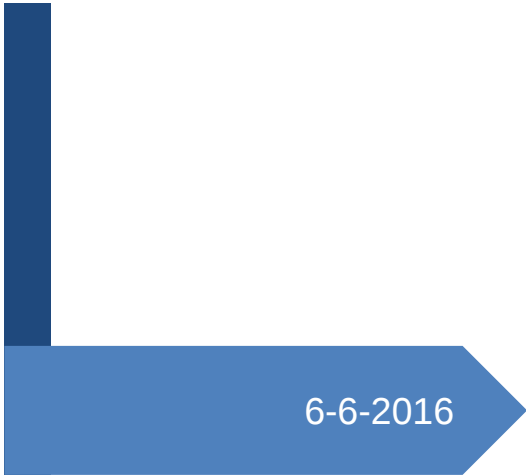
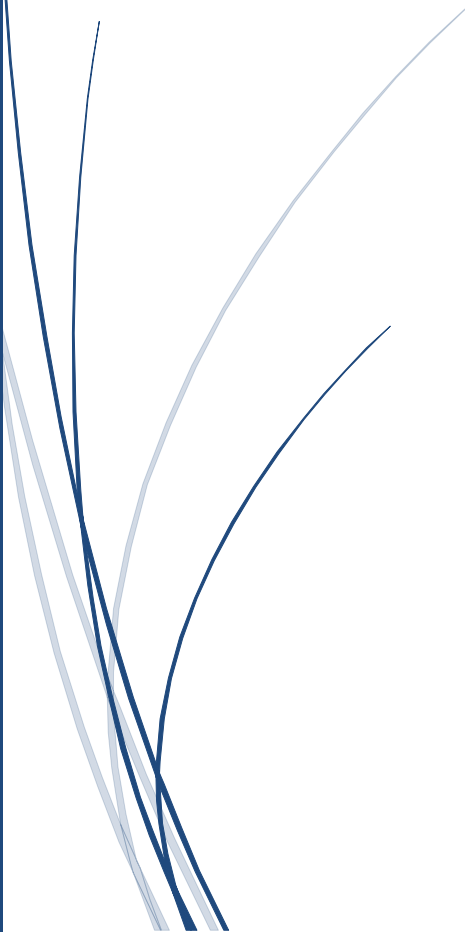




6-6-2016

Retrospectieve evaluatie van I-131 radionuclidentherapie bij patiënten met een toxisch multinodulair struma

Fontys Paramedische Hogeschool
Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken



Auteur: Cristian Broekman

Studentennummer: 2184554

Begeleider: Rudie van de Kolk

Opdrachtgever: Fontys Paramedische Hogeschool

- juni 2016, Eindhoven –

1. Voorwoord

Dit onderzoeksverslag is geschreven in het kader van het afstuderen aan de opleiding Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) op de Fontys Paramedische Hogeschool (FPH) te Eindhoven. In het onderzoeksverslag is het onderzoek naar de evaluatie van Jodium-131 radionuclidentherapie bij patiënten met een toxisch multinodulair struma ten tijden van de follow-up bij drie verschillende doseringswijzen weergegeven.

Normaliter is het kiezen van een afstudeeronderzoek een moeilijke keuze. Toen ik dit onderwerp zag, stopte ik meteen met verder kijken. Ik wist dat ik mijzelf hierin wilde verdiepen. In mijn stageperiode heb ik zelf een relatief klein onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de diagnose en therapie van Morbus Graves. Daarnaast heb ik ook bijscholing gehad op mijn stageafdeling, waarin verteld is dat er tot op heden geen eenduidige richtlijn bestaat.

Door de drukte van het stagelopen, kon ik niet voldoende tijd spenderen om te onderzoeken waarom er geen eenduidige richtlijn is. Mijn voorgaande onderzoek bleek ook te klein om mijzelf volledig te verdiepen in dit onderwerp. Ik ben daarom ook blij met het feit dat ik dit onderzoek toegewezen heb gekregen; waarbij ik mijn opgedane kennis kan toepassen en verdiepen.

Ik wil in het bijzonder Rudie van de Kolk, docent aan de FPH, bedanken voor de begeleiding tijdens het afstuderen. Naast het feit dat hij een fijne sfeer creëerde, zorgde hij er ook voor dat ik gemotiveerd bleef en mijn best wilde doen, vooral als het allemaal even wat stroever ging. Daarnaast wil ik ook alle begeleiders, doctors en andere van de ziekenhuisinstellingen bedanken voor de tijd, moeite en ondersteuning. Zonder hen is dit onderzoek niet mogelijk geweest. Ook wil ik mijn medestudenten bedanken voor de gegeven feedback en samenwerking.

Ik hoop dat u net zo veel plezier heeft met het lezen van dit verslag, als dat ik het gemaakt heb. Waarbij uw kennis verder uitgebreid wordt.

Cristian Broekman
Eindhoven, juni 2016

2. Samenvatting

Inleiding

De behandeling van een toxisch multinodulair struma (TMNS) wordt bij voorkeur middels Jodium-131 radionuclidentherapie uitgevoerd. Ondanks de veiligheid en effectiviteit van deze behandelingswijze, kent I-131 radionuclidentherapie ook complicaties. Doordat er verschillende doseringswijzen gangbaar zijn in Nederland, waarbij zowel de nationale als internationale richtlijnen niet eenduidig zijn wat betreft de doseringswijze, is het niet uitgesloten dat er mogelijk te veel of te weinig gedoseerd wordt.^{7,8} Voor zover bekend hebben veel ziekenhuisinstellingen in Nederland geen exacte gegevens over de behandelingsresultaten met betrekking tot de behandeling van TMNS met I-131 radionuclidentherapie. Deswege is onderzocht in hoeverre er verschillen zijn in effectiviteit na I-131 radionuclidentherapie van een TMNS, bij drie verschillende doseringswijzen in Nederlandse ziekenhuizen.

Methode

Het onderzoek is uitgevoerd op basis van een retrospectief, kwantitatief onderzoeksdesign. Data die betrekking hebben op de I-131 radionuclidentherapie, zijn binnen drie verschillende ziekenhuisinstellingen, die elk een ander doseringswijze hanteert, verzameld. Hierbij golden de inclusiecriteria waarbij patiënten ouder zijn dan 18 jaar, die voor de eerste keer behandeld zijn voor TMNS met I-131 radionuclidentherapie.

Resultaten

Bij doseringswijze A, B en C zijn 57, 20 en 29 patiënten geïnccludeerd (n=106). De gemiddelde follow-up is bepaald bij $11,1 \pm 2,8$ maanden. Na de I-131 radionuclidentherapie zijn bij doseringswijze A, B en C 66,7%, 85% en 65,5% van de patiënten euthyreoot geworden. Bij doseringswijze A, B en C zijn 28,1%, 10% en 34,5% van de patiënten hypothyreoot geworden. Het percentage hyperthyreoot is 5,3% en 5% bij doseringswijze A en B. Bij doseringswijze C zijn geen patiënt hyperthyreoot geworden.

Conclusie

Doseringswijze B kent het hoogste percentage euthyreoot en het laagste percentage hypothyreoot ten tijden van de follow-up. Doseringwijze C had geen patiënten die hyperthyreoot zijn geworden. De verschillen in effectiviteit tussen doseringswijze A, B, en C lijken niet significant. Echter kan hier geen betrouwbare uitspraak over gedaan worden.

3. Abstract

Introduction

The treatment of a toxic multinodular goiter (TMG) is preferred, due to a high extent in safety and effectiveness, through radioiodine I-131 therapy (RAIT). Despite the safety and effectiveness, RAIT knows some complications. The national as international guidelines about the way to calculate the RAIT dose are inclusive. Because of the differences between the guidelines, there's a higher chance to get complications. As far as known, the Dutch hospitals don't own exact data about the treatment results of RAIT concerning TMG. Therefore this study examines the differences in effectiveness between three different calculated RAIT dosages within Dutch hospitals, during the follow-up period, after RAIT administration for TMG.

Method

This study is performed through a retrospective, quantitative research. Data concerning RAIT, where collected within three different Dutch hospitals. The data of patients of age 18 years and older, who were treated for the first time in the past with RAIT for TMG, where gathered.

Result

The average follow-up was determined at mean 11, 1 ± 2, 8 months. After RAIT administration the percentage euthyroidism was 66, 7%, 85% and 65, 5% at dose wise A, B and C. At dosage A, B and C became 28, 1%, 10% and 34, 5% hypothyroidism. The percentage hyperthyroidism was 5, 3% at dosage A and 5% at dosage B, there were no patients with hyperthyroidism at dosage C

Conclusion

Dosage B has the highest percentage euthyroidism and the lowest percentage hypothyroidism during the follow-up period. Dosage C has no patient with hyperthyroidism after RAIT administration. There are no significantly differences between the different dosages. However, no reliable conclusions can be made.

Inhoudsopgave

1. Voorwoord.....	1
2. Samenvatting.....	2
3. Abstract	3
4. Inleiding	5
5. Methode.....	7
5.1 Design	7
5.2 Populatie	7
5.3 Dataverzameling	7
5.4 Doseringwijzen.....	8
5.5 Data-analyse	9
5.6 Ethische verantwoording	9
6. Resultaten	10
6.1 Patiëntenpopulatie.....	10
6.2 I-131 radionuclidentherapie gerelateerde factoren.....	11
6.3 Effectiviteit I-131 radionuclidentherapie	13
7. Discussie	15
8. Conclusie.....	18
9. Literatuurlijst	19
Bijlage I: Doseringwijze A	21
Bijlage II: Doseringwijze B	25
Bijlage III: Doseringwijze C	34

4. Inleiding

Hyperthyreoïdie is een aandoening waarbij sprake is van een verhoogde schildklierfunctie.¹ Morbus Graves, toxisch (multi) nodulair struma en toxisch adenoom zijn samen verantwoordelijk voor circa 90% van alle gevallen van hyperthyreoïdie.² Een toxisch (multi) nodulair struma, is na Morbus Graves, met circa 35%, de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie.² De ziekte manifesteert zich in Nederland vooral bij personen ouder dan 50 jaar, waarbij het verscheidene jaren duurt voordat een toxisch (multi) nodulair struma zich volledig heeft ontwikkeld.^{1,2} De incidentie ligt vijf keer zo hoog bij vrouwen als bij mannen. Voor de schildklierhormoon synthese adviseert de World Health Organization (WHO) een jodiuminname van respectievelijk 150 µg per dag.³ Wanneer een persoon te weinig jodium binnenkrijgt, houdt de productie van thyroïd stimulerend hormoon (TSH) aan, waardoor een struma ontstaat.⁴ Een struma betekent een vergroting van de schildklier, waarbij geen uitspraak gedaan kan worden over de functie.² Om iets te kunnen zeggen over het functioneren van de schildklier, wordt naast het TSH, tevens de bloedwaarden van de schildklierhormonen, vrije thyroxine (fT4) en trijodothyronine (T3) bepaald. Indien zich tevens één of meerdere weefselknobbel(s), ook wel nodu(s)li, binnen de struma bevinden, spreekt men van een (multi) nodulair struma.² Een multinodulair struma gepaard met hyperthyreoïdie, presenteert zich als een toxisch multinodulair struma (TMNS).⁵

Het diagnosticeren van een TMNS verloopt middels meerdere stappen. Indien een vermoeden bestaat op een schildklierfunctiestoornis zal een anamnese afgenomen worden door de huisarts waarbij de schildklier gepalpeerd wordt.^{1,6} Bij een positieve bevinding (vergroete schildklier) zal tevens bloedonderzoek uitgevoerd worden, hierbij zullen de serumwaarden van het TSH en het vrije thyroxine (fT4) bepaald worden.^{1,6} Wanneer blijkt dat de serumwaarde van het TSH verlaagd is, het fT4 verhoogd is, de TSH-R-antistoffen negatief zijn en middels echografie en/of schildklierscintigrafie noduli te zien zijn, spreekt men van een TMNS.^{1,2,6}

De behandeling van een TMNS kent drie behandelmethoden: chirurgie, behandeling met thyreostatica en Jodium-131 (I-131) radionuclidentherapie. Het doel van elke behandelingsvorm is het terugbrengen van de hyperthyreoïdie, naar een euthyreote status.^{1,6,7} Voor een TMNS is een thyreostatische behandeling niet attractief, wegens deze behandeling levenslang voortgezet dient te worden. Hyperthyreoïdie keert namelijk vrijwel altijd terug na het stoppen van de thyreostatica. Chirurgie verkrijgt de voorkeur bij een groot struma, waarbij snelle decompressie is geïndiceerd.⁶ Chirurgie verkrijgt tevens de voorkeur bij een contra-indicatie voor de behandeling met I-131, zoals zwangerschap. Al zijn aan een operatie wel risico's verbonden, zoals een laesie van de nervus recurrens.¹ De veiligheid en effectiviteit van een I-131 radionuclidentherapie, maakt deze behandelingsmethode attractief om als primaire behandeling te kiezen.¹ Echter vertonen hoge therapeutische doseringen een enkele maal een klinisch relevante stralingsthyreoïditis, al verdwijnen de klachten veelal binnen één week.⁷ Een recidiverend hyperthyreoïdie treedt normaliter op bij een te lage toegediende dosis I-131.⁶

Ondanks de veiligheid en effectiviteit, kent een I-131 radionuclidentherapie complicaties. Hypothyreoïdie en recidiverend hyperthyreoïdie zijn de voornaamste complicaties. Bij hypothyreoïdie is sprake van een verlaagde schildklierfunctie, waarbij de TSH verhoogd is en het fT4 verlaagd.

Doordat er verschillende doseringswijzen gangbaar zijn in Nederland, waarbij zowel de nationale als internationale richtlijnen niet eenduidig zijn wat betreft de doseringswijze, is het niet uit te sluiten dat er complicaties ontstaan na I-131 radionuclidentherapie.^{7,8}

Zowel de Nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), als de Europese richtlijn van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) zijn niet eenduidig wat betreft de doseringswijze bij de behandeling van TMNS middels I-131 radionuclidentherapie. Zo omvat de dosisberekening van de NVNG de 24-uurs uptake, een omrekeningsfactor en het schildkliergewicht.⁷ Daarentegen omvat de dosisberekening van de EANM de 24-uurs uptake, een omrekenfactor, de doeldosis en het schildkliergewicht.⁸

In eerdere studies is tevens onderzocht hoe effectief bepaalde doseringswijzen blijken te zijn. Aktas et al. voerde een retrospectieve evaluatie uit, waarbij de effectiviteit van I-131 radionuclidentherapie onderzocht is. Hierbij is een berekende dosis I-131-natriumjodide gegeven van gemiddeld 510 ± 108 MBq. De follow-up na één jaar toonde aan dat van de 89 patiënten 30% hypothyreoot en 70% euthyreoot zijn geworden.⁹ Ook Şaki et al. onderzocht de effectiviteit middels retrospectief onderzoek bij een follow-up van zes maanden na toediening van I-131 radionuclidentherapie, waarbij 81 patiënten 555 MBq en 152 patiënten 740 MBq toegediend kregen. Bij een vaste dosis van 555 MBq zijn 71,6% van de patiënten euthyreoot en 28,4% hypothyreoot geworden. Bij de vaste dosis van 740 MBq zijn 57,2% euthyreoot, 33,6% hypothyreoot en 9,2% van de patiënten hyperthyreoot geworden.¹¹

Behalve de verschillen in de richtlijnen van de EANM en de NVNG, lijken op basis van de literatuur dat verschillende doseringswijzen toegepast worden met verschillende behandelingsresultaten.^{7,8,9,10} Voor zover bekend hebben veel ziekenhuisinstellingen in Nederland geen exacte gegevens over de behandelingsresultaten met betrekking tot de behandelingen van TMNS met I-131 radionuclidentherapie. Om die reden is binnen dit onderzoek, de effectiviteit van drie verschillende doseringswijzen binnen drie ziekenhuisinstellingen onderzocht. Zodoende kan mogelijk een uitspraak gedaan worden over het verband tussen doseringswijze en de effectiviteit. De resultaten van dit onderzoek zouden mogelijk tot een aanpassing van de doseringswijze kunnen leiden, wat mogelijk tot een verlaging van het aantal recidiverende hyper- en hypothyreote patiënten kan leiden.

Het doel van het onderzoek is het in kaart brengen van het verschil in effectiviteit van I-131 radionuclidentherapie bij een toxisch multinodulair struma, bij drie verschillende doseringswijzen in Nederlandse ziekenhuizen. Hierin wordt onder effectiviteit verstaan het hoogste percentage euthyreoot na I-131 radionuclidentherapie.

5. Methode

5.1 Design

Het onderzoek is uitgevoerd op basis van een retrospectief, kwantitatief onderzoeksdesign. Waarbij data zijn verzameld van drie verschillende doseringswijzen uit drie verschillende ziekenhuizen. In dit onderzoeksverslag zijn de verschillende ziekenhuizen als doseringswijzen A, B of C aangeduid.

5.2 Populatie

In dit onderzoek zijn data verzameld vanaf maart 2015 tot verder terug in de tijd. Door vanaf maart 2015 en eerder data verzameld te hebben, is de follow-up van minimaal vier maanden na I-131 radionuclide therapie bekend. Patiënten ouder dan 18 jaar zijn geïnccludeerd in de dataverzameling. Door de verhoogde kans op laat somatische effecten, wordt bij kinderen vaak een lagere dosis gegeven.⁸ Tevens zijn bij patiënten die meerdere I-131 radionuclidentherapieën hebben ondergaan, alleen de eerste behandeling geïnccludeerd.

Patiënten waarbij de follow-up periode van vier maanden tot en met 16 maanden na de I-131 radionuclidentherapie bekend zijn, zijn meegenomen in de dataverzameling. Dit met reden dat het therapeutische effect na minimaal drie maanden na de I-131 radionuclidentherapie volledig tot uiting komt.⁷ Deswege is gekozen om alle data met een follow-up periode van vier maanden te excluseren.

Patiënten die door bepaalde overwegingen, zoals een zwangerschapswens of door persoonlijke overwegingen, een extra lage of hoge dosis hebben ontvangen zijn geëxcludeerd. Daarnaast zijn patiënten die door mechanische klachten en/of strumareductie een extra hoge dosis hebben ontvangen, geëxcludeerd.^{1,6,7} Door de kans op biochemische hypothyreoïdie en de ontwikkeling op cretinisme bij de foetus door I-131 radionuclidentherapie, waardoor een afwijking van de 'standaard' dosis nodig is, zijn zwangere patiënten geëxcludeerd.¹⁴

Bij doseringswijze A zijn de berekende doseringen veelal afgerond naar 5, 10, 15, 20, 25 en 30 mCi. De berekende dosis zou deswege met een afronding maximaal 2,5 mCi (90 MBq) kunnen afwijken. Om die reden zijn de patiënten data waarbij de gedocumenteerde berekende dosis meer dan 2,5 mCi (90MBq) afweek dan de uitkomst van de formule, geëxcludeerd.

5.3 Dataverzameling

Tijdens de dataverzameling zijn patiënt gerelateerde variabelen verzameld, die mogelijk effect kunnen hebben op het resultaat van de I-131 radionuclidentherapie. Om dit uit te sluiten is het geslacht (m/v), leeftijd (in jaren) en BMI(kg/m²) van de patiënt verzameld.

Factoren die gerelateerd zijn aan de therapeutische dosis zijn eveneens verzameld. De verzamelde data bestaan uit de 24-uur uptake (%), schildkliergewicht(g), schildklier grootte en de omrekenfactor.⁷ De schildklier grootte kent geen eenheid. Deze data worden gebruikt bij de berekening van de therapeutische dosis. De berekende dosis(MBq) evenals de daadwerkelijk toegediende dosis(MBq) zijn ook verzameld. Deze data zijn verzameld om een valide uitspraak te doen over de correlatie tussen de effectiviteit van de doseringswijze en de uitkomst van de therapie.

Om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de schildklierfunctie en om een eventuele negatieve invloed op de therapie uit te sluiten, zijn de gebruikte schildkliermedicatie per patiënt, zoals thiamazol en Thyrox, na de I-131 radionuclidentherapie verzameld. Daarnaast is onderzocht op welke datums deze medicatie gestart en gestopt zijn. Dit is belangrijk om een correcte uitspraak te doen over het effect van de therapie en over de schildklierstatus ten tijden van de follow-up.^{1,6,7}

Om de functie van de schildklier te kunnen bepalen, dient naast de medicatie tevens de TSH als de fT4 waarden verzameld te worden.¹ Deze waarden zijn na de I-131 radionuclidentherapie ten tijden van de follow-up verzameld. Hierdoor kan een uitspraak gedaan worden over de schildklierstatus, of deze hypo- hyper- of euthyreoot is. De referentiekaders waar de TSH en fT4 waarden tussen behoren te vallen, verschillen per doseringswijze. Het referentiekader bij doseringswijze A valt tussen 0,35-5,5 mU/L voor het TSH en 10,0-18,5 pmol/L voor het fT4. Dit referentiekader wordt gebruikt tot 16-9-2013, vanaf 17-9-2013 tot heden wordt het referentiekader 0,27-4,2 mU/L voor het TSH en 12,0-22,0 pmol/L voor het fT4 gebruikt. Doseringswijze B hanteert het referentiekader 0,35-3,5 mU/L voor het TSH en 9,0-24,0 pmol/L voor het fT4. Doseringswijze C houdt het referentiekader 0,27-4,2 mU/L voor het TSH en 12,0-22,0 pmol/L voor het fT4 aan.

5.4 Doseringswijzen

De verschillende doseringswijzen staan volledig weergegeven in bijlage I, II, en III.

Bij doseringswijze A wordt gebruik gemaakt van een berekende dosis op basis van de omrekenfactor 400 (k), geschat schildkliergrootte door middel van palpatie en de 24-uurs uptake (%). De uptake wordt gemeten na een intraveneuze injectie met I-131-natriumjodide door een pinhole-collimator. De I-131 radionuclidentherapie dosis wordt middels de volgende formule berekend:

$$(Schildkliergrootte \times 400 (k)) / 24\text{-uurs uptake } (\%) = \# (mCi)$$

Bij doseringswijze B wordt voor het berekenen van de dosis gebruik gemaakt van het schildkliergewicht(g), de omrekenfactor 800 (K) en de 24-uurs uptake (%). De uptake wordt bepaald middels een pinhole-collimator, waarbij de patiënt een capsule I-123-natriumjodide oraal toegediend krijgt. Het schildkliergewicht wordt middels palpatie en op de beelden van de schildklierscintigrafie geschat op een gewicht in grammen. De dosis wordt berekend volgens de formule:

$$(Geschat \text{ schildkliergewicht } (g) \times 800 (k)) / 24\text{-uurs uptake } (\%) = \# (MBq)$$

Bij doseringswijze C wordt gebruik gemaakt van een berekende dosis op basis van de omrekenfactor 800 (k), de 24-uurs uptake (%) en het schildkliergewicht (g). De uptake wordt gemeten na orale toediening van een I-123-natriumjodide capsule, door een Low-Energy-High-Resolution (LEHR) collimator. Het schildkliergewicht wordt bepaald aan de hand van de schildklierscintigrafie middels het cilindermodel. De I-131 radionuclidentherapie dosis is berekend volgens de formule:

$$(Schildkliergewicht (g) \times 800 (k)) / 24\text{-uurs uptake } (\%) = \# (MBq)$$

Indien sprake van een beeld passend bij een toxisch adenoom in een TMNS, wordt bij doseringswijze C na overleg tussen de nucleair geneeskundige en de internist, afgeweken van de berekende dosis. Waarbij de patiënt met I-131-radionuclidentherapie een 'voorbehandeling' krijgt, met een vaste

dosering van 800 MBq. Getracht wordt om met 800 MBq het toxisch adenoom in het TMNS te cureren. Indien een recidief hyperthyreoïdie optreedt na de voorbehandeling, zal de patiënt opnieuw behandeld worden, alleen met een nieuw berekende dosering.

5.5 Data-analyse

De verzamelde data zijn middels beschrijvende statistiek weergegeven in de resultatensectie. Voorafgaand aan de beschrijvende statistiek is de Shapiro-Wilk toets gebruikt om te bepalen of de data normaal verdeelt is, waarbij een significantie $>0,05$ als normaal verdeeld wordt beschouwd. In de beschrijvende analyse zijn per doseringswijze de patiënt gerelateerde data, en de dosis gerelateerde data beschreven aan de hand van gemiddelde met standaarddeviatie (SD) en mediaan met interkwartielrange (IQR). De effectiviteit per doseringswijze is in een staafdiagram weergegeven. Hierin staat het percentage patiënten per doseringswijze beschreven, dat tijdens de follow-up hypo-, euth- en hyperthyreoïd zijn geworden. Om het doel van dit onderzoek te kunnen beantwoorden is middels de Fischer's Exact Test getoetst of eventuele verschillen tussen doseringswijzen niet op toeval berusten. Tevens is de Spearman Correlation toets uitgevoerd om te onderzoeken of de berekende dosis ook daadwerkelijk is toegediend. In dit onderzoek wordt het significantieniveau van $p = <0,05$ als significant beschouwd.

5.6 Ethische verantwoording

Dit onderzoek betrof een niet Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO). Er is geen sprake geweest van patiëntencontact. De data is middels retrospectief onderzoek verzameld uit verschillende databases. De onderzoeker hield zich aan de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en aan de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP).¹³ Om aan de wettelijke eisen/ethische verantwoording te voldoen, zijn de deelnemende instellingen geanonimiseerd en doorgaand het onderzoek als A, B en C aangeduid. De data is binnen de ziekenhuisinstelling gecodeerd, alvorens de data gebruikt is voor de verwerking buiten de ziekenhuisinstelling. De coderingssleutel is alleen beschikbaar binnen de afdeling.

6. Resultaten

6.1 Patiëntenpopulatie

In de periode van september 2014 tot maart 2010 zijn bij de drie doseringswijzen van in totaal 157 patiënten retrospectief data verzameld.

Waarvan bij doseringswijze A, 28 van in totaal 85 patiënten zijn geëxcludeerd. Van die 28 patiënten zijn vier patiënten geëxcludeerd waarbij de follow-up ontbrak. Bij 24 patiënten is de data van de berekende dosis meer dan 90 MBq afwijkend ten opzichte van de berekende dosis, deze patiënten zijn deswege geëxcludeerd.

Twee van de in totaal 22 patiënten zijn bij doseringswijze B geëxcludeerd. Bij één patiënt is geen follow-up data beschikbaar en bij één patiënt is de berekende dosering aangepast voor een poliklinische behandeling.

Bij doseringswijze C zijn 21 van de 50 patiënten geëxcludeerd. Bij twee patiënten zijn geen follow-up data beschikbaar, drie patiënten zijn behandeld voor mechanische bezwaren en twee patiënten zijn poliklinisch behandeld wegens claustrofobie. In totaal zijn 14 patiënten geëxcludeerd wegens een 'voorbehandeling' voor een toxisch adenoom in een TMNS.

In tabel 1 is een overzicht van de demografische gegevens per doseringswijze weergegeven. Vooraf is de normaliteit getoetst middels de Shapiro-Wilk test. De uitkomst van de Shapiro-Wilk test liet géén normale verdeling zien in leeftijd bij doseringswijze A ($p = <0,004$) en bij doseringswijze B ($p = <0,027$). Overige factoren zijn normaal verdeeld. Omwille van vergelijkbaarheid zijn zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als mediaan met de interkwartielrange opgenomen in de tabel.

Na toepassing van de inclusie- en exclusiecriteria, bestond de totale patiëntenpopulatie uit 106 ($n=106$) patiënten. Van de totale patiëntenpopulatie is de man-vrouw verhouding 14% versus 86%. Het verschil van man-vrouw verhouding tussen de drie doseringswijzen is het grootste in percentage mannen van doseringswijze A ($n=11$) versus doseringswijze C ($n=2$) met 12%. De leeftijd in de totale patiëntenpopulatie lag met een gemiddelde leeftijd op $68,3 \pm 11,1$ jaar. Het grootste verschil in leeftijd is tussen doseringswijze B en doseringswijze C met gemiddeld 4,5 jaar. Het gemiddeld BMI is $27,28 \pm 5,65$ kg/m², waarvan bij in totaal 31 patiënten de data van de BMI ontbraken. Op basis van de beschikbare data, lijkt de BMI nagenoeg gelijk in vergelijking tussen de drie doseringswijzen, met een maximaal gemiddeld verschil van 0,27 kg/m² tussen doseringswijze A en B.

TABEL 1: DEMOGRAFISCHE GEGEVENS

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C	Totaal
Aantal patiënten (n)	57	20	29	106
Man / vrouw	11 / 46	2 / 18	2 / 27	15 / 91
verhouding (%)	(19 – 81)	(10 – 90)	(7 - 93)	(14 – 86)
Gemiddelde ± SD				
Leeftijd in jaren	67,8 ± 11,4	64,3 ± 13,6	68,8 ± 9,1	67,4 ± 11,3
BMI in kg/m ²	27,1 ± 5,6	27,4 ± 3,4	27,3 ± 6,5	27,2 ± 5,8
Ontbrekende data	- 11 (19,3)	-18 (90)	-2 (6,9)	-31 (29,2)
BMI – (%)				
Mediaan ± IQR				
Leeftijd in jaren	66 ± 17	68,5 ± 20	69 ± 13	67,5 ± 16
BMI in kg/m ²	26,5 ± 5,8	27,4	26,8 ± 7,8	26,8 ± 6,1
Ontbrekende data	- 11 (19,3)	-18 (90)	-2 (6,9)	-31 (29,2)
BMI – (%)				

(SD= standaarddeviatie; IQR= interkwartielrange)

6.2 I-131 radionuclidentherapie gerelateerde factoren

In tabel 2 staat een overzicht van de resultaten van de I-131 radionuclidentherapie gerelateerde factoren. De data zijn vooraf getoetst op normaliteit middels de Shapiro-Wilk toets. Hieruit bleek dat de 24-uurs uptake bij zowel doseringswijze A, B als C normaal verdeeld zijn ($p=0,122$; $p=0,399$; $p=0,145$). De overige factoren zijn niet normaal verdeeld. Omwille van onderlinge vergelijkbaarheid en met de literatuur zijn zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als mediaan met de interkwartielrange opgenomen in de tabel.

De 24-uurs uptake is gemiddeld $39,6 \pm 14,8$ %, waarvan het grootste verschil in gemiddelde uptake tussen doseringswijze A ($n=57$) en doseringswijze B ($n=20$) met respectievelijk 13,1% is. Bij doseringswijze A is de gemiddelde schildklier grootte $1,8 \pm 0,6$, bij 33 patiënten ontbrak deze data. Het schildklier gewicht is bij doseringswijze C ($n=29$) met een gemiddeld maximaal verschil van 13,6 gram zwaarder ten opzichte van doseringswijze B ($n=10$). Bij doseringswijze B is het schildklier gewicht bij tien patiënten ontbrekend.

De berekende dosis is bij doseringswijze C met een gemiddeld maximaal verschil van 326 MBq hoger dan doseringswijze A en met 116,1 MBq hoger dan bij doseringswijze B. Bij doseringswijze B is een gemiddeld maximaal verschil van 209,9 MBq hoger gedoseerd dan bij doseringswijze A. De toegediende dosis is met een maximaal gemiddeld verschil van 345,6 MBq hoger bij doseringswijze C in vergelijking met doseringswijze A. Doseringwijze B dient met een maximaal gemiddeld verschil

van 302 MBq een hogere dosis toe dan doseringswijze A. Tussen doseringswijze B en C zit een maximaal gemiddeld verschil van 43,6 MBq.

Om antwoord te kunnen geven op het doel van dit onderzoek, is de samenhang tussen de berekende- en toegediende dosis getoetst. Bij zowel doseringswijze A ($r_s=0,972$; $P= <0,001$; tweezijdig), als bij doseringswijze B ($r_s= 0,989$; $p= <0,001$; tweezijdig) en bij doseringswijze C ($r_s= 0,950$; $p= <0,001$; tweezijdig) blijkt er een sterk relatieve samenhang tussen de berekende- en toegediende dosis. Gezegd kan worden dat de berekende dosis ook daadwerkelijk wordt toegediend.

In totaal gebruikte bij doseringswijze A, B en C, respectievelijk 29,8 % ($n=17$), 10% ($n=2$) en 31 % ($n=9$) van de patiënten schildkliermedicatie voorafgaand aan de I-131 radionuclidentherapie. Opvallend is dat het gemiddeld maximale verschil tussen doseringswijze A en C respectievelijk 1,2% is en tussen doseringswijze B en C 21%.

TABEL 2: 131-RADIONUCLIDENTHERAPIE GERELATEERDE FACTOREN

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C
Schildkliermedicatie voor therapie: Ja / nee / ontbrekend (%)	17 / 33 / 7 (29,8 / 57,9 / 12,3)	2 / 18 / 0 (10 / 90 / 0)	9 / 20 / 0 (31 / 69 / 0)
	Gemiddelde $\pm$ SD		
24-uurs uptake (%)	44,3 $\pm$ 15,1	31,1 $\pm$ 11	36,2 $\pm$ 12,9
Schildkliergewicht (g)	n.v.t.	33 $\pm$ 12,5	46,6 $\pm$ 39,6
Schildklier grootte	1,8 $\pm$ 0,6	n.v.t.	n.v.t.
Berekende dosis in MBq	625,6 $\pm$ 170,5	835,5 $\pm$ 493,8	951,6 $\pm$ 548,2
Toegediende dosis in MBq	599,8 $\pm$ 166,7	901,8 $\pm$ 552,5	945,4 $\pm$ 553,5
Vershil berekende- en toegediende dosis in MBq	-0,64 $\pm$ 9,52	+66,3 $\pm$ 70,9	-6,2 $\pm$ 110,2
	Mediaan $\pm$ IQR		
24-uurs uptake (%)	43 $\pm$ 22	29,5 $\pm$ 16	34 $\pm$ 20
Schildkliergewicht (g)	n.v.t.	30 $\pm$ 7,5	28 $\pm$ 40
Schildklier grootte	1,5 $\pm$ 0,5	n.v.t.	n.v.t.
Berekende dosis in MBq	666 $\pm$ 296	730 $\pm$ 568	825 $\pm$ 670
Toegediende dosis in MBq	626 $\pm$ 330	754,5 $\pm$ 640	848 $\pm$ 759
Vershil berekende- en toegediende dosis in MBq	0,0 $\pm$ 6	+49 $\pm$ 62,8	+22 $\pm$ 36
	Ontbrekende data (%)		

24-uurs uptake (%)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Schildkliergewicht (g)	n.v.t.	10 (50)	n.v.t.
Schildklier grootte	33 (57,9)	n.v.t.	n.v.t.
Berekende dosis in MBq	2 (3,5)	n.v.t.	n.v.t.
Toegediende dosis in MBq	16 (28,1)	n.v.t.	n.v.t.
Verschil berekende- en toegediende dosis in MBq	18 (31,6)	n.v.t.	n.v.t.

(SD= standaarddeviatie; IQR= interkwartielrange)

6.3 Effectiviteit I-131 radionuclidentherapie

In tabel 3 en figuur 1 is een overzicht van de effectiviteit per doseringswijze weergegeven.

De gemiddelde follow-up is bepaald bij $11,1 \pm 2,8$ maanden. De follow-up bij de verschillende doseringswijzen A, B en C zijn gemiddeld bepaald na $11,9 \pm 2,5$, $9,3 \pm 3$ en $10,9 \pm 2,8$ maanden.

De effectiviteit per doseringswijze is afgeleid aan de lab-waarden en aan de gebruikte schildkliermedicatie ten tijden van de follow-up. Het gebruik van schildkliermedicatie is ten opzichte van de lab-waarden TSH en fT4 ten tijden van de follow-up, in dit onderzoek, leidend over de uitspraak van de effectiviteit.

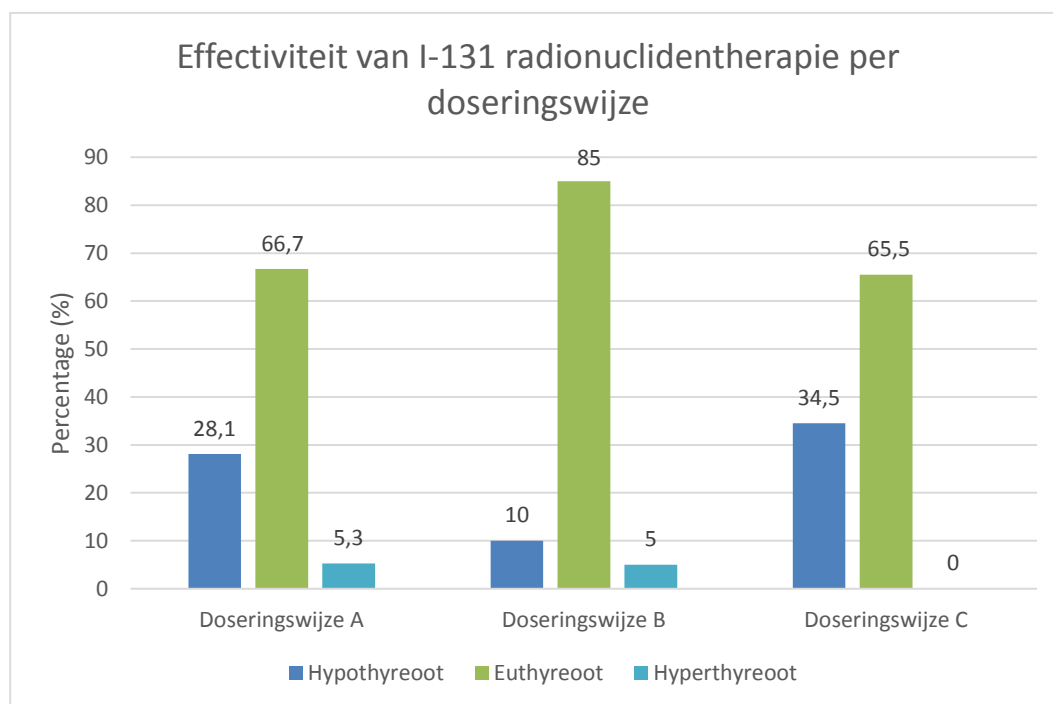
Bij doseringswijze A, B en C gebruikten respectievelijk 46 (80,7%), 4 (20%) en 15 (51,7%) patiënten schildkliermedicatie na de I-131 radionuclidentherapie. Bij twee patiënten van doseringswijze A is onvoldoende gerapporteerd over het medicatiegebruik na de I-131 radionuclidentherapie. Op het moment van de follow-up gebruikte bij doseringswijze A 18 patiënten levothyroxine, twee patiënten gebruikten als monotherapie thiamazol. Bij doseringswijze B gebruikten op het moment van de follow-up drie patiënten levothyroxine, waarvan één patiënt daarnaast ook thiamazol gebruikte. Op het moment van de follow-up gebruikten bij doseringswijze C 10 patiënten levothyroxine. Indien de patiënt levothyroxine ten tijden van de follow-up gebruikt, is gesteld dat de patiënt hypothyreoot is geworden. Indien de patiënt als monotherapie thiamazol of een “block en replace” therapie kreeg met zowel thiamazol als levothyroxine ten tijden van de follow-up, is gesteld dat de patiënt hyperthyreoot is geworden na I-131 radionuclidentherapie.

Bij patiënten die geen schildkliermedicatie gebruikten ten tijde van de follow-up, is de effectiviteit afgeleid aan de lab-waarden. De lab-waarden TSH en fT4 zijn per doseringswijzen afgeleid aan het gehanteerde referentiekader zoals beschreven in de methodesectie van dit onderzoek. Uit de lab-waarden bleek dat in totaal 61 patiënten euthyreoot zijn geworden. Daarnaast zijn bij doseringswijze A vier patiënten subklinisch hyperthyreoot en twee patiënten subklinisch hypothyreoot geworden. Bij doseringswijze B zijn drie patiënten subklinisch hypothyreoot geworden en bij doseringswijze C één patiënt subklinisch hyperthyreoot. De patiënten die subklinisch hypo- of hyperthyreoot zijn geworden, worden in dit onderzoek gezien als euthyreoot.

Om antwoord te kunnen geven op het doel van dit onderzoek, is getoetst of er significante verschillen bestaan tussen de effectiviteit in vergelijking met de verschillende doseringswijzen. Doseringwijze B (n=17) heeft een hoger percentage euthyreoot, met een maximaal gemiddeld verschil van 19,5% euthyreoot ten tijden van de follow-up in vergelijking met doseringwijze C (n= 19). Doseringwijze C (n=10) heeft het hoogste percentage hypothyreoot, met een maximaal gemiddeld verschil van 24,5% in vergelijking met doseringwijze B (n=2). Bij doseringwijze C zijn géén patiënten hyperthyreoot geworden ten tijden van de follow-up. Doseringwijze A (n=3) heeft een hoger percentage hyperthyreoot in vergelijking met doseringwijze B (n=1), met een maximaal gemiddeld verschil van 0,3%. Er lijkt géén significant verschil tussen de drie doseringwijzen (Fischer exact test: $p = <0,222$) wat betreft de effectiviteit.

TABEL 3: EFFECTIVITEIT VAN I-131 RADIONUCLIDENTHERAPIE PER DOSERINGSWIJZE

	Doseringwijze A n=57	Doseringwijze B n=20	Doseringwijze C n=29
Aantal patiënten hypothyreoot (%)	16 (28,1)	2 (10)	10 (34,5)
Aantal patiënten euthyreoot (%)	38 (66,7)	17 (85)	19 (65,5)
Aantal patiënten hyperthyreoot (%)	3 (5,3)	1 (5)	0 (0)



FIGUUR 1: EFFECTIVITEIT VAN DE DOSERINGSWIJZE A, B EN C, UITGEDRUKT IN PERCENTAGE HYPO-, EUTH-, HYPERTHYREOOT PER DOSERINGSWIJZE NA I-131 RADIONUCLIDENTHERAPIE

7. Discussie

Het doel van het onderzoek is het in kaart brengen van het verschil in effectiviteit van I-131 radionuclidentherapie bij een toxisch multinodulair struma, bij drie verschillende doseringswijzen in Nederlandse ziekenhuizen. Hierin wordt onder effectiviteit verstaan het hoogste percentage euthyreoot na I-131 radionuclidentherapie.

Uit de resultaten lijkt het dat er géén significant verschil bestaat tussen de verschillende doseringswijzen qua effectiviteit van de I-131 radionuclidentherapie. Het gemiddeld maximaal verschil van 19,5% euthyreoidie lijkt in vergelijking tussen doseringswijze B (n=17) en doseringswijze A (n=38) op toeval te berusten. Echter ontbreken bij doseringswijze A 57,9 % (n=33) en bij doseringswijze B 50% (n=10) van de data met betrekking tot de schildklier grootte- en het gewicht. Deze data valt niet te achterhalen op de afdeling, waardoor niet gecontroleerd kan worden welke dosis daadwerkelijk is berekend. Daarnaast zijn de lab-waarden ten tijden van de follow-up in drie verschillende laboratoria bepaald, waarbij de doseringswijzen tevens een verschillend referentiekader hanteren. Daardoor zijn de lab-waarden niet met elkaar te vergelijken. Door deze bevindingen kan er geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over welke doseringswijze het meest effectief is. De gemiddeld toegediende dosis van $835,5 \pm 493,8 \text{ MBq}$ bij doseringswijze B lijkt tot het hoogste percentage euthyreoot te leiden na I-131 radionuclidentherapie, bij een gemiddelde follow-up van 9,3 maanden.

Voor de generaliseerbaarheid zijn de demografische gegevens verzameld. De gemiddelde leeftijd in dit onderzoek is hoger ten opzichte van de literatuur, met een gemiddeld maximaal verschil van 5,7 jaar. In dit onderzoek is het percentage vrouwen met een gemiddeld maximaal verschil van 0,3% hoger in vergelijking met de literatuur. Uit onderzoek van Knapska-Kucharshka et al. bleek echter dat leeftijd en geslacht geen significant effect heeft op de uitkomst.¹⁵ Door het kleine gemiddeld maximaal verschil tussen de literatuur en dit onderzoek is de verwachting dat de leeftijd en geslacht in dit onderzoek tevens geen effect heeft op de effectiviteit. De gemiddelde BMI lag met een verschil van $0,27 \text{ kg/m}^2$ met dit onderzoek dicht bij elkaar, echter is geen literatuur gevonden die de BMI vergeleek met de uitkomst na I-131 radionuclidentherapie. Doordat dit onderzoek vergelijkbaar is met de literatuur, wordt niet verwacht dat de demografische gegevens effect hebben op de effectiviteit van de I-131 radionuclidentherapie.

In dit onderzoek zijn de I-131 radionuclidentherapie gerelateerde factoren verzameld. De 24-uurs uptake, schildklier gewicht-grootte en de omrekenfactor zijn nodig om de dosisberekening uit te kunnen voeren. De 24-uurs uptake is bij doseringswijze A en B bepaald met een pinhole-collimator, doseringswijze C bepaald dit met een LEHR collimator. In de richtlijnen van het NVNG worden zowel de pinhole- en LEHR collimator als gelijkwaardig gezien voor de uptake-bepaling.⁷ De resultaten van de 24-uurs uptake zijn dus met elkaar te vergelijken. Doseringwijze A had in vergelijking met doseringwijze B en C de hoogste 24-uurs uptake, met een gemiddeld maximaal verschil van 13,2% tussen doseringwijze A versus B. In dit onderzoek is niet onderzocht of er een samenhang bestaat tussen de 24-uurs uptake en de effectiviteit.

Het schildkliergewicht en –grootte wordt per doseringswijze met een andere werkwijze bepaald, zoals beschreven in de methodesectie van dit onderzoek. Het verschil in bepaling van het schildkliergewicht wordt door de NVNG als gelijkwaardig gezien.⁷ Echter kende doseringswijze A na palpatie geen gewicht toe aan de schildklier, maar gebruikte een factor, ook wel ‘schildklier grootte’. Hierdoor is de schildklier grootte bij doseringswijze A niet te vergelijken met het schildkliergewicht van doseringswijze B en C.

Tussen de berekende- en toegediende dosis blijkt een relatief sterke samenhang. Het gemiddeld maximaal verschil tussen de berekende- en toegediende dosis is het grootst bij doseringswijze B met $66,3 \pm 70,9$. Het minimale verschil tussen berekende- en toegediende dosis is te verklaren doordat de dosering die besteld en geleverd is, in het merendeel van de keren iets afwijkt van wat berekend is.

In dit onderzoek maken de doseringswijzen gebruik van de omrekenfactor, schildkliergewicht of – grootte en de 24-uurs uptake, zoals beschreven in de richtlijnen van het NVNG.⁷ In de literatuur zijn ook andere doseringswijzen beschreven. Zo is in het onderzoek van Szumowski et al.¹⁶, naast het schildkliergewicht en 24-uurs uptake, tevens gebruik gemaakt van de effectieve halfwaardetijd van I-131, de geabsorbeerde dosis in gray (Gy) en de conversie coëfficiënt van 25. Waarbij de follow-up periode van één jaar na I-131 radionuclidentherapie bij 1950 patiënten een effectiviteit vertoonde van 89%, 4% en 7% euth-, hypo- en hyperthyreoot. De literatuur is met een gemiddeld maximaal verschil van 4% euthyreoidie in vergelijking met dit onderzoek effectiever. Vanuit de literatuur lijken er dus effectievere doseringswijzen te bestaan in vergelijking met de doseringswijzen van dit onderzoek. In een vervolgonderzoek zou onderzocht kunnen worden of er een daadwerkelijk een verschil bestaat in effectiviteit tussen de richtlijnen van het NVNG en de internationale richtlijnen.

De gemiddelde follow-up is bepaald na $11,1 \pm 2,8$ maanden, met een gemiddeld maximaal verschil van 2,6 maanden tussen doseringswijze A versus B. Met deze gemiddelde follow-up is het met grote zekerheid te zeggen dat het therapeutische effect van de I-131 radionuclidentherapie volledig tot uiting is gekomen. Daarnaast bestaat er een kleine kans dat een patiënt passagère hypothyreoidie heeft.⁷ Het verschil tussen de gemiddelde follow-up periodes van de doseringswijzen, zal deswege naar verwachting geen effect hebben op de effectiviteit.

In dit onderzoek is de effectiviteit eerst afgeleid aan de medicatie die gebruikt is ten tijden van de follow-up, daarna zijn de lab-waarden van de patiënten die géén medicatie gebruiken vergeleken met de referentiekader die gehanteerd wordt. Door verschil in referentiekader en laboratorium is het niet mogelijk om de lab-waarden van de doseringswijzen met elkaar te vergelijken. Er kan geen betrouwbare vergelijking tussen doseringswijzen gedaan worden met betrekking tot de effectiviteit afgeleid aan de lab-waarden na I-131 radionuclidentherapie ten tijden van de follow-up. Om een betrouwbare uitspraak te doen over de effectiviteit zou in een vervolgonderzoek de follow-up in hetzelfde laboratorium bepaald dienen te worden.

Uit de lab-waarden bleek een aantal patiënten ten tijden van de follow-up subklinisch hyper- of hypothyreoot te zijn. Deze patiënten zijn in dit onderzoek gezien als euthyreoot. De lab-waarden zijn alleen een momentopname, waarin de schildklierhormoon synthese op dat moment negatief fluctueert.

Echter is het niet mogelijk om met de follow-up periode van dit onderzoek met volledige zekerheid te zeggen of deze patiënten euthyreoot zijn. Indien in een vervolgonderzoek een gemiddeld langere follow-up periode wordt gehanteerd, is het mogelijk om te onderzoeken of de subklinische hyperhypothyreoïdie aanhoudt.

Een sterk punt van dit onderzoek is de uitgebreidheid van de dataverzameling. Door de hoeveelheid data die verzameld is, is een alomvattend beeld geschetst wat betreft de demografische als I-131 radionuclidentherapie gerelateerde factoren. Daarnaast zijn alle resultaten omwille van vergelijkbaarheid in zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als mediaan met de interkwartielrange weergegeven. Waardoor de resultaten geen vertekend beeld geven en het onderzoek meer toegankelijk is om te vergelijken met andere onderzoeken.

Een beperking van dit onderzoek is de totale grootte van de patiëntenpopulatie per doseringswijze. Doseringswijze A bestaat uit 53,8% van de totale patiëntenpopulatie ten opzichte van 18,9% en 27,4% bij doseringswijze B en C. Hierdoor kan er een minder betrouwbare uitspraak over de effectiviteit van de doseringswijzen gedaan worden. In een vervolgonderzoek zou met een grotere patiëntenpopulatie een betrouwbaardere uitspraak over de effectiviteit van de doseringswijzen gedaan kunnen worden. Daarnaast is door het korte tijdsbestek van dit onderzoek, niet alle factoren die invloed kunnen hebben op de I-131 radionuclidentherapie vergeleken en getoetst met de effectiviteit van de doseringswijzen. Waardoor geen uitspraak gedaan kan worden of deze factoren gerelateerd zijn aan de effectiviteit van de doseringswijzen. In een vervolgonderzoek zou dan ook onderzocht en getoetst kunnen worden of er factoren zijn die gerelateerd zijn aan de effectiviteit van de I-131 radionuclidentherapie.

De resultaten van dit onderzoek zouden mogelijk tot een aanpassing van de doseringswijze kunnen leiden, wat mogelijk de effectiviteit kan vergroten. In dit onderzoek kan de effectiviteit per doseringswijze niet voldoende betrouwbaar worden vergeleken met elkaar, waardoor een aanpassing of het overnemen van de formule van één van de doseringswijzen op basis van deze resultaten vooralsnog niet aanbevolen kan worden.

8. Conclusie

Doseringswijze B kent met 85 % het hoogste percentage euthyreoot en met 10 % het laagste percentage hypothyreoot ten tijden van de follow-up. Doseringwijze C heeft geen patiënten die hyperthyreoot zijn geworden. Er lijkt geen significant verschil tussen de doseringwijzen wat betreft de effectiviteit. Echter door verschil in referentiekader en laboratoria, waarbij data van het schildkliergewicht of –grootte ontbreken, kon geen betrouwbare uitspraak gedaan worden over welke doseringwijze effectiever is. Wel lijkt het erop dat de gemiddeld toegediende dosis van $835,5 \pm 493,8\text{MBq}$ bij doseringwijze B heeft geleid tot het hoogste percentage euthyreoot.

9. Literatuurlijst

1. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius E, Boer A, Burgers J, Bouma M, et al. NHG: Nederlandse Huisartsen Genootschap. [Online].; 2013 [cited 2016 02 12. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen#idm10647504>.
2. Kwekkeboom DJ, Oei HY, Krenning EP, Hoefnagel CA, Sivo F. Nucleaire geneeskunde. 3rd ed. van den Broek WJM, Barneveld PC, Lemstra C, van Urk P, editors. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2008.
3. World Health Organization. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations. [Online].; 2013 [cited 2016 02 25. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf.
4. Martini FH, Bartholomew EF. Anatomie en fysiologie. 4th ed. Isselée H, editor. Amsterdam: Pearson Education Benelux; 2010.
5. Vos K. Struma. [Online].; 2013 [cited 2016 02 26. Available from: <https://www.gezondheidsplein.nl/aandoeningen/struma/item33252>.
6. (NIV) NIV. Richtlijn schildklierfunctiestoornissen. [Online].; 2012 [cited 2016 02 25. Available from: http://www.internisten.nl/uploads/w-/bv/w-bVpfCPHNuM_aG3xP6luA/Conceptrichtlijn_2012_Schildklierfunctiestoornissen-2012.pdf.
7. Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG). Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007. 5th ed. Barneveld PC, van Urk P, editors. Neer: Kloosterhof acquisitie services; 2007.
8. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign. [Online].; 2010 [cited 2016 03 01. Available from: http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_EJNMMI_therapy_of_benign_thyroid_disease.pdf.
9. Aktaş GE, Turoğlu HT, Dede F. Long-Term Results of Fixed High-Dose I-131 Treatment for Toxic Nodular Goiter: Higher Euthyroidism Rates in Geriatric Patients. Retrospective study. Edime; Istanbul: Trakya University Faculty of Medicine; Marmara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine; 2015 Oct. Report No.: 10.4274/mirt.57060.
10. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of Different Protocols of Radioiodine Therapy for Treatment of Toxic Nodular Goiter: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. literature review. Mashhad; Bellinzona: Mashhad University of Medical Sciences; Oncology Institute of Southern Switzerland, Endocrinology Research Center; Nuclear Medicine Research; Department of Nuclear Medicine and PET/CT Centre; 2014. Report No.: 10.5812/ijem.14424.
11. Şakı H, Cengiz A, Yürekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. Retrospective study. Aydın: Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine; 2015. Report No.: 0.4274/mirt.48378.
12. Afdeling Endocrinologie. Toxisch multinodulair struma/hyperthyreoïdie. [Online].; 2007 [cited 2016 03 09. Available from: <https://www.lumc.nl/patientenzorg/patienten/patientenfolders/toxisch-multi-nodulair-struma-hyper-thyreoidie>.
13. Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Uw onderzoek: WMO-plichtig of niet. [Online].; 2016 [cited 2016 03 16. Available from: <http://www.ccmo.nl/nl/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet>.
14. Marx H, Amin PLJH. Hyperthyroidism and pregnancy. BMJ. 2008 march; 2008(Volume 336): p. 663-666.
15. Knapka-Kucharska M, Oszkowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. Retrospective study. Lodz: Polish

Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Department of Nuclear Medicine and Oncological Endocrinology; Department of Endocrinology and Metabolic Diseases; 2008. Report No.: 10.5114/aoms.2010.14476.

16. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope (^{131}I) therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. Retrospective Study. Białystok: Medical University of Białystok, Nuclear Medicine Department; Radiology Department; 2012 May. Report No.: ISSN 1506–9680.

Bijlage I: Doseringwijze A

Werkwijze

Indicatie

	Als parameter voor de berekening van de therapeutische dosering van I-131- natriumjodide bij geïndividualiseerd doseringsschema.
--	--

Onderzoeksinformatie.

	I-131- Natriumjodide, 4 MBq (0,1 mCi), IV
	De effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) = 0,44 mSv
	- intraveneus infuus met drieweg-kraantje - medisch nucleair werker
	Met een kleine testdosis wordt de fractie bepaald die door de schildklier wordt opgenomen van een willekeurige hoeveelheid radioactief jodide, die wordt toegediend.
	Zwangerschap
	bloedaafname systeem plus bloedbuisje (groen) t.b.v. zwangerschapstest bij vrouwen < 50 jaar.
	Eventueel 24 uur pi

Vorbereidinginstructies

	- Medicamenteuze therapie met thyreostatica b.v. Thiamazol, Carbimazol, Strumazol (c.q. een combinatietherapie van thyreostatica en levothyroxine) dient minimaal 4 dagen vóór tot en met 4 dagen ná het onderzoek te worden onderbroken. - Indien met PTU wordt behandeld dient de medicatie minstens 15 dagen vóór tot en met 4 dagen ná het onderzoek te worden onderbroken. - Monotherapie met levothyroxine (=euthyrax, thyrox) 4 weken van te voren stoppen. - Jodiumcontaminatie moet tot 6 weken voor het onderzoek voorkomen worden: Denk hierbij aan: Röntgencontrastmiddelen(gadolineum uitgesloten) en jodiumhoudende medicamenten, ook hoestdranken. N.B. Eventueel uitstel van het onderzoek is afhankelijk van de aard van de contaminatie en wordt bepaald door de Nucleair Geneeskundige
--	---

Uitvoeringinstructies Uptake meting

	Isomed 2101
	Probe counter Isomed 2101

Dagelijks

Differential background

De achtergrond wordt gedurende 60 sec. gemeten. De gemeten waarden (in cps) zijn achtergrondwaarden per ingesteld isotoop.

Normaal waarden → niet gedefinieerd

Counting yield / statistics

De detector meet 10 x de Cs-137-bron gedurende 25 sec. Van de telstatistiek van de meeting worden weergegeven:

- Minimumwaarde
- Maximumwaarde
- Gemiddelde waarde
- Chi-waarde

Normaal waarde → 4.2 tot 14.7

Wekelijks

Counter / timer

Een intern gegenereerde puls wordt gedurende 2 sec. geteld en vergeleken met de pulsen gemeten in de meetkanalen. Weergegeven worden:

- Channel number
- Pulse rate
- Measuring time

Normaal waarden → binnen de normen dan 'MCA: ok' of 'Timer: ok'

Halfjaarlijks

Energy calibration

Met behulp van de Cs-137 bron worden de volgende parameters bepaald en vergeleken met de voorgaande kalibratie (*initial calibration of energy calibration*)

- Gain
- High voltage
- Offset
- Calibration factor

Normaal waarden → niet gedefinieerd.

Energy resolution

Met behulp van de Cs-137 bron wordt de Cs-137 piek gemeten (kanaalnummers) en HLW-waarde van de piek.

Energieresolutie = ratio HLW : piek (%)

Normaal waarden → niet gedefinieerd

Maandelijks → elke eerste patiënt van de maand

Meting standaard (Calibration)

Op basis van een standaarddosis van 4 MBq I-131 –natriumjodide wordt de kalibratie factor (cps/MBq) bepaald. Deze factor is de ratio van de countrate en activiteit.

Rugligging, armen naast het lichaam, hoofd in retroflexie m.b.v. een kussen.

Gedurende 2 minuten wordt een meting verricht van de jodiumopname in de schildklier. Ten behoeve van de correctie voor de achtergrondstraling wordt gedurende 2 minuten een meting op het dijbeen verricht.

In de praktijk wordt eerst de meting op het dijbeen verricht, aansluitend de meting van de schildklier.

	• De meting van de standaard en de achtergrond in de kamer hoeven <i>niet</i> voor elke uptake-meting uitgevoerd te worden (zie schema <i>Quality check</i>). • De uptake-correction (%) op de uitdraai van de uptake-berekening is het juiste uptake-percentag.
--	---

Evaluatie

	Een I-131- uptake van 20-40% is normaal voor een land met een goede jodiumvoorziening.
--	--

Literatuur

	• Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007, blz. 40-48 • NVNG: www.nvng.nl, klik beroepsinformatie, klik aanbevelingen en klik aanbevelingen 2007 HTML • Richtlijnen NIV schildklierstoornissen revisie 2012 o.a. blz 62 • NIV: www.internisten.nl
--	--

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De Nucleair Geneeskundige is verantwoordelijk voor de samenstelling een de juiste uitvoering van de werkinstructie.

De MNW is bevoegd en gehouden volgens werkinstructie te werken

Kwaliteits en/of werkhandboek

Werkhandboek Nucleaire onderzoeken

CHECKLIST IODIUM-131 THERAPIE (omcirkelen hetgeen van toepassing)

Gegevens patiënt: _____

Datum: _____

Verwijzer: _____

Hyperthyreoidie:

Diagnose:

- * M. Graves
- * Toxisch MNS
- * Euthyreoot MNS
- * Adenoom

Subjectieve klachten:

- * Algemeen toxisch
- * Lokaal compressief
- * Oftalmopathie
- * Overig: _____

Lab:

- * TSH
- * FT4
- * TF3

Medicatie:

- * Strumazol
- * PTU
- * Thyrax
- * Euthyrax

Overig medisch:

- * Significante co-morbiditeit: _____
- * Urine-incontinentie: _____
- * Zwangerschap: _____

LM: _____ Anticonceptie: _____ PostMP: _____ Test bloed/urine: _____

Iodiumcontaminatie:

- * Voeding: (m.n. zeepproducten/brood/jozo/zout/supplementen!)
- * Huid: (m.n. zeep/shampoo/crème/kuren (zeezout/zeewier!)/betadine!)
- * Röntgenonderzoeken met contrast (< 6 maanden)
- * Medicatie (m.n. zelfmedicatie/antihoest/keelpastilles/homeopathie!)

Dosisberekening:

$$\frac{\text{Schilddklier grootte}}{24\text{-uurs uptake I-131}} \times K \times 100 = \text{mCi MBq}$$

Toediening:

Poliklinisch / Klinisch

Datum: _____
 ma / di / wo / do / vr

Dosistempo op 1 meter

Opnameduur: _____ dag(en)

Radioprotectie:

- * Kinderen / zwangeren: _____
- * Huisgenoten: _____
- * Openbare omgeving: _____
- * Werk / hobby: _____
- * Overig: _____

Informed consent:

Overigen:

- * Herstart antithyreoidale medicatie: _____
- * Controleafspraak: _____

Paraaf NG:

Bijlage II: Doseringwijze B

Indicatie

- uptake-bepaling van functionerend schildklierweefsel voor (eventuele) I-131 therapie
- beoordelen jodium opnemend vermogen

Apparatuur

Ecam

Collimator

Pinhole

Gamma-energie

159 KeV

Radiofarmacon

I-123 natriumjodide

Dosering

11 MBq in capsule / 185 MBq i.v. (speurdosis)

Benodigdheden

- cobaltmarkeerpen
- plastic blokje van 6,7 cm
- onderzoektafel papier
- kussentje voor in de nek
- echoapparaat voor evt. punctie

Toediening

I-123 natriumjodide oraal 6 uur bij normale uptake bepaling of i.v. bij speurdosis.

Vorbereiding

De patiënt mag in de zes weken voorafgaand aan dit onderzoek géén onderzoek ondergaan met röntgencontrastmiddelen (IVP/DVI). Slikfoto met contrast wordt gedaan met Barium, dit is geen probleem!

Daarnaast mag de patiënt niet behandeld worden met medicijnen die van invloed (kunnen) zijn op de schildklierwerking. Deze medicijnen staan vermeld op de schildklier medicatielijst (thyrox: minimaal 3 weken stoppen).

De patiënt dient **nuchter** (niet roken, geen koffie en thee) te zijn vanaf 24:00 uur de avond voorafgaand aan dit onderzoek. Na inname van de capsule dient de patiënt nog 1,5-2 uur **nuchter** te blijven.

Bij een injectie hoeft de patiënt niet nuchter te zijn!

Instelling apparatuur

- camera-instellingen: I-123-kanaal 20%
- acquisitiecomputer Ecam: SCUI

Planning

- Opnamen worden 6 uur en 24 uur na inname van de capsule gemaakt of 24 uur na injectie bij een speurdosis.
- Patiënten met de ziekte van Graves, die nog niet met medicatie (strumazol) begonnen zijn, hoeven 24 uur na inname niet terug te komen. (overleggen met de NG).
- Patiënten met een koude nodus op dag 1 van de uptake bepaling hoeven 24 uur na inname niet terug te komen, aangezien deze patiënten niet voor therapie in aanmerking komen. Bij verdenking op koude nodus op dag 1 scan laten weggijken door artsen, daarna gelijk gesprek en onderzoek afronden.

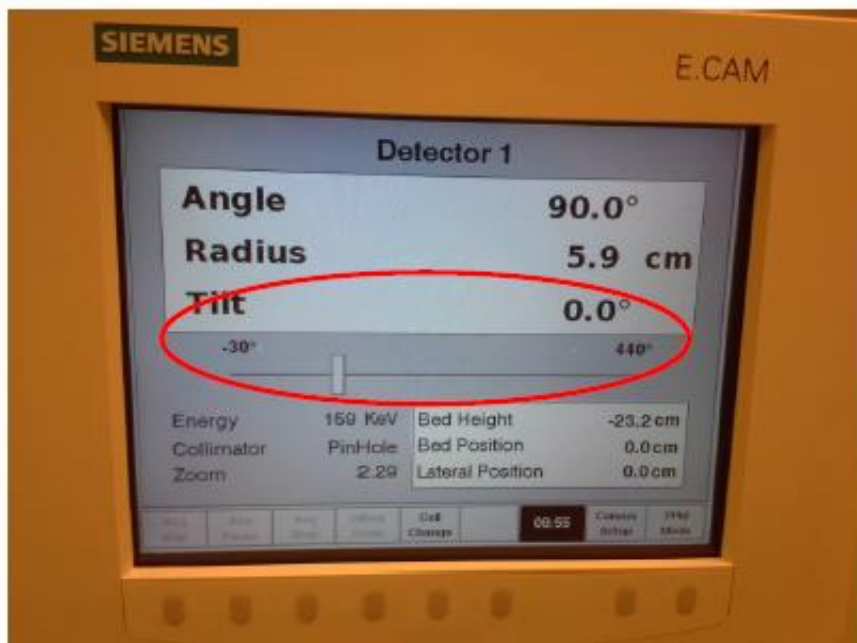
Gantry

Let op: De Ecam kan 440 graden roteren. Dit kan problemen geven met de RAO 45. Deze kunnen voorkomen worden door de camera als volgt te draaien:

1: Draai de camera rechtsonder naar 90 graden om de pinhole collimator er op te zetten.

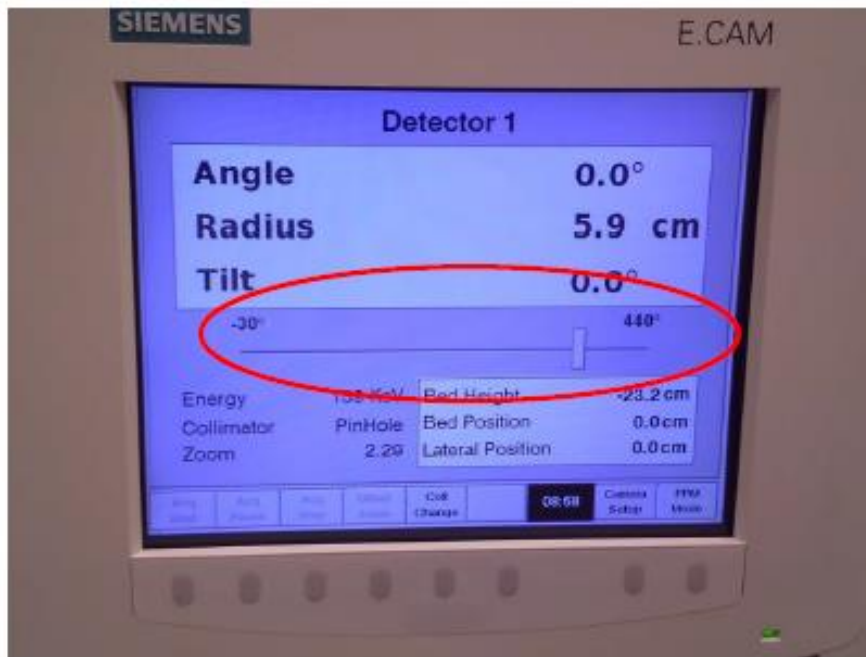
Als je de PPM op "gantry mode" zet kun je zien hoe hij op dat moment staat aan het schuifje midden in beeld. Het getal bij "angle" kun je hier niet voor gebruiken, dat geeft namelijk op twee posities 0 graden aan (bij de witte streepjes boven de lijn).

Het schuifje moet nu op deze positie staan:



2: Draai de camera verder rechtsonder, dat wil zeggen via posterior. Doe dit als de tafel nog aan de kant staat, of schuif het binnenste deel van de tafel weg van de camera (zoals je doet bij planaire voeten). De pinhole kan namelijk niet onder de tafel door draaien.

Draai de camera helemaal tot anterior. De PPM moet er nu zo uitzien:



Vanuit deze positie kun je zowel naar RAO 45 als LAO 45 draaien. Je kunt nu scannen. Denk er om dat je bij het terugwisselen van de collimator weer helemaal linksom moet draaien totdat het schuifje weer aan de kant van de 30 graden staat.

Uitvoering

Eventuele kettinkjes laten verwijderen.

Patiënt komt in rugligging op tafel met het hoofd iets achterover in de voorgevormde hoofdsteen.

Noteer de calibratietijd en de dosis in MBq van de capsule die patiënt heeft gehad.

Uptakebepaling

QC

Vóór start van het programma wordt de camera efficiëntie bepaald door een referentiebron te meten. Zie protocol QC camera-efficiëntie.

Patiënt

De patiënt kan nu in rugligging op tafel plaatsnemen met het hoofd iets achterover en gestrekte hals. **Let op:** De patiënt ligt met het hoofd richting de camera (head in)

Opnamen

Er worden vier opnamen vervaardigd; jugulum, anterior/uptake, RAO 45 en LAO 45. De patiënt blijft bij iedere opname in dezelfde houding liggen. Om de camera te draaien voor de RAO en LAO moet de patiënt wel even naar buiten geschoven worden. Het is handig dan een notitie te maken van de lengteverschuiving van de tafel zodat je de tafel snel weer in de juiste positie hebt.

Bij de eerste opname dient het jugulum (en evt. nodi) gemarkeerd te worden met een cobaltmarkeerpen. Deze opname kan zodra de markering duidelijk in beeld is, gestopt worden.

Bij de anterior opname wordt met het plastic blokje de afstand tussen de hals en de pinhole bepaald op 6.7 cm. Vervolgens kan de opname (is tevens uptake-meting) gestart worden. Deze duurt 8 minuten.

Bij alle overige opnamen geldt dat de afstand van de hals van de patiënt tot aan de pinhole eveneens 6.7 centimeter dient te zijn.

Indien er sprake is van retrosternale uitbreiding dient een overzichtsoptname gemaakt te worden. Dit lukt waarschijnlijk niet met de pinhole op de Ecam. De opties zijn dan de parallelhole collimator er weer op zetten, of een statische opname op de Symbia maken. Hier is een protocol voor aangemaakt.

Schematisch

6 uur:

- QC camera efficiency
- Jugulum markering
 - o 120 sec met cobaltpen
- ANT / Uptake 6 uur opname + LAO + RAO opname
 - o 480 sec

24 uur:

- Uptake 24 uur opname:
 - o Tijdsduur 4 minuten

Vul de gegevens in op het formulier

Scan deze in en geef het af bij de artsen

Static:

Camera parameters:

Matrix size: 512x512

Zoom: 2.2283

Body position: Head in (liggend)

Stop conditions:

Stops on det. 1

Time: 8 min

Supine

Analyse uptake

Selecteer de betreffende patiënt selecteer in keuzelijst: thyroid uptake
Er verschijnt Thyroid uptake.

Selecteer onder Select Thyroid Image alleen de 6- of 24 uur uptake.
Onder Reference hoeft niets geselecteerd te worden. Kies Next

Controleer of de camera efficiency op 36.4 staat.

Vul onder Thyroid 6- of 24 h uptake:

Administered Activity: vul tot 2 achter de komma nauwkeurig in (belangrijk: vervang de komma voor een punt.).

Time measured: belangrijk: vul precieze kalibratietijd in, niet het toedientijdstip. Ook hier tot 2 achter de komma nauwkeurig (vervang de komma voor een punt.).

Offset days: kies hier voor de 6 hr uptakemeting offset days 0, en voor de 24 hr uptakemeting offset days 1.

Kies icoon ROI door eenmaal links aanklikken

ROI Tool Window verschijnt

Activeer onder Draw Model: rechthoek (eenmaal links klikken)

Kies Start Draw: eenmaal links aanklikken

Trek ROI om schildklier: er wordt automatisch een achtergrond region getrokken

Rood = 1 = schildklier

Geel = 2 = achtergrond

Kies icoon Show Result en de uitkomst van de meting verschijnt.

Print result (eenmaal links klikken op print result)

Pas print label aan, kies daarna eventueel voor papieren print bij extern

Printen

De opnamen worden automatisch overgestuurd naar Hermes.

Concatenate de standaard en de uptake plaatjes en maak een imageprint. Formulieren met meetwaarden inscannen in Q-Doc.

- Indicatie:
1. Behandeling van primaire hyperthyreoïdie op basis van:
 - recidief van de ziekte van Graves/autoimmuun hyperthyreoïdie (GD)
 - een autonome nodus (TA)
 - een toxisch multinodulair struma (TMNS)

2. Verkleining van een euthyreoot multinodulair struma (MNS)

Aanbevelingen NVNG 2007

- Contra-indicatie:
- zwangerschap en het geven van borstvoeding
 - Actieve Graves' orbitopathie
 - een relatieve contra-indicatie is een onvoldoende hoge serum TSH spiegel (< 30 mU/l) na ten minste 4 weken onttrekken van schildklierhormoon.

Hyperthyreoïdie: Uptake

- o Berekening benodigde therapeutische dosis op basis van de uptakemeting van de schildklier alleen bij GD en (T)MNS.
- o Uptakemeting met een capsule NaI-123 lage dosis van 14 MBq per os.

Dosisberekening NaI131

- o Bij recidief GD (autoimmuun hyperthyreoïdie) met diffuse jodiumuptake: $((400 \times \text{geschat schildkliergewicht})/\% \text{ uptake}) \times 100$ in MBq
- o Bij MNS, toxisch en euthyreoot: $((800 \times \text{geschat schildkliergewicht})/\% \text{ uptake}) \times 100$ in MBq
- o Bij TA: vaste dosis van 740 MBq

Logistiek

- o Bestelling NaI-123 capsule lage dosis voor uptakemeting
- o Uptakemeting op Medisocamera of Siemens e-cam poli 46 locatie Nieuwegein plannen
- o Patiënt meldt zich aan bij de receptie van de afdeling nucleaire geneeskunde, poli 46 locatie Nieuwegein
- o Medisch secretaresse draait 3 patiëntenstickers uit, 1 voor het acquisitieformulier van de mfw en 2 voor de arts (voor het therapieboek en evt voor labformulier)
- o Inname NaI-123 capsule in de vroege ochtend
- o Uptakemeting op T=6 uur en T=24 uur
- o Na de 24 uursmeting heeft de patiënt een intakegesprek met de arts voor uitleg, brochure, toestemming en het maken van de afspraken.

Intakegesprek met de arts

- De arts haalt de patiënt uit de wachtkamer, verifieert zijn/haar identiteit en neemt de pat. en zijn/haar begeleider(s) mee naar één van de bespreekruimten (kamer Dr. Van Buul, kamer Dr. Lavalaye/Keijzers, of kamer Dr. Fangiday/Adams)
- De arts voert de anamnese en het lichamelijk onderzoek uit waarbij hij/zij zich tot de status localis beperkt
- Patiënt krijgt uitgebreide voorlichting over de voorbereiding (b.v. 4 uur nuchter voor calorietest, bij klinische therapie oude kleding meenemen), werking van de therapie, de gevolgen, in welke setting deze zal plaatsvinden, de procedure en de stralingshygiënische leefregels tijdens en na de therapie
- Bij GD met een I-uptake >50% is er een hogere kans op benodigde herhaling van de therapie. De arts waarschuwt pat. hiervoor
- Bij MNS en lage uptake; 7 dagen tevoren I-arm dieet laten volgen
- Patiënt krijgt een voorlichtingsbrochure mee waarin de afspraken geschreven zijn
- De arts vraagt aan patiënt toestemming voor de therapie en noteert dit.
- Patiënt krijgt een therapiedatum zo kort mogelijk na de uptakemeting
- NaI-131 therapie <400 MBq zal poliklinisch plaatsvinden, tenzij om andere reden een klinische opname gewenst is
- NaI-131 therapie >400 MBq zal klinisch plaatsvinden
- De arts maakt afspraken over de schildkliermedicatie; hervatting van de thyreostatica standaard 3 dagen na de therapie en eventuele hervatting van de levothyroxine 1 week later. Indien nodig wordt een recept meegegeven
- Patiënt laat zich 2-3 werkdagen voor de policonrole prikken op de schildklierfunctie. Indien nodig wordt een labformulier meegegeven.
- Patiënt maakt zelf een afspraak voor de policonrole bij de eigen internist-endocrinoloog: GD na ca. 3 weken vanwege de kans op tijdelijke verergering van de klachten; (T)MNS en TA na 6 weken.
- De arts plaatst de bestelling in het bestelboek van de Radiofarmacie en schrijft daarbij of de therapie poliklinisch of klinisch plaats zal vinden en op welk tijdstip zodat de medisch secretaresse het in de planningsagenda kan noteren
- Bij planning van een klinische therapie geeft de arts extra uitleg over de klinische procedure, de duur van de opname (in principe 3 dagen/2 nachten) de kamer C2-216, het bezoek, en plaatst de arts de patiëntengegevens in de therapie-agenda, licht afdeling C2 in via tel nr. 2800 maakt het nucleaire EPD aan en plaatst de opname op de vastgestelde datum
- De arts maakt in de Q-doc een rapportage van de uptake-meting, anamnese en lichamelijk onderzoek, de afspraken uit het intakegesprek en een conclusie.

Uitzonderingen

- Bij GD met een uptakemeting die een verhoogde washout laat zien: na 2 weken herhalen van de uptakemeting na een streng jodiumarm dieet. De arts legt het jodiumarme dieet uit en geeft een extra voorlichtingsbrochure *Jodiumarm dieet* mee
- Bij persisterende verhoogde washout: de arts waarschuwt patiënt dat meerdere therapieën benodigd zijn; dosis standaard 400 MBq poliklinisch, in principe 24 uur later gevolgd door KI capsules 3xdd 200 mg; de arts geeft pat. een recept hiervoor mee en adviseert pat. om deze pillen bij de Antonius Apotheek te gaan halen. Een stadsapothek zal deze niet standaard in huis hebben.

Poliklinische therapie

- Patiënt meldt zich aan bij de receptie Nucleaire Geneeskunde poli 46 locatie Nieuwegein
- De medisch secretaresse draait een patiëntensticker uit en waarschuwt de arts
- De arts die het intakegesprek met de patiënt heeft gevoerd, voert de therapie in principe zelf uit.
- De arts tapt een bekertje water uit de koffiekamer van de afdeling. De watertap in de toedienruimte is niet drinkbaar.
- De arts haalt de patiënt uit de wachtkamer naar de toedienruimte toe en beantwoordt de laatste vragen van de patiënt, verifieert of pat. alles goed begrepen heeft, of pat. 4 uur nuchter is, en of alle afspraken waar pat. zelf voor verantwoordelijk is, gemaakt zijn
- De arts laat pat. enkele slokjes water vooraf innemen om de keel te smeren zodat de capsule makkelijker doorgeslikt kan worden.
- De arts pakt de in lood verpakte therapeutische dosis uit het afgeschermd doorgeefluik van het hotlab en controleert de bijbehorende labsticker. Hij/zij draait de dop van het loden potje af, waarschuwt de pat. vooraf dat het een zwaar potje is, geeft het geopende potje aan de pat. en instrueert de pat. om de capsule direct vanuit het potje in de mond te laten glijden
- De arts controleert of het potje leeg is en vraagt aan de pat. of de capsule goed doorgeslikt is
- Indien de pat. twijfelt of de capsule goed is doorgeslikt, meet de arts met de dosistempometer of de capsule zich in de maag bevindt. Indien dat het geval is, stelt de arts pat. gerust
- Pat. mag 1,5 uur na het innemen van de therapiecapsule weer eten
- De arts plakt de labsticker op het daarvoor bestelde vel in de toedienruimte en zorgt of laat zorgen voor de administratieve verwerking van de therapie in de Quadrat
- De arts maakt in de Q-doc een rapportage over de gegeven radioactieve schildkliertherapie.

Klinische therapie

- Patiënt meldt zich op afdeling C2-achter
- De verpleegkundige die bij kamer C2-216 hoort begeleidt pat. naar de kamer, voert de verpleegkundige anamnese en de relevante metingen uit, geeft uitleg over de catering, de kamer en de aanwezige apparatuur, het beperkte gebruik van de douche (alleen op de dag van ontslag douchen incl. haren wassen), waar de schone kleding gelegd kan worden en laat pat, indien nodig, omkleden in oude kleding. Hij/zij beantwoordt de vragen van de patiënt. Indien dat niet mogelijk is, verwijst hij/zij hiervoor naar de arts
- Indien relevant mag het jodiumarme dieet gestopt worden op de dag van opname
- De verpleegkundige belt het medisch secretariaat van de afdeling nucleaire geneeskunde dat de patiënt klaar is voor de radioactieve schildkliertherapie.
- De medisch secretaresse waarschuwt de arts die de routinedienst doet dat op afdeling C2 de pat. klaar is voor de therapie
- Op C2-216 verifieert de arts de identiteit van de pat, of pat. alles goed heeft begrepen, of hij/zij 4 uur nuchter is voor calorieën, of hij/zij oude kleding aan heeft en de goede spullen in de kast in de sluis gelegd zijn. Hij/zij stimuleert de patiënt om tijdens de opname goed te drinken (een liter extra per dag).
- Bij een pat, die van extern komt, doet de arts anamnese en lichamelijk onderzoek.
- De arts laat pat. enkele slokjes water vooraf innemen om de keel te smeren zodat de capsule makkelijker doorgeslikt kan worden.
- De arts pakt de in lood verpakte therapeutische dosis uit het afgeschermd doorgeefluik van het hotlab en controleert de bijbehorende labsticker. Hij/zij draait de dop van het loden potje af, waarschuwt de pat. vooraf dat het een zwaar potje is, geeft het geopende potje aan de pat. en instrueert de pat. om de capsule direct vanuit het potje in de mond te laten glijden
- De arts controleert of het potje leeg is en vraagt aan de pat. of de capsule goed is doorgeslikt
- Indien de pat. twijfelt of de capsule goed is doorgeslikt, meet de arts met de dosistempometer of de capsule zich in de maag bevindt. Indien dat het geval is, stelt de arts pat. gerust
- De arts plakt de labsticker op het daarvoor bestelde vel in de toedienruimte op poli 46 van C0-Bg en zorgt of laat zorgen voor de administratieve verwerking van de therapie in de Quadrat
- De arts maakt in de Q-doc een rapportage over de gegeven radioactieve schildkliertherapie
- De arts geeft aan de lokaal ter zake kundige (LtZK) of zijn vervanger door dat hij/zij een pat. heeft opgenomen en wanneer het verwachte

ontslag is

Follow-up en ontslag

- o De LtZK meet aan het eind van iedere opnamedag het uitwendige dosistempo op 1 meter afstand met de dosistempometer + probe; hij/zij blijft hiervoor zelf achter het loodscherp staan en vraagt aan de pat. om naar het loodscherp toe te lopen. Met de meetlat die in de sluis aanwezig is, wordt de afstand van 1 meter tot de probe van de dosistempometer bepaald
- o Ontslag indien $< 20\text{microSv/h}$ op 1 meter afstand
- o De LtZK noteert het dosistempo in het logboek in de sluis van C2-216
- o Noteert de dosis NaI-131 in het KEW
- o Controleert of poli afspraak zijn gepland
- o De LtZK controleert de bezittingen van pat op radioactiviteit. Alles wat een dosistempo heeft $< 4\text{ Bq/cm}^2$ wordt weer aan pat. meegegeven. Alles daarboven wordt in de wastekelder bewaard
- o De LtZK controleert de kamer op radioactieve besmettingen, decontamineert eventueel, noteert de gegevens, en draagt de kamer over aan de verpleegkundige c.q. de schoonmaak van afdeling C2
- o De LtZK geeft de gegevens door aan de arts van de routinedienst
- o De arts maakt het EPD af, en maakt de ontslagbrief via het edifact aan

Bijlage III: Doseringwijze C

Algemeen

Controledatum: 02-07-2016

Wijzigingen ten opzichte van vorige versie:

Geen wijzigingen GN

Doel

Dit protocol beschrijft de wijze waarop men handelt bij bepaling van de dosis voor Jodium-131 therapie bij patiënten met hyperthyreoïdie of struma.

Doelgroep

Dit protocol is bestemd voor medisch nucleair werkers en nucleair geneeskundigen.

Definities

MNW = Medisch nucleair werker
NG = Nucleair geneeskundige

Inhoud

Procesfase + Activiteit	Norm	Verantw.
Volume en gewicht bepaling schildklier		
Schildklierscintigrafie m.b.v. I-123: • pinholecollimator gebruiken • alleen anterior opname • naast het niveau van schildklier bekende afstandsmarkering mee opnemen Zie protocol E01 schildklierscintigrafie en uptakemeting I123		MNW
M.Graves: schildklier veelal normaal van vorm, zodat schildklierkwabben als cilinders kunnen worden benaderd. Hoogte (h) en straal (r) (op breedste deel) meten. Dichtheid van weefsel ongeveer 1,0 g/cm ³ . Formule berekend gewicht per kwab: $\pi \times \text{straal (r)}^2 \times \text{hoogte (h)} \times \text{vergrotingsfactor (f)}^3$ Totale schildkliergewicht = som beide kwabben. Koude partijen (bijv. cysten) bij berekening buiten beschouwing houden. Indien cirkelvormig autonoom gebied dan formule bol gebruiken: Formule berekend gewicht per kwab (bolvorm): $\frac{4}{3} \times \pi \times \text{straal (r)}^3 \times \text{vergrotingsfactor (f)}^3$ Totale schildkliergewicht = som beide kwabben.	In cm tot 1 cijfer achter komma nauwkeurig, in gram.	NG
Uptake bepaling schildklier		
Meting ongeveer 24 uur na orale toediening I-123 of I-131.		MNW
$\text{Uptake (in \%)} = \left\{ \frac{\text{Nettocounts patiënt}}{\text{Netto counts dosis}} \right\} \times 100$		NG

Therapeutische dosisberekening

Dosis (MBq) = $k \times \{\text{Massa (in gram)} : \text{uptake (in \%)}\}$ met $k = 400 \text{ MBq}$ bij M.Graves en euthyreoot struma

Dosis (MBq) = $k \times \{\text{Massa (in gram)} : \text{uptake (in \%)}\}$ met $k = 800 \text{ MBq}$ bij MNS

Dosis = vast 800 MBq bij toxisch (solitair) adenoom of basis van een gewichtsschatting met cilinder- of bolmethode.

Bij geschat gewicht > 50 gram kan standaard 25 – 50 % meer gegeven worden, in overleg met internist en patiënt.

In geval van recidief of snel gewenst resultaat (allergie voor thyrostatica, bedreigd hart, kinderwens etc.) kan dosis ook worden verhoogd.

In geval van beoogde strumaverkleining wegens cosmetische of mechanische klachten bij euthyreote patiënt zal dosis veelal kleiner zijn dan gewenste dosis om ziekenhuis-opnameduur te beperken; veelal wordt ongeveer 2000 MBq gegeven, en zal tweede therapiedosis noodzakelijk zijn.

NG

Toelichting

In de literatuur zijn meerdere wijzen van dosisberekening te vinden. Ook in Nederland wordt verschillend gedacht over de juiste benadering. In onderhavige protocol wordt in geval van M.Graves of gewenste strumareductie gestreefd naar een schildklieropname van 4,0 MBq per gram functionerend schildklierweefsel. Bij toxisch adenoom of MNS is een hogere dosis van 8,0 MBq per gram functionerend schildklierweefsel nodig wil er een therapeutisch effect optreden. Bovendien bestaat bij het adenoom minder kans op hypothyreoïdie aangezien het normale schildklierweefsel ten tijde van de behandeling is onderdrukt en dus weinig I-131 opneemt. Een andere strategie bij toxisch adenoom, ongeacht het geschatte gewicht, is een standaard dosis van 800 MBq.

Met behulp van scintigrafie kan het schildkliergewicht alleen bij benadering worden bepaald. Alhoewel er misschien nauwkeurigere methoden bestaan dan de scintigrafie (echo, CT, cave contrasttoediening) is de planaire techniek veelal toereikend. Er is gekozen voor opnames met een speciale schildkliercollimator, omdat deze nauwelijks vertekening geeft en mogelijke onnauwkeurigheid van afstandsmarkering t.g.v. eventueel wisselende vergrotingsfactor voorkomt.

Een anterior-opname van de hals is voldoende. Wel moet een bekende afstandsmarkering mee worden opgenomen.

De straal wordt gemeten op het breedste deel van de kwab, hetgeen dus mogelijk enige overschatting van gewicht en diensgevolge berekende dosis kan geven. Daarnaast werkt een afleesfout in de straal kwadratisch door in het berekende gewicht en heeft deze dus een grote invloed op de uiteindelijk berekende dosis. De fout in hoogtemeting is van minder belang omdat de hoogte meestal 5 maal groter is dan de straal.

De gebruikte dichtheid van weefsel is $1,0 \text{ g/cm}^3$.

Bovenbeschreven protocol geeft berekening bij cilinder- en bolvorm van de kwabben (koudere partijen moeten buiten de berekening worden gelaten).

Berekening kan ook volgens het "vlokkenmodel", het "vlindermodel" of op "edge-detection" gebaseerde computeralgoritmen. In het algemeen geldt dat voor deze computerbenadering gecertificeerde software ontbreekt.

De jodium-uptake wordt gemeten met behulp van een tracerdosis I-123 of I-131 per os en een schildklierprobe of planaire scintigrafie (cave medicatie en eerder contrastonderzoek). In beide gevallen dient ook een meting van de achtergrond en een bekende hoeveelheid tracer als maat voor de gegeven dosis plaats te vinden.

Bij gebruikte methode wordt geen rekening gehouden met het biologische gedrag van de tracer in de schildklier ($T_{1/2}$). Theoretisch zou bijvoorbeeld de (niet gemeten) 8-uurs opname zeer hoog kunnen zijn in vergelijking met de 24-uurs-waarde, hetgeen dan past bij een snelle kinetiek en daarmee een lagere

stralingsdosis dan verwacht. Overigens geeft een 48-uurs-waarde meer informatie over de verwachte verblijfstijd van het I-131 in de patiënt. Sommige patiënten met M.Graves hebben een zeer hoge 24-uurs-uptake ($> 80\%$) hetgeen ook kan duiden op een snelle kinetiek. In het laatste geval kan de berekende dosis naar boven worden afgerond met maximaal 50%. Dit verlaagt de kans op een persisterende/recidief hyperthyreoïdie. Wel dient dit in overleg met aanvragend internist en patiënt te geschieden daar de kans op een vroegtijdige hypothyreoïdie toeneemt. Verder is het zinvol tijdens de I-131-therapie de kinetiek te meten (die soms anders is dan de kinetiek van de tracerdosis) en deze informatie te gebruiken indien de patiënt na verloop van tijd een recidief krijgt.

Bij grotere schildklier gewichten (> 50 gram) heeft ervaring geleerd dat dergelijke schildklieren meer I-131 nodig hebben. Reden hiervan is mogelijk onderschatting van de derde dimensie bij gewichtsbepaling. Men kan standaard 25 – 50 % meer geven dan berekend, in overleg met internist en patiënt.

Om opnameduur te beperken m.n. in geval van beoogde strumareductie wegens cosmetische of mechanische klachten bij euthyreote patiënten, zal de gegeven dosis lager zijn dan de gewenste dosis (veelal ongeveer 2000 MBq). Dit betekent dat er veelal een tweede therapiedosis gegeven zal moeten worden.

Referenties

"Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde" van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlands Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, vijfde herziene druk 2007.