
ONDERZOEKSVERSLAG

Retrospectieve evaluatie van I-131 therapie en de
24-uurs uptake bij patiënten met Morbus Graves

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken



Aurelia Leyba

Studentnummer: 2171690

Begeleider: Rudie van de Kolk

Mei 2014, Eindhoven

Voorwoord

Dit verslag is geschreven in het kader van het afstuderen van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT), aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven.

Voor Morbus Graves hyperthyreoïdie kunnen patiënten worden behandeld met Jodium-131 ($I-131$) therapie. Hiervoor wordt een dosis berekend die bij de situatie van de patiënt past. Echter zijn de doseringswijzen tussen verschillende ziekenhuizen niet gelijk. De vraag is welke doseringswijze nu tot het minst aantal recidieven leidt. Dit heb ik onderzocht door de resultaten van vier verschillende doseringswijzen met elkaar te vergelijken.

Graag wil ik de vier meewerkende ziekenhuizen van de verschillende doseringswijzen bedanken voor het beschikbaar stellen van de databases en het beantwoorden van de vragen. Daarnaast wil ik Rudie van de Kolk bedanken voor de begeleiding en feedback. En ten slotte mijn medestudenten voor de feedback op het projectplan en onderzoeksverslag.

Samenvatting

Inleiding: Morbus Graves is een auto-immuun ziekte waarbij hyperthyreoïdie kan ontstaan. Dit kan onder andere met behulp van I-131 therapie worden behandeld. Er is weinig overeenstemming over wat de meest geschikte doseringswijze is en of de 24-uurs uptake effect heeft op het resultaat. In deze studie zijn de resultaten van de follow-up na I-131 therapie bij vier doseringswijzen met elkaar vergeleken. Het doel van dit onderzoek was het bepalen in hoeverre er verschil is in de follow-up tussen deze doseringswijzen en in hoeverre de 24-uurs uptake een verschil in follow-up geeft.

Methode: Voor dit retrospectieve onderzoek is een populatie onderzocht van 301 patiënten. Gegevens die betrekking hadden op de I-131 therapie zijn verzameld van volwassen patiënten met Morbus Graves hyperthyreoïdie die voor een eerste I-131 therapie kwamen. De 24-uurs uptake is verdeeld in drie categorieën, namelijk <60% (categorie één), 60-80% (categorie twee) en >80% (categorie drie). De verzamelde gegevens zijn geanalyseerd middels beschrijvende- en toetsende statistiek.

Resultaten: Het percentage recidieven was voor doseringswijze A, B, C en D respectievelijk 38,8%, 26,4%, 30,6% en 26,5%. Het percentage patiënten dat euthyreoot is geworden was voor doseringswijze A, B, C en D respectievelijk 13,6%, 17,0%, 21,0% en 18,1%. Het percentage patiënten dat hypothyreoot is geworden was voor doseringswijze A, B, C en D respectievelijk 47,6%, 56,6%, 48,4% en 55,4%.

Voor doseringswijze A was het percentage recidieven in categorie één, twee en drie van de 24-uurs uptake respectievelijk 31,9%, 43,5% en 50,0%, het percentage euthyreote patiënten 12,8%, 15,2% en 10,0% en het percentage hypothyreote patiënten 55,3%, 41,3% en 40,0%. Bij doseringswijze B was het percentage recidieven in categorie één, twee en drie respectievelijk 28,6%, 28,6% en 25,6%, het percentage euthyreote patiënten 14,3%, 0,0% en 20,5% en het percentage hypothyreote patiënten 57,1%, 71,4%, 53,8%. Bij doseringswijze C was het percentage recidieven in categorie één, twee en drie respectievelijk 29,4%, 33,3% en 30,0%, het percentage euthyreote patiënten 23,5%, 2,2% en 10,0% en het percentage hypothyreote patiënten 47,1%, 44,4% en 60,0%. Bij doseringswijze D was het percentage recidieven in categorie één, twee en drie respectievelijk 19,2%, 26,1% en 45,4%, het percentage euthyreote patiënten 11,5%, 21,7% en 18,2% en het percentage hypothyreote patiënten 69,2%, 52,2% en 36,4%.

Conclusie: De verschillen in percentages tussen de doseringswijzen zijn minimaal en niet statistisch significant, waardoor niet met zekerheid te zeggen is of hier werkelijk een verschil tussen zit. Ook is het niet met zekerheid te zeggen welke factoren invloed hebben gehad op het resultaat.

Doseringswijze B en C lijken het meest constant te zijn in het percentage recidieven bij verschillende 24-uurs uptake percentages. Bij doseringswijze A en D loopt het percentage recidieven op bij een hogere 24-uurs uptake. Waar dit verschil door veroorzaakt wordt is niet met zekerheid te zeggen.

Summary

Introduction: Graves' Disease is an autoimmune disease in which hyperthyroidism can occur. It can be treated by radioiodine therapy. There is little agreement on the most appropriate dosing method and whether the 24h radioactive iodine uptake (RAIU) affects the outcome. In this study, the results of the follow-up after radioiodine therapy in four dosing methods are compared. The aim of this study was to determine whether there are differences in follow-up between the dosing methods and whether the 24h RAI causes a difference in follow-up.

Method: In this retrospective study a population of 301 patients is used. Data that was related to radioiodine therapy was collected of adult patients with Graves' Disease who had had their first radioiodine therapy. The 24h RAIU is divided in three categories, namely <60% (category one), 60-80% (category two), >80% (category three). The data was analyzed using descriptive and inferential statistics.

Results: The percentage recurrences for dosing method A, B, C and D was respectively 38,8%, 26,4%, 30,6% and 26,5%. The percentage euthyroidism for dosing method A, B, C and D was respectively 13,6%, 17,0%, 21,0% and 18,1%. The percentage hypothyroidism for dosing method A, B, C and D was respectively 47,6%, 56,6%, 48,4% and 55,4%.

For dosing method A, the percentage recurrences in category one, two and three of the 24h RAIU was respectively 31,9%, 43,5% and 50,0%, the percentage euthyroidism 12,8%, 15,2% and 10,0% and the percentage hypothyroidism 55,3%, 41,3% and 40,0%. For dosing method B, the percentage recurrences in category one, two and three was respectively 28,6%, 28,6% and 25,6%, the percentage euthyroidism 14,3%, 0,0% and 20,5% and the percentage hypothyroidism 57,1%, 71,4%, 53,8%. For dosing method C, the percentage recurrences in category one, two and three was respectively 29,4%, 33,3% and 30,0%, the percentage euthyroidism 23,5%, 2,2% and 10,0% and the percentage hypothyroidism 47,1%, 44,4% and 60,0%. For dosing method D, the percentage recurrences in category one, two and three was respectively 19,2%, 26,1% and 45,4%, the percentage euthyroidism 11,5%, 21,7% and 18,2% and the percentage hypothyroidism 69,2%, 52,2% and 36,4%.

Conclusion: The differences in percentages between the dosing methods are minimal. Therefore it is not for certain that there's an actual difference. It's also not certain which factors have affected the results. Dosing method B and C appear the most constant in recurrence percentages in the different 24h RAIU percentages. With dosing method A and D, the percentage recurrences gets higher at a higher 24h RAIU. The cause of this difference is not certain.

Inhoudsopgave

ONDERZOEKSVERSLAG	1
VOORWOORD	2
SAMENVATTING	3
SUMMARY	4
INLEIDING	6
METHODE	9
PATIËNTENPOPULATIE	9
DATAVERZAMELING	9
DOSERINGSWIJZEN	10
DATA ANALYSE	11
ETHISCHE VERANTWOORDING	12
RESULTATEN	13
DISCUSSIE	17
CONCLUSIE	21
LITERATUUR	22
BIJLAGE I	24
DOSERINGSWIJZE A	24
DOSERINGSWIJZE B	25
DOSERINGSWIJZE C	28
DOSERINGSWIJZE D	29

Inleiding

Morbus Graves is een auto-immuun ziekte waarbij antilichamen worden geproduceerd die het thyreoïdstimulerend hormoon receptor (TSHR) stimuleren.^{1,2} Een gevolg hiervan is de stimulatie van de synthese en secretie van de schildklier hormonen, met een toename van de fractie tri-jodothyronine (T3) en thyroxine (T4), wat hyperthyreoïdie veroorzaakt.¹⁻⁴ Morbus Graves is de oorzaak van 50-80% van de gevallen van hyperthyreoïdie en de incidentie van Morbus Graves in Nederland is 0,5 – 1 per 1000 volwassenen.^{2,5} Morbus Graves is een frequente aandoening die veelal voorkomt bij vrouwen en meestal ontstaat tussen het 25^{ste} en 50^{ste} levensjaar.^{4,6}

De diagnose van Morbus Graves wordt gesteld op basis van anamnese, klinisch beeld en bloedonderzoek.^{4,7} Klinische symptomen zijn onder andere uitpuilende ogen, nervositeit, emotionele labiliteit, niet kunnen slapen, tremor, snelle hartslag, hartkloppingen, overmatig transpireren en warmte-intolerantie.^{6,7} Schildklierscintigrafie wordt gebruikt voor het in beeld brengen en om, naast palpatie, het schildkliergewicht te bepalen.⁸ Echter bedraagt de gemiddelde meetfout van schildklierscintigrafie ongeveer 30% waardoor echografie de voorkeur heeft.⁸ Om de uptake te meten wordt er gebruikgemaakt van scintigrafie of een schildklierprobe.⁸ Door middel van bloedonderzoek wordt het thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) en het vrije T4 (fT4) bepaald.⁷ Bij Morbus Graves hyperthyreoïdie zal er een onderdrukt TSH-gehalte en een verhoogd fT4-gehalte worden vastgesteld.⁷ De landelijk richtlijn schildklierfunctiestoornissen geeft referentiewaarden voor een normaal werkende schildklier, wat euthyreoïdie is, die gehanteerd worden bij volwassenen.⁹ Deze referentiewaarden zijn een TSH van 0,4-4,0 mU/l en een fT4 van 9-23 pmol/l.⁹ De referentiewaarden die bij verschillende ziekenhuizen worden gehanteerd kunnen verschillen.

Hyperthyreoïdie ten gevolge van Morbus Graves kan worden behandeld middels medicamenteuze therapie met thyreostatica, jodium-131 (I-131) therapie of chirurgie.^{3,9} In Europa worden de meeste patiënten primair behandeld met thyreostatica, omdat 25-50% van de patiënten blijvend euthyreotisch is geworden na het stoppen van de medicatie, na 12 tot 18 maanden gebruik van thyreostatica.^{8,9} Volgens de richtlijnen van European Association of Nuclear Medicine (EANM) komen de patiënten in aanmerking voor I-131 therapie, wanneer er na medicamenteuze behandeling sprake is van een recidief.¹⁰ Chirurgie wordt toegepast bij patiënten met een recidief, waarbij verdenking is van maligniteit.¹⁰

Er zijn verschillende studies gedaan over het gebruik van een vaste dosis voor I-131 therapie bij Morbus Graves.¹¹⁻¹³ Lewis e.a.¹¹ heeft onderzoek gedaan naar het gebruik van een vaste dosis van 550 MBq bij patiënten met Morbus Graves. Hiervan is bij 78,2% van de patiënten hypothyreoïdie, wat een te traag werkende schildklier is, opgetreden, bij 10,9% euthyreïdie en bij 10,9% is een recidief opgetreden. In de studie van Gupta e.a.¹² wordt gebruik gemaakt van een vaste dosis van 555 MBq, waarbij 46,2% van de patiënten hypothyreoot is geworden en 15,4% euthyreoot is geworden. Hierbij was het percentage recidieven 38,4%, wat een stuk hoger ligt dan bij de studie van Lewis e.a.¹¹, ondanks dat de doseringen niet veel van elkaar verschillen. Echter heeft de follow-up bij de studie van Gupta e.a.¹² vier maanden na I-131 therapie plaatsgevonden en bij de studie van Lewis e.a.¹¹ na een jaar, waardoor deze niet geheel vergelijkbaar zijn.

Isgoren e.a.¹³ heeft onderzoek gedaan naar het gebruik van een vaste dosis van 370 MBq bij patiënten met Morbus Graves. Hiervan is 57,7% hypothyreoot geworden, 20,3% euthyreoot en bij 22% is er een recidief opgetreden. De follow-up heeft plaatsgevonden 12 tot 30 maanden na therapie. In vergelijking met de studie van Lewis e.a.¹¹ zijn er meer recidieven opgetreden, maar is er wel een groter percentage euthyreoot geworden met een lagere dosis.

Ustun e.a.¹⁴ heeft tevens gebruik gemaakt van een vaste dosis van 370 MBq en heeft deze vergeleken met een berekende dosis aan de hand van de formule $4,44 \text{ MBq per gram schildklier} \times \text{schildkliergewicht (gram)} / 24\text{-uurs uptake}$. Hierbij was het percentage patiënten dat hypothyreoot is geworden bij de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 36% en 22%. Het percentage patiënten dat euthyreoot is geworden is voor de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 24% en 22% en het percentage patiënten waarbij een recidief is opgetreden is voor de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 40% en 52%.¹⁴ Leslie e.a.¹⁵ heeft onderzoek gedaan naar het gebruik van een vaste dosis van 350 MBq en een berekende dosis van $4,44 \text{ MBq per gram schildkliergewicht}$, gecorrigeerd voor de 24-uurs uptake. Hierbij was het percentage patiënten dat hypothyreoot is geworden voor de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 65%, 57%. Het percentage patiënten dat euthyreoot is geworden was voor de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 9% en 19% en het percentage recidieven was voor de vaste dosis en berekende dosis respectievelijk 26% en 24%.¹⁵ Hierbij zijn minder recidieven opgetreden en meer hypothyreote patiënten in vergelijking met de studie van Ustun e.a.¹⁴, wat mogelijk komt door de langere follow-up periode. In beide studies is geen duidelijk verschil aangetoond in de follow-up tussen de vaste dosis en berekende dosis.^{14,15}

Isgoren e.a.¹³ heeft aangetoond dat er een statistisch significante relatie is tussen de 4-uurs uptake, 24-uurs uptake, uptake ratio en het schildkliergewicht en het falen van de therapie. Tevens toont hij aan dat de 24-uurs uptake waarden hoger waren bij patiënten waarbij de therapie heeft gefaald, in vergelijking met patiënten waarbij de therapie een succes was.¹³ Dit is overeenkomend met de studie van Kristoffersen e.a.¹⁶ die aantoonde dat het resultaat van I-131 therapie bij patiënten met een hoge 24-uurs uptake slechter was dan bij een lage uptake, wanneer de dosis is berekend op basis van de 24-uurs uptake.

Er is weinig overeenstemming over wat de meest geschikte doseringswijze is voor behandeling van Morbus Graves hyperthyreoïdie en of een berekende dosis minder recidieven oplevert ten opzichte van een vaste dosis.^{8,11,17} De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) heeft een nationaal protocol voor de dosering bij I-131 therapie. Er worden echter verschillende doseringswijzen in Nederland gebruikt. Van verschillende doseringswijzen in Nederland zijn geen exacte gegevens bekend over de resultaten van I-131 therapie bij patiënten met Morbus Graves. Het is niet duidelijk welke doseringswijze het minst aantal recidieven oplevert, wat het recidieven aantal is bij verschillende 24-uurs uptake percentages en welke factoren daar mogelijk van invloed op zijn.

Wanneer in één onderzoek de follow-up resultaten van verschillende doseringswijzen met elkaar zijn vergeleken, zou dit mogelijk kunnen leiden tot aanbevelingen voor aanpassingen in bepaalde doseringswijzen. Op deze manier zullen er mogelijk minder recidieven voorkomen en zijn er minder patiënten die in aanmerking komen voor een tweede therapie. Onder doseringswijze wordt verstaan de berekening voor het berekenen van de dosis, de bepaling van het schildkliergewicht en de bepaling van de 24-uurs uptake.

Dit onderzoek heeft zich gericht op vier verschillende doseringswijzen van I-131 therapie bij Morbus Graves. Het doel van dit onderzoek was het bepalen in hoeverre er verschil is in de follow-up tussen deze doseringswijzen en in hoeverre de 24-uurs uptake een verschil in follow-up geeft.

Methode

Het onderzoek betrof een retrospectief kwantitatief patiëntenonderzoek bij patiënten die I-131 therapie hebben gehad vanwege Morbus Graves hyperthyreoïdie.

Patiëntenpopulatie

De gegevens die gebruikt zijn van patiënten die I-131 therapie hebben gehad kwamen uit vier verschillende ziekenhuizen. De data van de I-131 therapieën waren van februari 2013 en verder terug in de tijd, zodat van elke patiënt de follow-up na 4,5 maand bekend was.

In dit onderzoek werden patiënten geïnccludeerd die I-131 therapie hebben gehad voor behandeling van Morbus Graves hyperthyreoïdie. Volwassen patiënten vanaf 18 jaar werden meegenomen in het onderzoek, omdat bij kinderen met Morbus Graves vaak een lagere dosis wordt gegeven wegens de stralingseffecten op lange termijn.¹⁰ Zowel mannen als vrouwen werden geïnccludeerd, zodat de patiëntenpopulatie overeenkomt met de praktijk. Ten slotte zijn alleen patiënten die voor een eerste I-131 therapie kwamen geïnccludeerd.

Exclusiecriteria waren de patiënten waarvan de follow-up niet bekend was tussen 4,5 en 13,5 maand en patiënten waarbij hoger of lager gedoseerd is dan gebruikelijk wegens allergie voor schildkliermedicatie, geen officiële vergrotingsfactor van de schildklier, angst voor hypothyreoïdie, zwangerschapswens en voorkeur van de patiënt.

Dataverzameling

Er werden demografische gegevens verzameld, namelijk leeftijd, geslacht, lengte, gewicht en body mass index (BMI), omdat deze de karakteristieken van de onderzochte patiëntenpopulatie weergeven. De klinische gegevens TSH en fT4 waarden werden verzameld op datum van therapie en na therapie, omdat deze waarden de functie van de schildklier weergeven.^{7,9} De TSH werd hierbij uitgedrukt in mU/l, de vrije T4 (fT4) in pmol/l. Als de patiënt schildkliermedicatie gebruikte is dit verzameld, evenals de duur van het gebruik van de medicatie. Het gebruik van schildkliermedicatie beïnvloedt de bloedwaarden en het kan van invloed zijn op de effectiviteit van de I-131 therapie.⁹

De 24-uurs uptake en het berekende schildkliergewicht werden verzameld met de datum waarop deze zijn bepaald, omdat deze invloed zouden kunnen hebben op de therapie¹³. Eén van de doseringswijzen maakte gebruik van een vergrotingsfactor in plaats van het schildkliergewicht. Deze vergrotingsfactor werd omgezet naar gram, zodat deze eenduidig was met de andere doseringswijzen. Een normale schildklier grootte heeft een vergrotingsfactor van één, waardoor aangenomen kon worden dat dit gewicht 20 gram is.⁷ Hiermee kon berekend worden wat het gewicht van de schildklier was bij de andere vergrotingsfactoren.

Verder werd de doeldosis, berekende dosis en toegediende dosis weergegeven en de datum van behandeling. Een van de doseringswijzen maakte gebruik van een doeldosis en de berekende- en toegediende dosis zijn verzameld om te controleren of de toegediende dosis overeenkomt met hetgeen wat was berekend voor de patiënt. Voor de uitkomstmaat van het onderzoek, is de follow-up van 4,5 tot 13,5 maand na therapie geregistreerd. Hierbij werd aangegeven of de schildklier

hyperthyreoot, euthyreoot of hypothyreoot was geworden. Dit is bepaald aan de hand van de referentiewaarden die in het desbetreffende ziekenhuis gehanteerd worden. Doseringswijze A maakte gebruik van de referentiewaarden 0,3-3,9 voor de TSH en 10-24 voor de fT4 om te bepalen of de schildklier euthyreoot is. Doseringswijze B maakte gebruik van de referentiewaarden 0,4-4,0 voor de TSH en 8-22 voor het fT4, maar voor de externe patiënten die zijn behandeld met doseringswijze B maar de follow-up niet hier hebben gehad waren de referentiewaarden 0,27-4,2 voor het TSH en 10,0-23,0 voor het fT4 gebruikt. Doseringswijze C gebruikte de referentiewaarden 0,4-4,3 voor het TSH en 8-18 voor het fT4. Doseringswijze D heeft gebruik gemaakt van de referentiewaarden 0,4-4,2 voor het TSH en 11-24 voor het fT4, maar voor de externe patiënten 0,25-3,1 voor het TSH en 7,8-16,0 voor het fT4. Ten slotte werden overige overwegingen voor het bepalen van de dosis ook meegenomen.

Doseringswijzen

In dit onderzoek zijn vier verschillende doseringswijzen vergeleken. De doseringswijzen zijn aangeduid als doseringswijze A, B, C en D.

Doseringswijze A heeft gebruikgemaakt van de 24-uurs uptake, het schildkliergewicht en een factor van 370. De dosis is berekend middels de formule:

$$D \text{ (MBq)} = 370 \times \text{schildkliergewicht (g)} \div 24 - \text{uurs uptake}(\%)$$

Waarbij D de berekende dosis wordt uitgedrukt in MBq, het schildkliergewicht in gram en de 24-uurs uptake in procenten. Indien de 24-uurs uptake hoger was dan 70% is de berekende dosis vermenigvuldigd met 1,5 in verband met een hoger risico op een recidief. De 24-uurs uptake is gemeten met behulp van een schildklierprobe en is berekend middels de formule $\% = (C_{sk} - C_{dij}) / (C_{ijk} - C_{bkg})$. Waarbij C_{sk} het aantal counts gemeten aan de schildklier weergeeft, C_{dij} het aantal counts gemeten over het dijbeen, C_{ijk} het aantal counts gemeten aan de ijkbron en C_{bkg} het aantal counts gemeten in de onderzoeksruimte (achtergrondstraling).

Doseringswijze B heeft gebruikgemaakt van een vaste dosis van 150 MBq, waarbij de doeldosis ongeveer 75Gy was, bij een schildkliergewicht van onder de 60 gram. Bij een schildkliergewicht boven de 60 gram is er een dosis berekend, gebruikmakend van de 24-uurs uptake, het schildkliergewicht en een factor van 500. De doeldosis was hierbij ongeveer 100 Gy en de dosis is berekend middels de formule: $D(\text{MBq}) = 500 \times \text{schildkliergewicht(g)} \div 24 - \text{uurs uptake}(\%)$

Waarbij D de berekende dosis wordt uitgedrukt in MBq, het schildkliergewicht in gram en de 24-uurs uptake in procenten. De doeldosis is de hoeveelheid stralingsenergie die wordt afgegeven in het schildklierweefsel.¹⁸ De 24-uurs uptake is gemeten met behulp van een schildklierprobe. De omrekenfactor tussen het puntkristal en de schildklierprobe is bepaald door de formule $(\text{gemiddelde counts injectiespuit 4,5/5 deel} - \text{gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel}) / (\text{gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel} - \text{gemiddelde counts injectiespuit 0/5 deel})$ en vervolgens is de 100% waarde bepaald aan de hand van de formule $(\text{gemiddelde counts uptakestandaard} - \text{achtergrond uptakekamer}) \times \text{omrekenfactor}$. Tenslotte is de uptake berekend aan de hand van de formule $((\text{gemiddelde counts patiënt} - \text{counts blanco halsmeting patiënt}) / 100\text{-waarde}) \times 100$.

Doseringswijze C heeft gebruikgemaakt van de 24-uurs uptake, een factor voor de grootte van de schildklier in plaats van het gewicht en een factor van 300. De formule om de dosis te berekenen was:

$$D \text{ (MBq)} = 11.100 \times \text{schildkliervergroting} \div 24 - \text{uurs uptake}(\%)$$

Waarbij D de berekende dosis wordt uitgedrukt in MBq, de vergrotingsfactor in 1; 1,5; 2; 3; 4 en de 24-uurs uptake in procenten. De 24-uurs uptake is bepaald met behulp van een schildklierprobe en is berekend aan de hand van de formule $24\text{-uurs uptake}\% = (C_{sk} - C_{dij}) / (C_{stand\ 1/1} - C_{bkg}) \times 100\%$ Waarbij C_{sk} het aantal counts gemeten aan de schildklier weergeeft, C_{dij} het aantal counts gemeten over het dijbeen, $C_{stand\ 1/1}$ het aantal counts gemeten aan de capsule van de patiënt en C_{bkg} het aantal counts gemeten in de onderzoeksruimte (achtergrondstraling).

Doseringswijze D heeft gebruikgemaakt van de 24-uurs uptake, het schildkliergewicht, een factor van 370 en gebruikte de formule: $D(MBq) = 370 \times \text{schildkliergewicht (g)} \div 24\text{-uurs uptake}(\%)$

Waarbij D de berekende dosis wordt uitgedrukt in MBq, het schildkliergewicht in gram en de 24-uurs uptake in procenten. De 24-uurs uptake is bepaald aan de hand van een scintigrafie, waarbij de 24-uurs uptake is berekend door de computer met behulp van de activiteit van de volle spuit, de activiteit van de lege spuit, de tijd en datum van de meting van de volle spuit, tijd en datum van de meting van de lege spuit, calibratiefactor en de ingetekende regions of interest (ROI's).

De verschillende doseringswijzen zijn weergegeven in bijlage I.

Data analyse

Er is een tabel weergegeven met de demografische gegevens van de patiëntenpopulatie en een tabel met de therapie gerelateerde factoren van de patiëntenpopulatie.

De follow-up kon drie verschillende resultaten hebben, namelijk hyperthyreoot, euthyreoot of hypothyreoot. Het doel van de I-131 therapie was het bereiken van euthyreote status. Echter kan het ook zijn dat de schildklier hypothyreoot wordt wat een complicatie van de therapie is.¹⁹ Bij persisterende hyperthyreoïdie heeft de therapie gefaald.

Bij de follow-up is bepaald of er sprake was van hyperthyreoïdie, euthyreoïdie of hypothyreoïdie. De follow-up was hierbij een afhankelijke variabele. De onafhankelijke variabelen waren de verschillende doseringswijzen, welke ook van nominaal meetniveau waren. Met behulp van een staafdiagram is een overzicht gegeven over het verschil in follow-up tussen de vier verschillende doseringswijzen.

De 24-uurs uptake is verdeeld in drie categorieën, namelijk een uptake minder dan 60% (categorie één), 60% tot 80% (categorie twee) en een uptake boven de 80% (categorie drie).

Per doseringswijze is het aantal patiënten dat hyperthyreoot, euthyreoot of hypothyreoot was weergegeven in een staafdiagram bij de drie verschillende categorieën van de 24-uurs uptake. Hierbij is de follow-up de afhankelijke variabele en de verschillende categorieën de onafhankelijke variabele.

Om de statistische significantie te bepalen van het verschil in de follow-up resultaten bij de verschillende doseringswijzen is een chi-kwadraat toets toegepast. De acceptabele betrouwbaarheid van de statistische bevindingen was 95%. De verschillende groepen van de 24-uurs uptake konden niet statistisch getoetst worden wegens te weinig patiënten in elke groep.

Ethische verantwoording

Het betrof een retrospectief onderzoek dat niet Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO)-plichtig was. Er is voor dit onderzoek gebruik gemaakt van patiëntendossiers in al bestaande databases. De patiënten waarvan de gegevens in het onderzoek zijn gebruikt, hebben in het verleden al I-131 therapie gehad en zijn niet extra blootgesteld aan handelingen of straling. De vier verschillende doseringswijzen zijn aangeduid met A, B, C en D, omdat deze zijn geanonimiseerd. De patiëntgegevens zijn niet bekend gemaakt en de patiëntendata is gecodeerd, zodat de identiteit van de betrokkenen niet te herleiden was. De coderingssleutel is op de bijbehorende afdeling bewaard.

Resultaten

In dit onderzoek zijn gegevens van 390 patiënten verzameld die I-131 therapie hebben gehad bij Morbus Graves. Bij doseringswijze A zijn vier patiënten geëxcludeerd omdat de follow-up niet in de periode van 4,5 tot 13,5 maand is gemeten. Bij doseringswijze B zijn om deze reden drie patiënten geëxcludeerd, bij doseringswijze C negen patiënten en bij doseringswijze D één patiënt. Bij doseringswijze A zijn 15 patiënten geëxcludeerd waarbij hoger of lager is gedoseerd dan gebruikelijk wegens allergie voor schildkliermedicatie, geen officiële vergrotingsfactor van de schildklier, angst voor hypothyreoïdie, zwangerschapswens en voorkeur van de patiënt. Bij doseringswijze B zijn hiervoor 28 patiënten geëxcludeerd, bij doseringswijze C 11 patiënten en bij doseringswijze D 18 patiënten. De totaal onderzochte patiëntenpopulatie bestond hierdoor uit 301 patiënten, waarvan 103 patiënten met doseringswijze A, 53 patiënten met doseringswijze B, 62 patiënten met doseringswijze C en 83 patiënten met doseringswijze D.

In tabel 1 zijn de demografische gegevens van de patiëntenpopulatie weergegeven. De populatie van doseringswijze A bestond uit 22 mannen en 81 vrouwen, doseringswijze B bestond uit zes mannen en 49 vrouwen, doseringswijze C bestond uit 14 mannen en 47 vrouwen en doseringswijze D bestond uit 14 mannen en 69 vrouwen. Het gemiddelde leeftijdsverschil tussen de verschillende doseringswijzen was minimaal. De gemiddelde leeftijd van de totale patiëntenpopulatie was 46,67 (SD=14,29) jaar. Het gemiddelde BMI van de patiëntenpopulatie was 25,18 (SD=4,95). Hierbij weken de waarden tussen de verschillende doseringswijzen niet veel van elkaar af.

Tabel 1: Demografische gegevens van de patiëntenpopulatie

	Doseringswijze A (n=103)	Doseringswijze B (n=53)	Doseringswijze C (n=62)	Doseringswijze D (n=83)	Totaal (n=301)
Geslacht M/V	22/81	6/47	15/47	14/69	57/244
Gemiddelde Leeftijd in jaren met SD	48,3 ± 14,2	43,3 ± 12,3	47,2 ± 15,1	46,4 ± 14,9	46,7 ± 14,3
Gemiddelde BMI in kg/cm ² met SD - missend	25,8 ± 5,1 - 17	23,5 ± 2,5 - 47	24,8 ± 4,8 - 21	24,6 ± 5,1 - 43	25,2 ± 5,0 - 126

n, aantal patiënten

BMI, Body Mass Index

SD, Standaarddeviatie

De gegevens die gerelateerd zijn aan de therapie zijn weergegeven in tabel 2. Het merendeel van de patiënten heeft gebruikgemaakt van schildklier medicatie. Dit was bij 155 patiënten van de totale populatie en bij 52 patiënten was het onbekend of er gebruik gemaakt werd van schildkliermedicatie. Bij doseringswijze A maakte 48,1% van de patiënten gebruik van schildkliermedicatie, bij doseringswijze B 69,8% van de patiënten, bij doseringswijze C was dit 26,2% en bij doseringswijze D maakte 92,8% van de patiënten gebruik van schildkliermedicatie. Het gemiddelde percentage van de 24-uurs uptake van de totale populatie was 61,52 (SD=14,29), waarbij de percentages varieerden van 59,7% (SD=18,9) tot 64,3% (SD=15,8). Bij doseringswijze B is bij 33,3% van de patiënten de 24-uurs uptake geschat en bij 66,6% berekend, waarschijnlijk omdat deze een vrij hoge 3-uurs uptake hadden. Het gemiddelde schildkliergewicht van het totaal was 36,36 (SD=19,32) gram, hierbij ontbraken acht gegevens. Het schildkliergewicht tussen de vier doseringswijzen varieerde van 31,13 (SD=17,87) gram tot 42,76 (SD=19,04) gram.

Het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis is weergegeven in tabel 2. Bij doseringswijze A was er een gemiddeld verschil tussen de toegediende dosis en de berekende dosis van 65,2 (SD=63,2) MBq. Bij vijf patiënten ontbrak de berekende dosis. Van dit verschil is bij 82 patiënten (83,7%) hoger gedoseerd dan de berekende dosis met een gemiddelde van 72,5 (SD=64,6) MBq en bij 16 patiënten (16,3%) is er een lagere dosis dan berekend toegediend met een gemiddelde van 85,0 (SD=227,3). Doseringwijze B had een gemiddeld verschil van 149,0 (SD=409,6) MBq tussen de berekende en toegediende dosis. Bij vier patiënten ontbrak de berekende dosis en bij 28 patiënten (57,1%) week de toegediende dosis niet af van de berekende dosis. Bij 12 patiënten (24,5%) was er gemiddeld 523,3 (SD=723,3) MBq hoger gedoseerd en bij negen patiënten (18,4%) gemiddeld 90,4 (SD=132,7) MBq lager gedoseerd dan de berekende dosis. Bij doseringwijze C waren er twee ontbrekende berekende dosissen en was het gemiddelde verschil 47,0 (SD=97,8) MBq. Hiervan zijn 40 patiënten (66,6%) gemiddeld 53,6 (SD=114,4) MBq hoger gedoseerd en 20 patiënten (33,3%) gemiddeld 34,0 (SD=50,6) MBq lager gedoseerd dan de berekende dosis. Bij doseringwijze D was het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis 88,7 (SD=919) MBq waarvan 73 patiënten (88,0%) gemiddeld 97,6 (SD=92,5) MBq hoger werden gedoseerd en 10 patiënten (12,0%) gemiddeld 23,8 (SD=43,8) MBq lager.

Het aantal dagen tussen de uptake en de therapie was gemiddeld voor doseringwijze A 15,1 (SD=18,1) dagen. Voor doseringwijze B was dit gemiddeld 0,6 (SD=2,3) dagen, voor doseringwijze C gemiddeld 18,2 (SD=11,8) dagen en voor doseringwijze D gemiddeld 17,6 (SD=22,8) dagen.

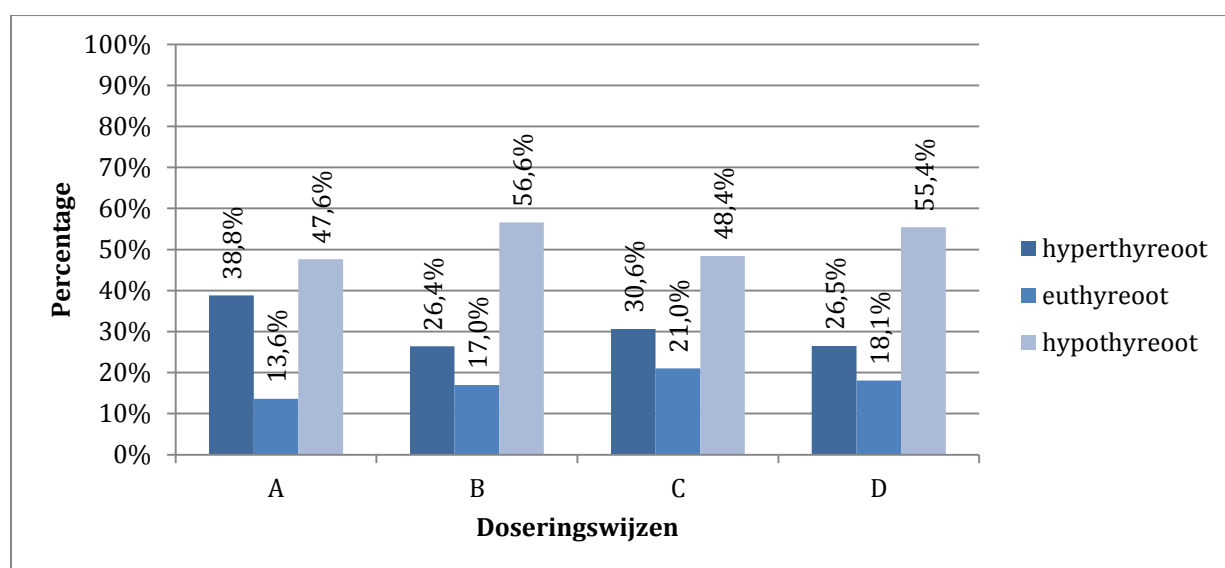
Het gemiddeld aantal maanden waarna de follow-up is gemeten was van de totale patiëntenpopulatie 9,39 (SD=2,2) maanden. Het gemiddeld aantal maanden waarna de follow-up is gemeten per protocol is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Therapie gerelateerde factoren van de patiëntenpopulatie

	Doserings- wijze A	Doserings- wijze B	Doserings- wijze C	Doserings- wijze D	Totaal
Schildklier medicatie ja/nee - missend	25/27 - 51	37/16	16/54 - 1	77/6	155/94 - 52
Gemiddelde 24-uurs uptake in procenten met SD - missend	60,5 ± 14,6	60,9 ± 14,4 - 38	59,7 ± 18,9	64,3 ± 15,8	61,5 ± 16,1 - 38
Gemiddeld schildklier- gewicht in gram met SD - missend	32,1 ± 17,9 - 5	42,8 ± 19,0 - 2	34,3 ± 11,5 - 1	39,0 ± 24,0	36,4 ± 19,3 - 8
Gemiddeld verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis in MegaBequerel met SD - missend	65,2 ± 63,2 - 5	149,0 ± 409,6 - 4	47,0 ± 97,8 - 2	88,7 ± 91,9 - 0	34,0 ± 61,8 - 22
Gemiddelde follow up in maanden met SD	9,7 ± 2,1	8,9 ± 2,4	8,8 ± 2,4	9,8 ± 2,1	9,4 ± 2,2

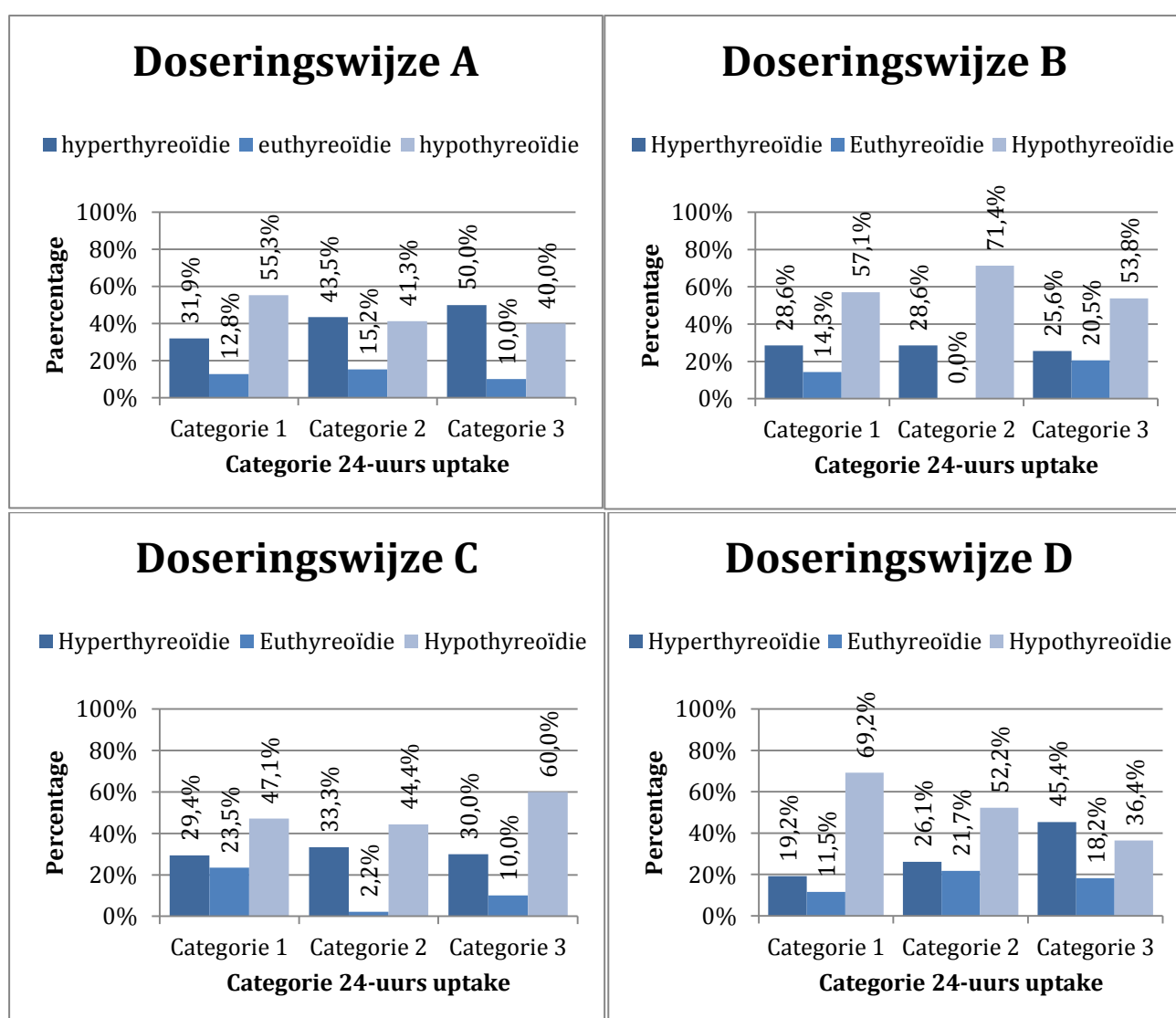
SD, Standaarddeviatie

De follow-up van de doseringswijzen kwamen redelijk met elkaar overeen. Doseringwijze A had het grootste aantal recidieven, wat 12,4% verschilde met doseringwijze B. Doseringwijze B had het kleinste aantal recidieven en doseringwijze C zat daar tussen in. Het aantal recidieven was bij doseringwijze D nagenoeg gelijk aan doseringwijze B, maar ook het aantal euthyreoot en hypothyreoot was vergelijkbaar. Doseringwijze A scoorde lager dan doseringwijze C met het percentage euthyreote patiënten met een verschil van 7,5% en het percentage hypothyreote patiënten was gelijk. De percentages voor de follow-up zijn te vinden in figuur 1. Het verschil in follow-up resultaten tussen de vier doseringswijzen is niet statistisch significant ($p=0,562$).



Figuur 1 Follow-up percentages per doseringwijze

De follow-up is tevens bepaald bij verschillende 24-uurs uptake percentages. Deze zijn verdeeld in drie categorieën, namelijk een uptake minder dan 60% (categorie één), 60% tot 80% (categorie twee) en een uptake boven de 80% (categorie drie). Bij doseringswijze A waren 47 patiënten (45,6%) ingedeeld in categorie één, 46 patiënten (44,7%) in categorie twee en 10 patiënten (9,7%) in categorie drie. Doseringwijze B had een aantal van zeven patiënten (13,2%) in categorie één, evenals categorie twee, categorie drie had 39 patiënten (73,6%). Doseringwijze C had in de eerste categorie 34 patiënten (54,8%), in de tweede categorie 18 patiënten (29,0%) en in de derde categorie 10 patiënten (16,1%). Bij doseringwijze D waren 26 patiënten (31,3%) ingedeeld in categorie één, 46 patiënten (55,4%) in categorie twee en 11 patiënten (13,3%) in categorie drie. De percentages hyperthyreoot, euthyreoot en hypothyreoot bij de verschillende 24-uurs uptake categorieën zijn weergegeven in figuur 2.



Figuur 2 Follow-up percentages bij de vier doseringswijzen per categorie van de 24-uurs uptake

Discussie

In deze studie is van patiënten met Morbus Graves hyperthyreoïdie het percentage hyperthyreote, euthyreote en hypothyreote patiënten na I-131 therapie tussen vier verschillende doseringswijzen met elkaar vergeleken. Ook is dit vergeleken tussen drie categorieën voor de 24-uurs uptake.

In dit onderzoek zijn 57 mannen en 244 vrouwen opgenomen, wat overeenkomt met de literatuur waarin is beschreven dat de ziekte Morbus Graves veelal bij vrouwen voorkomt.^{4,6} De gemiddelde leeftijd van dit onderzoek is 46,7 (SD=14,3) jaar, wat overeen komt met de literatuur.^{4,6,13} De gemiddelde BMI komt overeen met de studie van Isgoren e.a.¹³ Op basis van deze demografische gegevens is de patiëntenpopulatie in dit onderzoek generaliseerbaar voor de praktijk.

Tussen de verschillende doseringswijzen is de verhouding tussen mannen en vrouwen, de gemiddelde leeftijden en het gemiddelde BMI vrijwel gelijk, waardoor de onderzochte populatie nagenoeg gelijk is en daarom verwacht mag worden dat deze factoren waarschijnlijk geen verschil geven in de follow-up tussen de doseringswijzen.

Het gebruik van schildkliermedicatie verschilt tussen de vier doseringswijzen. De literatuur geeft aan dat het gebruik van schildkliermedicatie een negatieve invloed kan hebben op het effect van de I-131 therapie, maar andere studies hebben geen statistische significantie gevonden tussen het gebruik van schildkliermedicatie en het falen van de I-131 therapie.^{9,13} Er is geen duidelijk verschil terug te zien op het percentage recidieven dat per doseringswijze is opgetreden ondanks het verschil in het gebruik van schildkliermedicatie tussen de vier doseringswijzen. Waarschijnlijk heeft het gebruik van schildkliermedicatie in dit onderzoek geen invloed gehad op de follow-up resultaten.

De 24-uurs uptake wordt bij doseringswijze A, B en C gemeten met behulp van een schildklierprobe en bij doseringswijze D met een schildklierscintigram. Ondanks de verschillende manier van meten zijn de gemiddelde 24-uurs uptake waarden bij de verschillende doseringswijzen nagenoeg gelijk aan elkaar, met een range van 4,6%, en komen redelijk overeen met de gemiddelde 24-uurs uptake van verschillende studies.^{13,16} Hieruit lijkt het dat de manier van uptake meting waarschijnlijk geen invloed heeft op het uptake percentage.

Ook het gemiddelde schildkliergewicht verschilt niet veel per doseringswijze, met een range van 10,7 gram, en komt overeen met het gemiddelde schildkliergewicht in verschillende studies.^{13,16} Dit is opvallend, omdat doseringswijze C gebruikmaakt van palpatie voor het bepalen van het schildkliergewicht en deze wordt beschreven als een factor in tegenstelling tot de andere drie doseringswijzen, die het schildkliergewicht in gram met scintigrafie bepalen.

Opvallend is dat de berekende dosis en de toegediende dosis van elkaar verschillen bij de doseringswijzen. Bij doseringswijze C is dit verschil het kleinst met 47 (SD=97,8) MBq en bij doseringswijze B het hoogst met een verschil van 149 (SD=409,6) MBq. Een reden voor de afwijking bij doseringswijze kan zijn dat de voorkeur van de patiënt in de doseringswijze wordt meegenomen, zoals het willen van een definitieve oplossing voor de hyperthyreoïdie, angst voor hypothyreoïdie en het willen van een poliklinische therapie. Tevens kan het zijn dat de patiënt lager gedoseerd is wegens logistieke redenen. Voor doseringswijze C was geen duidelijke reden waarom de toegediende dosis afwijkt van de berekende dosis. Omdat de toegediende dosis bij alle vier de doseringswijzen afwijkend is van de berekende dosis, kan met het resultaat van de follow-up geen duidelijke uitspraak gedaan worden over de berekening van de dosis bij de verschillende doseringswijzen.

Het gemiddeld aantal dagen tussen de uptake bepaling en I-131 therapie ligt bij doseringswijze A ($15,1 \pm 18,1$), C ($18,2 \pm 11,8$) en D ($17,6 \pm 22,8$) een stuk hoger dan bij doseringswijze B ($0,6 \pm 2,3$). Volgens de literatuur kan het uptake percentage bij patiënten met Morbus Graves hyperthyreoïdie sterk variëren, zelfs in een relatieve korte periode.²⁰ Daarom is het aan te raden om de uptake bepaling zo kort mogelijk voor de I-131 therapie uit te voeren.²⁰ Het verschil in aantal dagen tussen de uptake bepaling en therapie van dit onderzoek heeft waarschijnlijk geen effect gehad op de resultaten van de follow-up, omdat er geen duidelijk verschil te zien is in het aantal recidieven tussen doseringswijze A, C en D en doseringswijze B.

Het gemiddeld aantal maanden waarna de follow-up heeft plaatsgevonden is bij elke doseringswijze bijna gelijk, met een range van één maand. De follow-up periode is bij alle doseringswijzen gemiddeld erg kort na de I-131 therapie, waardoor het kan zijn dat de gemeten follow-up nog veranderd na deze periode. Hierdoor kan het een vertekend beeld geven van het werkelijke percentage dat uiteindelijk euthyreoot of hypothyreoot is geworden of het percentage waarbij een recidief is opgetreden. Zo blijkt uit de literatuur dat een deel van de patiënten trager reageert op de I-131 therapie en dat op lange termijn veel patiënten alsnog hypothyreoot worden.^{21,22}

De follow-up percentages van de verschillende doseringswijzen verschillen minimaal van elkaar. Het is niet met zekerheid te zeggen of dit kleine verschil ook werkelijk zo is, omdat het verschil niet statistisch significant is ($p=0,562$). Bij vergelijking met de studie van Lewis e.a.¹¹, waarbij een vaste dosis van 550 MBq gebruikt is hebben alle vier de doseringswijzen een groter percentage recidieven. Echter komen de resultaten van de vier doseringswijzen wel overeen met de studie van Gupta e.a.¹², waarbij een vaste dosis van 555 MBq is gebruikt. Dit verschil kan veroorzaakt zijn doordat de follow-up bij de eerste studie een jaar na I-131 therapie heeft plaatsgevonden en bij de tweede studie na vier maanden. De gemiddelde follow-up periode van dit onderzoek zit daar tussenin. Bij vergelijking met de studie van Isgoren e.a.¹³ met een vaste dosis van 270 MBq is het percentage hyperthyreote, euthyreote en hypothyreote patiënten nagenoeg gelijk.

Het dient opgemerkt te worden dat de verschillende doseringswijzen niet precies dezelfde referentiewaarden voor de TSH en fT4 hanteren. Hierdoor zijn de patiënten niet hetzelfde beoordeeld op de schildklierstatus, wat mogelijk een verkeerd beeld geeft over de verschillen in de follow-up tussen de doseringswijzen.

Volgens de eerdere studies is er bij een hoge 24-uurs uptake vaker sprake van een recidief.^{13,16,20} Bij een lage 24-uurs uptake is er meer kans op hyperthyreoïdie.^{13,20} Doseringwijze A en D hebben het grootste aantal euthyreote patiënten in categorie twee (60%-80%) van de 24-uurs uptake en de categorie met het minst aantal recidieven is categorie één (< 60%). Dit is overeenkomstig met wat beschreven is in eerdere studies.^{13,16,20} Wat opvalt is dat doseringwijze A compenseert voor een hoge 24-uurs uptake door de dosis te vermenigvuldigen met anderhalf bij een uptake hoger dan 70%. Doseringwijze B heeft echter het hoogst aantal euthyreote patiënten in categorie drie, het grootste aantal hypothyreote patiënten in categorie twee en het aantal recidieven is ongeveer gelijk bij de drie categorieën. Een mogelijke oorzaak voor dit verschil kan zijn dat doseringwijze B gebruik maakt van de 24-uurs uptake voor het berekenen van de dosis bij een schildkliergewicht van meer dan 60 gram en voor patiënten met lichtere schildklieren gebruik maakt van een vaste dosis. Bij doseringwijze C zit het grootste aantal euthyreote patiënten in categorie één, het grootste aantal hypothyreote patiënten in categorie drie en het aantal recidieven is over de drie categorieën ongeveer gelijk. Mogelijk komt dit doordat doseringwijze C gebruikmaakt van een factor voor het schildkliergewicht om de dosis te berekenen. Doseringwijze B en C zijn over de drie categorieën het meest constant in het recidievenpercentage, terwijl doseringwijze A en D oplopen bij een hogere 24-uurs uptake.

Het onderzoek kent een aantal sterke punten. Zo is eerder nog geen vergelijkbare multi-center onderzoek over dit onderwerp gedaan, waardoor nieuwe informatie hierover naar voren is gebracht. Tevens zijn de doseringswijzen niet veranderd in de afgelopen jaren. Als dit wel het geval zou zijn dan zou het resultaat van dit onderzoek een vertekend beeld geven over het werkelijke resultaat van de huidige doseringswijze. Daarbij is de onderzochte patiëntenpopulatie redelijk groot met een minimum van 53 patiënten per doseringswijze. Hierdoor is het gevonden resultaat meer betrouwbaar dan bij een kleine patiëntenpopulatie.

Het onderzoek kent tevens een aantal beperkingen. Zo is het dat niet alle factoren in relatie gebracht kunnen worden met het gevonden resultaat van de I-131 therapie. Hierdoor kan niet met zekerheid een conclusie getrokken worden welke factoren van invloed zijn op het resultaat van de I-131 therapie naast de doseringswijze zelf. Een aanbeveling voor een vervolgstudie zou zijn om deze factoren in relatie met het resultaat te brengen door een multivariate analyse toe te passen. Het is aan te raden om de 24-uurs uptake en het schildkliergewicht hiermee te onderzoeken. Deze staan in relatie met elkaar, omdat ze beide bepalend zijn voor de dosis die voor de patiënt berekend wordt. Hieruit zouden de doseringswijzen geoptimaliseerd kunnen worden, waardoor het resultaat van de I-131 therapie mogelijk verbeterd wordt.

Tevens was bij doseringswijze B de 24-uurs uptake bij meer dan de helft van de patiënten niet bekend, waardoor de resultaten van de follow-up bij de verschillende categorieën van de 24-uurs uptake minder betrouwbaar is. In een vervolgstudie zouden de 24-uurs uptake percentages bij alle patiënten gemeten moeten zijn. Op deze manier zal dit een betrouwbaarder resultaat geven, omdat er een groter aantal van de 24-uurs uptake bekend is.

Ten slotte is het dat de follow-up een korte tijd na de I-131 therapie heeft plaatsgevonden. Het is mogelijk dat, wanneer de follow-up later gemeten wordt, het percentage hyperthyreote, euthyreote en hypothyreote patiënten anders is dan het resultaat in dit onderzoek. Tevens zijn er verschillende referentiewaarden gebruikt voor het bepalen van de follow-up. In een vervolgstudie is het aan te raden om een latere follow-up periode te onderzoeken en dezelfde referentiewaarden te handhaven bij alle patiënten, zodat het resultaat van de follow-up meer representatief is voor het werkelijke percentage van patiënten dat uiteindelijk hyperthyreoot, euthyreoot of hypothyreoot is geworden. Hierdoor zouden de eventuele aanpassingen die in de doseringswijzen gemaakt kunnen worden mogelijk beter passen bij de praktijk.

Conclusie

De follow-up percentages van de vier doseringswijzen zijn, ondanks het verschil in doseringswijze, nagenoeg gelijk. De verschillen in percentages zijn minimaal en niet statistisch significant, waardoor niet met zekerheid te zeggen is of hier ook werkelijk een verschil tussen zit. Ook is het niet met zekerheid te zeggen welke factoren invloed hebben gehad op het resultaat.

Doseringswijze B en C lijken het meest constant te zijn in het percentage recidieven bij verschillende 24-uurs uptake percentages, maar hebben in de tweede categorie weinig euthyreote patiënten. Bij doseringswijze A en D loopt het percentage recidieven op bij een hogere 24-uurs uptake en hebben het hoogste percentage euthyreote patiënten in de tweede categorie. Waar dit verschil door veroorzaakt wordt is niet met zekerheid te zeggen.

Het is aan te raden dat de praktijk verder gaat met het verschil dat te zien is in de follow-up tussen de vier doseringswijzen, voornamelijk bij de verschillende percentages van de 24-uurs uptake. Hierbij kan mogelijk gelet worden op het schildkliergewicht in combinatie met de 24-uurs uptake en het wel of niet compenseren voor een hoger uptake percentage.

Literatuur

1. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Elsevier. 2014 Jan.
2. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar.
3. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Jun.
4. Broek WJM van den, Barneveld PC, Lemstra C, Urk dr P van. Nucleaire Geneeskunde. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2008.
5. Smithuis LOM., Haan GJH, Laan LR van der, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Special. *Ned Tijdschr voor Klin Chemie*. 2000;(december).
6. Eisenberg RL, Johnsen NM. Pathologie in de radiologie. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2005.
7. Stehouwer CD., Koopmans RP, Meer J van der. Interne Geneeskunde. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2010.
8. Barneveld PC, Urk dr P van. Aanbeveling Nucleaire Geneeskunde. Neer: Kloosterhofacquisitie services; 2007.
9. Nederland S. Richtlijn Schilddklierfunctiestoornissen. NIV; 2012.
10. Stokkel MPM, Junak DH, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. 2010.
11. Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J*. 2013 May.
12. Gupta SK, McGrath S, Rogers K, Attia J, Lewis G, Viswanathan S, et al. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: outcome and its predictors. *Intern Med J*. 2010 Dec.
13. Isgoren S, Daglloz Gorur G, Demir H, Berk F. Radioiodine therapy in Graves' disease: is it possible to predict outcome before therapy? *Nucl Med Commun*. 2012 Aug.
14. Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med*. 2005 Dec.
15. Leslie WD, Ward L, Salamon E a, Ludwig S, Rowe RC, Cowden E a. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar.
16. Kristoffersen US, Hesse B, Rasmussen AK, Kjaer A. Radioiodine therapy in hyperthyroid disease: poorer outcome in patients with high 24 hours radioiodine uptake. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006 May.

17. Enyi Ejeh M J, Omotayo Ogunjobi K, Enyi Ejeh J, Solomon Adedapo K, F Eniojukan J. Effectiveness of Fixed Dose Radioactive Iodine (RAI) for the Treatment of Hyperthyroidism: Experience of a Teaching Hospital in South West Nigeria. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2013 Aug.
18. Janssen M. Diagnostiek en therapie van de schildklier. NVMBR. 2014.
19. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci*. 2010 Aug 30.
20. Isselt J willem van. Dosage assessment for radioiodine therapy. Univ Utr. 2001.
21. Collier A, Ghosh S, Hair M, Malik I, McGarvie J. Comparison of two fixed activities of radioiodine therapy (370 vs. 555 MBq) in patients with Graves' disease. *Hormones (Athens)*. 2009.
22. Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 2007 Mar.

Bijlage I

Doseringswijze A

Uptake

De opnamemeting wordt op gestandaardiseerde tijdstippen na de orale (of intraveneuze) toediening verricht. Het 24-uurs-opnamepercentage wordt gehanteerd voor de berekening van de I-131-therapiedosis.

Probe instellingen:

Energie : I-131 instelling, 364 keV / bij I-123 159 keV

Venster : 15-20%

Collimator : de collimator is een vast onderdeel van de schildklierprobe

Teltijd : 2 min per meting.

Computer : ter verificatie van het spectrum en de instelling van het energievenster

Een meting gedurende 2 minuten:

- van de jodiumopname in de schildklier.
- van het dijbeen (ca 20cm proximaal van de knie), ten behoeve van de correctie voor de achtergrondstraling (zowel binnen als buiten de patiënt).

Een meting gedurende 2 minuten:

- van een I-131/I-123-bron met bekende sterkte voor ijking van de metingen aan de patiënt. Hiervoor wordt in principe eenzelfde dosis gebruikt als welke aan de patiënt werd toegediend. De ijkbron wordt geplaatst in een halsfantom, en gemeten in dezelfde geometrie met dezelfde teltijd als de halsmeting bij de patiënt.
- zonder ijkbron voor de achtergrondstraling in de onderzoeksruimte.

De jodiumopname kan nu worden berekend volgens de formule:

$$O (\%) = (C_{sk} - C_{dij}) / (C_{ijk} - C_{bkg})$$

Waarin C_{sk} het aantal gemeten counts aan de hals weergeeft, C_{dij} het aantal counts gemeten over het dijbeen, C_{ijk} het aantal counts gemeten aan de ijkbron en C_{bkg} het aantal counts (achtergrondstraling) gemeten in de onderzoeksruimte.

Schildklier volume

Er worden twee opname gemaakt voor de grootte en de volume bepaling van de schildklier. Om het schildkliervolume te berekenen wordt een Region of Interest (ROI) om de schildklier getekend. Het schildkliervolume wordt voor zowel de linker- als de rechterschildklierlob berekend, waarna de berekening van het totale schildkliervolume volgt. Voor het berekenen van het schildkliervolume per schildklierlob wordt de volgende formule gehanteerd:

$$X = H * R * \pi * (W/Gp)^3.$$

Waarbij X het schildkliervolume per schildklierlob wordt uitgedrukt in milliliters (ml), H de hoogte van de schildklier in centimeters (cm), R straal van de schildklierlob in cm, W de werkelijke afstand tussen meetpunten en Gp de afstand tussen de meetpunten op de print.

I-131 therapie

Kinetiek

I-131: bèta emitter

Na orale toediening wordt binnen 1 uur 90% via de darm opgenomen. Schildklieropname is al bepaald bij 24-uurs uptake studie. De uitscheiding is hoofdzakelijk renaal en in mindere mate via speekselklieren en ontlasting.

Dosering

M. Graves: streven naar 100 microCi/gram schildklierweefsel cf. de formule

$$D \text{ (MBq)} = 370 \times \text{schildkliergewicht (g)} \div 24 - \text{uurs uptake(\%)}$$

Indien 24-uurs uptake > 70% berekende dosis vermenigvuldigen met 1.5 i.v.m. hoger recidief risico. Ook indien een recidief hyperthyreoïdie ongewenst is (bv. bij zwangerschapswens, ernstige cardiale bezwaren, medicatie overgevoeligheid, etc.) “overdosereren”.

Doseringswijze B

Uptake meting

- meet de activiteit (counts) van alle gemaakte injectiespuiten gedurende 3 metingen op het putkristal in het c-lab
 - hoge standaard; in injectiespuithouder; I-131 kanaal; teltijd 60 sec
- voer een blanco halsmeting uit voor de schildklierprobe
 - normale afstand; kin op de kinsteun; hals centraal in FOV aansluitend aan de spacer; I-131 kanaal; teltijd 60 sec
- dien 4,5/5 deel van de eerste dosering aan de patiënt toe (= 7,4 MBq)
 - ledig hiervoor de benodigde hoeveelheid (=4,5 ml) in een plastic bekertje en spoel 2x na
- herhaal bovenstaande stap voor het totaal aantal benodigde doseringen
- vul in het c-lab alle injectiespuiten aan tot 5 ml met kraanwater en meet de activiteit (counts) gedurende 3 metingen op het putkristal
 - hoge standaard; in injectiespuithouder; I-131 kanaal; teltijd 60 sec
- ledig van een van de gebruikte injectiespuiten het resterende 0,5/5 deel van de oorspronkelijke activiteit (= nu in 5 ml) in de maatkolf en vul opnieuw aan tot 5 ml met kraanwater
- meet nogmaals de activiteit (counts) gedurende 3 metingen op het putkristal (achtergrond)
 - hoge standaard; in injectiespuithouder; I-131 kanaal; teltijd 60 sec
- vul het kolfje aan met kraanwater tot vlak onder de nek en gebruik dit als uptakestandaard
- meet de activiteit (counts) in de hals van de patiënt exact 3 uur na toediening van het radiofarmacon gedurende 3 metingen voor het uptakeapparaat
 - normale afstand; kin op de kinsteun; hals centraal in FOV aansluitend aan de spacer; I-131 kanaal; teltijd 60 sec
- meet aansluitend de uptakestandaard voor de schildklierprobe
 - normale afstand; uptakestandaard in de houder centraal in FOV aansluitend aan de spacer; I-131 kanaal; teltijd 60 sec

- bij patiënten met een sterk vergrootte schildklier (> 100 gram) kan tevens met de spacer op S/R worden gemeten
 - hierdoor wordt voorkomen dat de uptakewaarde bij grote schildklier onterecht laag uitvalt
- in het geval van een beoogde behandeling met een berekende dosis, dienen bovenstaande metingen 24 uur na inname van het radiofarmacon te worden herhaald
- maak met behulp van een gammacamera 2 schildklieropnamen
 - anatomische ligging; pinhole-collimator; teltijd 10 minuten
 - markeer tijdens de opname hyoïd en jugulum met een Co-57 penmarker
 - grootteberekening; high energy (HIE) collimator; teltijd 10 minuten

Uitwerking en interpretatie uptake

- bereken de omrekenfactor tussen putkristal en schildklierprobe
 - (gemiddelde counts injectiespuit 4,5/5 deel – gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel) / (gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel – gemiddelde counts injectiespuit 0/5 deel)
- bereken aan de hand van de omrekenfactor de 100%-waarde
 - (gemiddelde counts uptakestandaard – achtergrond uptakekamer) * omrekenfactor
- bereken aan de hand van de 100%-waarde de uptake (%)
 - ((gemiddelde counts patiënt – counts blanco halsmeting patiënt) / 100%-waarde) * 100
- noteer de gevonden waarde voor de uptake (%) in het patiëntdossier
 - bij een versnelde wash-out van I-131-natriumjodide uit de schildklier kan met behulp van regressieberekening een schatting worden gemaakt van de gewenste te geven dosering, hiervoor is het noodzakelijk over tijd meerdere malen de uptakewaarde te meten
- aansluitend ziet de arts(-assistent) Nucleaire geneeskunde de patiënt; deze zal door middel van een korte anamnese, palpatie van de schildklier, laboratoriumonderzoek en scintigrafie de gevonden resultaten met de patiënt bespreken en hieruit eventueel een therapeutische behandeling met ¹³¹I-natriumjodide voorstellen

Schildkliergewicht

Er wordt een automatische ROI (Region of interest) getekend om de schildklier. Indien de grenzen moeilijk zijn af te grenzen (lagere uptake) wordt de ROI handmatig ingetekend.

$$cm^2 = pixelsize^2 \times aantal\ pixels\ in\ ROI$$

$$Schildkliergewicht(g) = \sqrt{cm^2} \times 0,326$$

Behandeling

Langzame curatie

Als het doel van de behandeling is gericht op een langzame curatie wordt er gekozen voor een lage dosering. De doeldosering in de schildklier is hierbij ongeveer 70 Gy. Hierbij is het streven van de

behandeling euthyreoïdie en is er een relatief lage kans op hypothyreoïdie. Er is echter wel een kans op persisterende ziekte.

- schildklieren <60 gram krijgen een standaarddosering van 150 MBq (uptake <75% ter uitsluiting van een verhoogde turnover)
- bij schildklieren >60 gram is een berekende dosis nodig om eenzelfde doeldosering te behalen; tevens wordt gecorrigeerd voor een verminderde stralingsgevoeligheid van grotere schildklieren d.m.v. een hogere doeldosering (ongeveer 100 Gy), te berekenen via een vereenvoudigde Marinelli-formule:

$$D(\text{MBq}) = 500 \times \text{schildkliergewicht}(g) \div 24 - \text{uurs uptake}(\%)$$

Snelle curatie

Als het doel van de behandeling is gericht op een snelle curatie wordt een hogere dosis gegeven, te berekenen via: *toegediende dosis I-131-natriumjodide (MBq) = 3 * ((500 * schildkliergewicht (g)) / 24-uurs uptake (%))*. De doeldosering in de schildklier is hierbij ongeveer 270 Gy. Hierbij is de patiënt met een grote zekerheid binnen 3 maanden genezen van de hyperthyreoïdie. In > 90% van de gevallen treedt binnen 3 maanden een hypothyreoïdie op, anders in bijna alle gevallen binnen 6-12 maanden. Patiënten die hiervoor in aanmerking komen zijn:

- patiënten met een actieve Graves' oftalmopathie¹
- patiënten met een cardiale belasting
- patiënten met een overgevoeligheid voor thyreostatica
- patiënten met overige redenen voor een snelle curatie (zwangerschapswens, medicatie-ontrouw)

Ad.1

- overweeg bij patiënten met een actieve Graves' oftalmopathie (CAS>3) en risicofactoren voor verergering van de oftalmopathie (bijvoorbeeld roken), profylactische bescherming van oogklachten met corticosteroïden (begindosering 0,5-1 mg prednison/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 1-2 maanden). Bij voorkeur bespreken met verwijzend specialist en/of oogarts (cave diabetes en glaucoom).
 - voorbeeld 6-weeks prednison schema: 2 weken 40 mg, gevolgd door 1 week 30 mg, gevolgd door 1 week 20 mg, gevolgd door 1 week 10 mg, gevolgd door 1 week 5 mg, waarna stop.
- patiënten met een inactieve Graves' oftalmopathie kunnen gerust een behandeling met I-131-natriumjodide krijgen, zolang een hypo- en hyperthyreoïdie voorkomen wordt door middel van respectievelijk substitutiemedicatie of thyreostase

Uitzonderingen

- bij patiënten met verdenking op een versnelde turnover (3-uurs uptake >75% of fT4>25) wordt standaard een 24-uurs uptakemeting verricht. Indien blijkt dat er sprake is van een versnelde turnover van I-131, wordt een extra uptakemeting verricht na t=72 uur, om de individuele

effectieve halfwaardetijd te bepalen. De dosisberekening wordt gecorrigeerd met de effectieve halfwaardetijd d.m.v. het vermenigvuldigen met de volgende correctiefactor:

$$\circ \text{ standaard effectieve } T_{1/2} / \text{ gemeten } T_{1/2} \text{ effectief} = 4,5 / \text{ gemeten } T_{1/2} \text{ effectief}$$

bij vrouwen met een zwangerschapswens hangt de dosering sterk af van de wens van de patiënt. Er kan gekozen worden voor het normale behandelingschema (150 MBq of berekende dosis) of een hogere dosis (bijvoorbeeld een dubbele normale dosis), wat meer zekerheid geeft om na 1 behandeling euthyreoot te worden, maar niet meer dan de maximale poliklinische dosering van 400 MBq. Dit vanwege de stralingsbelasting op de ovaria.

Doseringswijze C

Uptake meting

De capsule van de patiënt wordt in een reageerbuisje gedaan. De uptake wordt 24 uur post inname gemeten. Op de dag dat de capsule wordt ingenomen heeft de patiënt een gesprek met een nucleair geneeskundige (in opleiding). Voorafgaand aan dit gesprek wordt de patiëntgegevens ingevoerd in de schildklierprobe. Dit apparaat berekend de I-131 activiteit waarbij rekening wordt gehouden met het verval van I-131.

Meet achtereenvolgens (2 minuten/meting):

Op dag 1:

- De background in de meetkamer. (Background)
- De capsule van de patiënt. (Stand 1/1)

Op dag 2:

- De achtergrond in de patiënt (op het dijbeen). (Dij)
- De hals van de patiënt. (Schildklier)

Patiënt en capsule meten onder dezelfde geometrie, namelijk 25 cm afstand tussen meetobject en meetapparatuur.

De uptake wordt berekend volgens de volgende formule:

$$\frac{\text{Schildklier} - \text{Dij}}{\text{Stand 1/1} - \text{Backgr.}} \times 100 = \dots \% \text{ 24 - uurs - uptake}$$

Normaalwaarde: 20-40 %.

Schildkliervergroting

Doormiddel van palpatie schat de Nucleaire Geneeskundig de vergroting van de schildklier. Aan de vergroting van de schildklier worden vijf vergrotingsfactoren toegekend:

- Vergrotingsfactor 1: Geen struma
- Vergrotingsfactor 1,5: Schildklier bij palpatie vergroot, maar niet zichtbaar. Zelfs niet bij volledig achterovergebogen hoofd.
- Vergrotingsfactor 2: Schildklier vergroot bij palpatie en zichtbaar bij volledig achterovergebogen hoofd of een schildklier waarin een nodus wordt gevoeld.
- Vergrotingsfactor 3: Zichtbaar struma bij normale stand van het hoofd, palpatie niet nodig voor de diagnose.
- Vergrotingsfactor 4: Zeer groot struma, op afstand herkenbaar.

I-131 therapie

De schildklier uptake wordt vrijwel uitsluitend verricht in voorbereiding van een schildkliertherapie i.v.m. hyperthyreoïdie. De therapeutische dosis wordt als volgt berekend:

$$D (MBq) = 11.100 \times \text{schildkliervergroting} \div 24 - \text{uurs uptake (\%)}$$

Doseringswijze D

Uptake meting

- scan + 3 uurs uptake: opnamen 3 uur na orale toediening
- Pretherapeutisch onderzoek: opnamen 24 uur na orale toediening.
- Zelfde collimator-hals afstand als de opname van het halsfantom: afstand detector-patiënt anterior: 12cm (indien niet haalbaar: 16 cm, deel de calibratiefactor dan door 1,04).

Energie	: I-123-instelling, 159 KeV
Venster	: 15% symmetrisch
Collimatie	: LEHR, oriëntatie 0°, afstand collimator-hals 12 cm
Teltijd	: 10 min, anterior opname
Computer	: zoom 2, matrix, 256 x 256, 16

Processing

- **Settings:** Dose Calibrator: Vul hier de activiteit volle spuit, activiteit lege spuit (lege spuit = 0), tijd en datum van volle spuit meting (=calibratietijd), tijd en datum van lege spuit meting en calibratiefactor in. (Deel deze calibratiefactor door 1.04 als de afstand tussen camera en patiënt 16 cm was).
N.B. Het tijdstip dat ingevuld wordt bij lege spuit meting is minimaal 1 minuut later dan bij volle spuit meting. Gebruik punten bij het invoeren van decimalen.
- **ROI's:** Klik op ROI tool onderaan de pagina. Pas de kleurenschaal aan (warm metaal). Teken de ROI's door in de linkerkolom de juiste schildklierkwab en background te selecteren en daarna de ROI's in het plaatje te tekenen (schildklier in polygon en background in rectangle). Klik op OK onderaan de pagina en ga via result bovenaan in de balk naar de resultaten. Er worden automatisch save screens gemaakt van de results en de statische plaatjes. Stuur deze door naar PACS.
- **Ezis:** Klik op het dossier van de patiënt en klik onderaan op toevoegen. Voeg berekening "NUCI-123 benigne schildkliergewicht" toe. Klik op 24 u uptake, vul de uptake in en klik op ok. Hierdoor komt de patiënt in de werkljst van de arts te staan.

Schildkliergewicht

Berekening schildkliergewicht: $\text{lengte} \times \text{breedte}^2 \times \pi = \dots \text{ g}$

Linker kwab + rechter kwab = totale schildkliergewicht (gram).

I-131 therapie:

$$D(MBq) = 370 \times \text{schildkliergewicht (g)} \div 24 - \text{uurs uptake(\%)}$$