Hilfe durch erwerbstätige Familienmitglieder durchschnittlich 0,66 Tage (0,26 Tage vor +0,4 Tage nach stationärer Aufnahme) pro Patient des Gesamtkollektivs.



**Abbildung 12: Inanspruchnahme professioneller Hilfe bzw. Fehltag erwerbstätiger Familienmitglieder - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion**

### 3.2.4 Arztbesuche

36 % (55 von 151 Patienten) der Patienten bei Unterfunktion und 19% (30 von 155 Patienten) bei rhTSH gaben an, zur Zeit der Radioioddiagnostik einen anderen Arzt als den Nuklearmediziner aufgesucht zu haben. Die durchschnittliche Anzahl an Arztbesuchen betrug bei Unterfunktion 2,33 (n=46) Besuche und bei rhTSH 1,75 (n=24) Besuche. Diese Mittelwerte bezogen sich auf die Angaben der Patienten, welche zusätzlich einen Arzt aufgesucht hatten.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv errechnete sich pro Patient ein Durchschnitt von 0,84 Arztbesuchen bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion und 0,33 Arztbesuchen bei Radioioddiagnostik unter rhTSH.

### 3.2.5 Medikamente

36 % (62 von 172 Patienten) bei Unterfunktion und 30,3% (50 von 165 Patienten) der Patienten bei rhTSH gaben an, zusätzlich Medikamente eingenommen zu haben.

### 3.2.6 Führen eines Fahrzeugs

Bei Unterfunktion gaben 48,3% (87 von 180 Patienten) an, in Hypothyreose selbst Auto gefahren zu sein. Von diesem Anteil der Patienten gaben 65,1% (54 von 83 Patienten) an, weniger Auto als gewöhnlich gefahren zu sein und 34,9% (29 von 83 Patienten), so häufig wie immer gefahren zu sein.

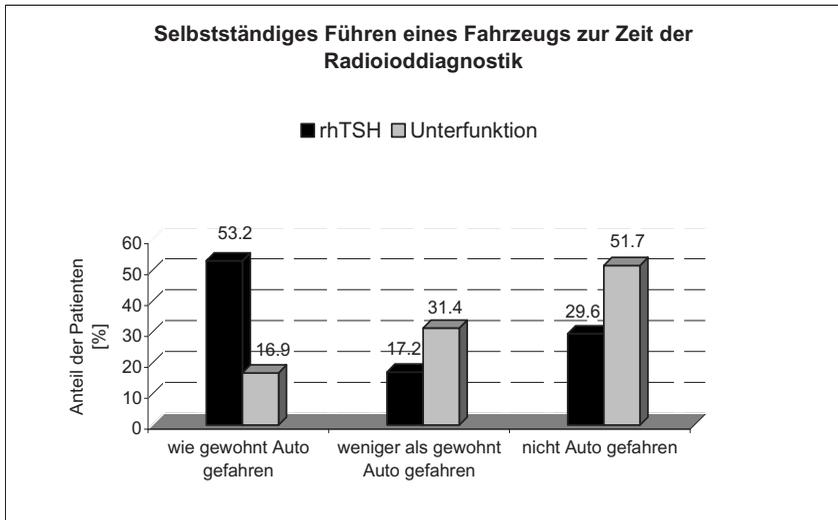
Bezogen auf das Gesamtkollektiv führen in Unterfunktion 16,86% (48,3% multipliziert mit 34,9%) der Patienten so häufig wie gewohnt selbstständig Auto, 31,44% (48,3% multipliziert mit 65,1%) weniger Auto als gewöhnlich. 51,7% der Patienten des Gesamtkollektivs führen in Unterfunktion kein Auto.

Bei rhTSH gaben 70,4% (119 von 169 Patienten) an, vor der Radioioddiagnostik selbst Auto gefahren zu sein. Von diesem Anteil der Patienten gaben 24,4% (29 von 119 Patienten) an, weniger Auto als gewöhnlich gefahren zu sein und 75,6% (90 von 119), so häufig wie immer gefahren zu sein.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv führen bei rhTSH 53,22% (70,4% multipliziert mit 75,6%) der Patienten vor der Radioioddiagnostik so häufig wie gewohnt selbstständig Auto, 17,18% (70,4% multipliziert mit 24,4%) der Patienten führen weniger Auto als gewöhnlich. 29,6% der Patienten führen bei rhTSH kein Auto (Vgl. *Abbildung 13*)

Bei Unterfunktion gaben 2 Patienten (1,2 % von 173 Patienten) an, vor der Radioioddiagnostik einen Unfall gehabt zu haben. Es wurden keine Angaben über den Sachschaden, Personenschaden oder einen Zusammenhang des Unfalls mit Autofahren gemacht.

Bei rhTSH gab keiner der Patienten an, zur Zeit der Radioioddiagnostik einen Unfall gehabt zu haben.



**Abbildung 13: Selbstständiges Führen eines Fahrzeugs zur Zeit der Radioioddiagnostik - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion**

### 3.2.7 Genutzte Verkehrsmittel

Die Patienten wurden gefragt, wie sie damals zur ambulanten Untersuchung kurz vor der stationären Aufnahme kamen. Bei Unterfunktion gaben 55,3% (94 von 170 Patienten) und bei rhTSH 63,2% (96 von 152 Patienten) der Patienten an, mit dem Auto gekommen zu sein. Öffentliche Verkehrsmittel nutzten bei Unterfunktion 26,5% (45 von 170 Patienten) und bei rhTSH 27,6% (42 von 152 Patienten). Ein Taxi benutzten bei Unterfunktion 18,2% (31 von 170 Patienten) und bei rhTSH 9,2% (14 von 152 Patienten). Die durchschnittlichen Kosten der Taxifahrt beliefen sich bei Unterfunktion auf € 43,71 (n = 28) und bei rhTSH auf € 51,93 (n = 14).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv beliefen sich die Taxikosten einer Radioioddiagnostik bei Unterfunktion somit auf durchschnittlich € 7,87 (€ 43,71 multipliziert mit 18% der Patienten, die ein „Taxi benötigt“ haben) pro Patient.

Bei einer Radioioddiagnostik unter rhTSH beliefen sich die Kosten pro Patient auf durchschnittlich € 4,67 (€ 51,93 multipliziert mit 9% der Patienten, die ein „Taxi benötigt“ haben).

### 3.2.8 Begleitung zu den Untersuchungen

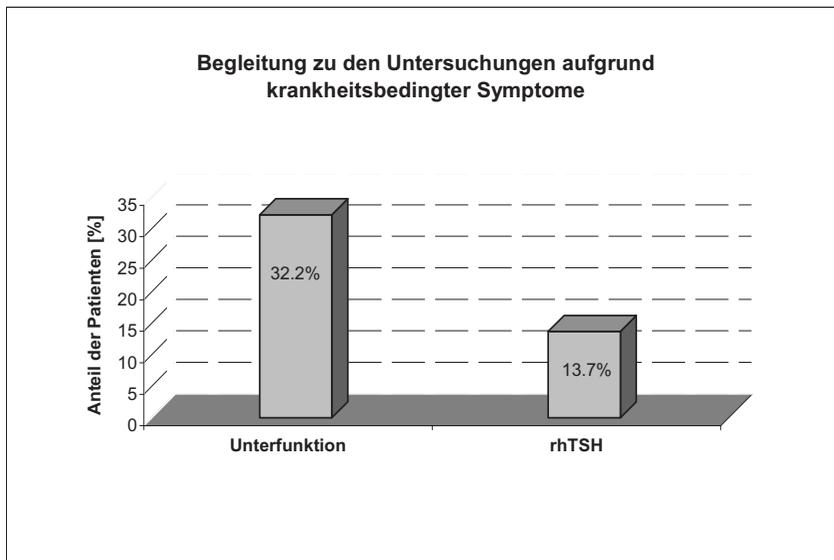
Die Patienten wurden befragt, ob sie zu der Untersuchung vor der stationären Aufnahme in Begleitung gekommen sind.

Bei Unterfunktion gaben 62,8% (113 von 180 Patienten) an, in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein. Von diesem Anteil der Patienten gaben 48,7 % (55 von 113 Patienten) an, nicht krankheitsbedingt in Begleitung gekommen zu sein. 51,3% (58 von 113 Patienten) gaben an, aufgrund von Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv gaben bei Unterfunktion 32,2% der Patienten (62,8% multipliziert mit 51,3% der Patienten, welche wegen Symptome in Begleitung gekommen waren) an, aufgrund von Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein.

Bei rhTSH gaben 50% (85 von 170 Patienten) an, in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein. Von diesem Anteil der Patienten gaben 72,6% (61 von 84 Patienten) an, nicht krankheitsbedingt in Begleitung gekommen zu sein. 27,4% (23 von 84 Patienten) gaben an, aufgrund von Symptomen in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv gaben bei rhTSH 13,7% der Patienten (50% multipliziert mit 27,4% der Patienten, welche wegen Symptomen in Begleitung gekommen waren) an, aufgrund von Symptomen in Begleitung zu der Untersuchung gekommen zu sein.



**Abbildung 14:** Anteil der Patienten, die aufgrund krankheitsbedingter Symptome in Begleitung zu den Untersuchungen kamen – Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion

### 3.2.9 Entfernung zur Klinik

Die Patienten wurden befragt, wie weit die Klinik für Nuklearmedizin von Ihrem eigenen Wohnort entfernt war. Die durchschnittliche Entfernung zur Klinik für Nuklearmedizin der Uni Köln betrug 32,54 km (2 bis 520 km; n = 173).

### 3.2.10 Bevorzugte Behandlungsmethode

Bei der Frage nach der persönlich bevorzugten Behandlungsmethode wählten 3,3% (5 von 152 Patienten) das Absetzen der Schilddrüsenhormone mit Unterfunktion. 96,7% (147 von 152 Patienten) gaben die Thyrogen®-spritze (rhTSH) als bevorzugte Behandlungsmethode an.

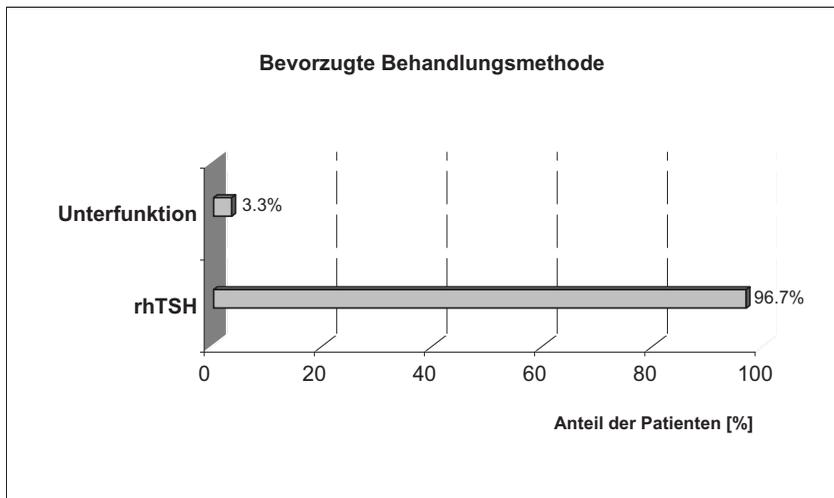


Abbildung 15: Bevorzugte Behandlungsmethode

### 3.2.11 Kontaktmöglichkeit bezüglich des Fragebogens

In dem Anschreiben an die Patienten, welches dem Fragebogen beigefügt war, wurde eine telefonische Kontaktmöglichkeit angegeben. Somit war es den Patienten möglich, bei Fragen oder Problemen bezüglich des Fragebogens direkten Kontakt zu einem der Verantwortlichen aufzunehmen. Im Verlauf von 4 Wochen nach dem Versand der Fragebögen nutzten 10 Patienten die telefonische Kontaktmöglichkeit. 8 der 10 Patienten fragten nach dem genauen Unterschied zwischen Unterfunktion und rhTSH. Nach eingehender Erklärung der Unterschiede zwischen Unterfunktion und rhTSH glaubten 2 der 8 Patienten, sich wieder zu erinnern. Den übrigen 6 Patienten, die sich trotz genauer Information unsicher waren, wurde geraten, den Fragebogen nur soweit wie möglich auszufüllen und alle unklaren Fragen nicht zu beantworten. 2 Patienten erinnerten sich, zwei unterschiedliche Behandlungsmethoden erhalten zu haben, jedoch gaben sie an, aufgrund der bereits vergangenen Zeit nicht mehr alles genau rekapitulieren und zuordnen zu können. Auch diesen Patienten wurde geraten, den Fragebogen nur soweit wie möglich auszufüllen und die unklaren Fragen nicht zu beantworten.

### 3.3 Analyse der direkten und indirekten Kosten im intraindividuellen Vergleich

#### 3.3.1 Medizinische Kosten

Die berechneten, medizinischen Kosten im Rahmen einer Radioioddiagnostik bestanden im Falle einer Radioioddiagnostik unter rhTSH vor allem aus den Anschaffungskosten des rhTSH (Thyrogen®) von € 1041,70. Die Kosten der Schilddrüsenhormone beliefen sich auf 46 Cent pro Tag für T3 (bei einer durchschnittlichen täglichen Medikation 2 mal 20 µg Liothyronin) und 17 Cent pro Tag für T4 (bei einer durchschnittlichen täglichen Medikation von 175 µg Levothyroxin). Bei einer angenommenen Einnahme von T3 über 14 Tage ergaben sich für die Unterfunktion Kosten in Höhe von € 6,44. Für rhTSH wurden, bei einer angenommenen Einnahme von T4 über 30 Tage, Kosten in Höhe von € 5,10 veranschlagt. Ein einmaliger vorbereitender Arztbesuch (€ 8,80, Berechnungsgrundlage GOÄ 1,0-fach) zur Messung des Tg-Wertes unter TSH-Suppression, zur Besprechung des Schemas zum Absetzen der Schilddrüsenhormone bei Unterfunktion und zur allgemeinen Aufklärung bezüglich der vorgesehenen Radioioddiagnostik (Iodkarenz, Strahlenbelastung, Nebenwirkungen) wurde sowohl in die Kosten der Radioioddiagnostik in Unterfunktion als auch in die Kosten der Radioioddiagnostik unter rhTSH einbezogen. Eine zweimalige intramuskuläre Injektion mit Kosten von je € 2,40 wurde für die Radioioddiagnostik unter rhTSH berechnet. In Vorbereitung auf die Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde eine TSH-Messung (€ 14,60, Berechnungsgrundlage GOÄ 1,0-fach) in der Kostenrechnung berücksichtigt.

Im Rahmen des Fragebogens wurden die Patienten nach zusätzlichen Arztbesuchen neben dem Besuch des Nuklearmediziners befragt. Der prozentuale Anteil der Patienten, die angaben, zusätzlich einen Arzt besucht zu haben, betrug bei Unterfunktion 36% und bei rhTSH 19%. Dieser Betrag wurde jeweils multipliziert mit der angegebenen durchschnittlichen Anzahl der Arztbesuche, welche bei Unterfunktion 2,33 und bei rhTSH 1,75 betrug. Multipliziert mit den Kosten eines Arztbesuchs mit körperlicher Untersuchung von € 13,50 (Berechnungsgrundlage GOÄ 1,0-fach) ergaben sich bei Unterfunktion durchschnittlich Kosten in Höhe von € 11,32 und bei rhTSH durchschnittlich € 4,49 pro Patient für zusätzlich in Anspruch

genommene Besuche beim Hausarzt in Bezug auf Symptome im Verlauf der Radioioddiagnostik.

Außerdem wurden die Patienten auch nach zusätzlich eingenommenen Medikamenten (außer Schilddrüsenmedikamente) befragt. Wiederum wurde der jeweilige prozentuale Patientenanteil ermittelt, welcher angab, zusätzliche Medikamente eingenommen zu haben. Bei Unterfunktion gaben 36% und bei rhTSH 30% der Patienten an, zusätzlich Medikamente eingenommen zu haben. Dieser Wert wurde multipliziert mit den angenommenen Kosten in Höhe von € 5,00 (Schätzwert) für zusätzlich eingenommene Medikamente pro Patient.

Die durchschnittlichen Kosten pro Patient des Gesamtkollektivs betragen somit € 1,80 für Unterfunktion und € 1,50 für rhTSH.

Bei Radioioddiagnostik unter Hormonentzug ergab sich zusammenfassend für den Teil der medizinischen Kosten ein Betrag von durchschnittlich € 42,96 pro Patient. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten von 1,2%.

Bei Radioioddiagnostik unter rhTSH ergab sich zusammenfassend für den Teil der medizinischen Kosten ein Betrag von durchschnittlich € 1.066,39 pro Patient. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten von 30,3%.

		Unterfunktion		rhTSH	
	Einzelpreis [Euro]	Anzahl, Wahrscheinlichkeit	Gesamtkosten [Euro]	Anzahl, Wahrscheinlichkeit	Gesamtkosten [Euro]
<b>Medizinische Kosten</b>					
• Thyrogen®	€ 1.041,70	0	€ 0,00	1 x 1,00	€ 1.041,70
• Schilddrüsenhormon T3 pro Tag: T4 pro Tag:	€ 0,46 € 0,17	14 x 1,00 0	€ 6,44	0 30 x 1,00	€ 5,10
• Vorbereitender Arztbesuch Besuch: i.m. Injektion rhTSH:	€ 8,80 € 2,40	1 x 1,00 0	€ 8,80	1 x 1,00 2 x 1,00	€ 13,60
• TSH Messung vorbereitend	€ 14,60	1	€ 14,60	0	€ 0,00
• Hausarztbesuch Besuch und körperliche Untersuchung:	€ 13,50	* 2,33 x 0,36	€ 11,32	* 1,75 x 0,19	€ 4,49

		Unterfunktion		rhTSH	
		*Durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche mal prozentualer Anteil der Patienten			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzlich eingenommene Medikamente</li> </ul> je Patient	€ 5	* 1 x 0,36	€ 1,80	* 1 x 0,30	€ 1,50
		*Medikamenteneinnahme mal prozentualer Anteil der Patienten			
<b>SUMME</b>			€ 42,96		€ 1.066,39

**Tabelle 3: Berechnung der Medizinischen Kosten**

### 3.3.2 Stationäre Radioioddiagnostik

Sowohl für die stationäre Radioioddiagnostik in Unterfunktion als auch für die stationäre Radioioddiagnostik unter rhTSH wurden die gleichen DRG Bewertungsziffern verwendet (Berechnungsgrundlage G-DRG 2005). Bei einer angenommenen Anwendung der Ziffern Z64Z und K64C von jeweils 50% der Patienten ergab sich eine durchschnittliche Fallpauschale in Höhe von € 1.681,50. Es ergab sich für die Kosten durch stationäre Radioioddiagnostik in Unterfunktion ein prozentualer Anteil an den Gesamtkosten von 46,6%. Bei Radioioddiagnostik unter rhTSH belief sich der prozentuale Anteil an den Gesamtkosten auf 47,7%.

		Unterfunktion		rhTSH	
	Einzelpreis [Euro]	Anzahl	Gesamtkosten [Euro]	Anzahl	Gesamtkosten [Euro]
<b>Stationäre Radioioddiagnostik</b> Bewertungsgrundlage*: 50 % G-DRG 2005 Z64Z 50 % G-DRG 2005 K64C	€ 1.681,50	1	€ 1.681,50	1	€ 1.681,50
<b>SUMME</b>			€ 1.681,50		€ 1.681,50

**Tabelle 4: Berechnung der Kosten für die stationäre Radioioddiagnostik - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

\* die Bewertungsgrundlage ergab sich aus den Fallwerten der DRG Z64Z und K64C zu jeweils 50%. Sowohl bei Unterfunktion als auch bei rhTSH wurde diese Bewertungsgrundlage zur Bestimmung der Kosten einer stationären Radioiodtherapie angewandt.

### 3.3.3 Kosten durch Arbeitsausfall

Es wurden Kosten durch Arbeitsausfall des Patienten während des stationären Aufenthaltes, Kosten durch Arbeitsausfall vor der stationären Aufnahme und Kosten durch Arbeitsausfall nach dem stationären Aufenthalt getrennt voneinander betrachtet.

Außerdem wurden die Kosten durch Arbeitsausfall aufgrund des Zeitaufwandes des Patienten durch notwendige Voruntersuchungen oder rhTSH-Injektionen berechnet. Wurde von den Patienten angegeben, dass sie aufgrund von Symptomen mit Begleitung zu den Untersuchungen gekommen waren, wurde auch der Arbeitsausfall dieser Begleitpersonen berechnet.

Zur Berechnung des Arbeitsausfalls wurden die Patienten im Rahmen des Fragebogens aufgefordert, Angaben über Fehltage bei der Arbeit, sowohl vor der stationären Aufnahme als auch nach dem stationären Aufenthalt, zu machen.

Der prozentuale Anteil erwerbstätiger und nicht erwerbstätiger Patienten wurde zur Erhebung der jeweiligen Kosten durch Arbeitsausfall einbezogen.

Der prozentuale Anteil der erwerbstätigen Patienten betrug 49%. Der prozentuale Anteil der nicht erwerbstätigen Patienten betrug 51% (Vgl. 3.2.2 *Tätigkeit und Fehltage*).

Die Kosten durch Arbeitsausfall erwerbstätiger Patienten wurden mit € 188,29 pro Tag berechnet. Die Kosten durch Arbeitsausfall nicht erwerbstätiger Patienten wurden mit € 74,40 pro Tag berechnet (Vgl. 2.5 *Kostenanalyse*).

Durch Multiplikation dieser Komponenten konnten die jeweiligen Kosten durch Arbeitsausfall berechnet werden.

#### ***Arbeitsausfall während des stationären Aufenthaltes***

Sowohl bei Unterfunktion als auch bei rhTSH ergaben sich Kosten in Höhe von € 184,52 für den Anteil der erwerbstätigen Patienten und € 75,88 für den Anteil der nicht erwerbstätigen Patienten (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit € 188,29 multipliziert mit 2 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit € 74,40 multipliziert mit 2 Tagen).

**Arbeitsausfall vor der stationären Aufnahme**

Bei Unterfunktion gaben 70% der Erwerbstätigen und 14% der nicht Erwerbstätigen an, Fehltage gehabt zu haben.

Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen betrug bei Unterfunktion 9,4 Tagen für Erwerbstätige und 11,25 Tagen für nicht Erwerbstätige.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei Unterfunktion patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Arbeitsausfall vor der stationären Aufnahme in Höhe von € 607,08 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 59,76 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen. (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 70% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 188,29 multipliziert mit 9,4 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit 14% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 multipliziert mit 11,25 Tagen)

Bei rhTSH gaben 40% der Erwerbstätigen und 2% der nicht Erwerbstätigen an, Fehltage gehabt zu haben.

Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen betrug bei rhTSH 4,59 Tage für Erwerbstätige und 0 Tage für nicht Erwerbstätige (siehe auch Kapitel 2.5).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei rhTSH patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Arbeitsausfall vor der stationären Aufnahme von € 169,39 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 0,00 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 40% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 188,29 multipliziert mit 4,59 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit 2% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 multipliziert mit 0 Tagen).

**Arbeitsausfall nach dem stationären Aufenthalt**

Bei Unterfunktion gaben 70% der Erwerbstätigen und 14% der nicht Erwerbstätigen an, Fehltage gehabt zu haben.

Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen betrug 8,11 Tage bei Erwerbstätigen und 12,75 Tage bei nicht Erwerbstätigen.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei Unterfunktion patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Arbeitsausfall nach der stationären Aufnahme von € 523,77 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 67,73 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 70% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 188,29 multipliziert mit 8,11 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51%

multipliziert mit 14% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 multipliziert mit 12,75 Tagen).

Bei „rhTSH“ gaben 40% der Erwerbstätigen und 2% der nicht Erwerbstätigen an, Fehltage gehabt zu haben.

Die durchschnittliche Anzahl an Fehltagen betrug 5,45 Tage bei Erwerbstätigen und 0 Tage bei nicht Erwerbstätigen.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei rhTSH patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Arbeitsausfall nach der stationären Aufnahme von € 201,13 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 0,00 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 0,4 „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 188,29 multipliziert mit 5,45 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit 2% „Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 multipliziert mit 0 Tagen).

### ***Arbeitsausfall durch zeitlichen Aufwand durch Voruntersuchungen oder rhTSH Injektionen***

Bei Unterfunktion wurde eine Voruntersuchung vor der stationären Aufnahme und bei rhTSH eine Voruntersuchung und 2 rhTSH-Injektionen vor der stationären Aufnahme berechnet.

Pro Prozedur wurde ein zeitlicher Aufwand und somit ein Arbeitsausfall von 2 Stunden angenommen. Dieser Arbeitsausfall wurde jedoch nur angesetzt, sofern keine Fehltage angegeben wurden. Wiederum wird in der Berechnung zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen Patienten differenziert. 49 % der Patienten gaben an, erwerbstätig zu sein. 51% der Patienten gaben an, nicht erwerbstätig zu sein. Der durchschnittliche Verdienst eines Erwerbstätigen wurde mit € 23,54 pro Stunde und der Verdienst eines nicht Erwerbstätigen mit € 9,30 pro Stunde berechnet (Vgl. 2.5 *Kostenanalyse*).

Bei Unterfunktion gaben 30% der erwerbstätigen Patienten und 86% der nicht erwerbstätigen Patienten an, keine Fehltage gehabt zu haben.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Arbeitsausfall aufgrund einer Voruntersuchung von € 6,92 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 8,16 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 30% „keine Fehltage gehabt“ multipliziert mit 1 Voruntersuchung multipliziert mit 2 Stunden multipliziert mit € 23,54 pro Stunde;

nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit 86% „keine Fehltag gehabt“ multipliziert mit 1 Voruntersuchung multipliziert mit 2 Stunden multipliziert mit € 9,30 pro Stunde).

Bei rhTSH gaben 60% der Erwerbstätigen und 98% der nicht Erwerbstätigen an, keine Fehltag gehabt zu haben.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch den Arbeitsausfall aufgrund einer Voruntersuchung und 2 rhTSH Injektionen von € 41,52 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 27,89 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% multipliziert mit 60% „keine Fehltag gehabt“ multipliziert mit 3 Prozeduren (1 Voruntersuchung und 2 rhTSH Injektionen) multipliziert mit 2 Stunden multipliziert mit € 23,54 pro Stunde; nicht Erwerbstätige: 51% multipliziert mit 98% „keine Fehltag gehabt“ multipliziert mit 3 Prozeduren (1 Voruntersuchung und 2 rhTSH Injektionen) multipliziert mit 2 Stunden multipliziert mit € 9,30 pro Stunde).

### ***Arbeitsausfall einer Begleitperson***

Um den Arbeitsausfall einer Begleitperson berechnen zu können, wurde der prozentuale Patientenanteil, der angab, in Begleitung zu den Untersuchungen gekommen zu sein, ermittelt. Einbezogen wurde jedoch nur der prozentuale Patientenanteil, der angab, aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen zu sein. Sowohl bei Unterfunktion als auch bei rhTSH wurde eine Anzahl von 2 begleiteten Untersuchungen angenommen und berechnet. Die durch Arbeitsausfall einer Begleitperson entstandenen Kosten wurden auf der Grundlage der Berechnungen von nicht Erwerbstätigen ermittelt, da keine Angaben über Beschäftigungsverhältnisse der Begleitpersonen vorhanden waren. Es wurden somit Kosten durch Arbeitsausfall einer Begleitperson von € 9,30 pro Stunde berechnet, wenn ein Patient aufgrund von Symptomen einer Schilddrüsenunterfunktion von einer Begleitperson zu den Untersuchungen begleitet wurde (Vgl. 2.5 *Kostenanalyse*).

Bei Unterfunktion gaben 63% der Patienten an, in Begleitung zu den Untersuchungen vor dem stationären Aufenthalt gekommen zu sein. 51% dieser Patienten gaben an, aufgrund von Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion in Begleitung gekommen zu sein. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich

patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch den Arbeitsausfall einer Begleitperson (jeweils 2 Stunden bei 2 Untersuchungen) von € 11,95. (63% „in Begleitung zu den Untersuchungen gekommen“ multipliziert mit 51% „aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen“ multipliziert mit 2 Untersuchungen multipliziert mit 2 Stunden pro Untersuchung multipliziert mit € 9,30 pro Stunde)

Bei rhTSH gaben 50% der Patienten an, in Begleitung zu den Untersuchungen vor dem stationären Aufenthalt gekommen zu sein. 27% dieser Patienten gaben an, aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen zu sein. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch den Arbeitsausfall einer Begleitperson (jeweils 2 Stunden bei 2 Untersuchungen) von € 5,02. (50% „in Begleitung zu den Untersuchungen gekommen“ multipliziert mit 27% „aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen“ multipliziert mit 2 Untersuchungen multipliziert mit 2 Stunden pro Untersuchung multipliziert mit € 9,30 pro Stunde)

### ***Gesamtsumme Arbeitsausfall***

Bei Unterfunktion ergab sich eine patientenbezogene Gesamtsumme der Kosten durch Arbeitsausfall von € 1.545,77. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von 42,8%.

Bei rhTSH ergab sich eine patientenbezogene Gesamtsumme der Kosten durch Arbeitsausfall von € 705,35. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von 20,0%.

		Unterfunktion		rhTSH	
	Einzelpreis [Euro]	Anteil, Wahrscheinlichkeit, Tage	Gesamtkosten [Euro]	Anteil, Wahrscheinlichkeit, Tage	Gesamtkosten [Euro]
<b>Kosten durch Arbeitsausfall</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktivitätsverlust des Patienten durch stationären Aufenthalt bei Radioioddiagnostik</li> </ul>					
Erwerbstätige pro Tag	€ 188,29	* 0,49 x 1,00 x 2	<b>€ 184,52</b>	* 0,49 x 1,00 x 2	<b>€ 184,52</b>
Nicht Erwerbstätige pro Tag	€ 74,40	* 0,51 x 1,00 x 2	<b>€ 75,88</b>	* 0,51 x 1,00 x 2	<b>€ 75,88</b>
*Prozentualer Anteil der Patienten erwerbstätig / nicht erwerbstätig mal Wahrscheinlichkeit mal Anzahl der Fehltage					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktivitätsverlust des Patienten <b>vor</b> der stationären Aufnahme</li> </ul>					
Erwerbstätige pro Tag	€ 188,29	* 0,49 x 0,7 x 9,4	<b>€ 607,08</b>	* 0,49 x 0,40 x 4,59	<b>€ 169,39</b>
Nicht Erwerbstätige pro Tag	€ 74,40	* 0,51 x 0,14 x 11,25	<b>€ 59,76</b>	* 0,51 x 0,02 x 0	<b>€ 0,00</b>
*Prozentualer Anteil der Patienten erwerbstätig / nicht erwerbstätig mal prozentualer Anteil der Erwerbstätigen / nicht Erwerbstätigen „Fehltage gehabt“ mal durchschnittliche Anzahl an Fehltagen Erwerbstätige / nicht Erwerbstätige					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktivitätsverlust des Patienten <b>nach</b> der stationären Aufnahme</li> </ul>					
Erwerbstätige pro Tag	€ 188,29	* 0,49 x 0,7 x 8,11	<b>€ 523,77</b>	* 49 x 0,40 x 5,45	<b>€ 201,13</b>
Nicht Erwerbstätige pro Tag	€ 74,40	* 0,51 x 0,14 x 12,75	<b>€ 67,73</b>	* 0,51 x 0,02 x 0	<b>€ 0,00</b>
*Prozentualer Patientenanteil erwerbstätig / nicht erwerbstätig mal prozentualer Anteil der Erwerbstätigen / nicht Erwerbstätigen „Fehltage gehabt“ mal durchschnittliche Anzahl an Fehltagen Erwerbstätige / nicht Erwerbstätige					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktivitätsverlust des Patienten durch zeitlichen Aufwand der rhTSH Injektionen und einer Voruntersuchung, sofern <u>keine Fehltage</u> vor der stationären Aufnahme angegeben werden.</li> </ul>					
Erwerbstätige pro 2 Stunden	€ 23,54 / h	* 0,49 x 0,30 x 1	<b>€ 6,92</b>	* 0,49 x 0,6 x 3	<b>€ 41,52</b>
Nicht Erwerbstätige pro 2 Stunden	€ 9,30 / h	* 0,51 x 0,86 x 1	<b>€ 8,16</b>	* 0,51 x 0,98 x 3	<b>€ 27,89</b>

		Unterfunktion		rhTSH	
		*Prozentualer Patientenanteil erwerbstätig / nicht erwerbstätig mal prozentualer Anteil der Erwerbstätigen / nicht Erwerbstätigen „keine Fehltagge gehabt“ mal Anzahl der rhTSH Injektionen und Voruntersuchungen			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktivitätsverlust einer Begleitperson</li> </ul> Begleitperson pro 2 Stunden	€ 9,30 / h	* 0,63 x 0,51 x 2	€ 11,95	* 0,5 x 0,27 x 2	€ 5,02
		*Prozentualer Patientenanteil „mit Begleitung zur Untersuchung gekommen“ mal Anteil „aufgrund von Symptomen in Begleitung gekommen“ mal Anzahl der begleiteten Untersuchungen			
<b>SUMME</b>			€ 1.545,77		€ 705,35

**Tabelle 5: Berechnung der Kosten durch Arbeitsausfall - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.3.4 Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit

Im Rahmen der Radioioddiagnostik kam es bei Patienten zu Produktivitätsverlust durch eine eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit. Wenn die Patienten eine Einschränkung angaben, wurde ein Produktivitätsverlust von 2 Arbeitstagen angenommen. Die Kosten dieser Einschränkung wurden berechnet, sofern keine Fehltagge angegeben wurden. Die Kosten wurden getrennt für Erwerbstätige und nicht Erwerbstätige errechnet.

Bei Unterfunktion betrug der prozentuale Patientenanteil, der angab, in der Ausübung der Tätigkeit eingeschränkt gewesen zu sein, bei Erwerbstätigen 77% und bei nicht Erwerbstätigen 53%. 30% der Erwerbstätigen und 86% der nicht Erwerbstätigen gaben an, keine Fehltagge gehabt zu haben.

Es ergaben sich bei Unterfunktion patientenbezogene Gesamtkosten von durchschnittlich € 42,63 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 34,59 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% der Patienten erwerbstätig multipliziert mit 77% „eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit“ multipliziert mit 30% „keine Fehltagge gehabt“ multipliziert mit € 188,29 pro Tag multipliziert mit 2 Tagen; Nicht Erwerbstätige: 51% der Patienten erwerbstätig multipliziert mit 53% „eingeschränkte

Ausübung der Tätigkeit“ multipliziert mit 86% „keine Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 pro Tag multipliziert mit 2 Tagen).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei Unterfunktion patientenbezogene durchschnittliche Kosten von € 77,22 (€ 42,63 addiert mit € 34,59) durch den Produktivitätsverlust durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von 2,1%

Bei rhTSH betrug der prozentuale Patientenanteil, der angab, in der Ausübung der Tätigkeit eingeschränkt gewesen zu sein, bei den Erwerbstätigen 23% und bei den nicht Erwerbstätigen 16%. 60% der Erwerbstätigen und 98% der nicht Erwerbstätigen gaben an, keine Fehltage gehabt zu haben.

Es ergaben sich bei rhTSH patientenbezogene Gesamtkosten von durchschnittlich € 25,46 für den Anteil der Erwerbstätigen und € 11,90 für den Anteil der nicht Erwerbstätigen (Erwerbstätige: 49% der Patienten erwerbstätig multipliziert mit 23% „eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit“ multipliziert mit 60% „keine Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 188,29 pro Tag multipliziert mit 2 Tagen; nicht Erwerbstätige: 51% der Patienten nicht erwerbstätig multipliziert mit 16% „eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit“ multipliziert mit 98% „keine Fehltage gehabt“ multipliziert mit € 74,40 pro Tag multipliziert mit 2 Tagen).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei rhTSH patientenbezogene durchschnittliche Kosten von € 37,36 (€ 25,46 addiert mit € 11,90) durch den Produktivitätsverlust infolge eingeschränkter Ausübung der Tätigkeit. Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von 1,1%.

		Unterfunktion		rhTSH	
	Einzelpreis [Euro]	Anteil, Wahrscheinlichkeit Tage	Gesamtkosten [Euro]	Anteil, Wahrscheinlichkeit Tage	Gesamtkosten [Euro]
<b>Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Produktivitätsverlust durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit, sofern <u>keine Fehltage</u> angegeben wurden.</li> </ul>					
Erwerbstätige	€ 188,29/d	* 0,49x0,77x0,3 x2	€ 42,63	* 0,49x0,23x0,6x2	€ 25,46
Nicht Erwerbstätige	€ 74,40 /d	* 0,51x0,53x0,86 x2	€ 34,59	* 0,51x0,16x0,98x2	€ 11,90
		* Prozentualer Anteil der Patienten erwerbstätig/nicht erwerbstätig mal prozentualer Patientenanteil der Erwerbstätigen/ nicht Erwerbstätigen „eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit“ mal prozentualer Patientenanteil der Erwerbstätigen / nicht Erwerbstätigen „keine Fehltage gehabt“ mal Anzahl der Tage			
<b>SUMME</b>			€ 77,22		€ 37,36

**Tabelle 6: Berechnung der Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.3.5 Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte

Im Rahmen des Fragebogens gaben die Patienten jeweils für die Inanspruchnahme von professioneller Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern sowohl die Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme als auch die Anzahl der Tage nach der stationären Aufnahme an. Als Berechnungsgrundlage für die Kosten durch Inanspruchnahme professioneller Hilfe galt der durchschnittliche Bruttoverdienst der Angestellten 2005 in Deutschland von € 188,29 pro Tag. Für die Inanspruchnahme von Hilfe durch Familienmitglieder wurde das durchschnittliche Bruttoinlandsprodukt von € 74,40 zugrunde gelegt (siehe Kapitel 2.5 Kostenanalyse).

Der prozentuale Patientenanteil, der angab, Kinder betreut oder Angehörige gepflegt zu haben, betrug bei Unterfunktion 28% und bei rhTSh 27%.

***Kosten vor der stationären Aufnahme***

Der prozentuale Patientenanteil, der Hilfe benötigte und diese tatsächlich in Anspruch nahm, betrug bei Unterfunktion und professioneller Hilfe 18%, bei Unterfunktion und Hilfe eines Familienmitglieds 20%. Bei rhTSH betrug dieser Anteil bei professioneller Hilfe 7% und bei Hilfe eines Familienmitglieds 12%. Diese Angaben beinhalteten sowohl in Anspruch genommene Hilfe vor der stationären Aufnahme als auch in Anspruch genommene Hilfe nach dem stationären Aufenthalt. Die durchschnittliche Anzahl an Tagen für Inanspruchnahme einer professionellen Hilfe vor der stationären Aufnahme betrug bei Unterfunktion 10,63 Tage und bei rhTSH 0 Tage. Bei den 7% der Patienten, welche bei rhTSH professionelle Hilfe in Anspruch genommen hatten, wurde diese somit nur nach dem stationären Aufenthalt benötigt. Die durchschnittliche Anzahl an Urlaubstagen eines helfenden Familienmitglieds betrug bei Unterfunktion durchschnittlich 6,22 Tage und bei rhTSH durchschnittlich 2,2 Tage.

Die durchschnittlichen Kosten für professionelle Hilfe betragen vor der stationären Aufnahme bei Unterfunktion € 100,88 und bei rhTSH € 0,00. (Unterfunktion: 28% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 18% „professionelle Hilfe in Anspruch genommen“ multipliziert mit 10,63 Tagen multipliziert mit € 188,29 pro Tag; rhTSH: 27% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 7% „professionelle Hilfe in Anspruch genommen“ multipliziert mit 0 Tagen multipliziert mit € 188,29 pro Tag)

Die durchschnittlichen Kosten durch Fehltage eines Familienmitglieds bei der Arbeit betragen bei Unterfunktion durchschnittlich € 25,92 und bei rhTSH € 5,30. (Unterfunktion: 28% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 20% „Fehltage Familienmitglied bei der Arbeit durch in Anspruch genommene Hilfe“ multipliziert mit 6,22 Tagen multipliziert mit € 74,40 pro Tag; rhTSH: 27% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 12% „Fehltage Familienmitglieder bei der Arbeit durch in Anspruch genommene Hilfe“ multipliziert mit 2,2 Tagen multipliziert mit € 74,40 pro Tag)

***Kosten nach dem stationären Aufenthalt***

Der prozentuale Patientenanteil, der Hilfe benötigte und diese tatsächlich in Anspruch nahm, betrug bei Unterfunktion und professioneller Hilfe 20%, bei Unterfunktion und Hilfe eines Familienmitglieds 22%. Unter rhTSH betrug dieser

Anteil bei professioneller Hilfe 7% und bei Hilfe eines Familienmitglieds 10%. Die durchschnittliche Anzahl an Tagen für Inanspruchnahme einer professionellen Hilfe betrug bei Unterfunktion durchschnittlich 8,89 Tage und bei rhTSH 4 Tage. Die durchschnittliche Anzahl an Urlaubstagen eines helfenden Familienmitglieds betrug bei Unterfunktion durchschnittlich 7,9 Tage und bei rhTSH durchschnittlich 4 Tage.

Die durchschnittlichen Kosten für professionelle Hilfe nach dem stationären Aufenthalt betragen bei Unterfunktion € 93,74 und bei rhTSH € 14,23. (Unterfunktion: 28% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 20% „professionelle Hilfe in Anspruch genommen“ multipliziert mit 8,89 Tagen multipliziert mit € 188,29 pro Tag; rhTSH: 27% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 7% „professionelle Hilfe in Anspruch genommen“ multipliziert mit 4 Tagen multipliziert mit € 188,29 pro Tag)

Die durchschnittlichen Kosten aufgrund von Fehltagen von Familienmitgliedern bei der Arbeit betragen nach der stationären Aufnahme bei Unterfunktion € 36,21 und bei rhTSH € 8,04. (Unterfunktion: 28% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 22% „Fehltage Familienmitglied bei der Arbeit durch in Anspruch genommene Hilfe“ multipliziert mit 7,9 Tagen multipliziert mit € 74,40 pro Tag; rhTSH: 27% „Angehörige gepflegt oder Kinder betreut“ multipliziert mit 10% „Fehltage Familienmitglieder bei der Arbeit durch in Anspruch genommene Hilfe“ multipliziert mit 4 Tagen multipliziert mit € 74,40 pro Tag)

### ***Gesamtsumme der Betreuungskosten***

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich patientenbezogene durchschnittliche Kosten durch Inanspruchnahme einer professionellen Hilfskraft oder Hilfe von Familienmitgliedern bei der Pflege von Angehörigen oder der Betreuung von Kindern von € 256,75 bei Unterfunktion (€100,88 addiert mit € 25,92 addiert mit € 93,74 addiert mit € 36,21). Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von 7,1%.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergaben sich bei rhTSH patientenbezogene Kosten von durchschnittlich € 27,57 (€ 0,00 addiert mit € 5,30 addiert mit € 14,23 addiert mit € 8,04). Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von 0,8%.

	Einzelpreis [Euro]	Unterfunktion		rhTSH	
		Anteil, Wahrscheinlichkeit, Tage	Gesamtkosten [Euro]	Anteil, Wahrscheinlichkeit Tage	Gesamtkosten [Euro]
<b>Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Betreuung <b>vor</b> stationärem Aufenthalt:</li> </ul>					
Professionelle Hilfe pro Tag	€ 188,29	*0,28 x 0,18 x 10,63	<b>€ 100,88</b>	*0,27 x 0,07 x 0	<b>€ 0,00</b>
Fehltag eines Familienmitglieds pro Tag	€ 74,40	*0,28 x 0,20 x 6,22	<b>€ 25,92</b>	*0,27 x 0,12 x 2,2	<b>€ 5,30</b>
		*Prozentualer Patientenanteil, der Kinder betreut oder Angehörige gepflegt hat mal Patientenanteil, der professionelle oder Hilfe von Familienmitgliedern benötigte und diese tatsächlich in Anspruch nahm mal durchschnittliche Anzahl an Tagen für professionelle Hilfe oder Urlaubstage eines helfenden Familienmitglieds			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Betreuung <b>nach</b> stationärem Aufenthalt:</li> </ul>					
Professionelle Hilfe pro Tag	€ 188,29	*0,28 x 0,20 x 8,89	<b>€ 93,74</b>	*0,27 x 0,07 x 4	<b>€ 14,23</b>
Fehltag eines Familienmitglieds pro Tag	€ 74,40	*0,28 x 0,22 x 7,9	<b>€ 36,21</b>	*0,27 x 0,1 x 4	<b>€ 8,04</b>
		*Prozentualer Patientenanteil, der Kinder betreut oder Angehörige gepflegt hat mal Patientenanteil, der professionelle oder Hilfe von Familienmitgliedern benötigte und diese tatsächlich in Anspruch nahm mal durchschnittliche Anzahl an Tagen für professionelle Hilfe oder Urlaubstage eines helfenden Familienmitglieds			
<b>SUMME</b>			<b>€ 256,75</b>		<b>€ 27,57</b>

**Tabelle 7: Berechnung von Kosten durch Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte – Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.3.6 Taxikosten

18% der Patienten bei Unterfunktion und 9% der Patienten bei rhTSH gaben an, zur ambulanten Untersuchung mit dem Taxi gekommen zu sein. Es wurden durchschnittliche Kosten von € 43,70 bei Unterfunktion und € 51,93 bei rhTSH angegeben. Es ergaben sich patientenbezogene Gesamtkosten in Höhe von durchschnittlich € 7,87 bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion (18% multipliziert mit € 43,70) und € 4,67 bei Radioioddiagnostik unter rhTSH (9% multipliziert mit € 51,93).

Dies entsprach einem prozentualen Anteil an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von 0,2% und einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von 0,1%.

	Einzelpreis [Euro]	Unterfunktion		rhTSH	
		Anteil, Taxikosten	Gesamtkosten [Euro]	Anteil, Taxikosten	Gesamtkosten [Euro]
Taxikosten		* 0,18 x 43,7	€ 7,87	* 0,09 x 51,93	€ 4,67
		*Prozentualer Patientenanteil x durchschnittliche Taxikosten			
SUMME			€ 7,87		€ 4,67

**Tabelle 8: Berechnung der Taxikosten - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.3.7 Gesamtkosten

Die Summe der direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion betrug € 3.612,07. Die Medizinischen Kosten (ambulant, prästationär) entsprachen hierbei mit € 42,96 einem prozentualen Anteil von 1,2% an den Gesamtkosten. Die Kosten für den stationären Aufenthalt einschließlich Radioioddiagnostik in Höhe von € 1.681,50 entsprachen einem Anteil von 46,6% an den Gesamtkosten. Kosten durch Arbeitsausfall (€ 1.545,77) entsprachen einem Anteil von 42,8% und Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit (€ 77,22) einem Anteil von 2,1% an den Gesamtkosten. Kosten durch Betreuung Angehöriger entsprachen mit € 256,75 einem Anteil von 7,1% an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion. Taxikosten entsprachen mit € 7,87 einem prozentualen Anteil von 0,2 %.

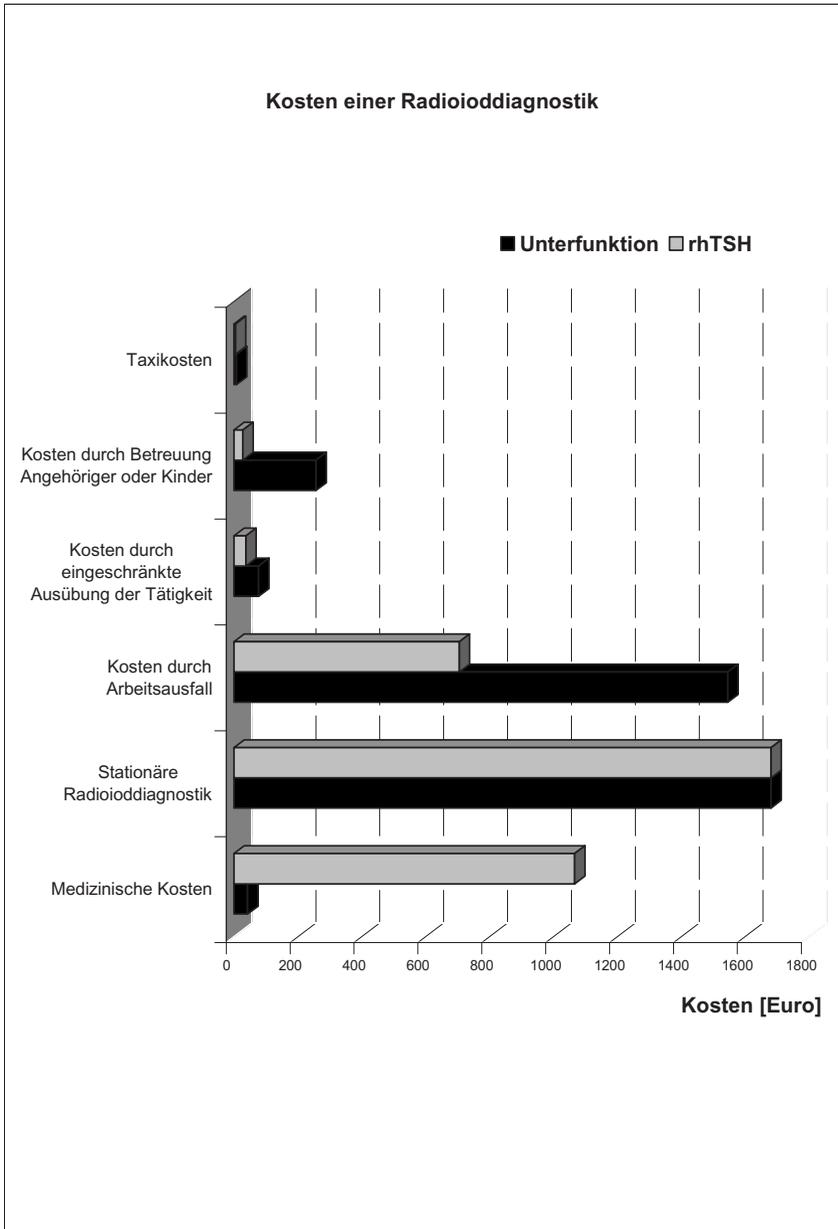
Die Summe der direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug € 3.522,84. Die Medizinischen Kosten (ambulant, prästationär) entsprachen hierbei mit € 1.066,39 einem prozentualen Anteil von 30,3% an den Gesamtkosten. Die Kosten für den stationären Aufenthalt einschließlich Radioioddiagnostik unter rhTSH in Höhe von € 1.681,50 entsprachen einem Anteil von 47,7% an den Gesamtkosten. Kosten durch Arbeitsausfall (€ 705,35) entsprachen einem Anteil von 20,0% und Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit (€ 37,36) einem

Anteil von 1,1% an den Gesamtkosten. Kosten durch Betreuung Angehöriger machten mit € 27,57 einen Anteil von 0,8% an den Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH aus. Taxikosten entsprachen mit € 4,67 einem prozentualen Anteil von 0,1 % der Gesamtkosten.

Die Differenz zwischen den Gesamtkosten der Diagnostik in Unterfunktion und der Diagnostik unter rhTSH betrug € 89,23 zugunsten des rhTSH (Unterfunktion: € 3.612,07 und rhTSH: € 3.522,84)

	Gesamtkosten, Unterfunktion	Gesamtkosten, rhTSH
Medizinische Kosten (ambulant, prästationär)	€ 42,96	€ 1.066,39
Stationäre Radioioddiagnostik	€ 1.681,50	€ 1.681,50
Kosten durch Arbeitsausfall	€ 1.545,77	€ 705,35
Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit	€ 77,22	€ 37,36
Kosten durch Betreuung Angehöriger oder Kinder	€ 256,75	€ 27,57
Taxikosten	€ 7,87	€ 4,67
<b>SUMME</b>	<b>€ 3.612,07</b>	<b>€ 3.522,84</b>

**Tabelle 9: Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik - Vergleich Radioioddiagnostik in Unterfunktion mit Radioioddiagnostik unter rhTSH**



**Abbildung 16: Grafische Darstellung der Kosten einer Radioioddiagnostik - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.3.8 Sensitivitätsanalyse

Wurde für alle Patienten das Bruttoinlandsprodukt als Berechnungsgrundlage des Arbeitsausfalls (Wertermittlung für nicht erwerbstätige Personen) berechnet, ergaben sich für die Unterfunktion indirekte Kosten durch Arbeitsausfall in Höhe von € 745,97 und somit eine Differenz zur vorhandenen Kostenrechnung von - € 799,80. Bei rhTSH beliefen sich die errechneten Kosten auf € 344,52. Es ergab sich eine Kostendifferenz zur vorhandenen Kostenrechnung von - € 360,83 bei rhTSH.

Wurde von einem Fehltag weniger vor der stationären Radioioddiagnostik ausgegangen, so errechneten sich Kosten in Höhe von € 1.475,88 für den Arbeitsausfall bei Unterfunktion. Dies entsprach einer Differenz von - € 69,89 zur vorhandenen Kostenrechnung. Für den Arbeitsausfall bei rhTSH ergaben sich bei dieser Berechnung (unter Berücksichtigung von durchschnittlich einem Fehltag weniger als von den Patienten angegeben) Kosten von € 668,45. Dies entsprach einer Differenz von - € 36,90 zur vorhandenen Kostenrechnung.

In der Annahme, dass bei Diagnostik unter rhTSH keine Fehlitage vor der stationären Aufnahme in Anspruch genommen würden, errechneten sich Kosten für den Arbeitsausfall im Rahmen der Radioioddiagnostik unter rhTSH von € 535,96, was einer Differenz von - € 169,39 entsprach.

In der Annahme, dass bei Diagnostik unter rhTSH weder vor noch nach der stationären Aufnahme Fehlitage in Anspruch genommen wurden, errechneten sich Kosten für den Arbeitsausfall im Rahmen der Radioioddiagnostik unter rhTSH von € 334,83. Dies entsprach einer Differenz von - € 370,52 zur vorhandenen Kostenrechnung.

Die unter Basisannahmen vorgelegte Kostenrechnung wurde nach DRG 2005 berechnet. Bei einer Berechnung nach DRG 2007 ergaben sich folgende Abweichungen: Die Medizinischen Kosten bei Unterfunktion blieben unverändert bei € 42,96. Die Berechnung von Kosten der stationären Radioioddiagnostik bei Unterfunktion ergab einen Betrag von € 1.483,50. Die Addition von Medizinischen Kosten und Kosten der stationären Radioioddiagnostik bei Unterfunktion ergab einen Betrag von € 1.526,46, was einer Differenz von - € 198,00 zur vorhandenen Kostenrechnung nach DRG 2005 entsprach.

In der DRG-Systematik 2007 waren die Kosten für Thyrogen® bereits in der Pauschale für die Radioioddiagnostik enthalten. Die Kosten für Thyrogen® wurden daher nicht mehr separat als ambulante Kosten ausgewiesen. Die Medizinischen

Kosten (ambulant) bei rhTSH beliefen sich nach DRG 2007 auf € 25,37 und die Kosten der stationären Radioioddiagnostik betragen € 2.716,00. Addiert ergab sich ein Betrag von € 2.741,37 für die stationäre Radioioddiagnostik und die Medizinischen Kosten einer Diagnostik unter rhTSH. Dies entsprach einer Differenz von - € 6,52 zu den bereits errechneten Kosten nach DRG 2005.

Position	Annahme	Unterfunktion			rhTSH		
		Alte * Kosten [Euro]	Neue * Kosten [Euro]	Differenz [Euro]	Alte* Kosten [Euro]	Neue* Kosten [Euro]	Differenz [Euro]
Arbeitsausfall	BIP gilt als Berechnungsgrundlage für alle Patienten	1.545,77	745,97	- 799,80	705,35	344,52	- 360,83
Arbeitsausfall	1 Fehtag weniger vor stationärer Aufnahme als angegeben	1.545,77	1.475,88	- 69,89	705,35	668,45	- 36,90
Arbeitsausfall	Keine Fehltage vor stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH	1.545,77	1.545,77	0,00	705,35	535,96	- 169,39
Arbeitsausfall	Keine Fehltage vor und nach stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH	1.545,77	1.545,77	0,00	705,35	334,83	- 370,52
Medizinische Kosten + stationäre Radioioddiagnostik	Kostenrechnung nach DRG 2007	42,96 + 1.681,50 = 1.724,46	42,96 + 1.483,50 = 1.526,46	- 198,00	1.066,39 + 1.681,50 = 2.747,89	25,37 + 2.716,00 = 2.741,37	- 6,52

**Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse der direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik**

\* Als „Alte Kosten“ wurden die Kosten der ursprünglichen Kostenrechnung (Basisannahme) und als „Neue Kosten“ die Kosten der Sensitivitätsanalyse bezeichnet.

***Kostengünstigere Strategie***

Nach der von vorgelegten Kostenrechnung ergaben sich Gesamtkosten von € 3.612,07 für Radioioddiagnostik in Unterfunktion und Gesamtkosten von € 3.522,84 bei Radioioddiagnostik unter rhTSH. Dies entsprach einer Differenz von € 89,23 zugunsten der Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Wurde das Bruttoinlandsprodukt als Berechnungsgrundlage der gesamten Kostenrechnung des Arbeitsausfalls verwendet, so ergaben sich Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion von € 2.812,27 und Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH von € 3.162,01. Mit einer Differenz von € 349,74 war in diesem Fall die Radioioddiagnostik in Unterfunktion die kostengünstigere Strategie.

Wurde von einem Fehltag weniger vor der stationären Radioioddiagnostik ausgegangen, betragen die Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik in Unterfunktion € 3.542,18 und die Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik unter rhTSH € 3.485,94. Mit einer Differenz von € 56,24 war somit die Radioioddiagnostik unter rhTSH die kostengünstigere Strategie.

In der Annahme, dass bei Radioioddiagnostik unter rhTSH keine Fehltag vor der stationären Aufnahme in Anspruch genommen wurden, war die Diagnostik unter rhTSH mit einer Differenz von € 258,62 die kostengünstigere Strategie. So errechneten sich Gesamtkosten von € 3.612,07 bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion (unverändert zur ursprünglichen Kostenrechnung) und Gesamtkosten von € 3.353,45 bei Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Wurden bei Radioioddiagnostik unter rhTSH weder vor noch nach der stationären Aufnahme Fehltag berechnet, errechneten sich Gesamtkosten von € 3.190,26 bei Radioioddiagnostik unter rhTSH. Die Differenz zu den Gesamtkosten bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion (€ 3.612,07; unverändert zur ursprünglichen Kostenrechnung) betrug € 459,75 zugunsten der Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Bei einer Kostenrechnung nach DRG 2007 betragen die Gesamtkosten für eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion € 3.414,07 und die Gesamtkosten für eine Radioioddiagnostik unter rhTSH € 3.516,32. Es ergab sich eine Differenz zugunsten der Radioioddiagnostik in Unterfunktion von € 102,25.

	Unterfunktion	rhTSH	Kostengünstigere Strategie
	Gesamtkosten [Euro]	Gesamtkosten [Euro]	Differenz
Ursprüngliche Kostenrechnung	3.612,07	3522,84	<b>rhTSH</b> - 89,23
BIP gilt als Berechnungsgrundlage für alle Patienten	2.812,27	3.162,01	<b>Unterfunktion</b> - 349,74
1 Fehltag weniger <u>vor</u> der stationärer Aufnahme als angegeben	3.542,18	3.485,94	<b>rhTSH</b> - 56,24
Keine Fehltage <u>vor</u> stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH	3.612,07	3.353,45	<b>rhTSH</b> - 258,62
Keine Fehltage <u>vor und nach</u> stationärer Aufnahme bei Diagnostik unter rhTSH	3.612,07	3.152,32	<b>rhTSH</b> - 459,75
Kostenrechnung nach DRG 2007	3.414,07	3.516,32	<b>Unterfunktion</b> - 102,25

**Tabelle 11: Darstellung der kostengünstigeren Strategie in Zusammenhang mit den verschiedenen Faktoren der Sensitivitätsanalyse – Vergleich Unterfunktion mit rhTSH**

### 3.4 Zeitpunkt der Thyreoglobulin-Bestimmung

Im Rahmen einer Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde in festgelegten zeitlichen Abständen der Tg-Wert im Serum der Patienten bestimmt, da der maximale Tg-Anstieg zeitlich versetzt auf den maximalen TSH-Anstieg folgt. Als Ausgangswert lag ein Tg-Wert unter TSH-Suppression vor Radioioddiagnostik vor. Weitere Tg-Werte wurden 72 und 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH bestimmt.

Um eine Optimierung des Zeitpunktes der Tg-Bestimmung nach rhTSH-Stimulation in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zu erreichen, wurden die Tg-Werte verglichen, die 72 Stunden und 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH bestimmt wurden.

Es wurden Grenzen bei 1 ng/ml und 2 ng/ml als Cut-off Werte für die Trennung von unauffälligen und auffälligen Tg-Werten festgelegt. Die Messung der Tg-Werte wurde bei allen Patienten im selben Labor und mit der gleichen Methode durchgeführt.

Die Patienten wurden, abhängig von dem Wert der Tg-Messung, einer Gruppe zugeordnet. Gruppe 1 enthielt alle Patienten, welche einen Tg-Wert von 0 bis 1,00 ng/ml hatten. Patienten der Gruppe 2 hatten einen Tg-Wert von 1,01 bis 2,00 ng/ml. Bei einem Tg-Wert von 2,01 ng/ml oder höher wurden die Patienten der Gruppe 3 zugeordnet. Diese Einteilungen wurden jeweils bei der Tg-Messung 72 Stunden und 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH vorgenommen, so dass Änderungen in der Gruppenzugehörigkeit und somit Über- oder Unterschreitungen der Cut-off Werte im Zeitverlauf dokumentiert werden konnten.

Das Hauptkollektiv und das Subkollektiv wurden separat betrachtet. Zum Hauptkollektiv zählten 327 Patienten und zum Subkollektiv 251 Patienten. Patienten wurden nicht bewertet, falls eine gestörte Tg-Wiederfindung vorlag oder kein Tg-Wert angegeben wurde. In den folgenden Abschnitten wurden die Tg-Messungen jeweils 72 Stunden und 96 Stunden nach der 2. rhTSH Injektion zur Vereinfachung mit „Messung nach 72 Stunden“ und „Messung nach 96 Stunden“ bezeichnet.

Der Cut-off bei 1 ng/ml führt zu einer Veränderung der Gruppenzugehörigkeit über die Zeit von der Gruppe 1 bei der Messung nach 72 Stunden zu der Gruppe 2 oder 3 bei der Messung nach 96 Stunden (steigender Wert) oder der Veränderung der Gruppenzugehörigkeit über die Zeit von Gruppe 3 oder 2 bei der Messung nach 72 Stunden zu der Gruppe 1 bei der Messung nach 96 Stunden (sinkender Wert).

Der Cut-off bei 2 ng/ml führt zu einer Veränderung der Gruppenzugehörigkeit über die Zeit von der Gruppe 1 oder 2 bei der Messung nach 72 Stunden zu der Gruppe 3 bei der Messung nach 96 Stunden (steigender Wert) oder der Veränderung der Gruppenzugehörigkeit über die Zeit von Gruppe 3 bei der Messung nach 72 Stunden zu der Gruppe 2 oder 1 bei der Messung nach 96 Stunden (sinkender Wert).

Entscheidend war die Über- oder Unterschreitung des Cut-off Wertes im Zeitverlauf der Messung nach 72 Stunden und der Messung nach 96 Stunden.

Gruppe 1: Tg-Wert zwischen 0 ng/ml und 1,00 ng/ml

Gruppe 2: Tg-Wert zwischen 1,01 ng/ml und 2,00 ng/ml

Gruppe 3: Tg-Wert größer / gleich 2,01 ng/ml

### 3.4.1 Hauptkollektiv

Die Messung des Tg-Wertes nach 72 Stunden wurde bei 292 von 327 Patienten (89,3%) des Hauptkollektivs dokumentiert. Bei 4 Patienten war die Wiederfindung gestört und bei 31 Patienten war der Tg-Wert nicht angegeben.

Von den 292 Patienten wurden 81,8 % (239 von 292 Patienten) der Gruppe 1, 4,8% (14 von 292 Patienten) der Gruppe 2 und 13,4% (39 von 292 Patienten) der Gruppe 3 zugeordnet.

Die Messung des Tg-Wertes nach 96 Stunden wurde bei 247 von 327 Patienten (75,5%) des Hauptkollektivs dokumentiert. Bei 3 Patienten war die Wiederfindung gestört und bei 77 Patienten war der Tg-Wert nicht angegeben.

Von den 247 Patienten wurden 80,6 % (199 von 247 Patienten) der Gruppe 1, 4,9% (12 von 247 Patienten) der Gruppe 2 und 14,6% (36 von 247 Patienten) der Gruppe 3 zugeordnet.

Bei 229 der 327 Patienten des Hauptkollektivs wurde sowohl nach 72 Stunden, als auch nach 96 Stunden der Tg-Wert gemessen. Die Tg-Werte dieser 229 Patienten dienten zur weiteren Untersuchung der Über- oder Unterschreitung der Cut-off Werte von 1 ng/ml und 2 ng/ml.

#### ***Cut-off 1 ng/ml:***

3 von 229 Patienten wurden aufgrund der Tg-Messung nach 72 Stunden der Gruppe 1 und der Tg-Messung nach 96 Stunden der Gruppe 2 zugeordnet.

Keiner der Patienten änderte die Gruppenzugehörigkeit von Gruppe 1 in der Messung nach 72 Stunden zu Gruppe 3 in der Messung nach 96 Stunden. Insgesamt wurde somit bei 3 Patienten der Cut-off von 1 ng/ml im Zuge der zwei, zeitlich 24 Stunden auseinander liegenden Messungen überschritten. Im Folgenden werden diese Patienten einzeln betrachtet:

**ID 312:** low-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig, Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression 0,7 ng/ml, nach 72 Stunden 0,8 ng/ml und nach 96 Stunden 1,2 ng/ml.

**ID 330:** low-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig. CT, FDG-PET, MRT und übrige Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression < 0,3 ng/ml, nach 72 Stunden 0,7 ng/ml und nach 96 Stunden 1,2 ng/ml.

**ID 280:** high-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig, Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression 0,5 ng/ml, nach 72 Stunden 0,9 ng/ml und nach 96 Stunden 1,2 ng/ml.

Eine Unterschreitung des Cut off Wertes von Gruppe 2 oder Gruppe 3 zu Gruppe 1 wurde bei einem von 297 Patienten (0,3%) dokumentiert:

**ID 163:** high-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig, Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression < 0,3 ng/ml, nach 72 Stunden 1,6 ng/ml und nach 96 Stunden 1,00 ng/ml.

Hauptkollektiv Cut-off 1 ng/ml		Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]		
		≤1,00	> 1,00	
Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]	≤1,00	184	3	187
	> 1,00	1	41	42
		185	44	229

**Tabelle 12: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 1 ng/ml – Hauptkollektiv**

### **Cut-off 2 ng/ml:**

Ein steigender Tg-Wert von der Gruppe 2 in der Messung nach 72 Stunden zur Gruppe 3 in der Messung nach 96 Stunden wurde bei 3 von 229 Patienten (1%) dokumentiert. Keiner der Patienten änderte die Gruppenzugehörigkeit von Gruppe 1 in der Messung nach 72 Stunden zu Gruppe 3 in der Messung nach 96 Stunden. Auch bei dem Cut-off 2 ng/ml wurde somit insgesamt bei 3 Patienten der Cut-off im Zuge der zwei, zeitlich 24 Stunden auseinander liegenden Messungen überschritten. Im Folgenden werden diese Patienten einzeln betrachtet:

**ID 35:** low-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig. CT, MRT und übrige Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression < 0,3 ng/ml, nach 72 Stunden 1,6 ng/ml und nach 96 Stunden 4,1 ng/ml.

**ID 123:** high-risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig. FDG-PET und übrige Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression < 0,3 ng/ml, nach 72 Stunden 1,8 ng/ml und nach 96 Stunden 2,2 ng/ml.

**ID 183:** high risk, Befund der Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH unauffällig. FDG-PET, MRT und übrige Nachsorgeuntersuchungen unauffällig. Tg-Wert unter TSH-Suppression 0,5 ng/ml, nach 72 Stunden 1,7 ng/ml und nach 96 Stunden 2,3 ng/ml. Ein sinkender Wert der Gruppe 3 in der Messung nach 72 Stunden in die Gruppen 2 oder 1 in der Messung nach 96 Stunden wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

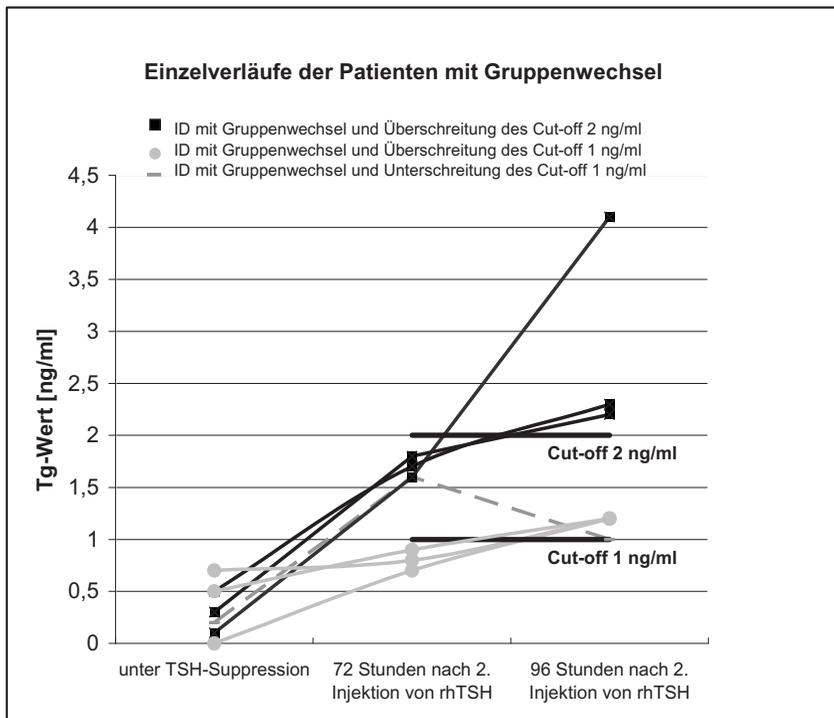
Hauptkollektiv Cut-off 2 ng/ml		Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]		
		≤ 2,00	> 2,00	
Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	195	<b>3</b>	198
	> 2,00	0	31	31
		195	34	229

**Tabelle 13:** Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 2 ng/ml – Hauptkollektiv

### **Statistische Signifikanz**

Im direkten Vergleich der Tg-Werte der einzelnen Patienten nach 72 und 96 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Messwerte. Mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben konnte mit  $p = 0,233$  die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Unter Berücksichtigung des Cut-off Wertes 2 ng/ml wurde bei 3 von 229 Patienten der Cut-off im Zuge der zwei, zeitlich 24 Stunden auseinander liegenden Messungen überschritten. Die NNS (number needed to screen) von 76,33 beschreibt somit die häufiger bei der Messung nach 96 Stunden beobachtete Überschreitung des Cut-off Wertes. Von 76,33 untersuchten Patienten wurde der Cut-off Wert bei einem Patienten in der Messung nach 72 Stunden unter- und nach 96 Stunden überschritten.



**Abbildung 17: Grafische Darstellung der Einzelverläufe von Patienten mit Gruppenwechsel des Tg-Wertes - Hauptkollektiv**

### 3.4.2 Subkollektiv

Die Messung des Tg-Wertes nach 72 Stunden wurde bei 226 von 251 Patienten (90,0%) des Subkollektivs dokumentiert. Bei einem der Patienten war die Wiederfindung gestört und bei 24 Patienten war der Tg-Wert nicht angegeben.

Von den 226 Patienten wurden 89,8 % (203 von 226 Patienten) der Gruppe 1, 4,9 % (11 von 226 Patienten) der Gruppe 2 und 5,3% (12 von 226 Patienten) der Gruppe 3 zugeordnet.

Die Messung des Tg-Wertes nach 96 Stunden wurde bei 193 von 251 Patienten (76,9%) des Subkollektivs dokumentiert. Bei keinem der Patienten war die Wiederfindung gestört und bei 58 Patienten war der Tg-Wert nicht angegeben.

Von den 193 Patienten wurden 88,1 % (170 von 193 Patienten) der Gruppe 1, 4,7 % (9 von 193 Patienten) der Gruppe 2 und 7,2 % (14 von 193 Patienten) der Gruppe 3 zugeordnet.

Bei 180 der 251 Patienten des Subkollektivs wurde sowohl nach 72 Stunden, als auch nach 96 Stunden der Tg-Wert gemessen. Die Tg-Werte dieser 180 Patienten dienten zur weiteren Untersuchung der Über- oder Unterschreitung der Cut-off Werte von 1 ng/ml und 2 ng/ml.

#### **Cut-off 1 ng/ml:**

2 von 180 Patienten wurden aufgrund der Tg-Messung nach 72 Stunden der Gruppe 1 und aufgrund der Tg-Messung nach 96 Stunden der Gruppe 2 zugeordnet. Keiner der Patienten änderte die Gruppenzugehörigkeit von Gruppe 1 in der Messung nach 72 Stunden zu Gruppe 3 in der Messung nach 96 Stunden. Insgesamt wurde somit bei 2 Patienten ein den Cut-off von 1 ng/ml übersteigender Wert festgestellt (ID 312 und ID 330; Erläuterung vgl. 3.4.1 Hauptkollektiv). Ein sinkender Wert wurde bei einem von 180 Patienten (0,6%) festgehalten (ID 163, Erläuterung vgl. 3.4.1 Hauptkollektiv). Dieser gehörte in der Messung nach 72 Stunden der Gruppe 2 und in der Messung nach 96 Stunden der Gruppe 1 an. Eine Senkung des Tg-Wertes von Gruppe 3 in der Messung nach 72 Stunden in die Gruppe 1 in der Messung nach 96 Stunden wurde bei keinem der Patienten festgestellt.

Subkollektiv Cut-off 1 ng/ml	Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]			
	≤ 1,00	> 1,00		
Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]	≤ 1,00	159	2	161
	> 1,00	1	18	19
		160	20	180

**Tabelle 14: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 Stunden und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 1 ng/ml - Subkollektiv**

**Cut-off 2 ng/ml:**

Ein steigender Tg-Wert von der Gruppe 2 in der Messung nach 72 Stunden zur Gruppe 3 in der Messung nach 96 Stunden wurde bei 3 von 180 Patienten dokumentiert. Bei einem Cut-off von 2 ng/ml wurde somit bei 3 Patienten ein steigender Wert festgestellt (ID 35, ID 123 und ID 183; Erläuterung vgl. 3.4.1 Hauptkollektiv). Ein sinkender Wert der Gruppe 3 in der Messung nach 72 Stunden in die Gruppen 2 oder 1 in der Messung nach 96 Stunden wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

Subkollektiv Cut-off 2 ng/ml		Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]		
		≤ 2,00	> 2,00	
Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	167	3	170
	> 2,00	0	10	10
		167	13	180

**Tabelle 15: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 Stunden und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 2 ng/ml - Subkollektiv**

**Statistische Signifikanz**

Im direkten Vergleich der Tg-Werte der einzelnen Patienten nach 72 und 96 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Messwerte. Mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben konnte mit  $p = 0,257$  die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Unter Berücksichtigung des Cut-off Wertes 2 ng/ml wurde bei 3 von 180 Patienten der Cut-off im Zuge der zwei, zeitlich 24 Stunden auseinander liegenden Messungen überschritten. Die NNS (number needed to screen) von 60 beschreibt somit die häufiger bei der Messung nach 96 Stunden beobachtete Überschreitung des Cut-off Wertes. Von 60 untersuchten Patienten wurde der Cut-off Wert bei einem Patienten in der Messung nach 76 Stunden unter- und nach 96 Stunden überschritten.

### 3.5 Stellenwert der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie

Die Ergebnisse zur Untersuchung des Stellenwertes der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH-Stimulation in Abhängigkeit vom Tg-Wert und der vorangegangenen Diagnostik werden im folgenden Teil dargestellt.

Eine Tg-Messung bei Radioioddiagnostik wurde nicht bei jedem Patienten sowohl nach 72 als auch nach 96 Stunden durchgeführt. Daher wurden die Ergebnisse der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie sowohl in Zusammenhang mit den Tg-Werten nach 72 Stunden, nach 96 Stunden und der Kombination der Tg-Werte nach 72 und 96 Stunden dargestellt, um möglichst wenige Patienten auszuschließen.

In dieser Arbeit wurde vor allem der Stellenwert der Ganzkörperszintigraphie in Bezug auf Patienten mit den folgenden Voraussetzungen untersucht: Tg-Wert unter TSH-Suppression  $\leq 2,00$  ng/ml, unauffälliger Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation und unauffälliger Befund der vorangegangenen <sup>131</sup>Iod-Ganzkörperszintigraphie unter Hormonentzug. Der Schwerpunkt dieses Ergebnisteils liegt daher auf der Darstellung der Patienten des Subkollektivs.

#### ***Hauptkollektiv- Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH***

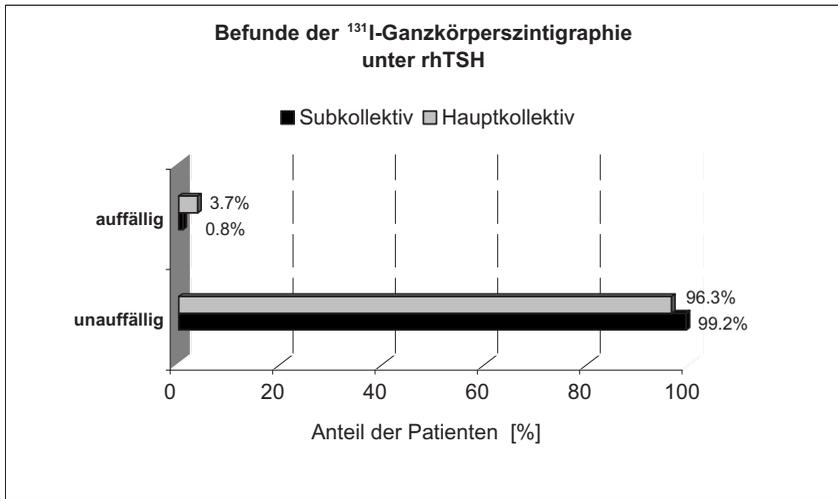
Bei allen Patienten des Hauptkollektivs (n = 327) wurde eine <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH durchgeführt.

Die Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie wurden bei 96,3% (315 von 327 Patienten) als „unauffällig“ und bei 3,7% (12 von 327 Patienten) als „auffällig“ beurteilt. Als „auffällig“ wurden Szintigraphien mit suspekter Radioiodspeicherung bezeichnet, welche nicht durch Kontamination oder vorhandene Schilddrüsenreste zu erklären war.

#### ***Subkollektiv – Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH***

Bei allen Patienten des Subkollektivs (n= 251) wurde eine <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH durchgeführt.

Die Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie wurden bei 99,2% (249 von 251 Patienten) als „unauffällig“ und bei 0,8% (2 von 251 Patienten) als „auffällig“ beurteilt. Als „auffällig“ wurden Szintigraphien mit suspekter Radioiodspeicherung bezeichnet, welche nicht durch Kontamination oder vorhandene Schilddrüsenreste zu erklären war.



**Abbildung 18: Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv und Subkollektiv**

### **Hauptkollektiv – Kombination der Befunde der $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten**

Die Kombination der Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten der Messung nach 72 Stunden konnte bei 292 von 327 Patienten (89,3%) des Hauptkollektivs dargestellt werden. Bei 35 Patienten konnte diese Kombination nicht dargestellt werden, da 4 Patienten eine gestörte Tg-Wiederfindung hatten und bei 31 Patienten kein Tg-Wert nach 72 Stunden dokumentiert war.

Bei 252 dieser 292 Patienten (86,3%) wurde ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 72 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert.

Ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 Stunden wurde bei 30 Patienten (10,3% von 292 Patienten) des Hauptkollektivs dokumentiert. 9 Patienten (3,1% von 292 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und 1 Patient (0,3% von 292 Patienten) einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Hauptkollektiv		Befund <sup>131</sup> I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	252	1	253
	> 2,00	30	9	39
		282	10	292

**Tabelle 16:** Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv

Die Kombination der Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten der Messung nach 96 Stunden konnte bei 247 von 327 Patienten (75,5%) des Hauptkollektivs dargestellt werden. Bei 80 Patienten konnte diese Kombination nicht dargestellt werden, da 3 Patienten eine gestörte Tg-Wiederfindung hatten und bei 77 Patienten kein Tg-Wert nach 96 Stunden dokumentiert war. Bei 211 dieser 247 Patienten (85,4%) wurde ein unauffälliger Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 96 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert. Ein unauffälliger Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 Stunden wurde bei 27 Patienten (10,9% von 247 Patienten) des Hauptkollektivs dokumentiert. 9 Patienten (3,6% von 247 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und kein Patient einen auffälligen Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Hauptkollektiv		Befund <sup>131</sup> I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	211	0	211
	> 2,00	27	9	36
		238	9	247

**Tabelle 17:** Kreuztabelle; Tg-Wert nach 96 Stunden mit Cut off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv

Unter Berücksichtigung sowohl der Tg-Werte der Messung nach 72 Stunden als auch der Tg-Werte nach 96 Stunden konnte ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden. So wurde bei 310 von 327 Patienten (94,8%) des Hauptkollektivs die Kombination der Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten dargestellt. Bei 265 dieser 310 Patienten (85,5%) wurde ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 72 oder 96 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert. Ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 oder 96 Stunden wurde bei 35 Patienten (11,3% von 310 Patienten) dokumentiert. 9 Patienten (2,9% von 310 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und 1 Patient (0,3% von 310 Patienten) einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Hauptkollektiv		Befund $^{131}\text{I}$ - Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
<b>Tg-Wert nach 72 oder 96 Stunden [ng/ml]</b>	≤ 2,00	265	1	266
	> 2,00	35	9	44
		300	10	310

**Tabelle 18: Kreuztabelle; Tg Wert nach 72 oder 96 Stunden mit Cut off 2 ng/ml und Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH – Hauptkollektiv <sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Patienten mit einer Überschreitung des Cut-off Wertes (Tg-Wert nach 72 Stunden ≤ 2,00 ng/ml und nach 96 Stunden > 2,00 ng/ml) wurden dem Tg Wert > 2,00 ng/ml zugeordnet (ID 35, ID 123 und ID 183).

### **Subkollektiv – Kombination der Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie mit den Tg-Werten**

Die Kombination der Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten der Messung nach 72 Stunden konnte bei 226 von 251 Patienten (90,0%) des Subkollektivs dargestellt werden. Bei 25 Patienten konnte diese Kombination nicht dargestellt werden, da 1 Patient eine gestörte Tg-Wiederfindung hatte und bei 24 Patienten kein Tg-Wert nach 72 Stunden dokumentiert war. Bei 214 Patienten dieser 226 Patienten (94,7 %) wurde ein unauffälliger Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 72 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert.

Ein unauffälliger Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 Stunden wurde bei 10 Patienten (4,4% von 226 Patienten) des Subkollektivs dokumentiert. 2 Patienten (0,9% von 226 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und kein Patient einen auffälligen Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Subkollektiv		Befund <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
<b>Tg-Wert nach 72 Stunden [ng/ml]</b>	≤ 2,00	214	<b>0</b>	214
	> 2,00	10	<b>2</b>	12
		224	2	226

**Tabelle 19: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie - Subkollektiv**

Die Kombination der Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten der Messung nach 96 Stunden konnte bei 193 von 251 Patienten (76,9%) des Subkollektivs dargestellt werden. Bei 58 Patienten konnte diese Kombination nicht dargestellt werden, da kein Tg-Wert nach 96 Stunden dokumentiert war. Bei 179 Patienten dieser 193 Patienten (92,7%) wurde ein unauffälliger Befund der

$^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 96 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert.

Ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 Stunden wurde bei 12 Patienten (6,2% von 193 Patienten) dokumentiert. 2 Patienten (1,0% von 193 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und kein Patient einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Subkollektiv		Befund $^{131}\text{I}$ - Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
Tg-Wert nach 96 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	179	0	179
	> 2,00	12	2	14
		191	2	193

**Tabelle 20: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 96 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie – Subkollektiv**

Unter Berücksichtigung sowohl der Tg-Werte der Messung nach 72 Stunden als auch der Tg-Werte nach 96 Stunden konnte ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden. So wurde bei 239 von 251 Patienten (95,2%) des Subkollektivs die Kombination der Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH mit den Tg-Werten dargestellt. Bei 223 dieser 239 Patienten (93,3%) wurde ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert in der Messung nach 96 Stunden unter/gleich 2,00 ng/ml dokumentiert. Ein unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und ein Tg-Wert über 2,00 ng/ml in der Messung nach 72 Stunden wurde bei 14 Patienten (45,9% von 239 Patienten) dokumentiert. 2 Patienten (0,8% von 239 Patienten) hatten einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und einen Tg-Wert über 2,00 ng/ml und kein Patient einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Kombination mit einem Tg-Wert unter/gleich 2,00 ng/ml.

Subkollektiv		Befund <sup>131</sup> I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH		
		unauffällig	auffällig	
Tg-Wert nach 72 <u>oder</u> 96 Stunden [ng/ml]	≤ 2,00	223	0	223
	> 2,00	14	2	16
		237	2	239

**Tabelle 21: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 oder 96 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie – Subkollektiv<sup>2</sup>**

### **Subkollektiv - Darstellung der Patienten in Bezug auf Befundkombinationen**

Die Kombination der Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie mit den Werten der Tg-Messungen zeigte folgende Ergebnisse: Bei beiden Patienten mit einem auffälligen Befund in der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH war in der Tg-Messung sowohl nach 72 Stunden als auch nach 96 Stunden ein Tg Wert größer 2,00 ng/ml nachweisbar. Im Folgenden werden die Verläufe dieser beiden Patienten näher betrachtet:

**ID 67:** High-risk Patient mit initialer Klassifikation pT4 N1 MX. Der Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie bei Radioiodiagnostik unter rhTSH im Jahr 2002 beschrieb „eine Nuklidanreicherung im Mastoidbereich des rechten Schädels“. Die Befunde des FDG-PET und des MRT waren unauffällig. Der Tg-Wert in der Messung nach 72 Stunden betrug 68,9 ng/ml und in der Messung nach 96 Stunden 51,9 ng/ml (unter TSH-Suppression 1,0 ng/ml); Der Befund der zuvor durchgeführten <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie in Unterfunktion war unauffällig, der Tg-Wert unter Stimulation betrug 87,8 ng/ml. Im Befund des FDG-PET wurden „2 wenig intensive Herde links cervical“ beschrieben. Der Befund eines durchgeführten MRT war unauffällig.

**ID 308:** High-risk Patient mit initialer Klassifikation pT2 N1 Mx. Der Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH beschrieb „eine neu aufgetretene Mehranreicherung rechts zervikal“. Auch im durchgeführten MRT wurde „eine Kontrastmittelaufnahme in der rechten Schilddrüsenloge“ beschrieben. Histologisch

<sup>2</sup> Patienten mit einer Überschreitung des Cut-off Wertes (Tg-Wert nach 72 Stunden ≤ 2,00 ng/ml und nach 96 Stunden > 2,00 ng/ml) wurden dem Tg Wert > 2,00 ng/ml zugeordnet (ID 35, ID 123 und ID 183).

wurde eine Lymphknotenmetastasierung bestätigt. Der Tg-Wert in der Messung nach 72 Stunden und auch in der Messung nach 96 Stunden betrug 3,7 ng/ml (unter TSH-Suppression 0,6 ng/ml); es wurde zuvor keine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie in Unterfunktion durchgeführt.

Bei Patienten mit einem unauffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH wurde sowohl in der Messung nach 72 Stunden als auch in der Messung nach 96 Stunden ein Tg-Wert größer 2,00 ng/ml bei 8 Patienten nachgewiesen.

Diese Patienten werden im Folgenden näher betrachtet:

**ID 9:** Low-risk Patient, initiale Klassifizierung pT2 cN0 MX.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Juli 2004 durchgeführt. Der unter TSH-Suppression gemessene Tg-Wert betrug 1,95 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 15,7 ng/ml und nach 96 Stunden 14,0 ng/ml. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH und des MRT waren unauffällig. Die zuvor durchgeführte  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie in Unterfunktion zeigte, so wie auch das FDG-PET, einen unauffälligen Befund. Der stimulierte Tg-Wert in Unterfunktion betrug 16,7 ng/ml.

**ID 14:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT3 N1 MX.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Oktober 2003 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 1,2 ng/ml. Unter rhTSH-Stimulation betrug der Tg-Wert nach 72 Stunden 3,4 ng/ml und nach 96 Stunden 3,6 ng/ml. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie unter rhTSH und des MRT waren unauffällig. Der Befund des FDG-PET beschrieb eine „Anreicherung rechts cervical mit Verdacht auf eine weitere kleine Lymphknotenmetastase“. Eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde im September 2002 durchgeführt. Der stimulierte Tg-Wert betrug 32,4 ng/ml und der Tg-Wert unter TSH-Suppression 1,7 ng/ml. Der Befund der vorausgegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie in Unterfunktion war unauffällig. Im Befund des durchgeführten PET wurde eine „Mehrbelegung rechts cervical“ und im Befund des MRT ein „grenzwertig großer Lymphknoten rechts cervical“ beschrieben. Im Rahmen einer Operation (Neck dissection) im Februar 2003 wurde der Verdacht einer Lymphknotenmetastase histologisch bestätigt.

**ID 48:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT3 N1 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Mai 2004 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,5 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 3,0 ng/ml und nach 96 Stunden 3,2 ng/ml. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie, des FDG-PET und des CT des Thorax waren unauffällig.

**ID 62:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 N1 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Januar 2001 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 1,6 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 2,7 ng/ml und nach 96 Stunden 3,5 ng/ml. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie war unauffällig. Im Befund des PET wurden „intrapulmonale Mehrspeicherherde“ und im Befund eines CT Thorax „intrapulmonale Rundherde“ beschrieben. Bei dem Patient war ein Kehlkopfkarcinom bekannt.

**ID 128:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT2 N1 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Jahr 2005 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,5 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 3,3 ng/ml und nach 96 Stunden 2,7 ng/ml. Sowohl der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie als auch der Befund des MRT waren unauffällig.

**ID 194:** Low-risk Patient, initiale Klassifizierung pT2 cN0 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im April 2005 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 1,4 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 20,0 ng/ml und nach 96 Stunden 16,0 ng/ml. Sowohl der Befund der Ganzkörperszintigraphie als auch die Befunde von PET und CT Thorax waren unauffällig.

**ID 200:** Low-risk Patient, initiale Klassifizierung pT2 cN0 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Juli 2004 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,2 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 3,01 ng/ml und nach 96 Stunden 3,32 ng/ml. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH und des FDG-PET waren unauffällig. Eine vorausgegangene Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde im Februar 2003 mit unauffälligem Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie durchgeführt.

**ID 215:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 N1 Mx.

Eine  $^{131}\text{I}$ -Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im März 2005 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression war  $< 0,3$  ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 5,2 ng/ml und nach 96 Stunden 4,2 ng/ml. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -

Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH, der Skelettzintigraphie, des MRT und des PET waren unauffällig.

Eine vorausgegangene Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde im September 2002 durchgeführt. Die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie, des FDG-PET und des MRT waren unauffällig.

Unter alleiniger Betrachtung der Messung der Tg-Werte nach 72 Stunden erfüllten weitere 2 Patienten das Kriterium „unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH und Tg Wert größer 2,00 ng/ml“. Bei diesen Patienten war keine Messung des Tg-Wertes nach 96 Stunden dokumentiert. Sie werden im Folgenden näher betrachtet:

**ID 82:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT2 N1 Mx. Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im September 2001 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,5 ng/ml und nach 72 Stunden 3,3 ng/ml. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie war unauffällig. Eine vorausgegangene Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde im November 1997 durchgeführt. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie war unauffällig. Der Tg-Wert unter Stimulation betrug 19,2 ng/ml (unter TSH-Suppression zuvor 0,6 ng/ml). Die Befunde von PET, MRT und Skelettzintigraphie waren unauffällig.

**ID 102:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 N1 Mx. Im April 1998 wurden iodspeichernde pulmonale Herde festgestellt. Zustand nach Radioiodtherapie im Juli 1998. Radioioddiagnostik in Unterfunktion 1999 und 2000 mit unauffälligen Befunden der  $^{131}\text{I}$ - Ganzkörperszintigraphie, jedoch erhöhten Tg-Werten unter Stimulation (Tg größer 20 ng/ml). Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Oktober 2001 durchgeführt. Der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie war unauffällig. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 1,6 ng/ml und nach 72 Stunden 11,5 ng/ml.

Unter alleiniger Betrachtung der Tg-Werte nach 96 Stunden erfüllten zusätzlich 4 Patienten das Kriterium „unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH und Tg-Wert größer 2,00 ng/ml“. Bei Patient ID 117 war keine Messung des Tg-Wertes nach 72 dokumentiert und bei den Patienten ID 35, 123 und 183 waren die Tg-Werte in der Messung nach 72 Stunden  $\leq$  2,00 ng/ml. Diese Patienten werden im Folgenden näher betrachtet:

**ID 35:** Low-risk Patient, initiale Klassifizierung pT1 cN0 Mx. Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Juni 2003 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression war <0,3 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 1,6 ng/ml und nach 96 Stunden 4,1 ng/ml. Die Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie, des MRT, des FDG-PET und des CT des Thorax waren unauffällig.

**ID 117:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4N1Mx. Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im September 2001 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,4 ng/ml und nach 96 Stunden 4,2 ng/ml. Der Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie, des MRT, des FDG-PET und der Skelettszintigraphie waren unauffällig.

**ID 123:** High risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 cN0 Mx. Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Jahr 2003 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,3 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 1,8 ng/ml und nach 96 Stunden 2,2 ng/ml. Die Befunde der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie und des PET war unauffällig. Eine vorausgehende Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde im Jahr 2001 durchgeführt. Der stimulierter Tg-Wert betrug 4,1ng/ml (unter TSH-Stimulation 0,3 ng/ml). Sowohl Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie als auch der Befund des FDG-PET waren unauffällig.

**ID 183:** High-risk Patient, initiale Klassifizierung pT4 cN0 Mx. Eine Radioioddiagnostik unter rhTSH wurde im Jahr 2000 durchgeführt. Der Tg-Wert unter TSH-Suppression betrug 0,5 ng/ml. Der Tg-Wert nach 72 Stunden betrug 1,7 ng/ml und nach 96 Stunden 2,3 ng/ml. Sowohl der Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie als auch die Befunde von FDG-PET und MRT waren unauffällig.

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientencharakteristik

Für Deutschland werden die altersstandardisierten Inzidenzraten des Schilddrüsenkarzinoms mit 3,1 pro 100.000 für Männer und 6,3 pro 100.000 für Frauen angegeben (Bertz 2004 #3).

Es wurden 2 Patientenkollektive gebildet. Zum Hauptkollektiv zählten 327 Patienten, welche in der Klinik und Poliklinik für Nukleomedizin der Universität zu Köln zwecks Durchführung der Radioioddiagnostik und Tg-Messung unter rhTSH im Rahmen der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Zeitraum von September 1999 bis März 2006 stationär behandelt wurden. Zum Subkollektiv zählten 251 Patienten des Hauptkollektivs, welche folgende Voraussetzungen erfüllten: Tg-Wert unter TSH-Suppression vor rhTSH-Stimulation  $\leq 2$  ng/ml und Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation und der vorangegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose (falls durchgeführt) ohne Hinweis auf iod-speichernde Metastasen. Das Subkollektiv wurde gebildet, um die Frage zu beantworten, inwiefern die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Abhängigkeit vom Tg-Wert unter rhTSH unter den genannten Voraussetzungen des Subkollektivs zusätzliche Informationen liefert.

Das Hauptkollektiv bestand zu 25,1% aus männlichen und zu 74,9% aus weiblichen Patienten. Das Geschlechterverhältnis lag mit 3 zu 1 deutlich auf der Seite der Frauen (vgl. *Abbildung 5*).

Das mittlere Erkrankungsalter (differenziertes Schilddrüsenkarzinom) in Deutschland liegt bei Männern und Frauen bei etwa 55 Jahren. Die höchsten Inzidenzen werden zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr beobachtet (Bertz 2004 #3). Das durchschnittliche Alter der Patienten zur Zeit der Thyreoidektomie betrug 47,5 Jahre. Die Variationsbreite lag hier zwischen 11 und 88 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten bei Radioioddiagnostik unter rhTSH betrug 50 Jahre. Die Verteilung des Alters erreichte den höchsten Punkt in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen (vgl. *Abbildung 6*).

Der Unterschied sowohl des Geschlechterverhältnisses, als auch des mittleren Erkrankungsalters des Hauptkollektivs zu den Angaben des Robert-Koch-Instituts (Bertz 2004 #3) ist mit der breiten Variation der altersstandardisierten Inzidenzen in

Deutschland zu erklären. Selbst in den verschiedenen Regionen Deutschlands variieren diese Inzidenzen deutlich (Reiners 2005 #53).

Die Körpergröße und das Gewicht der Patienten des Hauptkollektivs waren mit dem Durchschnitt der Gesamtbevölkerung (über 18 Jahre) Deutschlands vergleichbar. So lag die durchschnittliche Körpergröße der Patientinnen bei 1,65 m und das Körpergewicht bei durchschnittlich 70,2 kg. Bei männlichen Patienten des Hauptkollektivs lag die Körpergröße im Mittel bei 1,79 m und das Körpergewicht bei durchschnittlich 86,2 kg.

Im deutschen Durchschnitt liegt die Körpergröße bei Frauen im Mittel bei 1,65 m und das Körpergewicht bei 67,5 kg. Bei Männern liegt die durchschnittliche Körpergröße bei 1,78 m und das Gewicht bei 82,4 kg ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) #80).

Bei der weiteren Beschreibung der Patientencharakteristik zur Gabe von rekombinantem TSH ist die bei den Patienten initial durchgeführte Klassifizierung nach der TNM Klassifikation, UICC 5. Auflage (Sobin and Wittekind 1997 #69), maßgeblich. Im Vergleich von Hauptkollektiv und Subkollektiv wurden Übereinstimmungen deutlich. So wurden im Hauptkollektiv 31% und im Subkollektiv 32,3% der Patienten initial mit T2 klassifiziert. 10,3% im Hauptkollektiv und 10,5% im Subkollektiv wurden mit T3 klassifiziert. Leichte Abweichungen wurden bei den Klassifizierungen T1 und T4 deutlich. Im Hauptkollektiv wurden initial 24,5% der Patienten mit T1 und 34,2% der Patienten mit T4 klassifiziert, während im Subkollektiv 27% mit T1 und 30,2% mit T4 klassifiziert wurden.

Ein deutlicherer Unterschied zwischen den Kollektiven zeigte sich bei der histologischen Einteilung des initialen Stadiums der Lymphknotenmetastasierung (N). Im Hauptkollektiv wurden 73% der Patienten initial mit pN0 oder cN0 klassifiziert, im Subkollektiv hingegen 82,4%. Mit N1 wurden im Hauptkollektiv 26,5% und im Subkollektiv lediglich 17,2% der Patienten initial klassifiziert.

Eine bereits bei der initialen Klassifizierung vorhandene Metastasierung in andere Organe (M1) wurde bei 2,8% der Patienten des Hauptkollektivs und bei 0,4% der Patienten des Subkollektivs dokumentiert.

Bei Betrachtung der Gruppen high-risk und low-risk zeigten sich weitere Differenzen des Hauptkollektivs im Vergleich zum Subkollektiv. So zählten im Hauptkollektiv 45,9% der Patienten zur Gruppe high-risk und 54,1% der Patienten zur Gruppe low-risk und im Subkollektiv 37,1% der Patienten zur Gruppe high-risk und 62,9% der Patienten zur Gruppe low-risk.

In Deutschland lag im Jahr 1996 der Anteil der follikulären Karzinome bei durchschnittlich 27% und der Anteil der papillären Karzinome bei durchschnittlich 66% (Hölzer 2000 #34). In unserem Hauptkollektiv lag der Anteil der follikulären Karzinome bei 21,2% und der Anteil der papillären Karzinome bei 78,8%. Bezüglich der Häufigkeit papillärer und follikulärer Karzinome bestehen in Deutschland deutliche geographische Abweichungen (Hölzer 2000 #34). Die Unterschiede unserer Ergebnisse zu den durchschnittlichen bundesdeutschen Angaben sind vermutlich auf geographisch bedingte Unterschiede oder auf Unterschiede in der Iodversorgung zurückzuführen. Bei verbesserter Iodversorgung steigt der Anteil der papillären Schilddrüsenkarzinome, es besteht daher eine Abhängigkeit der Prävalenz papillärer oder follikulärer Schilddrüsenkarzinome von geographischen Unterschieden und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose.

In Bezug auf die Radioioddiagnostik in Hypothyreose wurde deutlich, dass diese – sowohl im Hauptkollektiv als auch im Subkollektiv - vor allem bei Patienten der Gruppe high-risk durchgeführt wurde. So wurde im Hauptkollektiv bei 33,9% der low-risk Patienten und bei 89,9% der high-risk Patienten eine Radioioddiagnostik oder Radioiodtherapie in der Nachsorge (nach der Ablation) durchgeführt (Hauptkollektiv allgemein: 59,5% der Patienten). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich im Subkollektiv: Eine Radioioddiagnostik oder Radioiodtherapie in Hypothyreose im Rahmen der Nachbehandlung (nach Ablation) wurde hier bei 29,1 % der low-risk Patienten und bei 91,4% der high-risk Patienten durchgeführt (Subkollektiv allgemein: 52,2% der Patienten). Es ist jedoch zu beachten, dass verhältnismäßig weniger Patienten des Subkollektivs zu der high-risk Gruppe zählten als im Hauptkollektiv. Das Behandlungsschema in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sah in der high-risk Gruppe in der Regel eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion etwa 3 bis 9 Monate nach der Ablation vor (siehe *Abbildung 1*). Als Gründe für ein Abweichen von diesem Nachsorgekonzept in der high-risk Gruppe kamen eine Unverträglichkeit der Hypothyreose oder eine Komorbidität aufgrund von neurologischen-, psychiatrischen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Frage.

Bei allen Patienten sowohl des Haupt- als auch des Subkollektivs wurde mindestens eine Radioioddiagnostik unter rhTSH durchgeführt.

Die durchschnittliche Anzahl der durchgeführten <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphien unter rhTSH im Verlauf der Nachsorge betrug bei Patienten des Hauptkollektivs in der low-

risk Gruppe 1,25 und in der high-risk Gruppe 1,75 Untersuchungen pro Patient. Im Subkollektiv wurden pro Patient der low-risk Gruppe durchschnittlich 1,2 <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphien und pro Patient der high-risk Gruppe durchschnittlich 1,65 <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphien unter rhTSH durchgeführt (siehe *Abbildung 9*).

Im Vergleich von Hauptkollektiv und Subkollektiv fiel zusammenfassend besonders der Unterschied in der Einteilung der Patienten in die Gruppen low-risk und high-risk und die TNM Klassifikation (T4, N1 und M1) auf. Im Subkollektiv waren verhältnismäßig mehr low-risk Patienten und weniger Patienten mit der initialen Klassifikation T4, N1 oder M1. Es scheint ein Zusammenhang zu der Auswahl der Voraussetzungen zum Subkollektiv zu bestehen.

## 4.2 Auswertung des Fragebogens

Aufgrund der Anonymität bei der Auswertung der Fragebögen war die Sicherheit einer repräsentativen Verteilung innerhalb des von uns untersuchten Hauptkollektivs nicht vollständig gegeben. Die Patienten wurden jedoch im Rahmen des Fragebogens nach ihrem Geschlecht und ihrem Alter befragt. Im Vergleich zu den Ergebnissen der retrospektiven Aktenauswertung waren die Angaben aus der Fragebogenauswertung sehr ähnlich. Die Auswertung des Fragebogens ergab einen Anteil der weiblichen Patienten von 75,6% und die Aktenauswertung einen Anteil der weiblichen Patienten von 74,9%. Im Fragebogen wurde ein durchschnittliches Alter von 52,7 Jahren angegeben und die Aktenauswertung ergab ein durchschnittliches Alter von 50 Jahren (zur Zeit der Radioioddiagnostik unter rhTSH). Der Fragebogen wurde von 61,6% der Patienten beantwortet, so dass wir von einer repräsentativen Vertretung des von uns untersuchten Hauptkollektivs bei der Beantwortung des Fragebogens ausgingen.

Alle Fragen wurden sowohl zur Radioioddiagnostik in Unterfunktion als auch zur Radioioddiagnostik unter rhTSH gestellt. Ein direkter Vergleich der Angaben war somit möglich. Bei allen Patienten wurde eine Radioioddiagnostik unter rhTSH durchgeführt. Eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion im Rahmen der Nachsorge, also nach der Ablation, wurde jedoch nicht bei allen Patienten durchgeführt. Offen blieb, ob alle Patienten sich ausreichend gut erinnerten, um die Fragen zum direkten Vergleich der Untersuchungen in Unterfunktion und unter rhTSH beantworten zu können. Möglicherweise wurde die Unterfunktion im Rahmen der Ablation anders

wahrgenommen - da sie zum Beispiel in zeitlichem Zusammenhang zu der Thyreoidektomie stand - als eine Unterfunktion im weiteren Verlauf der Nachsorge. Außerdem blieb die Frage, ob es einen Unterschied in der Beurteilung der Untersuchungsmethode gab, da zeitlich die Radioioddiagnostik unter rhTSH meist nach der Radioioddiagnostik in Unterfunktion durchgeführt wurde und in Bezug auf die Beantwortung des Fragebogens zeitlich kürzer zurück lag.

Die Patienten wurden nach ihrer Tätigkeit bzw. ihrem Beruf gefragt. Sie wurden daraufhin der Kategorie „Erwerbstätige“ oder „nicht Erwerbstätige“ zugeordnet. Bei der Auswertung der Fragebögen fiel auf, dass bei Unterfunktion ein größerer Prozentsatz der Patienten (50,8%) angab, Fehltag bei der Arbeit gehabt zu haben, als der Prozentsatz der Kategorie „Erwerbstätige“ beinhaltete (49% der Patienten). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der Kategorie „nicht Erwerbstätige“ auch Patienten in Studium oder Ausbildung zugeordnet wurden. Fehltag „bei der Arbeit“ wären jedoch auch bei diesen Patienten möglich. Sie wurden jedoch nicht der Gruppe der „Erwerbstätigen“ zugeteilt, da eine Bezahlung, wie z. B. bei Angestellten, in der Regel nicht bestand.

Bei der Frage nach der Betreuung von Kindern und der Pflege von Angehörigen war vor allem die Anzahl der Tage wichtig, an denen tatsächlich eine professionelle Hilfskraft benötigt wurde, bzw. an denen ein erwerbstätiges Familienmitglied von der Arbeit fern blieb, um die Betreuung der Kinder oder die Pflege des Angehörigen zu übernehmen. Es wurden daher nur Tage in einem Geldbetrag berechnet, wenn für die in Anspruch genommene Hilfe eine Anzahl an Tagen angegeben wurde.

Die Frage nach Arztbesuchen (außer beim Nuklearmediziner) wurde allgemein gestellt und war nicht auf bestimmte Symptome oder Erkrankungen bezogen oder auf den Hausarzt oder Spezialisten beschränkt. Es wurde jedoch auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Methoden Unterfunktion und rhTSH deutlich. So errechnete sich pro Patient 0,84 Arztbesuche bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion und 0,33 Arztbesuchen bei Radioioddiagnostik unter rhTSH.

2 Patienten gaben in Bezug auf die Radioioddiagnostik in Unterfunktion an, einen Unfall zur Zeit der Unterfunktion gehabt zu haben. Die Frage lautete: „Hatten Sie während der Unterfunktion einen Unfall?“ Es wurde nicht direkt nach einem Autounfall gefragt, die Frage folgte jedoch auf die Frage: „Sind Sie während der Unterfunktion selbst Auto gefahren?“ (Vgl. *Fragebogen 8.1*) Es könnte sich jedoch sowohl um einen Autounfall, als auch um einen Unfall anderer Art handeln. Da weder

eine Präzisierung des Schadens (Personenschaden, Sachschaden) möglich, noch ein Zusammenhang mit Autofahren eindeutig war, wurde dieses Ergebnis nicht in die Kostenrechnung einbezogen.

Die Frage nach der bevorzugten Behandlungsmethode wurde bewusst allgemein gehalten und schloss somit das gesamte Prozedere der Untersuchungsmethoden (Unterfunktion oder rhTSH) in die Beurteilung ein.

### **4.3 Analyse der direkten und indirekten Kosten im intraindividuellen Vergleich**

Ein Ziel dieser Arbeit war, eine detaillierte Aufstellung der direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik sowohl in Unterfunktion als auch unter rhTSH zu erstellen und diese zu vergleichen. Bereits zuvor wurden ähnliche Arbeiten mit dem gleichen Ziel veröffentlicht (Blamey 2005 #5; Luster 2005 #40; Mernagh 2006 #47), jedoch beruhten diese zu einem großen Teil auf Modellrechnungen und Thesen. Die Arbeit von Luster und Mitarbeitern an der Universitätsklinik Würzburg stützte sich zur Kostenrechnung der Radioioddiagnostik in Unterfunktion auf einen Fragebogen, welcher an Patienten geschickt wurde, die im Rahmen der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eine Radioioddiagnostik in Unterfunktion erhalten hatten. Der Bogen behandelte z. B. Fragen zu hypothyreoten Symptomen, Einschränkungen im täglichen Leben und bei der Arbeit, Arztbesuchen und genutzten Verkehrsmitteln zur Zeit der Unterfunktion. Die Kostenrechnung der Radioioddiagnostik unter rhTSH beruhte bei Luster und Mitarbeitern auf einer reinen Modellrechnung.

Die Fragen des von uns verschickten Fragebogens wurden jeweils in Bezug auf die Radioioddiagnostik in Unterfunktion und die Radioioddiagnostik unter rhTSH gestellt. Somit war ein direkter Vergleich der beiden Methoden Unterfunktion und rhTSH möglich. Die Ergebnisse unseres Fragebogens waren in Hinsicht auf die Radioioddiagnostik in Unterfunktion teilweise mit den Daten des Fragebogens von Luster und Mitarbeitern vergleichbar. So betrug das durchschnittliche Alter der Patienten bei beiden Patientenkollektiven etwa 52 Jahre. Bezüglich der Radioioddiagnostik in Unterfunktion wurde von 94% (Luster und Mitarbeiter 92%) der Patienten mindestens eines der hypothyreoten Symptome angegeben. Bei Unterfunktion gaben das Symptom Müdigkeit 87% (Luster und Mitarbeiter 82%),

Konzentrationsschwierigkeiten 70% (Luster und Mitarbeiter 52%), Gewichtszunahme 60% (Luster und Mitarbeiter 45%), Kälteintoleranz 55% (Luster und Mitarbeiter 51%), Schlafstörungen 49% (Luster und Mitarbeiter 40%), Verstopfung 37% (Luster und Mitarbeiter 29%) und Heiserkeit 24% (Luster und Mitarbeiter 28%) der Patienten an. Einen oder mehrere Arztbesuche aufgrund hypothyreoter Symptome gaben bei der Beantwortung unseres Fragebogens 36% (Luster und Mitarbeiter 48%) an. Zusätzliche Medikamente genommen zu haben, gaben bei Unterfunktion 36% (Luster und Mitarbeiter 38%) der Patienten an.

Alle Symptome wurden während der Unterfunktion signifikant häufiger angegeben als nach rhTSH ( $p < 0,005$ , McNemar-Test).

Eine enge Übereinstimmung zwischen den Kölner und den Würzburger Daten ergab sich auch in der Angabe von Fehltagen bei der Arbeit. 69,9% (Luster und Mitarbeiter 62%) der Erwerbstätigen gaben bei Unterfunktion an, Fehltage gehabt zu haben. Es errechnete sich bei den erwerbstätigen Patienten eine durchschnittliche Anzahl an Fehltagen bei der Arbeit vor und nach dem stationären Aufenthalt von 12 Tagen (Luster und Mitarbeiter 11 Tage). Bei rhTSH gaben 40% der erwerbstätigen Patienten an, Fehltage gehabt zu haben. Es errechnete sich eine durchschnittliche Anzahl an Fehltagen eines Erwerbstätigen bei Radioioddiagnostik unter rhTSH von 4 Fehltagen vor und nach der stationären Aufnahme. Die französische Studie von Borget und Mitarbeitern (Borget 2007 #6) untersuchte den Arbeitsausfall bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion und Radioioddiagnostik unter rhTSH. Die Studie ergab einen durchschnittlichen Arbeitsausfall erwerbstätiger Patienten von 11,2 Tagen bei Unterfunktion und 3,1 Tagen bei rhTSH. Borget und Mitarbeiter errechneten die Kosten, welche durch den Arbeitsausfall erwerbstätiger Patienten durchschnittlich zustande kamen (€ 1.537 ± 2899 bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion und € 454 ± 1.673 bei Radioioddiagnostik unter rhTSH; €193 pro Arbeitstag).

In der von uns durchgeführten Studie wurden pro Tag Kosten durch Arbeitsausfall eines Erwerbstätigen von €188,29 zugrunde gelegt. Der Arbeitsausfall setzte sich aus den Komponenten Arbeitsausfall durch stationären Aufenthalt bei Radioioddiagnostik, Arbeitsausfall des Patienten vor der stationären Aufnahme, Arbeitsausfall des Patienten nach dem stationären Aufenthalt, Arbeitsausfall des Patienten durch den zeitlichen Aufwand vorbereitender Arztbesuche und Arbeitsausfall einer Begleitperson zusammen. Außerdem wurden sowohl

Erwerbstätige als auch nicht Erwerbstätige in die Rechnung einbezogen (Gemäß Bruttoinlandsprodukt für Kosten durch Produktivitätsverlust nicht Erwerbstätiger € 74,40 pro Tag). Zusätzlich wurden Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit berechnet, da 65% der Patienten eine eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit angaben.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen unseres Fragebogens und dem Fragebogen von Luster und Mitarbeitern bestand in der Angabe der bevorzugten Untersuchungsmethode. So gaben 96,7 % (Luster und Mitarbeiter 83 %) der Patienten rhTSH als bevorzugt an und nur 3,3% (Luster und Mitarbeiter 17%) die Unterfunktion. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Radioioddiagnostik unter rhTSH unserem gesamten Patientenkollektiv bekannt war. Eine Bevorzugung der Diagnostik unter rhTSH wurde auch schon zuvor beschrieben (Schlumberger 1999 #62).

Die Modellannahmen zur Kostenrechnung in den zuvor veröffentlichten Arbeiten (Blamey 2005 #5; Luster 2005 #40; Mernagh 2006 #47) gingen davon aus, dass die Patienten bei Radioioddiagnostik unter rhTSH weder Fehltag vor noch nach dem stationären Aufenthalt hatten. Außerdem wurden in der Kostenrechnung bei Diagnostik unter rhTSH (Luster 2005 #40) weder Fehlzeiten bei der Arbeit von Begleitpersonen, noch Produktivitätsverlust des Patienten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit einbezogen.

Die von uns befragten Patienten gaben jedoch auch bei Radioioddiagnostik unter rhTSH an, Fehltag vor oder nach dem stationären Aufenthalt gehabt zu haben (25,6 % der Patienten, die geantwortet haben). Zusätzlich gaben die Patienten an, in ihrer Tätigkeit eingeschränkt gewesen zu sein. 23% der Erwerbstätigen gaben bei rhTSH eine Einschränkung an.

In der von uns durchgeführten Kostenrechnung ergaben sich folglich nicht nur bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion, sondern auch bei Radioioddiagnostik unter rhTSH Kosten durch Arbeitsausfall. Bei Unterfunktion beliefen sich diese, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Kosten durch Arbeitsausfall von Erwerbstätigen und nicht Erwerbstätigen und berechnet auf der Basis der aus dem Fragebogen ermittelten durchschnittlichen Fehltag, auf € 1.545,77 pro Patient. Bei rhTSH beliefen sich diese auf € 705,35 pro Patient. Verhältnismäßig ähnlich verhielt es sich bei den Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit. Diese beliefen sich bei Unterfunktion auf € 77,22 und bei rhTSH auf € 37,36.

Die bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion und unter rhTSH entstehenden Kosten durch Arbeitsausfall wurden ebenfalls in der französischen Studie untersucht (Borget 2007 #6). Es wurde eine durchschnittliche Anzahl von 11,2 Tagen bei Unterfunktion und 3,1 Tagen bei rhTSH für den Arbeitsausfall Erwerbstätiger ermittelt (zum Vergleich mit der von uns durchgeführten Studie: Durchschnittlich 12 Tage bei Unterfunktion und 4 Tage bei rhTSH). In der Studie von Borget und Mitarbeitern wurden nur die Kosten durch Arbeitsausfall erwerbstätiger Patienten vor und nach dem stationären Aufenthalt berechnet. Der Arbeitsausfall durch den stationären Aufenthalt, durch Arztbesuche oder den Arbeitsausfall einer Begleitperson wurde von Borget und Mitarbeitern nicht in die Rechnung einbezogen.

Die Anzahl an Fehltagen unseres Patientenkollektivs bei Diagnostik unter rhTSH mit durchschnittlich 4 Tagen pro Patient und Radioioddiagnostik (0 bis 20 Tage) fiel unerwartet hoch aus. Ein möglicher Grund hierfür könnte gewesen sein, dass die Patienten bereits alle, einige der Patienten sogar mehrfach, Erfahrungen mit der Unterfunktion und somit hypothyreoten Symptomen hatten und diese auch bei Diagnostik unter rhTSH fürchteten. Es wäre möglich, dass die Patienten in der Erwartung von hypothyreoten Symptomen bereits Vorkehrungen getroffen hatten, indem sie sich krankschreiben ließen oder den Arbeitgeber im Voraus über den Arbeitsausfall informierten.

Die von uns durchgeführte Sensitivitätsanalyse ermöglichte einen Kostenvergleich in der Annahme, dass keine Fehltag im Rahmen einer Radioioddiagnostik unter rhTSH angegeben wurden. Die Änderung dieses Faktors ergab eine Summe von € 459,75 zugunsten des rhTSH. Eine sehr geringe Anzahl an Fehltagen bei Radioioddiagnostik unter rhTSH erschien sinnvoll und real, da unter anderem die hypothyreoten Symptome bei rhTSH sowohl in dem von uns durchgeführten Fragebogen als auch in Studien (Haugen 1999 #28; Ladenson 1997 #37; Meier 1994 #46; Pacini 2006 #51; Schroeder 2006 #64) sehr viel seltener auftraten als bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion.

Unter Berücksichtigung aller Angaben, die von Patienten gemacht wurden, ergaben sich insgesamt direkte und indirekte Kosten für den stationären Aufenthalt einschließlich Radioioddiagnostik in Unterfunktion von durchschnittlich € 3.612,07. Für die gesamte Prozedur der Radioioddiagnostik unter rhTSH ergaben sich Kosten von € 3.522,84. Mit einer Differenz von € 89,23 lagen die Kosten beider Methoden somit nicht sehr weit auseinander. In der Sensitivitätsanalyse wurde die

Kostenrechnung unter Einbeziehung der DRG 2007 vorgenommen. Hier ergab sich ein Vorteil für die Diagnostik in Unterfunktion von € 102,25.

Die von uns durchgeführte Kostenrechnung bezog alle ökonomisch faßbaren Kosten mit ein, die durch die jeweilige Radioioddiagnostik entstanden. Es gab keine bislang publizierte, vergleichbare Studie, die sich nicht zu einem großen Teil auf Annahmen und Modellrechnungen stützte.

Ein nicht zu unterschätzender Faktor, welcher als solcher nicht in die von uns durchgeführte Kostenrechnung einbezogen wurde, ist die Lebensqualität der Patienten zur Zeit der Radioioddiagnostik in Unterfunktion im Vergleich zur Zeit der Radioioddiagnostik unter rhTSH. Die im Fragebogen aufgezählten Symptome wiesen hier eindeutig auf eine stärkere physische und psychische Belastung bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion hin. Ein Vergleich der Veränderung der Lebensqualität (Quality of Life) der Radioioddiagnostik in Unterfunktion mit der Radioioddiagnostik unter rhTSH zeigte eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei Radioioddiagnostik in Unterfunktion (Schroeder 2006 #64). Eine allgemeine Einschränkung der Lebensqualität durch Hypothyreose oder Radioioddiagnostik in Hypothyreose wurde schon mehrfach untersucht und bestätigt (Botella-Carretero 2003 #7; Dow 1997 #22; Jaeschke 1994 #36; Schultz 2003 #65).

In Bezug auf die Kosten bleibt zu klären, wer für die entstandenen Kosten aufkommt, inwiefern sich die Kosten im Laufe der Zeit ändern (z. B. Arzneimittel für rhTSH) und welchen Stellenwert Faktoren wie Lebensqualität und Patientenzufriedenheit in Bezug auf das Kostenmanagement z. B. von Versicherungen einnehmen. Die Zehnjahresüberlebensraten liegen für das papilläre Karzinom bei 93% und für das follikuläre Karzinom bei 85% (Hundahl 1998 #35). Bei einer lebenslang empfohlenen Nachsorge ist das Interesse sowohl der Patienten als auch der Versicherungen an der best möglichen und gleichzeitig kostengünstigeren Strategie von großem Interesse.

Sicherlich muss auch die vorliegende Kostenrechnung kritisch betrachtet werden. Die Rechnung basiert auf den subjektiven Antworten der Patienten. Alle Fragen wurden retrospektiv beantwortet und es gab keine validen Mittel zur Überprüfung der Angaben.

#### 4.4 Zeitpunkt der Tg Bestimmung

Der Ablauf der Radioioddiagnostik unter rhTSH bestand bei den Patienten unseres Patientenkollektivs aus einer ambulanten und einer stationären Phase. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 und 2) wurde rhTSH i.m. verabreicht. Die stationäre Phase begann an Tag 3 mit der oralen Gabe von Iod-131 und einer Messung der Tg- und TSH-Werte. Die Patienten unseres Kollektivs erhielten in der Regel an Tag 5 und 6 eine erneute Messung der Tg- und TSH-Werte (somit 72 und 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH). Außerdem wurde am 5. oder am 6. Tag eine <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie durchgeführt.

Bisher wurde der optimale Zeitpunkt der Bestimmung des Tg-Wertes in der Literatur nicht einheitlich angegeben. In einer Phase III Studie (Haugen 1999 #28) wurde in der Tg-Messung 72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH in Arm 1 (rhTSH an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) das höchste Niveau der gemessenen Tg-Werte angegeben. Eine Messung wurde an den Tagen 3, 4, 5 und 9 (24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und 7 Tage nach der 2. Injektion von rhTSH) durchgeführt. Viele der zeitlich folgenden Studien beriefen sich auf diese Ergebnisse und führten nur eine Messung des Tg-Wertes (72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH) durch (David 2005 #15; Haugen 2002 #29; Mazzaferri and Kloos 2002 #43; Robbins 2002 #54; Robbins 2001 #56; Torlontano 2003 #75; Wartofsky 2002 #77). Bei einer zuvor durchgeführten Phase III Studie (Ladenson 1997 #37) wurde 24, 48 und 72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH eine Tg-Messung durchgeführt. Die höchsten Tg-Werte wurden hier in den Messungen 48 Stunden oder 72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH angegeben. Im Nachsorgeprotokoll 2002 wurde von Pacini (Pacini 2002 #48) die Messung des Tg-Wertes sowohl 48 Stunden als auch 72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH empfohlen. In den Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) wurde im Jahr 2006 keine Empfehlung bezüglich dem Zeitpunkt der Tg-Messung bei Radioioddiagnostik unter rhTSH gegeben (Cooper 2006 #12). Die European Thyroid Association (ETA) empfahl aufgrund der Phase III Studie die Tg-Messung 72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH (Pacini 2006 #51). In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) wurde die Tg-Messung jedoch 3 bis 5 Tage nach der 2. Injektion von rhTSH (und somit 72 bis 120 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH) empfohlen (Dietlein 2007 #20). Im Protokoll für die Nachsorge von low-risk Patienten

(Schlumberger 2004 #60) wurde die Tg-Messung nach 48 Stunden oder 72 Stunden als Empfehlung angegeben.

Keine der Studien beschäftigte sich mit der Messung des Tg-Wertes 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH. Die Tg-Werte in dem von uns untersuchten Kollektiv wurden in der Regel sowohl 72 als auch 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH gemessen (keine Antikörper nachweisbar, gleiche Messmethode, Labor identisch). Um die klinische Relevanz des Zeitpunktes der Tg-Bestimmung einschätzen zu können, verglichen wir die Werte der Tg-Messungen nach 72 und 96 Stunden unter Zuhilfenahme von Cut-off Werten (1 ng/ml und 2 ng/ml). Eine Überschreitung des Cut-off Wertes kann zu einer Änderung der Behandlungsstrategie führen und ist somit für das weitere Prozedere entscheidend.

Im Hauptkollektiv wurde der Tg-Wert bei 229 von 327 Patienten sowohl 72 als auch 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH gemessen. Bei dem Cut-off von 1 ng/ml kam es bei 4 Patienten zu einer Über-/Unterschreitung des Cut-off Wertes im Verlauf der Messung nach 72 Stunden zu der Messung nach 96 Stunden. Bei 3 der 4 Patienten war der Tg-Wert im Verlauf ansteigend und bei einem Patienten sinkend. Bei einem Cut-off von 2 ng/ml kam es bei 3 Patienten zu einer Überschreitung des Cut-off Wertes von der Messung nach 72 Stunden zu der Messung nach 96 Stunden. Die NNS (number needed to screen) von 76,33 beschreibt die häufiger bei der Messung nach 96 Stunden beobachtete Überschreitung des Cut-off Wertes. Von 76,33 untersuchten Patienten wurde der Cut-off Wert bei einem Patienten in der Messung nach 72 Stunden unter- und nach 96 Stunden überschritten.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird deutlich, dass eine Tg-Messung nach 96 Stunden bei einem Cut-off von 2 ng/ml sowohl alle Patienten mit einem Tg-Wert nach 72 Stunden  $> 2,00$  ng/ml als auch zusätzlich Patienten mit einem zuvor unter dem Cut-off gelegenen Tg-Wert aufdeckte.

Es ist jedoch hinzuzufügen, dass die weiteren Nachsorgeuntersuchungen der 3 Patienten, welche das Cut-off überschritten, unauffällig waren.

Im direkten Vergleich der Tg-Werte nach 72 und 96 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Messungen. Mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben konnte mit  $p = 0,233$  die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Sicherlich bleibt zu diskutieren, ob eine Messung des Tg-Wertes ausreichend ist, oder mindestens zwei Messungen des Tg-Wertes durchgeführt werden sollten. Wird

die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie an Tag 5 durchgeführt (72 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH) erscheint auch eine Tg-Messung an diesem Tag sinnvoll. Eine Entlassung des Patienten wäre so schon am gleichen Tag möglich. Andererseits erscheint es sicherer 2 Messungen durchzuführen, besonders wenn die weitere Nachsorgestrategie, z. B. bei low-risk Patienten, auf dem Tg-Wert unter rhTSH fußt. Sobald eine Blutprobe nicht richtig bearbeitet würde (Blutprobe nicht mehr auffindbar, Verarbeitungsfehler im Labor, Fehlmessungen, Verwechslungen), wäre der Tg-Wert unter rhTSH nicht befundbar und die rhTSH-Stimulation müsste erneut durchgeführt werden.

#### 4.5 Stellenwert der $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie

Diskutiert wird der Stellenwert der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH bei Patienten des Subkollektivs. Alle Patienten des Subkollektivs erfüllten zusätzlich zu den Kriterien des Hauptkollektivs die Voraussetzungen: supprimierter Tg-Wert vor rhTSH  $\leq 2$  ng/ml, unauffälliger Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation und vorangegangene  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter Hypothyreose (falls durchgeführt) mit unauffälligem Befund (vgl. 2.2 *Studiendesign*).

Im Ergebnisteil wurden bereits die Patienten des Subkollektivs, bei welchen der Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie oder der Tg-Wert in der Messung nach 72 oder 96 Stunden auffällig ( $> 2,00$  ng/ml) war (vgl. 3.5), einzeln betrachtet. Beide Patienten, die einen auffälligen Befund bei der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie hatten, gehörten zu der Gruppe high-risk. Bei beiden Patienten wurde sowohl in der Messung nach 72 Stunden als auch in der Messung nach 96 Stunden ein Tg-Wert  $> 2,00$  ng/ml gemessen. Bei einem der Patienten (ID 308) wurde ein Korrelat zu diesen Befunden sowohl im MRT beschrieben als auch histologisch nachgewiesen. Bei dem anderen Patienten (ID 67) konnte weder im FDG-PET noch im MRT ein Korrelat zu dem im Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie beschriebenen Iodspeicherherd „Nuklidanreicherung Schädel rechts, Mastoidregion“ nachgewiesen werden. Weder der auffällige Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie noch der Tg-Wert von 51,9 ng/ml in der Messung nach 96 Stunden waren anhand weitergehender Untersuchungen (FDG-PET, MRT) erklärbar.

Nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DeutscheKrebsgesellschaft 2006 #17) und der Verfahrensweisung für die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie der

Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Version 2 (Dietlein 2003 #19; Dietlein 2004 #21) ist eine der Indikationen zur  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie sowohl bei low-risk Patienten als auch bei high-risk Patienten die  $^{131}\text{I}$ od-Ganzkörperszintigraphie als Erfolgskontrolle drei bis sechs Monate nach der Ablation. In der Verfahrensweisung für die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Version 3 (Dietlein 2007 #18), wird der Verzicht auf eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie zur Erfolgskontrolle nach Ablation unter eindeutig definierten Voraussetzungen (low-risk, pT1 oder pT2 pN0 M0 und  $^{131}\text{I}$ -Uptake bei Ablation < 2% und Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation 3 bis 12 Monate nach der Ablation < 1 ng/ml und Wiederfindung ungestört, bzw. keine Tg-Antikörper) als eine Option beschrieben. Die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie 3 bis 6 Monate nach der  $^{131}\text{I}$ -Ablation wird jedoch weiterhin als Standardprozedur angegeben <sup>3</sup>.

Sowohl von der European Thyroid Association (ETA) (Pacini 2006 #51) als auch von der American Thyroid Association (ATA) (Cooper 2006 #12) wird ein Verzicht auf die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie bei low-risk Patienten mit einem nicht nachweisbaren Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation und unauffälliger zervikaler Sonographie in der Untersuchung 6 bis 12 Monate nach der Ablation empfohlen.

Eine sequenzielle Messung des Tg-Wertes unter rhTSH-Stimulation ohne regelmäßige  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie wird von der ETA (Pacini 2006 #51) bei low-risk Patienten mit bisher unauffälligen Nachsorgebefunden (Nachsorgeuntersuchung 6 bis 12 Monate nach Ablation: Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation nachweisbar, jedoch unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml, kein Hinweis auf suspekter Lymphknoten im Ultraschall oder in der körperlichen Untersuchung) empfohlen, wenn der Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation nachweisbar, jedoch unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml liegt. Bei einem nicht nachweisbaren Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation wird die jährliche Messung von TSH und Tg unter TSH-Suppression und ein Ultraschall ohne sequenzielle Messung des Tg-Wertes unter rhTSH-Stimulation als ausreichend angesehen. Die American Thyroid Association (ATA) (Cooper 2006 #12) empfiehlt eine Messung des Tg-Wertes unter rhTSH-Stimulation ohne  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in der Nachsorge von low-risk

---

<sup>3</sup> „Unter den Gegebenheiten, dass in einem Endemiegebiet für Schilddrüsenknoten gehäuft mit dem postoperativen Zufallsbefund eines Schilddrüsenkarzinoms zu rechnen ist, dass mehrheitlich keine systematische Lymphknotendisektion im zervikozentralen Kompartiment durchgeführt worden ist, und dass der Ablationsscan in der Regel durch den Nachweis von Restschilddrüsengewebe diagnostisch eingeschränkt beurteilbar ist, wird die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie drei bis sechs Monate nach der  $^{131}\text{I}$ -Ablation eine Standardprozedur bleiben.“ (Dietlein et al., 2007; „Verfahrensweisung für die  $^{131}\text{I}$ -GKS beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3)“)

Patienten bei bisher unauffälligem Tg-Wert (Tg-Wert in der Nachsorgeuntersuchung unter TSH-Suppression 6 Monate nach der Ablation unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml und Ultraschall unauffällig). Eine gesonderte Empfehlung für die Nachsorge von high-risk Patienten wird von der ATA jedoch nicht gegeben. In den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (Deutsche Krebsgesellschaft 2006 #17) und der Verfahrensanweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Version 2 (Dietlein 2003 #19; Dietlein 2004 #21) ist der Verzicht auf eine routinemäßige <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie bei sequenzieller Messung des Tg-Wertes unter rhTSH-Stimulation weder bei low-risk Patienten noch bei high-risk Patienten vorgesehen. In der Verfahrensanweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Version 3 (Dietlein 2007 #18) ändert sich diese Empfehlung: Sowohl bei low-risk Patienten mit unauffälligem Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie 3 bis 6 Monate nach Ablation und einem stimulierten Tg-Wert unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml als auch bei high-risk Patienten mit unauffälligem Befund der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie 3 bis 6 Monate nach Ablation und einem stimulierten Tg-Wert unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml, wird auf eine routinemäßige Durchführung einer erneuten <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie verzichtet, sofern die sequenziell durchgeführten Messungen des Tg-Wertes unter dem Cut-off von 2,00 ng/ml liegen (stimulierte Tg-Messung unter rhTSH in der high-risk Gruppe 1, 3 und 5 Jahre nach Ablation).

Offensichtlich hat sich der Stellenwert der Radioioddiagnostik in den letzten Jahren durch die verbesserte Testgüte der Tg-Assays verändert. Studien belegten, dass die <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie unter Stimulation (Unterfunktion oder rhTSH) bei unauffälliger Tg-Messung unter Stimulation (Unterfunktion oder rhTSH) keine zusätzlichen Informationen liefert (Cailleux 2000 #11; David 2001 #14; Mazzaferri and Kloos 2002 #43; Pacini 2002 #49; Pacini 2001 #50; Torlontano 2003 #75). In allen sechs Studien gab es keinen Patienten, welcher einen stimulierten Tg-Wert (Unterfunktion oder rhTSH)  $\leq 2,00$  ng/ml und zugleich einen auffälligen Befund bei der <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie hatte. Die <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie lieferte somit in Kombination mit der Messung des stimulierten Tg-Wertes bei keiner dieser Studien zusätzliche Information in Hinblick auf die Identifizierung eines lokoregionären Rezidivs oder Metastasen.

Die Studien von Cailleux et al., Pacini et al. und Torlontano et al. untersuchten den Nutzen einer <sup>131</sup>I-Ganzkörperszintigraphie im Vergleich zur Messung des Tg-Wertes in Unterfunktion (Cailleux 2000 #11; Pacini 2002 #49; Torlontano 2003 #75).

David et al. verglichen die Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie und den Tg-Wert unter rhTSH Stimulation (David 2001 #14). Mazzaferri et al. und Kloos et al. evaluierten, ob der Tg-Wert unter rhTSH sensitiv genug ist, Patienten ohne klinischen Hinweis auf ein Rezidiv und supprimiertem Tg-Wert unter 1,0 ng/ml zu identifizieren. Patienten aus der high-risk Gruppe machten in dieser Studie einen Anteil von 50% der Patienten des Untersuchungskollektivs aus.

In der Studie von Robbins et al. (Robbins 2002 #54) zeigten 24 von 175 Patienten trotz eines stimulierten (rhTSH) Tg-Wertes  $\leq 2,00$  ng/ml einen auffälligen Befund in der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie. Auch in der Subgruppe der low-risk Patienten dieses Patientenkollektivs zeigten 7 von 90 Patienten einen Tg-Wert  $\leq 2,00$  ng/ml und einen auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie. Es ist jedoch zu erwähnen, dass alle diese Patienten bereits in einer zuvor durchgeführten  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie einen auffälligen Befund hatten. Als Schlussfolgerung der Studie von Robbins et al. wurde eine alleinige stimulierte Tg-Messung nur bei low-risk Patienten mit zuvor unauffälligem Befund einer  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie als ausreichend in der Nachsorge angesehen. Für die Nachsorge von Patienten, die nicht der low-risk Gruppe angehören, wurde eine Nachsorge bestehend aus stimulierter Tg-Messung und zusätzlich routinemäßiger  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie empfohlen. Auch in der Studie von Bachelot et al. (Bachelot 2005 #2) zeigten 17 von 25 Patienten unter TSH-Stimulation (Unterfunktion) mit einem Tg-Wert unter  $< 1,0$  ng/ml in der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie iod-speichernde Metastasen. Die Patienten gehörten jedoch alle der high-risk Gruppe an und hatten bereits in einer zuvor durchgeführten  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie einen auffälligen Befund.

Die Ergebnisse unserer Studie kommen zu folgendem Ergebnis: Bei Betrachtung des Subkollektivs gab es keinen Patienten mit einem auffälligen Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie und einem Tg-Wert  $\leq 2,00$  ng/ml. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass der Befund einer  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie (rhTSH) bei einem Tg Wert  $\leq 2,00$  ng/ml in der Messung nach 72 oder 96 Stunden in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit definierten Voraussetzungen (Subkollektiv: supprimierter Tg Wert  $\leq 2$  ng/ml; unauffällige  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie im Rahmen der Ablation; vorangegangene unauffällige  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperzintigraphie 3 bis 6 Monate nach Radioiodablation (falls durchgeführt)) keine Zusatzinformationen beinhaltet.

## 5. Zusammenfassung

Die  $^{131}\text{I}$ -Ablation und die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom erfordern entweder eine endogene Stimulation durch Verzicht auf die Schilddrüsenhormon-Medikation oder eine exogene TSH-Stimulation durch die Injektion von rekombinantem humanem TSH. Der Stellenwert des rekombinanten humanen TSH in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde anhand eines Patientenkollektivs von 327 Patienten untersucht. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv anhand von Akten ausgewertet und ein Fragebogen zu der Lebensgestaltung 4 Wochen vor / nach der stationären Behandlung an alle 327 Patienten verschickt. Bei allen Patienten wurde mindestens eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH durchgeführt. Zusätzlich wurde bei 59,9% der Patienten im Verlauf der Nachsorge mindestens eine  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose durchgeführt. Es wurden 2 Patientenkollektive gebildet. Zum Hauptkollektiv zählten alle 327 Patienten. Zum Subkollektiv zählten 251 Patienten des Hauptkollektivs, welche folgende Voraussetzungen erfüllten: Tg-Wert unter TSH-Suppression vor rhTSH-Stimulation  $\leq 2$  ng/ml und Befunde der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie im Rahmen der Ablation und der vorangegangenen  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose (falls durchgeführt) ohne Hinweis auf iod-speichernde Metastasen. Das Subkollektiv wurde gebildet, um die Frage zu beantworten, inwiefern die  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie in Abhängigkeit vom Tg-Wert unter rhTSH unter den genannten Voraussetzungen des Subkollektivs zusätzliche Informationen liefert.

Der an alle Patienten verschickte Fragebogen behandelte Fragen bezüglich der Radioioddiagnostik/Radioiodablation in Unterfunktion und der Radioioddiagnostik unter rhTSH. Zu beiden Untersuchungsmethoden wurden jeweils die gleichen Fragen gestellt. Der Fragebogen wurde von 61,6 % der Patienten beantwortet. Symptome (Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Schlafstörungen, Verstopfung, Heiserkeit) wurden bei Unterfunktion signifikant häufiger ( $p < 0,005$ , McNemar-Test) angegeben als bei rhTSH.

Die Kostenrechnung für direkte und indirekte Kosten ergab durchschnittliche Gesamtkosten in Höhe von € 3.612,07 für eine stationäre Behandlung einschließlich Radioioddiagnostik in Unterfunktion und € 3.522,84 für eine stationäre Behandlung einschließlich Radioioddiagnostik unter rhTSH.

Die Gesamtkosten setzten sich zusammen aus den Komponenten „Medizinische Kosten“, „Stationäre Radioioddiagnostik“, „Kosten durch Arbeitsausfall“, „Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit“, „Kosten durch Betreuung Angehöriger oder Kinder“ und „Taxikosten“.

Zur Optimierung des Zeitpunktes der Tg-Messung nach rhTSH-Stimulation wurden die Tg-Werte, welche 72 und 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH bei 229 Patienten bestimmt wurden, verglichen. Eine Überschreitung des Cut-off Wertes (2 ng/ml) im zeitlichen Verlauf wurde bei 3 von 229 Patienten (Number needed to screen 76,33) nachgewiesen.

Der Stellenwert der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH-Stimulation in Abhängigkeit vom Tg-Wert bei Patienten des Subkollektivs wurde untersucht. Keiner der Patienten des Subkollektivs hatte einen positiven Befund der  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und einen Tg-Wert unter rhTSH-Stimulation  $\leq 2,00$  ng/ml. Dies erlaubte die Schlussfolgerung, dass der Befund einer  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH bei einem Tg Wert  $\leq 2,00$  ng/ml in der Messung 72 oder 96 Stunden nach der 2. Injektion von rhTSH bei Patienten mit vorgegebenen Voraussetzungen (Subkollektiv) keine Zusatzinformationen beinhaltet.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Bachelot, A., A. F. Cailleux, M. Klain, E. Baudin, M. Ricard, N. Bellon, B. Caillou, J. P. Travagli and M. Schlumberger** (2002). "Relationship between Tumor Burden and Serum Thyroglobulin Level in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma." *Thyroid* 12(8): 707-11.
2. **Bachelot, A., S. Leboulleux, E. Baudin, D. M. Hartl, B. Caillou, J. P. Travagli and M. Schlumberger** (2005). "Neck Recurrence from Thyroid Carcinoma: Serum Thyroglobulin and High-Dose Total Body Scan are not reliable Criteria for Cure after Radioiodine Treatment." *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(3): 376-9.
3. **Bertz, J., S. Hentschel, G. Hundsdörfer, P. Kaatsch and H. Ziegler**, Eds. (2004). *Krebs in Deutschland. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit Mit dem Robert-Koch-Institut, Saarbrücken.*
4. **Biersack, H.-J. and F. Grünwald** (2005). *Thyroid Cancer, 2nd Edition*, Springer
5. **Blamey, S., B. Barraclough, L. Delbridge, P. Mernagh, L. Standfield and A. Weston** (2005). "Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone for the Diagnosis of Recurrent Thyroid Cancer." *ANZ J Surg* 75(1-2): 10-20.
6. **Borget, I., C. Corone, M. Nocaudie, M. Allyn, S. Iacobelli, M. Schlumberger and G. De Pouvourville** (2007). "Sick Leave for Follow-up Control in Thyroid Cancer Patients: Comparison between Stimulation with Thyrogen and Thyroid Hormone Withdrawal." *Eur J Endocrinol* 156(5): 531-8.
7. **Botella-Carretero, J. I., J. M. Galan, C. Caballero, J. Sancho and H. F. Escobar-Morreale** (2003). "Quality of Life and Psychometric Functionality in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma." *Endocr Relat Cancer* 10(4): 601-10.
8. **Brierley, J. D., T. Panzarella, R. W. Tsang, M. K. Gospodarowicz and B. O'Sullivan** (1997). "A Comparison of Different Staging Systems

- Predictability of Patient Outcome. Thyroid Carcinoma as an Example." *Cancer* 79(12): 2414-23.
9. **Byar, D. P., S. B. Green, P. Dor, E. D. Williams, J. Colon, H. A. van Gilse, M. Mayer, R. J. Sylvester and M. van Glabbeke** (1979). "A Prognostic Index for Thyroid Carcinoma. A Study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group." *Eur J Cancer* 15(8): 1033-41.
  10. **Cady, B. and R. Rossi** (1988). "An Expanded View of Risk-Group Definition in Differentiated Thyroid Carcinoma." *Surgery* 104(6): 947-53.
  11. **Cailleux, A. F., E. Baudin, J. P. Travagli, M. Ricard and M. Schlumberger** (2000). "Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer?" *J Clin Endocrinol Metab* 85(1): 175-8.
  12. **Cooper, D. S., G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, S. I. Sherman and R. M. Tuttle** (2006). "Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer." *Thyroid* 16(2): 109-42.
  13. **Cooper, D. S., B. Specker, M. Ho, M. Sperling, P. W. Ladenson, D. S. Ross, K. B. Ain, S. T. Bigos, J. D. Brierley, B. R. Haugen, I. Klein, J. Robbins, S. I. Sherman, T. Taylor and H. R. Maxon, 3rd** (1998). "Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry." *Thyroid* 8(9): 737-44.
  14. **David, A., A. Blotta, M. Bondanelli, R. Rossi, E. Roti, L. E. Braverman, L. Busutti and E. C. degli Uberti** (2001). "Serum Thyroglobulin Concentrations and (131)I Whole-Body Scan Results in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma after Administration of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone." *J Nucl Med* 42(10): 1470-5.
  15. **David, A., A. Blotta, R. Rossi, M. C. Zatelli, M. Bondanelli, E. Roti, L. E. Braverman, L. Busutti and E. C. degli Uberti** (2005). "Clinical Value of Different Responses of Serum Thyroglobulin to Recombinant Human Thyrotropin in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma." *Thyroid* 15(3): 267-73.

16. **DeGroot, L. J., E. L. Kaplan, M. McCormick and F. H. Straus** (1990). "Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 71(2): 414-24.
17. **DeutscheKrebsgesellschaft** (2006). "Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Maligne Schilddrüsentumoren, 2006." [www.uni-duesseldorf.de/AWMF](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF).
18. **Dietlein, M., J. Dressler, W. Eschner, F. Grunwald, M. Lassmann, B. Leisner, M. Luster, C. Reiners, H. Schicha and O. Schober** (2007). "[Procedure Guideline for Iodine-131 Whole-Body Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer (Version 3)]." *Nuklearmedizin* 46(5): 206-12.
19. **Dietlein, M., J. Dressler, W. Eschner, B. Leisner, C. Reiners and H. Schicha** (2003). "[Procedure Guideline for Iodine-131 Whole-Body Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer (Version 2)]." *Nuklearmedizin* 42(3): 123-5.
20. **Dietlein, M., J. Dressler, W. Eschner, B. Leisner, C. Reiners and H. Schicha** (2007). "Verfahrensweisung für die 131-I-Ganzkörper-Szintigraphie in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Version 3)." [www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/gk\\_szin.php](http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/gk_szin.php).
21. **Dietlein, M., J. Dressler, J. Farahati, F. Grunwald, B. Leisner, E. Moser, C. Reiners, H. Schicha and O. Schober** (2004). "[Procedure Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer (Version 2)]." *Nuklearmedizin* 43(4): 115-20.
22. **Dow, K. H., B. R. Ferrell and C. Anello** (1997). "Quality-of-Life Changes in Patients with Thyroid Cancer after Withdrawal of Thyroid Hormone Therapy." *Thyroid* 7(4): 613-9.
23. **Edmonds, C. J., S. Hayes, J. C. Kermode and B. D. Thompson** (1977). "Measurement of Serum Tsh and Thyroid Hormones in the Management of Treatment of Thyroid Carcinoma with Radioiodine." *Br J Radiol* 50(599): 799-807.
24. **Eustatia-Rutten, C. F., J. W. Smit, J. A. Romijn, E. P. van der Kleij-Corssmit, A. M. Pereira, M. P. Stokkel and J. Kievit** (2004). "Diagnostic Value of Serum Thyroglobulin Measurements in the Follow-up of

- Differentiated Thyroid Carcinoma, a Structured Meta-Analysis." *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(1): 61-74.
25. **Feldt-Rasmussen, U., C. Profilis, E. Colinet, E. Black, H. Bornet, P. Bourdoux, P. Carayon, U. B. Ericsson, D. A. Koutras, L. Lamas de Leon, P. DeNayer, F. Pacini, G. Palumbo, A. Santos, M. Schlumberger, C. Seidel, A. J. Van Herle and J. J. De Vijlder** (1996). "Human Thyroglobulin Reference Material (Crm 457). 1st Part: Assessment of Homogeneity, Stability and Immunoreactivity." *Ann Biol Clin (Paris)* 54(10-11): 337-42.
26. **Feldt-Rasmussen, U., C. Profilis, E. Colinet, E. Black, H. Bornet, P. Bourdoux, P. Carayon, U. B. Ericsson, D. A. Koutras, L. Lamas de Leon, P. DeNayer, F. Pacini, G. Palumbo, A. Santos, M. Schlumberger, C. Seidel, A. J. Van Herle and J. J. DeVijlder** (1996). "Human Thyroglobulin Reference Material (Crm 457). 2nd Part: Physicochemical Characterization and Certification." *Ann Biol Clin (Paris)* 54(10-11): 343-8.
27. **GOÄ** (2005). Gebührenordnung für Ärzte (Goä), Stand 1.4.2005
28. **Haugen, B. R., F. Pacini, C. Reiners, M. Schlumberger, P. W. Ladenson, S. I. Sherman, D. S. Cooper, K. E. Graham, L. E. Braverman, M. C. Skarulis, T. F. Davies, L. J. DeGroot, E. L. Mazzaferri, G. H. Daniels, D. S. Ross, M. Luster, M. H. Samuels, D. V. Becker, H. R. Maxon, 3rd, R. R. Cavalieri, C. A. Spencer, K. McEllin, B. D. Weintraub and E. C. Ridgway** (1999). "A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer." *J Clin Endocrinol Metab* 84(11): 3877-85.
29. **Haugen, B. R., E. C. Ridgway, B. A. McLaughlin and M. T. McDermott** (2002). "Clinical Comparison of Whole-Body Radioiodine Scan and Serum Thyroglobulin after Stimulation with Recombinant Human Thyrotropin." *Thyroid* 12(1): 37-43.
30. **Hay, I. D., E. J. Bergstralh, J. R. Goellner, J. R. Ebersold and C. S. Grant** (1993). "Predicting Outcome in Papillary Thyroid Carcinoma: Development of a Reliable Prognostic Scoring System in a Cohort of 1779 Patients Surgically Treated at One Institution During 1940 through 1989." *Surgery* 114(6): 1050-7; discussion 1057-8.

31. **Hay, I. D., G. B. Thompson, C. S. Grant, E. J. Bergstralh, C. E. Dvorak, C. A. Gorman, M. S. Maurer, B. McIver, B. P. Mullan, A. L. Oberg, C. C. Powell, J. A. van Heerden and J. R. Goellner** (2002). "Papillary Thyroid Carcinoma Managed at the Mayo Clinic During Six Decades (1940-1999): Temporal Trends in Initial Therapy and Long-Term Outcome in 2444 Consecutively Treated Patients." *World J Surg* 26(8): 879-85.
32. **Hershman, J. M. and C. L. Edwards** (1972). "Serum Thyrotropin (Tsh) Levels after Thyroid Ablation Compared with Tsh Levels after Exogenous Bovine Tsh: Implications for 131-I Treatment of Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 34(5): 814-8.
33. **Hollowell, J. G., N. W. Staehling, W. D. Flanders, W. H. Hannon, E. W. Gunter, C. A. Spencer and L. E. Braverman** (2002). "Serum Tsh, T(4), and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes Iii)." *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 489-99.
34. **Hölzer, S., C. Reiners, K. Mann, M. Bamberg, M. Rothmund, J. Dudeck, A. K. Stewart and S. A. Hundahl** (2000). "Patterns of Care for Patients with Primary Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland Treated in Germany During 1996. U.S. And German Thyroid Cancer Group." *Cancer* 89(1): 192-201.
35. **Hundahl, S. A., I. D. Fleming, A. M. Fremgen and H. R. Menck** (1998). "A National Cancer Data Base Report on 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985-1995 [See Commets]." *Cancer* 83(12): 2638-48.
36. **Jaeschke, R., G. Guyatt, D. Cook, S. Harper and H. C. Gerstein** (1994). "Spectrum of Quality of Life Impairment in Hypothyroidism." *Qual Life Res* 3(5): 323-7.
37. **Ladenson, P. W., L. E. Braverman, E. L. Mazzaferri, F. Brucker-Davis, D. S. Cooper, J. R. Garber, F. E. Wondisford, T. F. Davies, L. J. DeGroot, G. H. Daniels, D. S. Ross and B. D. Weintraub** (1997). "Comparison of Administration of Recombinant Human Thyrotropin with Withdrawal of Thyroid Hormone for Radioactive Iodine Scanning in Patients with Thyroid Carcinoma." *N Engl J Med* 337(13): 888-96.

38. **Lima, N., H. Cavaliere, E. Tomimori, M. Knobel and G. Medeiros-Neto** (2002). "Prognostic Value of Serial Serum Thyroglobulin Determinations after Total Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer." *J Endocrinol Invest* 25(2): 110-5.
39. **Loh, K. C., F. S. Greenspan, L. Gee, T. R. Miller and P. P. Yeo** (1997). "Pathological Tumor-Node-Metastasis (Ptnm) Staging for Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas: A Retrospective Analysis of 700 Patients." *J Clin Endocrinol Metab* 82(11): 3553-62.
40. **Luster, M., R. Felbinger, M. Dietlein and C. Reiners** (2005). "Thyroid Hormone Withdrawal in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A One Hundred Thirty-Patient Pilot Survey on Consequences of Hypothyroidism and a Pharmacoeconomic Comparison to Recombinant Thyrotropin Administration." *Thyroid* 15(10): 1147-55.
41. **Mazzaferri, E. L. and S. M. Jhiang** (1994). "Differentiated Thyroid Cancer Long-Term Impact of Initial Therapy." *Trans Am Clin Climatol Assoc* 106: 151-68; discussion 168-70.
42. **Mazzaferri, E. L. and S. M. Jhiang** (1994). "Long-Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer." *Am J Med* 97(5): 418-28.
43. **Mazzaferri, E. L. and R. T. Kloos** (2002). "Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human Tsh Useful in the Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation?" *J Clin Endocrinol Metab* 87(4): 1490-8.
44. **Mazzaferri, E. L., R. J. Robbins, C. A. Spencer, L. E. Braverman, F. Pacini, L. Wartofsky, B. R. Haugen, S. I. Sherman, D. S. Cooper, G. D. Braunstein, S. Lee, T. F. Davies, B. M. Arafah, P. W. Ladenson and A. Pinchera** (2003). "A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 88(4): 1433-41.
45. **McGriff, N. J., G. Csako, L. Gourgiotis, C. G. Lori, F. Pucino and N. J. Sarlis** (2002). "Effects of Thyroid Hormone Suppression Therapy on Adverse Clinical Outcomes in Thyroid Cancer." *Ann Med* 34(7-8): 554-64.
46. **Meier, C. A., L. E. Braverman, S. A. Ebner, I. Veronikis, G. H. Daniels, D. S. Ross, D. J. Deraska, T. F. Davies, M. Valentine, L. J. DeGroot**

- and et al.** (1994). "Diagnostic Use of Recombinant Human Thyrotropin in Patients with Thyroid Carcinoma (Phase I/II Study)." *J Clin Endocrinol Metab* 78(1): 188-96.
47. **Mernagh, P., S. Campbell, M. Dietlein, M. Luster, E. Mazzaferri and A. R. Weston** (2006). "Cost-Effectiveness of using Recombinant Human TSH Prior to Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer, Compared with Treating Patients in a Hypothyroid State: The German Perspective." *Eur J Endocrinol* 155(3): 405-14.
48. **Pacini, F.** (2002). "Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 Suppl 2: S492-6.
49. **Pacini, F., M. Capezzone, R. Elisei, C. Ceccarelli, D. Taddei and A. Pinchera** (2002). "Diagnostic 131-Iodine Whole-Body Scan May Be Avoided in Thyroid Cancer Patients Who Have Undetectable Stimulated Serum Tg Levels after Initial Treatment." *J Clin Endocrinol Metab* 87(4): 1499-501.
50. **Pacini, F., E. Molinaro, F. Lippi, M. G. Castagna, L. Agate, C. Ceccarelli, D. Taddei, R. Elisei, M. Capezzone and A. Pinchera** (2001). "Prediction of Disease Status by Recombinant Human TSH-Stimulated Serum Tg in the Postsurgical Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 86(12): 5686-90.
51. **Pacini, F., M. Schlumberger, H. Dralle, R. Elisei, J. W. Smit and W. Wiersinga** (2006). "European Consensus for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma of the Follicular Epithelium." *Eur J Endocrinol* 154(6): 787-803.
52. **Pujol, P., J. P. Daures, N. Nsakala, L. Baldet, J. Bringer and C. Jaffiol** (1996). "Degree of Thyrotropin Suppression as a Prognostic Determinant in Differentiated Thyroid Cancer." *J Clin Endocrinol Metab* 81(12): 4318-23.
53. **Reiners, C., M. Geling, M. Luster, J. Farahati and U. Mäder** (2005). "Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms." *Der Onkologe* 11(1): 11-19.
54. **Robbins, R. J., J. T. Chon, M. Fleisher, S. M. Larson and R. M. Tuttle** (2002). "Is the Serum Thyroglobulin Response to Recombinant Human Thyrotropin Sufficient, by Itself, to Monitor for Residual Thyroid Carcinoma?" *J Clin Endocrinol Metab* 87(7): 3242-7.

55. **Robbins, R. J., S. Srivastava, A. Shaha, R. Ghossein, S. M. Larson, M. Fleisher and R. M. Tuttle** (2004). "Factors Influencing the Basal and Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin in Patients with Metastatic Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 89(12): 6010-6.
56. **Robbins, R. J., R. M. Tuttle, R. N. Sharaf, S. M. Larson, H. K. Robbins, R. A. Ghossein, A. Smith and W. D. Drucker** (2001). "Preparation by Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal Are Comparable for the Detection of Residual Differentiated Thyroid Carcinoma." *J Clin Endocrinol Metab* 86(2): 619-25.
57. **RoteListe** (2005). Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Verlag Rote Liste Service GmbH
58. **Samaan, N. A., P. N. Schultz, R. C. Hickey, H. Goepfert, T. P. Haynie, D. A. Johnston and N. G. Ordonez** (1992). "The Results of Various Modalities of Treatment of Well Differentiated Thyroid Carcinomas: A Retrospective Review of 1599 Patients." *J Clin Endocrinol Metab* 75(3): 714-20.
59. **Sawka, A. M., K. Thephamongkhon, M. Brouwers, L. Thabane, G. Browman and H. C. Gerstein** (2004). "Clinical Review 170: A Systematic Review and Metaanalysis of the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Well-Differentiated Thyroid Cancer." *J Clin Endocrinol Metab* 89(8): 3668-76.
60. **Schlumberger, M., G. Berg, O. Cohen, L. Duntas, F. Jamar, B. Jarzab, E. Limbert, P. Lind, F. Pacini, C. Reiners, F. Sanchez Franco, A. Toft and W. M. Wiersinga** (2004). "Follow-up of Low-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A European Perspective." *Eur J Endocrinol* 150(2): 105-12.
61. **Schlumberger, M., F. Pacini, W. M. Wiersinga, A. Toft, J. W. Smit, F. Sanchez Franco, P. Lind, E. Limbert, B. Jarzab, F. Jamar, L. Duntas, O. Cohen and G. Berg** (2004). "Follow-up and Management of Differentiated Thyroid Carcinoma: A European Perspective in Clinical Practice." *Eur J Endocrinol* 151(5): 539-48.
62. **Schlumberger, M. J., C. Incerti, F. Pacini and C. Reiners** (1999). "The Role of Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone (Rhtsh) in the

- Detection and Management of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: A Roundtable Discussion." *J Endocrinol Invest* 22(11 Suppl): 35-41.
63. **Schmid, K. W. and C. Wittkind** (2003). "Die missglückte Klassifikation." *Pathologe* 24(5): p. 338.
64. **Schroeder, P. R., B. R. Haugen, F. Pacini, C. Reiners, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. S. Cooper, K. G. Schuff, L. E. Braverman, M. C. Skarulis, T. F. Davies, E. L. Mazzaferri, G. H. Daniels, D. S. Ross, M. Luster, M. H. Samuels, B. D. Weintraub, E. C. Ridgway and P. W. Ladenson** (2006). "A Comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal." *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 878-84.
65. **Schultz, P. N., C. Stava and R. Vassilopoulou-Sellin** (2003). "Health Profiles and Quality of Life of 518 Survivors of Thyroid Cancer." *Head Neck* 25(5): 349-56.
66. **Shaha, A. R., T. R. Loree and J. P. Shah** (1995). "Prognostic Factors and Risk Group Analysis in Follicular Carcinoma of the Thyroid." *Surgery* 118(6): 1131-6; discussion 1136-8.
67. **Sherman, S. I.** (2003). "Thyroid Carcinoma." *Lancet* 361(9356): 501-11.
68. **Sherman, S. I., J. D. Brierley, M. Sperling, K. B. Ain, S. T. Bigos, D. S. Cooper, B. R. Haugen, M. Ho, I. Klein, P. W. Ladenson, J. Robbins, D. S. Ross, B. Specker, T. Taylor and H. R. Maxon, 3rd** (1998). "Prospective Multicenter Study of Thyroid Carcinoma Treatment: Initial Analysis of Staging and Outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group." *Cancer* 83(5): 1012-21.
69. **Sobin, L. H. and C. Wittkind** (1997). *Tnm Classification of Malignant Tumours*, 5th Edition. New York, Wiley-Liss pp 47-50.
70. **Spencer, C. A.** (2004). "Challenges of Serum Thyroglobulin (Tg) Measurement in the Presence of Tg Autoantibodies." *J Clin Endocrinol Metab* 89(8): 3702-4.
71. **Spencer, C. A., L. M. Bergoglio, M. Kazarosyan, S. Fatemi and J. S. LoPresti** (2005). "Clinical Impact of Thyroglobulin (Tg) and Tg Autoantibody Method Differences on the Management of Patients with

- Differentiated Thyroid Carcinomas." *J Clin Endocrinol Metab* 90(10): 5566-75.
72. **Spencer, C. A., J. S. LoPresti, S. Fatemi and J. T. Nicoloff** (1999). "Detection of Residual and Recurrent Differentiated Thyroid Carcinoma by Serum Thyroglobulin Measurement." *Thyroid* 9(5): 435-41.
73. **Strahlenschutzkommission** (2004). "Notwendigkeit der stationären Durchführung der Ganzkörperszintigraphie mit I-131 beim Schilddrüsenkarzinom; Empfehlung der Strahlenschutzkommission." [www.ssk.de/werke/kurzinfo/2004/ssk0405.htm](http://www.ssk.de/werke/kurzinfo/2004/ssk0405.htm).
74. **Taylor, T., B. Specker, J. Robbins, M. Sperling, M. Ho, K. Ain, S. T. Bigos, J. Brierley, D. Cooper, B. Haugen, I. Hay, V. Hertzberg, I. Klein, H. Klein, P. Ladenson, R. Nishiyama, D. Ross, S. Sherman and H. R. Maxon** (1998). "Outcome after Treatment of High-Risk Papillary and Non-Hurthle-Cell Follicular Thyroid Carcinoma." *Ann Intern Med* 129(8): 622-7.
75. **Torlontano, M., U. Crocetti, L. D'Aloiso, N. Bonfitto, A. Di Giorgio, S. Modoni, G. Valle, V. Frusciante, M. Bisceglia, S. Filetti, M. Schlumberger and V. Trischitta** (2003). "Serum Thyroglobulin and 131i Whole Body Scan after Recombinant Human TSH Stimulation in the Follow-up of Low-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer." *Eur J Endocrinol* 148(1): 19-24.
76. **Torres, M. S., L. Ramirez, P. H. Simkin, L. E. Braverman and C. H. Emerson** (2001). "Effect of Various Doses of Recombinant Human Thyrotropin on the Thyroid Radioactive Iodine Uptake and Serum Levels of Thyroid Hormones and Thyroglobulin in Normal Subjects." *J Clin Endocrinol Metab* 86(4): 1660-4.
77. **Wartofsky, L.** (2002). "Management of Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer Based Only on Thyroglobulin Measurement after Recombinant Human Thyrotropin." *Thyroid* 12(7): 583-90.
78. **Wittekind, C., C. C. Compton, F. L. Greene and L. H. Sobin** (2002). "Tnm Residual Tumor Classification Revisited." *Cancer* 94(9): 2511-6.
79. **www.destatis.de** (2005). Statistisches Bundesamt Deutschland
80. **www.gbe-bund.de** Gesundheitsberichterstattung des Bundes

## **7. Erklärung zur Vorabveröffentlichung**

keine

## 8. Anhang

### 8.1 Fragebogen

#### Seite 1

Universität zu Köln, Nuklearmedizin		Patienten Fragebogen Thyrogen
Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich	Alter: <input type="checkbox"/> Jahre	
<b>► Symptome während der Unterfunktion nach Absetzen des Schilddrüsenhormons</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtszunahme <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Müdigkeit / Antriebslosigkeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Konzentrationsschwierigkeiten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Schlafstörungen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Gesteigerte Kälteempfindlichkeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Verstopfung (Veränderung beim Stuhlgang) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Heiserkeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> </ul>		
<b>► Bewältigung des täglichen Lebens in der Unterfunktion nach Absetzen des Schilddrüsenhormons</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Welcher Tätigkeit gingen Sie damals nach?           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ganztags berufstätig <input type="checkbox"/> halbtags berufstätig <input type="checkbox"/> stundenweise berufstätig</li> <li><input type="checkbox"/> Hausfrau <input type="checkbox"/> in Ausbildung/Studium <input type="checkbox"/> arbeitslos</li> </ul> </li> <li>• War die Ausübung ihrer Tätigkeit eingeschränkt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Hatten Sie Fehltage bei der Arbeit / waren krankgeschrieben? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein           <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn ja, Anzahl der Fehltage <u>vor</u> der stationären Aufnahme <input type="checkbox"/> Tage</li> <li>und Anzahl der Fehltage <u>nach</u> der stationären Aufnahme <input type="checkbox"/> Tage</li> </ul> </li> <li>• Betreuten Sie damals Kinder oder pflegten Sie Angehörige? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein           <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn ja, war professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern nötig? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>○ Anzahl der Tage, für die eine professionelle Hilfe in Anspruch genommen wurde:               <ul style="list-style-type: none"> <li><u>vor</u> der stationären Aufnahme: <input type="checkbox"/> Tage; <u>nach</u> der stationären Aufnahme: <input type="checkbox"/> Tage</li> <li>○ Fehltage/Urlaubstage eines helfenden Familienmitglieds bei der Arbeit:                   <ul style="list-style-type: none"> <li><u>vor</u> der stationären Aufnahme: <input type="checkbox"/> Tage; <u>nach</u> der stationären Aufnahme: <input type="checkbox"/> Tage</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Haben Sie einen Arzt aufgesucht (nicht Nuklearmedizin)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Haben Sie <i>zusätzliche</i> Medikamente eingenommen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Sind Sie während der Unterfunktion selbst Auto gefahren? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein           <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn ja, weniger als sonst <input type="checkbox"/> , wie immer <input type="checkbox"/></li> </ul> </li> <li>• Hatten Sie während der Unterfunktion einen Unfall? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</li> <li>• Wie sind Sie damals zur ambulanten Untersuchung kurz vor der stationären Aufnahme gekommen?           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Auto, <input type="checkbox"/> Öffentliche Verkehrsmittel, <input type="checkbox"/> Taxi, ggf. Kosten _____€</li> </ul> </li> <li>• Sind Sie damals zu dieser Untersuchung in Begleitung gekommen?           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ja, nicht krankheitsbedingt ; <input type="checkbox"/> ja, wegen der Schilddrüsenunterfunktion; <input type="checkbox"/> nein</li> </ul> </li> <li>• Wie weit entfernt von der Klinik wohnen/wohnten Sie? _____ km</li> </ul> </li></ul>		
<b>bitte beantworten Sie auch die Fragen bezüglich der Thyrogenanwendung <u>auf der Rückseite!</u></b>		

## Seite 2:

Universität zu Köln, Nuklearmedizin



Patienten Fragebogen Thyrogen

► **Symptome nach der Thyrogenspritze**

- Gewichtszunahme  ja  nein
- Müdigkeit / Antriebslosigkeit  ja  nein
- Konzentrationsschwierigkeiten  ja  nein
- Schlafstörungen  ja  nein
- Gesteigerte Kälteempfindlichkeit  ja  nein
- Verstopfung (Veränderung beim Stuhlgang)  ja  nein
- Heiserkeit  ja  nein

► **Bewältigung des täglichen Lebens vor oder nach der Thyrogenspritze (Zeitraum 4 Wochen)**

- Welcher Tätigkeit gingen Sie damals nach?
  - ganztags berufstätig  halbtags berufstätig  stundenweise berufstätig
  - Hausfrau  in Ausbildung/Studium  arbeitslos
- War die Ausübung Ihrer Tätigkeit eingeschränkt?  ja  nein
- Hatten Sie Fehltage bei der Arbeit / waren krankgeschrieben?  ja  nein
  - wenn ja, Anzahl der Fehltage vor der stationären Aufnahme  Tage
  - und Anzahl der Fehltage nach der stationären Aufnahme  Tage
- Betreuten Sie damals Kinder oder pflegten Sie Angehörige?  ja  nein
  - wenn ja, war professionelle Hilfe oder Hilfe von Familienmitgliedern nötig?  ja  nein
  - Anzahl der Tage, für die eine professionelle Hilfe in Anspruch genommen wurde:
    - vor der stationären Aufnahme:  Tage; nach der stationären Aufnahme:  Tage
    - Fehltage/Urlaubstage eines helfenden Familienmitglieds bei der Arbeit:
      - vor der stationären Aufnahme:  Tage; nach der stationären Aufnahme:  Tage
- Haben Sie einen Arzt aufgesucht (nicht Nuklearmedizin)?  ja  nein
- Haben Sie zusätzliche Medikamente eingenommen?  ja  nein
- Sind Sie vor oder nach der Thyrogenspritze (Zeitraum 4 Wochen) selbst Auto gefahren? wenn ja, weniger als sonst  , wie immer   ja  nein
- Hatten Sie vor oder nach der Thyrogenspritze (Zeitraum 4 Wochen) einen Unfall?  ja  nein
- Wie sind Sie damals zur ambulanten Untersuchung kurz vor der stationären Aufnahme gekommen?
  - Auto,  Öffentliche Verkehrsmittel,  Taxi, ggf. Kosten \_\_\_\_\_€
- Sind Sie damals zu dieser Untersuchung in Begleitung gekommen?
  - ja, nicht krankheitsbedingt;  ja, wegen der Schilddrüsenunterfunktion;  nein

Welche Behandlung bevorzugen Sie:

- Thyrogenspritze** oder
  - Absetzen der Schilddrüsenhormone mit Unterfunktion**
- wir bitten um eine kurze Begründung:

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorschlag eines Behandlungs- und Nachsorgekonzepts beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Patienten ohne Erhöhung der anti- Thyreoglobulin- Antikörper; modifiziert nach (Dietlein 2007 #18) .....	9
Abbildung 2: Studiendesign – Kombinationen der durchgeführten Behandlungen .....	13
Abbildung 3: Ablauf der Diagnostik unter rhTSH .....	24
Abbildung 4: Vergleich der Befunde der durchgeführten Ganzkörperszintigraphien - Hauptkollektiv ..	30
Abbildung 5: grafische Darstellung der Geschlechterverteilung – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv .....	34
Abbildung 6: Grafische Darstellung des Alters der Patienten bei Radioioddiagnostik unter rhTSH – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv .....	34
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Risikoverteilung high-risk/low-risk – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv .....	35
Abbildung 8: Vergleich der Befunde bei <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv .....	35
Abbildung 9: Vergleich der Anzahl an Radioioddiagnostiken unter rhTSH pro Patient – Vergleich Hauptkollektiv mit Subkollektiv .....	36
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Symptome - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion .....	38
Abbildung 11: Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen vor und nach dem stationären Aufenthalt - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion .....	40
Abbildung 12: Inanspruchnahme professioneller Hilfe bzw. Fehltag erwerbstätiger Familienmitglieder - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion.....	44
Abbildung 13: Selbstständiges Führen eines Fahrzeugs zur Zeit der Radioioddiagnostik - Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion .....	46
Abbildung 14: Anteil der Patienten, die aufgrund krankheitsbedingter Symptome in Begleitung zu den Untersuchungen kamen – Vergleich von Radioioddiagnostik unter rhTSH mit Radioioddiagnostik in Unterfunktion .....	48
Abbildung 15: Bevorzugte Behandlungsmethode .....	49
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Kosten einer Radioioddiagnostik - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH.....	67
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Einzelverläufe von Patienten mit Gruppenwechsel des Tg- Wertes - Hauptkollektiv .....	76
Abbildung 18: Befunde der <sup>131</sup> I-Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv und Subkollektiv .....	80

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der 5. und der 6. Auflage der UICC Klassifikation .....	6
Tabelle 2: Beschreibung des Patientenkollektivs - Hauptkollektiv und Subkollektiv .....	33
Tabelle 3: Berechnung der Medizinischen Kosten .....	52
Tabelle 4: Berechnung der Kosten für die stationäre Radioioddiagnostik - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH.....	52
Tabelle 5: Berechnung der Kosten durch Arbeitsausfall - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH.....	59
Tabelle 6: Berechnung der Kosten durch eingeschränkte Ausübung der Tätigkeit - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH .....	61
Tabelle 7: Berechnung von Kosten durch Betreuung von Angehörigen oder Kindern durch Familienmitglieder oder professionelle Pflegekräfte – Vergleich Unterfunktion mit rhTSH.....	64
Tabelle 8: Berechnung der Taxikosten - Vergleich Unterfunktion mit rhTSH .....	65
Tabelle 9: Gesamtkosten einer Radioioddiagnostik - Vergleich Radioioddiagnostik in Unterfunktion mit Radioioddiagnostik unter rhTSH.....	66
Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse der direkten und indirekten Kosten einer Radioioddiagnostik .....	69
Tabelle 11: Darstellung der kostengünstigeren Strategie in Zusammenhang mit den verschiedenen Faktoren der Sensitivitätsanalyse – Vergleich Unterfunktion mit rhTSH.....	71
Tabelle 12: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 1 ng/ml – Hauptkollektiv.....	74
Tabelle 13: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 2 ng/ml – Hauptkollektiv.....	75
Tabelle 14: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 Stunden und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 1 ng/ml - Subkollektiv.....	77
Tabelle 15: Kreuztabelle der Tg-Werte nach 72 Stunden und nach 96 Stunden bei dem Cut-off 2 ng/ml - Subkollektiv.....	78
Tabelle 16: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv .....	81
Tabelle 17: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 96 Stunden mit Cut off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH - Hauptkollektiv .....	81
Tabelle 18: Kreuztabelle; Tg Wert nach 72 oder 96 Stunden mit Cut off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie unter rhTSH – Hauptkollektiv .....	82
Tabelle 19: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie - Subkollektiv .....	83
Tabelle 20: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 96 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie – Subkollektiv .....	84
Tabelle 21: Kreuztabelle; Tg-Wert nach 72 oder 96 Stunden mit Cut-off 2 ng/ml und Befund der <sup>131</sup> I- Ganzkörperszintigraphie – Subkollektiv .....	85

