

# 그레이브스병에서 방사성요오드 치료의 최신지견

경북대학교 의과대학 핵의학교실

정신영

## Updates of Radioiodine Treatment for Graves' Disease

Shin Young Jeong

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Radioiodine (RAI) has been used for the treatment of hyperthyroidism and is usually administered orally as sodium iodide (I-131) in solution or a capsule. However, this results in RAI being rapidly incorporated into the thyroid cells, and extensive local tissue damage occurring via beta emissions of I-131. The incidence rate of hypothyroidism is 5-50% at the first year after RAI therapy and is positively associated with the dosage of RAI. RAI has been used since 1960 in Korea; however, there have been few well-designed prospective trials, leaving many questions about indications, optimal dose, efficacy, and side-effects. This review summarizes the latest research pertaining to clinical questions about indications, optimal dose, efficacy, and side-effects.

**Key Words:** Radioactive iodine, Graves' disease, Thyroid, Hyperthyroidism

### 서 론

방사성요오드(radioiodine, RAI)는 그레이브스병 치료법 중 하나로 널리 사용되어왔다. 방사성요오드는 용액 또는 캡슐에 요오드화 나트륨(sodium iodine, I-131) 형태로 경구 투여된다. 인체에 투여된 방사성요오드는 갑상선에 빠르게 흡수되며, 방사성요오드에서 방출되는 베타선에 의해 광범위한 국소 조직 손상이 초래된다. 이를 통해 6-19주에 걸쳐 갑상선 기능 저하 및 갑상선의 크기 감소로 이어진다. 건강보험심사평가원 자료로 분석한 우리나라 갑상선기능항진증의 발생률/유병률 조사와 치료법 선호도 분석연구에서 방사성요오드 치료는 대상 환자의 8.2%에서만 시행되었으며, 이는 미국, 유럽, 영국 또는 호주에 비해 현저히 낮은 선호도를 보여주었다.<sup>1-5)</sup> 미국, 유럽에서 시행한 조사에 따르면 그레이브스병 첫 치료로 방사성요오드 선호

도는 10년 전에 비해 감소하였으며,<sup>2,3)</sup> 대한핵의학회의 조사에 따르면 우리나라에서도 양성 갑상선질환의 치료로 사용되는 방사성요오드 용량은 매년 감소하고 있는 추세이다.

방사성요오드는 1960년대부터 국내에서 양성 갑상선질환의 진단 및 치료를 위해 사용되어 왔으나, 현재 까지 잘 계획된 전향적 연구가 거의 없어, 적응증, 최적 용량, 효능 및 부작용 등에 대한 의문점이 여전히 남아 있다.<sup>6)</sup> 이에 본 종설에서는 그레이브스병의 치료로 방사성요오드의 적응증, 최적 용량, 효능 및 부작용에 대한 최신 임상 연구 결과에 대해 정리해 방사성요오드 치료의 유용성과 안정성에 대해 고찰해 보고자 한다.

### 방사성요오드 치료의 적응증

그레이브스병 환자에 항갑상선제, 방사성요오드, 갑상선절제술, 이 세 가지 방법은 안전하고 효과적인 치

Received September 24, 2019 / Revised October 18, 2019 / Accepted October 27, 2019

Correspondence: Shin Young Jeong, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea

Tel: 82-53-200-2852, Fax: 82-53-200-3419, E-mail: syjeong@knu.ac.kr

Copyright © 2019, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로법으로 증명되어 있으며, 세 가지 방법 중 선택하여 치료를 시행한다. 미국에서는 방사성요오드 치료가 가장 선호되는 반면, 유럽에서는 항갑상선제가 가장 선호되는 치료법이다. 대한갑상선학회에서 2013년에 갑상선기능항진증의 진단 및 치료 합의안을 통해 그레이브스병의 치료법들에 대해 제안하였다.<sup>7)</sup> 합의안에서 방사성요오드 치료는 항갑상선제 치료가 금기인 경우이거나, 갑상선절제술 적용에 제한이 있는 경우에 적극 사용을 권장하고 임신이나 수유 중인 경우는 금기로 제안하였다. 미국갑상선학회의 진료지침은 대한갑상선학회의 합의안과 거의 유사하지만 최근 발표된 유럽갑상선학회의 갑상선기능항진증의 진료지침에는 방사성요오드 치료에 절대적인 적응증은 없고, 항갑상선제 치료 중 부작용이 있는 환자나 치료과정 중 재발이 발생한 환자에서만 권장하였다.<sup>8)</sup> 대한갑상선학회 갑상선기능항진증의 진단 및 치료 합의안에서 권고한 것처럼 그레이브스병의 치료에 사용되는 항갑상선제, 방사성요오드, 갑상선절제술은 모두 효과적인 방법으로, 그 선택은 의사와 환자가 각 치료법의 원리나 장단점, 치료 기간, 부작용 및 비용에 대해 충분히 상의하여 환자의 선호에 따라 결정하여야 한다.

## 방사성요오드 치료의 최적 용량

그레이브스병에서 방사성요오드 치료의 주된 목표는 갑상선기능항진증을 치료하여 갑상선기능저하증을 유도하는 것이다. 과거에는 갑상선기능저하증을 유발하기 위해 충분한 용량의 방사성요오드를 투여하여야 하는지 또는 정상 갑상선기능을 유도하기 위해 저용량의 방사성요오드를 투여해야 하는지에 대해 논란이 있어왔다.<sup>9)</sup> 그러나 정상 갑상선기능 유도를 위해 저용량의 방사성요오드를 투여할 때 높은 정상 갑상선기능 유도 실패율로 인해 대부분의 전문가는 갑상선기능저하증을 유도할 수 있는 충분한 용량의 방사성요오드 투여를 권유한다.<sup>8,10)</sup>

그레이브스병 치료를 위해 방사성요오드 용량은 고정 또는 갑상선의 크기와 24시간 방사성요오드 섭취율에 기초해 개별화해야 하는지에 대해서도 논란이 있다.<sup>11)</sup> 개별화 용량의 방사성요오드 투약 목표는 치료 효과를 극대화하고 높은 방사성요오드 섭취를 보이는 환자에게 불필요하고 과도한 방사선 노출을 피하는 것이다. 고정 용량의 방사성요오드 사용은 치료로의 접근을 용이하게 하고, 개별 용량 계산을 위한 검사를 줄여 금전적으로 유리한 장점이 있다. 전향적 무작위 임

상시험연구에서 고정용량 방사성요오드를 치료에 사용하였을 때 갑상선 크기와 치료 성공률은 반비례 관계가 있다고 보고하였다.<sup>12)</sup> 치료 성공률이 갑상선 부피가 15 mL 미만인 경우에는 100%를 보였으나, 갑상선 부피가 75 mL 이상인 환자에서는 치료 성공률이 25%로 감소한다고 보고하였다. 또 다른 연구에서는 갑상선 크기가 작은 경우에는 5 mCi (185 MBq), 갑상선 크기가 중간인 경우에는 10 mCi (370 MBq), 큰 갑상선의 경우에는 15 mCi (555 MBq)로 세분화하여 치료한 경우 개별 용량을 사용한 경우만큼 효과적이라고 보고하였다.<sup>13)</sup> 이 연구결과들은 방사성요오드 치료 효과가 갑상선 크기와 상관관계가 있기 때문에 개별 용량이 더욱 효과적이라 고려해 볼 수 있겠다. 그러나 무작위 연구에서 갑상선 크기에 따른 고정용량을 적용한 경우와 갑상선 크기와 24시간 방사성요오드 섭취율에 기초한 개별용량을 적용한 경우에 치료 성공률에 차이를 보이지 못하였다.<sup>14)</sup> 이런 결과들을 고려하여 최근 발간된 유럽갑상선학회 진료지침에서는 고정용량 사용을 권하였으며, 유럽핵의학회 지침에는 45세 이하 특히 어린이의 경우 개별용량을 고려하라고 권유하고 있다. 고정 용량을 사용하는 경우 미국갑상선학회나 유럽갑상선학회의 진료지침에서는 갑상선 크기에 따라 5, 10, 또는 15 mCi (185, 370, 또는 555 MBq) 방사성요오드 사용을 권유하고 있다.<sup>8,10)</sup>

방사성요오드 치료 시 갑상선 흡수선량에 따른 치료 성공률을 비교한 전향적 무작위 연구에서 갑상선 흡수선량이 300 Gy 이상과 300 Gy 미만인 환자의 치료 성공률이 89%, 60%로 유의한 차이가 있음을 보고 하였다.<sup>15)</sup> 또한 갑상선 흡수선량이 300 Gy 이상인 경우에는 치료성공률의 차이가 없어, 저자들은 성공적인 치료를 위해 방사성요오드 치료 시 갑상선 흡수선량 300 Gy 이상을 제시하였다. 이 연구에서 방사성요오드 15 mCi (555 MBq)로 치료한 환자의 경우에는 갑상선 흡수선량이  $434 \pm 271$  Gy를 보였으나, 방사성요오드 30 mCi (1110 MBq)로 치료한 경우에는 갑상선 흡수선량이  $914 \pm 526$  Gy로 나타나, 30 mCi로 치료한 경우에는 대부분의 환자에서 300 Gy를 넘겼음을 알 수 있었다. 그러나 15 mCi로 치료한 경우 갑상선 흡수선량이 중간값은 300 Gy를 충분히 넘겼으나 큰 표준편차도 보였다. 일부 환자에서는 15 mCi를 사용하여도 갑상선 흡수선량이 300 Gy에 도달하지 못함을 생각할 수 있다.

미국갑상선학회 진료지침에서 1) 초 치료 후 여전히 갑상선중독증을 보이는 환자에게 재치료를 시행하는 경우, 2) 매우 큰 갑상선을 가진 환자, 3) 항갑상선제로

전처치를 한 경우에는 개별용량이나 고정용량을 사용할 때 계산보다 더 많은 용량의 방사성요오드 사용을 권장한다. 방사성요오드 치료를 시행하게 되는 주된 환자들이 미국갑상선학회 진료지침에서 제시하는 많은 용량을 사용하는 경우에 해당되고, 15 mCi (555 MBq)을 사용한 경우에도 갑상선 흡수선량이 300 Gy에 도달하지 못하는 경우도 있어 치료 실패를 줄이기 위해서는 기존 사용량보다 더 많은 용량의 방사성요오드 사용을 고려하여야 한다.

## 방사성요오드 치료의 효과

### 관해율과 재발률

그레이브스병 환자에서 첫 치료로 방사성요오드를 사용하였을 때, 치료 실패는 10-20%에서 관찰된다고 보고되었다.<sup>16)</sup> 치료에 실패한 환자들은 대체로 심한 갑상선기능항진증을 보이거나 갑상선 크기가 매우 큰 경우였다. 방사성요오드 치료 후 6개월에도 여전히 갑상선기능항진상태인 경우에는 두 번째 방사성요오드 치료를 고려할 수 있다. 그레이브스병 환자 메타분석 연구에서 17개의 무작위 비교연구의 4024명의 환자를 대상으로 방사성요오드와 항갑상선제 치료 성적을 비교하였다.<sup>17)</sup> 이 메타분석에서 방사성요오드 치료는 항갑상선제 치료에 비해 높은 관해율(RR 1.66, 95% CI 1.49-1.86)과 낮은 재발률(RR 0.16, 95% CI 0.08-0.33)을 보였다. 또한, 갑상선기능저하증 발생도 방사성요오드 치료 시에 높게 관찰되었다(RR 1.99, 95% CI 1.34-2.98).

### 사망률과 이환율(Mortality and morbidity)

그레이브스병 환자의 사망률 연구에서 정상인에 비해 그레이브스병 환자는 높은 사망률을 보고하였다.<sup>18-20)</sup> 하지만 일부 연구에서는 차이가 없다는 보고를 하였다.<sup>21,22)</sup> 심혈관계질환 이환율 연구에서는 갑상선기능항진증에서 방사성요오드 치료를 받은 환자에서 높은 심혈관계질환 이환율을 보인다는 보고도 있었다.<sup>21,23-25)</sup> 최근 Okosieme 등<sup>26)</sup>이 4189명의 TRAb 양성 그레이브스병 환자와 16,756명의 정상인을 대상으로 진행한 후향적 코호트 연구에서 사망률과 심혈관계질환 이환율을 정상인과 항갑상선제를 사용한 환자, 방사성요오드 치료 후 1년 내에 관해된 환자, 방사성요오드 치료 1년 후에도 관해되지 않은 환자를 비교하였다. 그레이브스병 환자는 정상인보다 높은 사망률(HR 1.23, 95% CI 1.06-1.42)과 심혈관계질환 이환율(HR

2.47, 95% CI 2.16-2.81)을 보였다. 항갑상선제를 사용한 환자에서도 유사하게 정상인보다 높은 사망률(HR 1.23, 95% CI 1.02-1.49)과 높은 심혈관계질환 이환율(HR 2.38, 95% CI 2.00-2.82)을 보였으나, 방사성요오드 치료 후 1년 내에 관해된 환자는 정상인과 비교하여 사망률(HR 0.65, 95% CI 0.38-1.13)이 차이를 보이지 않았으며, 심혈관계질환 이환율(HR 1.74, 95% CI 1.07-2.82)은 높은 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(Log-rank  $p=0.054$ ). 하지만 방사성요오드 치료 1년 후에도 관해되지 않은 환자는 정상인보다 높은 사망률(HR 1.94, 95% CI 1.18-3.20)과 높은 심혈관계질환 이환율(HR 3.76, 95% CI 2.27-6.20)을 보고하였다. 방사성요오드 치료 후 1년 이내에 관해된 환자는 항갑상선제를 사용한 환자와 비교에서도 낮은 사망률(HR 0.50, 95% CI 0.29-0.85)과 낮은 심혈관계질환 이환율(HR 0.59, 95% CI 0.38-0.92)을 나타내, 방사성요오드 치료 후 1년 내 관해를 얻는다면 정상인과 차이가 없고 항갑상선제 치료보다 약 50% 낮은 사망률과 심혈관계질환 이환율을 보였다. 이에 저자들은 그레이브스병 환자에 충분한 용량의 방사성요오드를 이용한 갑상선기능항진증의 조기 및 효과적인 제어는 비교적 덜 효과적인 치료법에 비해 생존율 향상과 관련이 있고, 갑상선기능항진증의 신속하고 지속적인 제어는 그레이브스병 관리에서 우선순위를 정해야 하며, 항갑상선제만으로 조절되지 않는 환자에게는 방사성요오드 치료를 제공해야 한다고 제시하였다.

### 삶의 질(Quality of life, QoL)

최근 그레이브스병 환자에서 QoL에 부정적인 영향을 미칠 가능성에 대해 많은 관심이 있어왔다. 정상인과 비교하여 그레이브스병 환자는 치료 후 14-21년뿐만 아니라 3년 후에도 활력지수의 감소와 같은 경미한 영향이 있다.<sup>27,28)</sup> 또 다른 전향적 연구들에서도 그레이브스병 또는 중독성갑상선종(toxic nodular goiter) 환자들이 36-item Short Form Health Status survey (SF-36) 또는 thyroid-specific thyroid-related patient-reported outcome questionnaire (ThyPRO)로 측정된 QoL의 감소를 확인하였다.<sup>29-31)</sup> 그레이브스병 치료방법 즉 항갑상선제, 방사성요오드, 갑상선절제술에 따른 QoL의 차이를 비교한 무작위 연구들은 SF-36를 이용하여 측정된 QoL들이 3가지 치료방법 사이에 차이가 없음을 보고하였다.<sup>27,28)</sup> 하지만 최근 발표된 그레이브스병 환자에서 치료방법에 따른 QoL (SF-36, ThyPRO)을 비교한 대규모 연구에서는 방사성요오드 치료를 시행한 환자

군에서 항갑상선제 치료나 갑상선절제술을 시행 받은 환자군에 비해 낮은 QoL을 보인다고 보고하였다.<sup>32)</sup> 저자들은 후향적 연구에 따른 비교군 사이의 차이, QoL 확인 시점의 갑상선기능상태 미확인 등 여러 제한점으로 인해 방사성요오드 치료가 QoL에 악영향을 미치는지에 대해 명확히 결론 내릴 수는 없으나, 방사성요오드 치료의 추가적인 QoL 영향에 대해 연구가 필요하다고 결론 내렸다. 여러 연구에서 결과의 차이가 있어 방사성요오드가 QoL에 미치는 영향에 대해 잘 계획된 연구가 필요할 것으로 판단된다.

그레이브스병 환자에서 QoL 저하는 갑상선안병증 그리고 치료에 따른 갑상선기능변화(항진증 또는 저하증)에 따른 신체 및 정신질환과 관계된다고 생각된다. 항갑상선제 저항성 갑상선항진증에 의한 갑상선중독증 및 방사성요오드 또는 갑상선절제술 후 관리되지 않은 갑상선기능저하증이 QoL의 저하에 영향을 미친다. 또한 갑상선안병증은 그레이브스병 환자의 QoL에 나쁜 영향을 미친다. 여러 연구에서 그레이브스병 환자에서 갑상선안병증이 발생하거나 악화되면 QoL이 더욱 감소된다고 보고하였다.<sup>33-35)</sup> 갑상선안병증 관리가 그레이브스병 환자의 QoL 악화 방지에 중요할 것으로 판단된다. 또한 갑상선안병증 악화 방지를 위해 갑상선기능저하증 조절은 중요하다. 방사성요오드 치료 후 갑상선기능저하증은 QoL 저하뿐만 아니라 갑상선안병증 악화에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다.<sup>36)</sup> 갑상선기능저하가 QoL에 미치는 영향을 확인하기 위해 프랑스에서 시행된 다기관, 전향적, 무작위, open label 대조 시험의 경우 그레이브스병 환자에서 방사성요오드 치료 후 조기 예방적 levothyroxine 투여(levothyroxine 50 ug, 방사성요오드 치료 후 15일 투여 시작) 유무가 QoL에 미치는 영향에 대해 비교하였다.<sup>37)</sup> 이 연구에서 조기 예방적 levothyroxine을 투여한 군에서 예방적 투여를 하지 않은 군에 비해 QoL의 호전을 보고하였다. 고용량 방사성요오드 치료를 시행한 그레이브스병 환자에서 급격한 갑상선기능저하 발생에 따른 QoL 저하 방지를 위해 조기 예방적 levothyroxine 투여를 고려할 수 있겠다.

치료방법에 따라 QoL 차이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠으나, 방사성요오드 치료 후 QoL 저하 방지를 위해서 갑상선안병증 및 갑상선기능저하증 관리가 도움이 될 수 있겠다.

## 방사성요오드 치료와 갑상선안병증

방사성요오드 치료 후에 항갑상선제 치료나 갑상선절제술보다 더 많은 수에서 갑상선안병증의 발생과 악화가 보고되었다. 그레이브스병에서 방사성요오드와 항갑상선제 치료에 대한 무작위 비교연구들을 대상으로 한 메타분석에서도 방사성요오드 치료를 시행한 경우에 항갑상선제로 치료한 경우에 비해 갑상선안병증의 위험이 높았다(RR 1.76, 95% CI 1.30-2.38).<sup>17)</sup> 여러 보고들에서 약 20% (15-25%)에서 방사성요오드 치료 후 갑상선안병증의 발생과 악화가 관찰된다.<sup>38,39)</sup> 대체적으로 갑상선안병증의 발생과 악화는 치료 전에 경증 갑상선안병증 또는 갑상선안병증이 없는 환자에서는 경미하고 일시적이다. 이런 갑상선안병증의 발생과 악화는 방사성요오드 치료 후 최대 1년 동안 지속되는 TSH수용체항체의 증가로 인한 것으로 생각된다.<sup>40)</sup>

스테로이드는 갑상선안병증에 억제 효과가 있으며, 예방적 스테로이드 치료로 oral prednisone 사용이 권장된다.<sup>41,42)</sup> 미국갑상선학회는 갑상선안병증이 없거나 비활동성 갑상선안병증 환자의 경우 예방적 스테로이드 치료를 권장하지 않고, European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO)에서는 갑상선기능저하증, 높은 TSH결합억제면역글로불린 수치 또는 흡연과 같은 갑상선안병증의 위험인자가 없는 경우 예방적 스테로이드 치료를 권장하지 않는다.<sup>42,43)</sup> 아직 예방적 스테로이드 적용에 대해 기관마다 견해차가 있고 이에 대한 합의가 필요하다.

일본에서 시행된 전향적 무작위 연구에서 방사성요오드 치료를 시행한 후 갑상선안병증의 발생 또는 악화는 전체 환자 295명 중 29명(9.8%)의 환자에서 관찰되어 이전 시행된 비아시안 대상 연구와 비교하여 낮은 갑상선안병증 발생 또는 악화율을 보고하였다. 전체 환자 중 7명(2.4%)에서만 안과적 치료가 필요하였고, 그중 1명만 치료에 반응하지 않았다고 보고하였다.<sup>44)</sup> 인종적인 측면을 고려할 때 일본인을 대상으로 한 연구 결과가 한국인의 결과와 유사할 것으로 추정되며, 방사성요오드 치료로 인한 갑상선안병증 발생과 악화가 비교적 적은 수에서 관찰되고 치료에 반응하는 경향이 기대된다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

방사성요오드 치료는 오랜 기간 그레이브스병 치료에 안전하게 사용되어 왔다. 최근 방사성요오드의 적극적 사용의 감소가 나타나고 있지만, 충분한 용량의 방사성요오드를 사용하면 효과적으로 그레이브스병에 의한 갑상선중독증을 조절할 수 있으며, 정상인과 유사한 사망률 및 심혈관계질환 이완율을 기대할 수 있다. 또한, 방사성요오드 치료 후 조기 예방적 levothyroxine 투여 등을 이용한 갑상선기능저하증 조절 및 갑상선암병증 조절 등으로 QoL 악화 요인들을 예방 및 적극 교정함으로써 방사성요오드를 안전하고 효과적으로 사용할 수 있겠다.

**중심 단어:** 방사성요오드, 그레이브스병, 갑상선, 갑상선기능항진증.

## References

- 1) Seo GH, Kim SW, Chung JH. Incidence & prevalence of hyperthyroidism and preference for therapeutic modalities in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):56-63.
- 2) Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4549-58.
- 3) Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(1):115-20.
- 4) Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(5):814-20.
- 5) Walsh JP. Management of Graves' disease in Australia. *Aust N Z J Med* 2000;30(5):559-66.
- 6) Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012;33(6):920-80.
- 7) Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, Chung WY, et al. The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus - Report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):1-11.
- 8) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
- 9) Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330(24):1731-8.
- 10) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
- 11) Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:29-40.
- 12) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated <sup>131</sup>I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1995;25(3):186-93.
- 13) Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(3):325-9.
- 14) Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):978-83.
- 15) Sapienza MT, Coura-Filho GB, Willegaignon J, Watanabe T, Duarte PS, Buchpiguel CA. Clinical and dosimetric variables related to outcome after treatment of Graves' disease with 550 and 1110 MBq of <sup>131</sup>I: results of a prospective randomized trial. *Clin Nucl Med* 2015;40(9):715-9.
- 16) Alexander EK, Larsen PR. High dose of (<sup>131</sup>)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1073-7.
- 17) Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Radiol* 2016;89(1064):20160418.
- 18) Boelaert K, Maisonneuve P, Torlinska B, Franklyn JA. Comparison of mortality in hyperthyroidism during periods of treatment with thionamides and after radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):1869-82.
- 19) Brandt F, Thvilum M, Almind D, Christensen K, Green A, Hegedus L, et al. Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study. *Thyroid* 2013;23(4):408-13.
- 20) Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, Friberg L, Wallin G, Hoijer J, et al. Increased cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for toxic nodular goiter compared to Graves' disease and nontoxic goiter. *Thyroid* 2017;27(7):878-85.
- 21) Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi J. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2190-6.
- 22) Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, Read J, Elders A, Bain M, et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid* 2005;15(7):718-24.
- 23) Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA* 2005;294(1):71-80.
- 24) Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338(11):712-8.
- 25) Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988;127(5):969-80.

- 26) Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, Thayer D, Chai A, Khan I, *et al.* Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(4):278-87.
- 27) Ljunggren JG, Topping O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, *et al.* Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998;8(8):653-9.
- 28) Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, *et al.* Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15(11):1279-86.
- 29) Cramon P, Winther KH, Watt T, Bonnema SJ, Bjorner JB, Ekholm O, *et al.* Quality-of-life impairments persist six months after treatment of Graves' hyperthyroidism and toxic nodular goiter: a prospective cohort study. *Thyroid* 2016;26(8):1010-8.
- 30) Bove KB, Watt T, Vogel A, Hegedus L, Bjorner JB, Groenvold M, *et al.* Anxiety and depression are more prevalent in patients with graves' disease than in patients with nodular goitre. *Eur Thyroid J* 2014;3(3):173-8.
- 31) Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Hording M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5):549-55.
- 32) Topping O, Watt T, Sjolín G, Bystrom K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, *et al.* Impaired quality of life after radioiodine therapy compared to antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism: a long-term follow-up with the thyroid-related patient-reported outcome questionnaire and 36-item short form health status survey. *Thyroid* 2019;29(3):322-31.
- 33) Abraham-Nordling M, Wallin G, Traisk F, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, *et al.* Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):651-7.
- 34) Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, *et al.* Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(3):391-8.
- 35) Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:368-411.
- 36) Wartofsky L. Therapeutic controversies. Summation, commentary, and overview: concerns over aggravation of Graves' ophthalmopathy by radioactive iodine treatment and the use of retrobulbar radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):347-9.
- 37) Taieb D, Bournaud C, Eberle MC, Catargi B, Schvartz C, Cavarec MB, *et al.* Quality of life, clinical outcomes and safety of early prophylactic levothyroxine administration in patients with Graves' hyperthyroidism undergoing radioiodine therapy: a randomized controlled study. *Eur J Endocrinol* 2016;174(4):491-502.
- 38) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, *et al.* Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73-8.
- 39) Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(6):943-50.
- 40) Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):69-75.
- 41) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321(20):1349-52.
- 42) Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-85.
- 43) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456-520.
- 44) Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, *et al.* Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2700-8.