

2014

“Retrospectieve evaluatie van een I-131 behandeling bij patiënten met een toxisch multinodulair struma”

Onderzoeksverslag

Fontys Paramedische Hogeschool
Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Ellen van der Burgt
Studentnummer: 2171079
Afstudeerbegeleider: Rudie van de Kolk
Juni 2014, Eindhoven



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 te Eindhoven. Het onderzoek betreft de evaluatie van de follow-up na een Jodium-131 behandeling bij patiënten met een toxisch multinodulair struma. Het betreft een multicenter onderzoek, wat inhoudt dat de evaluatie wordt onderzocht bij meerdere ziekenhuizen.

Het onderwerp van dit afstudeeronderzoek sprak mij direct aan. Het leek mij zeer interessant onderzoek te verrichten in samenwerking met vier verschillende afdelingen Nucleaire Geneeskunde. Zo kan je zien wat verschillen en overkomsten zijn tussen meerdere afdelingen. Tevens sprak de inhoud van het onderwerp, een goedaardige schildklier aandoening, mij direct aan. Nucleaire geneeskunde wordt met name toegepast voor diagnostiek, maar ook voor therapeutische doeleinden. Gedurende de opleiding en stage zijn we op dit laatste niet diep in gegaan, dus ik wilde de kans grijpen om er op deze manier meer over te weten te komen en mij hierin verder te verdiepen.

Rudie van de Kolk, docent aan de Fontys Paramedische Hogeschool, wil ik bedanken voor de begeleiding tijdens het afstuderen. Hij wist mij steeds weer te motiveren en haalde overal een positief punt uit. Tevens wil ik de verschillende begeleiders op de afdelingen Nucleaire geneeskunde bedanken voor hun begeleiding gedurende de dataverzameling. Verder wil ik de medestudenten die feedback hebben gegeven op het projectplan en onderzoeksverslag bedanken voor hun medewerking en kritische blik.

Ik wens u veel plezier bij het lezen van dit onderzoeksverslag en hopelijk kan ik uw kennis over dit onderwerp verder uitbreiden.

Ellen van der Burgt
Eindhoven, juni 2014

Samenvatting

Inleiding

De behandeling met Jodium-131 ($I-131$) heeft de voorkeur voor patiënten met een toxisch multinodulair struma, omdat dit een effectieve behandeling is met weinig bijwerkingen. Nationaal en internationaal worden verschillende doseringswijzen gehanteerd voor deze $I-131$ behandeling, echter is er nog geen overeenstemming welke doseringswijze het meest optimale behandelingsresultaat geeft. Om dit te onderzoeken, werd het verschil in follow-up onderzocht bij de doseringswijzen van vier verschillende Nederlandse ziekenhuizen. In dit onderzoek werd bepaald in hoeverre er een verschil is in de follow-up na $I-131$ behandeling bij patiënten met toxisch multinodulair struma, bij vier verschillende doseringswijzen.

Methode

Er werd een retrospectief kwantitatief onderzoek verricht, waarbij data werden verzameld met betrekking tot de $I-131$ behandeling. Het onderzoek werd verricht met data van patiënten, allen boven de 18 jaar, welke in het verleden waren behandeld met $I-131$ voor een toxisch multinodulair struma. De verzamelde gegevens werden vervolgens geanalyseerd middels beschrijvende statistiek.

Resultaten

De follow-up van de patiënten werd bepaald in een periode van 4,5 maanden tot en met 13,5 maanden na behandeling met $I-131$, met een gemiddelde van 9,2 maanden ($SD=2,3$). Het percentage patiënten dat ten tijde van de follow-up hypothyreoot was geworden, was voor doseringswijzen A, B, C en D respectievelijk 12,1%, 0%, 18,8% en 16,6%. Het aantal patiënten dat euthyreoot was geworden ten tijde van de follow-up, was voor doseringswijzen A, B, C en D respectievelijk 48,5%, 88,0%, 65,5% en 54,8%. Het percentage patiënten dat hyperthyreoot was gebleven na de $I-131$ behandeling, was voor doseringswijzen A, B, C en D respectievelijk 39,4%, 12,0%, 15,6% en 28,6%.

Conclusie

Doseringswijze B had het hoogste percentage patiënten die ten tijde van de follow-up euthyreoot waren geworden. Tevens had doseringswijze B geen patiënten die hypothyreoot waren geworden en het laagst aantal patiënten dat nog een hyperthyreoïdie had ten tijde van de follow-up. Doseringwijze A had het hoogste percentage patiënten die ten tijde van de follow-up nog hyperthyreoot waren. De resultaten van doseringswijzen C en D waren nagenoeg gelijk aan elkaar en gemiddeld ten opzichte van doseringswijzen A en B.

Dit onderzoek gaf een verschil weer in de behandelingsresultaten. Hierdoor lijkt verbetering mogelijk in de toepassing van de onderzochte doseringswijzen. Middels een aanbevolen vervolgonderzoek zou aangetoond kunnen worden waar de gevonden verschillen van afhankelijk zijn.

Abstract

Introduction

The treatment with Jodium-131 (I-131) is preferred for patients with a toxic multinodular goitre, because it is an effective treatment and has minor side effects. Not only in the Netherlands, but also worldwide, different dosing methods for the I-131 treatment are applied, however there is still no agreement about which dosing method gives the best results. To investigate these dosing methods, the difference in follow-up is investigated for the dosing methods of four different Dutch hospitals.

The aim of this study is to determine the difference in follow-up between these four dosing methods after treatment with I-131 with patients with toxic multinodular goitre.

Method

Data regarding the I-131 treatment, is collected by means of a retrospective quantitative research. This research is carried out with data of patients all above the age of 18, who were treated for toxic multinodular goitre with I-131. The collected data is analysed through descriptive statistics.

Results

The follow-up of the patients was determined in a period between 4,5 months till 13,5 months after treatment with I-131, with an average of 9,2 months (SD=2,3). The percentage of patients which became hypothyroid at the time of the follow-up, is for the dosing methods A, B, C and D respectively 12,1%, 0%, 18,8% en 16,6%. The percentage of patients who became euthyroid at the time of follow-up, were respectively 48,5%, 88,0%, 65,5% and 54,8%. The percentage of patients that stayed hyperthyroid after the I-131 treatment is for the dosing methods A, B, C and D respectively 39,4%, 12,0%, 15,6% and 28,6%.

Conclusion

Dosing method B has the highest percentage of patients which became euthyroid at the time of the follow-up. Besides that, dosing method B has no patients that became hypothyroid after the treatment with I-131 and has the lowest percentage of patients who still has a hyperthyroidism at the time of the follow-up. Dosing method A has the highest percentage of patients who were hyperthyroid during the follow-up. The treatment results of dosing methods C and D are almost equal to each other and in between the results of dosing methods A and B.

This research shows a difference in the treatment results and improvement seems possible in the application of the studied dosing methods. Further research is recommended to indicate the causes of the found differences.

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Samenvatting.....	2
Abstract	3
Inhoudsopgave	4
Inleiding	5
Methode.....	8
Patiëntenpopulatie.....	8
Dataverzameling.....	8
Doseringswijzen.....	9
Data-analyse.....	10
Ethische verantwoording	10
Resultaten	11
Patiëntenpopulatie.....	11
I-131 behandeling gerelateerde factoren	11
Follow-up.....	13
Discussie	15
Conclusie	18
Literatuur.....	19
Bijlage I	21
Protocol A.....	21
Protocol B	22
Protocol C	24
Protocol D.....	25

Inleiding

Een (multi) nodulair struma is, na de ziekte van Graves, de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie, namelijk 10 tot 15%.¹ Bij ouderen is het de meest voorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie.¹ Bij een struma is er sprake van een vergrote schildklier.² Deze vergroting ontstaat doordat de stimulering van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH), dat door de hypofyse wordt aangemaakt, aanhoudt wanneer voeding te weinig jodium bevat.³ Als gevolg hiervan rekken schildklierfollikels uit, waardoor er niet functioneel klierweefsel ontstaat.^{3,4} Een multinodulair struma groeit ongeveer 4-5% per jaar in grootte en bestaat uit meerdere noduli.^{1,2} Men spreekt van een toxisch multinodulair struma wanneer de struma zich presenteert met een hyperthyreoïdie.² Hierbij worden meerdere gebieden van de schildklier fysiologisch onafhankelijk van TSH.^{5,6} Wanneer de afscheiding van het hormoon thyroxine (T4) en tri-thyronine (T3) toeneemt, neemt de productie van TSH in de hypofyse af en omgekeerd, wat resulteert in negatieve terugkoppeling.^{3,4,7} Bij een hyperthyreoïdie produceert de schildklier teveel schildklierhormoon wat zorgt voor een lage TSH-waarde en een verhoging van het vrije T4 (fT4).^{2,8} Bij een verlaging van de TSH-waarde, maar bij een normale fT4 is er sprake van een subklinische hyperthyreoïdie.⁹

Een toxisch multinodulair struma wordt gediagnosticeerd aan de hand van een anamnese, lichamelijk onderzoek, waaronder palpatie en een schildklierscintigrafie.^{1,2,10} Daarnaast worden de bloedwaarden TSH en fT4 bepaald.⁸ De referentiewaarden voor een normaal werkende schildklier, euthyreoot, zijn volgens de landelijke Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen voor TSH 0,4-4,0 mU/l en voor fT4 9-23 pmol/l.⁹ De referentiewaarden voor een euthyreote schildklier kunnen echter per ziekenhuizen verschillen.

Hyperthyreoïdie kan worden behandeld middels een Jodium-131 (I-131) behandeling, chirurgie en schildkliermedicatie.¹¹ Het doel van een behandeling van een toxisch multinodulair struma is in de meeste gevallen het behalen van een euthyreote status, echter is dit afhankelijk per ziekenhuis.⁹ Hypothyreoïdie is een te trage werking van de schildklier en wordt gezien als een complicatie op de I-131 behandeling.¹² Patiënten met hypothyreoïdie hebben levenslang schildkliermedicatie Thyrox nodig om het tekort aan schildklierhormoon aan te vullen.^{12,13} Wanneer een toxisch multinodulair struma medicamenteus wordt behandeld, treedt na beëindiging hiervan vrijwel altijd een recidief op.¹⁴ Volgens de richtlijnen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) treedt er na medicamenteuze behandeling een recidief op bij meer dan 90% van de patiënten met een toxisch multinodulair struma.¹² Daarom wordt vaak een I-131 behandeling of chirurgie uitgevoerd, waarbij een I-131 behandeling de voorkeur heeft.^{12,14,15} Deze voorkeur komt voort uit het gegeven dat dit een effectieve behandeling is met weinig bijwerkingen.^{2,14,16} Chirurgie kan worden toegepast als een behandeling met I-131 niet mogelijk is of niet het gewenste effect geeft.^{2,8}

In verschillende studies werd de follow-up van een I-131 behandeling met behulp van een vaste dosis onderzocht.^{16,17} Lewis e.a.¹⁶ deed onderzoek naar de follow-up van een I-131 behandeling met een

vaste dosis van 550 megabecquerel (MBq) bij 75 patiënten met een toxisch multinodulair struma. Na één jaar was van de 75 patiënten 37,3% hypothyreoot en 54,7% van de patiënten euthyreoot geworden.¹⁶ Yüksel e.a.¹⁷ deed een retrospectief onderzoek naar de follow-up van een I-131 behandeling bij 28 patiënten met een toxisch multinodulair struma, die met een vaste dosis van 740 MBq werden behandeld. Na de follow-up, die de periode van 6 tot 12 maanden na de behandeling bestreek, was van de 28 patiënten 28,6% hypothyreoot en 67,8% euthyreoot geworden.¹⁷ Deze percentages van de verschillende studies liggen relatief dicht bij elkaar en omdat Yüksel e.a.¹⁷ een relatief kleine patiëntenpopulatie had onderzocht, was er geen duidelijke uitspraak te stellen over welke vaste dosis een beter resultaat gaf.^{16,17} Szumowski e.a.¹⁸ toonde bij 1950 patiënten met toxisch multinodulair struma die werden behandeld met een berekende dosis aan, dat 89% van de patiënten één jaar na een behandeling met I-131 euthyreoot waren geworden, welke voorafgaande aan deze behandeling nog hyperthyreoot waren. In 4% van de gevallen was er sprake van hypothyreoïdie en bij 7% was er na een jaar nog steeds sprake van een hyperthyreoïdie en was een verdere behandeling noodzakelijk.¹⁸ De toegediende dosis werd in dit onderzoek berekend aan de hand van onder andere het volume van de schildklier en de 24-uurs uptake.¹⁸

Binnen de Europese richtlijn van de EANM en volgens de Nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) worden verschillende doseringswijzen gehanteerd voor een I-131 behandeling.^{12,15} De doseringswijze van de EANM is afhankelijk van het schildkliergewicht, de 24-uurs uptake, de doeldosis en een omrekeningsfactor.¹² De doseringswijze van de NVNG is afhankelijk van het schildkliergewicht, de 24-uurs uptake en een omrekeningsfactor.¹⁵

Hoewel er uit verschillende onderzoeken percentages van de follow-up bekend zijn voor zowel vaste dosis als berekende dosis, bestaat er zowel nationaal als internationaal geen overeenstemming over welke doseringswijze het meest optimale resultaat weergeeft.¹⁵ Van verschillende doseringswijzen in Nederland, zijn geen exacte gegevens bekend over de follow-up na een behandeling met I-131 bij patiënten met een toxisch multinodulair struma. Wanneer in één onderzoek verschillende doseringswijzen in vergelijking met elkaar worden onderzocht, met betrekking tot de resultaten ten tijde van de follow-up, zou dit voor eventuele aanpassingen kunnen zorgen in minder succesvolle doseringswijzen. Onderzoek kan ervoor zorgen dat na eventuele aanpassingen, de follow-up mogelijk verbeterd kan worden, zodat minder patiënten in aanmerking komen voor een tweede I-131 behandeling.

Om te onderzoeken welke doseringswijze de meest gewenste follow-up na I-131 behandeling geeft, werd het verschil hiervan onderzocht bij vier verschillende doseringswijzen in vier verschillende ziekenhuizen in Nederland. In dit onderzoek werd onder doseringswijze verstaan op welke manier de dosis was berekend en tevens de factoren die hierbij van invloed waren. Hieronder viel niet de manier waarop de dosis toegediend was aan de patiënt, omdat dit geen invloed had op het resultaat van de I-131 behandeling. De doseringswijzen verschilden onder andere in de manier waarop het schildkliergewicht werd bepaald. Drie van de vier ziekenhuizen bepaalden dit aan de hand van een

schildklierscintigrafie en één doseringswijze bepaalde de vergrotingsfactor van de schildklier door middel van palpatie. Om het verschil in follow-up na I-131 behandeling bij verschillende doseringswijzen te onderzoeken, werd een retrospectieve evaluatie van I-131 behandelingen uitgevoerd op de verschillende afdelingen.

Het doel van het onderzoek was het bepalen in hoeverre er een verschil in de follow-up na I-131 behandeling is bij patiënten met een toxisch multinodulair struma, bij vier verschillende doseringswijzen.

Methode

Dit onderzoek betrof een retrospectief, kwantitatief onderzoek.

Patiëntenpopulatie

De data werden verzameld vanaf februari 2013 en eerder, zodat de follow-up tot een jaar na I-131 behandeling bekend was. Voor de dataverzameling werden patiënten vanaf 18 jaar geïnccludeerd die een I-131 behandeling voor de eerste keer hadden ondergaan, voor een toxisch multinodulair struma. Voor dit onderzoek werden patiënten onder de 18 jaar geëxcludeerd, omdat bij kinderen vaak een lagere dosis wordt gegeven in verband met de stralingseffecten op lange termijn. Bij patiënten die meerdere keren de I-131 behandeling hadden ondergaan, werden enkel de gegevens van de eerste behandeling geïnccludeerd.

Bij de dataverzameling werd geen onderscheid gemaakt in het geslacht van de patiënten. Verschillende studies toonde aan dat het geslacht geen invloed heeft op de resultaten na een I-131 behandeling.^{11,16,18} Er werden uitsluitend patiënten geselecteerd waarvan de follow-up bekend was in een periode van 4,5 maanden tot en met 13,5 maanden na de behandeling. Bij het bepalen van de follow-up werd gelet op gebruik van schildkliermedicatie, omdat schildkliermedicatie als Strumazol en Thyrox de functie van de schildklier beïnvloeden en waardoor een onjuiste diagnose tijdens de follow-up gesteld kan worden. Patiënten met mechanische en/ of cosmetische klachten werden geëxcludeerd, omdat hiervoor een hogere dosis nodig is en de patiënten na behandeling bijna altijd hypothyreoot worden.¹⁹ Tevens werden patiënten geëxcludeerd waarbij door bepaalde overwegingen, zoals zwangerschapswens, een extra hoge of lage dosis werd gegeven.

Dataverzameling

Voor de dataverzameling werden demografische gegevens verzameld als leeftijd, geslacht, lengte en gewicht. Uit de lengte en het gewicht volgde de body mass index (BMI).²⁰ Deze demografische gegevens gaven de karakteristieken weer van de onderzochte patiëntenpopulatie. De TSH en de fT4 waarden, die gemeten werden op de dag van behandeling en tijdens de follow-up, werden verzameld. Deze waarden waren nodig om te bepalen wat de uiteindelijke schildklierfunctie was. Tevens werd verzameld welke medicatie de patiënt had gebruikt en hoelang deze werd gebruikt, omdat het gebruik van schildkliermedicatie de opname en effectiviteit van I-131 kan verminderen.¹² De mogelijk negatieve invloed van schildkliermedicatie op de behandeling met I-131 kan worden verminderd door de medicatie te stoppen voor de behandeling.¹² De 24-uurs uptake en het schildkliergewicht werden verzameld, evenals de berekende en de toegediende dosis in MBq. Aan de hand van de 24-uurs uptake en het schildkliergewicht werd de dosis berekend.¹² De datum waarop de 24-uurs uptake werd gemeten en de datum waarop de I-131 behandeling werd uitgevoerd zijn beide verzameld, omdat volgens de NVNG wordt aanbevolen de I-131 behandeling binnen één week na de 24-uurs uptake meting uit te voeren, om de omstandigheden zoveel mogelijk gelijk te houden.¹⁵

Ten behoeve van de uitkomstmaat van dit onderzoek, werd de follow-up geregistreerd. Hierbij werd aangegeven of de schildklier op dat moment biomedisch hypothyreoot, euthyreoot of hyperthyreoot was.

Bij drie van de vier doseringswijzen was het schildkliergewicht in gram geregistreerd. Echter werd binnen één doseringswijze gebruik gemaakt van een aanduiding door middel van een vergrotingsfactor, namelijk van één tot en met vier. Om de eenheden gelijk te houden, werd de vergrotingsfactor omgezet naar gram. Bij een vergrotingsfactor van één was de schildklier niet vergroot en kon aangenomen worden dat het schildkliergewicht 20 gram was.⁶ Aan de hand van dit gewicht werd het schildkliergewicht berekend bij de verschillende vergrotingsfactoren.

De verschillende doseringswijzen waren in dit onderzoek de onafhankelijke variabelen en het resultaat van de I-131 behandeling was in dit onderzoek de afhankelijke variabele. Het resultaat werd onderverdeeld in het percentage patiënten dat tijdens de follow-up hypothyreoot, euthyreoot of hyperthyreoot was. Wat de status van de schildklier was, werd bepaald aan de hand van de referentiewaarden die bij het desbetreffende ziekenhuis werden gehanteerd. Doseringswijze A maakte gebruik van de referentiewaarden 0,3-3,9 mU/l voor de TSH en 10-24 pmol/l voor de fT4. Doseringswijze B maakte gebruik van de referentiewaarden 0,4-4,0 mU/l voor de TSH en 8-22 pmol/l voor de fT4. Voor de patiënten die werden behandeld met doseringswijze B, maar welke extern de follow-up hadden laten bepalen, waren de referentiewaarden voor de TSH 0,27-4,2 mU/l en voor de fT4 10-23 pmol/l. Doseringswijze C maakte gebruik van de referentiewaarden 0,4-4,3 mU/l voor de TSH en 8-18 pmol/l voor de fT4. Doseringswijze D maakte gebruik van de referentiewaarden 0,4-4,2 mU/l voor de TSH en 11-24 pmol/l voor de fT4. Voor patiënten die behandeld werden met doseringswijze D, maar extern de follow-up hadden laten bepalen, waren de referentiewaarden voor de TSH 0,25-3,1 mU/l en voor de fT4 7,8-16 pmol/l.

Doseringswijzen

Een volledig overzicht van de verschillende doseringswijzen, welke zijn aangeduid met doseringswijze A, B, C en D, staat weergegeven in bijlage I. Doseringswijze A maakte gebruik van het schildkliergewicht, de 24-uurs uptake en van de factor 740 MBq per gram schildkliergewicht die specifiek was voor een toxisch multinodulair struma. De dosis werd berekend volgens de formule:

$$740 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Bij doseringswijze B werd gebruik gemaakt van een doeldosis, welke afhankelijk was van het schildkliergewicht. De doeldosis in deze doseringswijze was de hoeveelheid stralingsenergie die in het schildklierweefsel afgegeven werd en legde het best de relatie met het biologisch effect van de I-131 behandeling.¹⁹ Deze doeldosis werd vervolgens omgezet naar een bijbehorende factor. De factor behorende bij de doeldosis, het schildklier gewicht en de 24-uurs uptake werden gebruikt voor de berekende dosis in MBq:

- Berekening voor 75 Gy (<100 gram):

$$375 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

- Berekening voor 100 Gy (100-150 gram):

$$500 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$
- Berekening voor 150 Gy (> 150 gram):

$$750 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Doseringswijze C maakte gebruik van de factor 14800, welke specifiek was voor toxisch multinodulair struma, van de vergrotingsfactor van de schildklier en van de 24-uurs uptake. De dosis werd berekend volgens de formule:

$$14800 \times \text{schildkliervergrotingsfactor} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Bij doseringswijze D werd voor de berekening van de dosis gebruik gemaakt van 370 MBq per gram schildkliergewicht, van het schildkliergewicht en van de 24-uurs uptake. De dosis werd berekend volgens de formule:

$$370 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Data-analyse

Middels beschrijvende statistiek werden de verschillende verzamelde factoren, per doseringswijze, weergegeven in tabellen. Eén tabel bevat de demografische gegevens en één tabel bevat de I-131 behandeling gerelateerde factoren. Uiteindelijk werd per doseringswijze het percentage weergegeven van het aantal patiënten dat tijdens de follow-up hypothyreoot, euthyreoot of hyperthyreoot was. Om de verschillen tussen de doseringswijzen overzichtelijk weer te geven werd gebruik gemaakt van een staafdiagram.

Ethische verantwoording

Het betrof een niet Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO)-plichtig onderzoek. De patiënten werden in het verleden behandeld en deze gegevens werden vanuit bestaande databases verzameld. De verzamelde data en de doseringswijzen van de deelnemende ziekenhuizen werden volledig geanonimiseerd. De doseringswijzen werden aangeduid middels wijze A, B, C en D. Patiëntgegevens werden gecodeerd, waardoor het niet mogelijk was de identiteit van betrokkenen te herleiden. De coderingsleutel was onder beheer van de opdrachtgever aanwezig op de desbetreffende afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Resultaten

Patiëntenpopulatie

In totaal werden van 157 patiënten de gegevens verzameld (n=157) die behandeld werden in de periode van februari 2013 tot en met oktober 2006.

Tabel 1 geeft een overzicht weer van de patiëntkarakteristieken per doseringswijze. Bij doseringswijze A werden in totaal acht patiënten geëxcludeerd. Drie patiënten werden geëxcludeerd omdat zij behandeld werden voor het opheffen van de hyperthyreote functie in combinatie met behandeling voor reductie van de strumagrootte. Vier patiënten werden geëxcludeerd aangezien de follow-up niet in de periode van 4,5 maanden tot en met 13,5 maanden na de I-131 behandeling was uitgevoerd en één patiënt werd geëxcludeerd omdat de patiënt een hogere dosis weigerde om poliklinisch behandeld te kunnen worden. Bij doseringswijze B werden vier patiënten geëxcludeerd uit de studie omdat zij niet alleen voor hyperthyreoïdie waren behandeld, maar tevens voor mechanische en/ of cosmetische klachten van de schildklier. Bij drie patiënten was om verschillende redenen lager gedoseerd, waardoor deze ook werden geëxcludeerd uit het onderzoek. Bij doseringswijze C werden vier patiënten geëxcludeerd omdat hierbij niet bekend was om welke reden zij behandeld waren. Tevens werden bij deze doseringswijze nog eens vier patiënten geëxcludeerd aangezien de follow-up niet in de periode van 4,5 maanden tot en met 13,5 maanden na de I-131 behandeling was uitgevoerd. Bij doseringswijze D werden twee patiënten geëxcludeerd. Eén patiënt was behandeld voor het opheffen van hyperthyreoïdie én voor mechanische klachten en bij één patiënt was het doel van de behandeling niet geheel duidelijk waardoor deze niet meegenomen kon worden in het onderzoek.

De totale patiëntenpopulatie na inclusie- en exclusiecriteria bestond uit 132 patiënten (n=132), 14 mannen (10,6%) en 118 vrouwen (89,4%). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 67,2 jaar (SD=11,4) en verschilden weinig tussen de vier doseringswijzen. Het gemiddelde BMI van de patiënten was 26,7 kg/m² (SD=5,5). In totaal ontbraken bij 52 patiënten de gegevens over BMI.

Tabel 1. Demografische gegevens

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C	Doseringswijze D	Totaal
Aantal patiënten	33	25	32	42	132
Geslacht man/vrouw	4/29	2/23	3/29	5/37	14/118
Leeftijd in jaren ^a	65,6 (SD=14,4)	65,8 (SD=11,6)	71,9 (SD=8,7)	65,8 (SD=9,7)	67,2 (SD=11,4)
BMI in kg/m ² ^{a,b} - missend	26,1 (SD=6,1) - 1	25,3 (SD=4,1) - 20	27,1 (SD=5,5) - 19	27,5 (SD=5,2) - 12	26,7 (SD=5,5) - 52

^a Gemiddelde (standaarddeviatie(SD)=...), ^b BMI = Body Mass Index

I-131 behandeling gerelateerde factoren

De factoren die gerelateerd waren aan de I-131 behandeling staan weergegeven in tabel 2. Hierin is zichtbaar dat bij doseringswijze A bij 19 van de 33 patiënten bekend was of er gebruik was gemaakt

van schildkliermedicatie. Bij de overige veertien patiënten was onvoldoende over schildkliermedicatie gerapporteerd. Van de negentien patiënten maakte negen patiënten gebruik van schildkliermedicatie welke was gestopt of gestaakt in een periode van drie weken voor de I-131 behandeling. Dit kwam overeen met 47,4%. Zeven van de negentien patiënten (36,8%) hadden in het verleden nooit gebruik gemaakt van schildkliermedicatie en drie van de negentien patiënten (15,8%) hadden in het verleden wel schildkliermedicatie gebruikt, maar waren eerder dan drie weken voor de I-131 behandeling met deze schildkliermedicatie gestopt. Bij doseringswijze B was het gebruik van schildkliermedicatie bij alle patiënten bekend. Dertien van de 25 patiënten (52%) maakte gebruik van schildkliermedicatie welke binnen drie weken voor de I-131 behandeling was gestopt of gestaakt. Twee van de 25 patiënten (8%) hadden in het verleden wel schildkliermedicatie gebruikt, maar waren deze eerder dan drie weken voor de I-131 behandeling gestopt. Tien van de 25 patiënten (40%) maakte nooit gebruik van schildkliermedicatie voorafgaand aan de I-131 behandeling. Bij doseringswijze C was bij zeven patiënten onvoldoende over schildkliermedicatie gerapporteerd. Tien van de 25 patiënten (40%) maakte gebruik van schildkliermedicatie die binnen drie weken voor de I-131 behandeling waren gestopt of gestaakt. Veertien van de 25 patiënten (56%) hadden helemaal geen gebruik gemaakt van schildkliermedicatie voor de I-131 behandeling. Eén patiënt (4%) had wel schildkliermedicatie gebruikt, maar was hiermee eerder dan drie weken voor de I-131 behandeling gestopt. Bij doseringswijze D maakte 28 van de in totaal 42 patiënten (66,6%) gebruik van schildkliermedicatie die binnen drie weken voor de I-131 behandeling gestopt of gestaakt was. Twaalf van de 42 patiënten (28,6%) maakte geen gebruik van schildkliermedicatie voor I-131 behandeling en twee patiënten (4,8%) maakte wel gebruik van schildkliermedicatie, maar waren hier eerder dan drie weken voor de I-131 behandeling mee gestopt.

De gemiddelde 24-uurs uptake in procenten was bij doseringswijze A en D respectievelijk 50,0% (SD=18,6) en 55,1% (SD=21,2). Bij doseringswijze B en C lagen de percentages van de 24-uurs uptake lager, namelijk respectievelijk gemiddeld 39,7% (SD=12,4) en 39,1% (SD=15,0).

Het gemiddelde gewicht van de schildklier was bij doseringswijze C het laagst, namelijk 33,8g (SD=15,4). Bij doseringswijze A was dit 52,4g (SD=27,5), echter ontbrak hier bij zes patiënten het schildkliergewicht. Bij doseringswijze B was het gemiddelde schildkliergewicht 69,8g (SD=35,0) en bij doseringswijze D, waar bij twee patiënten het schildkliergewicht ontbrak, was het gemiddelde gewicht van de schildklier het hoogst, namelijk 88,1g (SD=72,6).

Bij doseringswijze A ontbrak bij zes patiënten de berekende dosis. Bij de overige 27 patiënten was deze wel bekend en was het gemiddelde verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis 294,4 MBq (SD=302,2). Bij 6 van de 27 patiënten (22,2%) werd een hogere dosis toegediend dan de berekende dosis, namelijk gemiddeld 79,0 MBq (SD=60,3) hoger. Bij 21 van de 27 patiënten (77,8%) was de toegediende dosis lager dan de berekende dosis, met een gemiddeld verschil van 355,9 MBq (SD=316,1). Bij doseringswijze B was het gemiddelde verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis 7,0 MBq (SD=9,2). Bij negen van de 25 patiënten (36%) was de toegediende dosis gelijk aan de berekende dosis. Bij vier van de 25 patiënten (16%) was de toegediende dosis hoger dan de berekende dosis, namelijk gemiddeld 11,8 MBq (SD=9,4) hoger en 12 van de 25 patiënten (48%) kregen een lagere toegediende dosis dan de berekende dosis, met een gemiddeld verschil van

10,7 MBq (SD=9,9). Doseringwijze C had een gemiddeld verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis van 117,4 MBq (SD=239,6). Vijftien van de 32 patiënten (46,9%) kregen een toegediende dosis welke hoger was dan de berekende dosis, namelijk gemiddeld 50,4 MBq (SD=73,5) hoger. Bij 17 van de 32 patiënten (53,1%) was de toegediende dosis lager dan de berekende dosis, met een gemiddeld verschil van 176,6 MBq (SD=313,9). Bij doseringwijze D ontbrak de berekende dosis bij twee patiënten. Het gemiddelde van het verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis van de overige 40 patiënten was 88,7 MBq (SD=139,8). Bij 31 van de 40 patiënten (77,5%) werd een hogere dosis toegediend dan de dosis die berekend was, namelijk gemiddeld 97,4 MBq (SD=153,4) hoger. Negen van de 40 patiënten (22,5%) kregen een lagere dosis toegediend dan de berekende dosis, met een gemiddeld verschil van 44,5 MBq (SD=56,0).

Tabel 2. I-131 behandeling gerelateerde factoren

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C	Doseringswijze D
Schildkliermedicatie ja/nee - missend	9/10 - 14	13/12	10/15 - 7	28/14
24-uurs uptake in % ^a	50,0 (SD=18,6)	39,7 (SD=12,4)	39,1 (SD=15,0)	55,1 (SD=21,2)
Schildkliergewicht in gram ^a - missend	52,4 (SD=27,5) - 6	69,8 (SD=35,0)	33,8 (SD=15,4)	88,1 (SD=72,6) - 2
Verskil tussen berekende en toegediende dosis in MBq ^a - missend	294,4 (SD=302,2) - 6	7,0 (SD=9,2)	117,4 (SD=239,6)	88,7 (SD=139,8) - 2

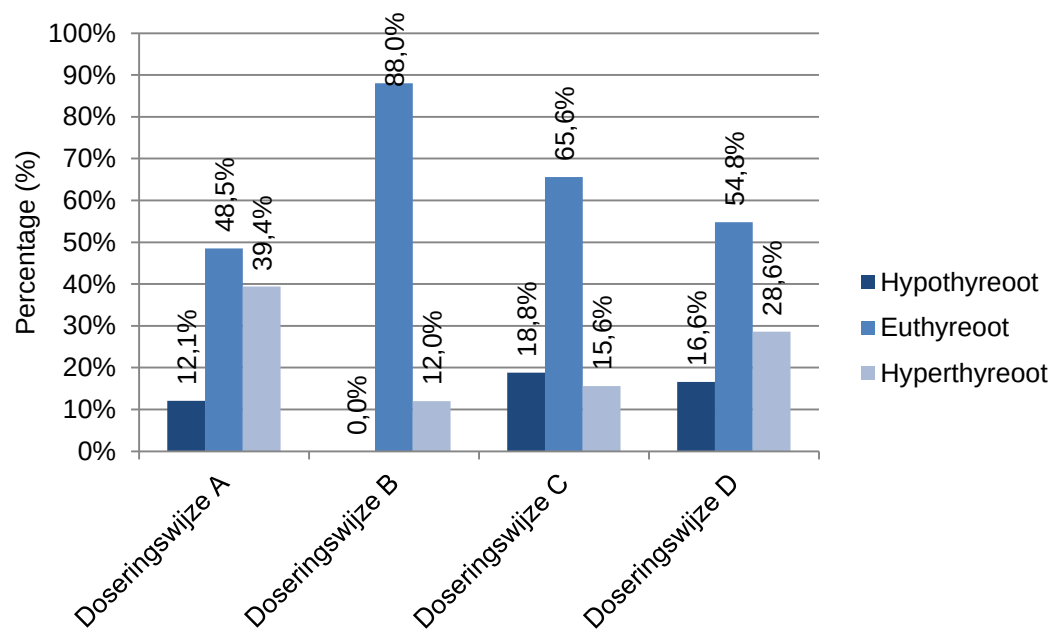
^a Gemiddelde (standaarddeviatie(SD)=...)

Het gemiddeld aantal dagen tussen de 24-uurs uptake meting en het uitvoeren van de I-131 behandeling bedroeg voor doseringwijze A, B, C en D respectievelijk 19,9 dagen (SD=18,7), 5,0 dagen (SD=5,1), 27,0 dagen (SD=22,6) en 19,2 dagen (SD=17,3).

Follow-up

De follow-up was na gemiddeld 9,2 maanden (SD=2,3) bepaald. Bij doseringwijze A en B was het gemiddeld na 9,7 maanden (SD=2,3) bepaald. Bij doseringwijze C en D werd dit gemiddeld na een kortere periode bepaald, respectievelijk na 8,5 maanden (SD=2,6) en na 9,1 maanden (SD=1,9).

In figuur 1 is een overzicht weergegeven over het percentage patiënten dat per doseringwijze een hypothyreote, euthyreote en hyperthyreote functie had behaald. Hierin is weergegeven dat bij doseringwijze B het hoogst aantal patiënten een euthyreote status had ten tijde van de follow-up, namelijk 88,0%. Tevens was doseringwijze B de enige doseringwijze waarbij geen enkele patiënt hypothyreoot was tijdens de follow-up. Het hoogste percentage patiënten dat hyperthyreoot was ten tijde van de follow-up was bij doseringwijze A, namelijk 39,4% in vergelijking met doseringwijze B, C en D waarbij dit percentage respectievelijk 12,0%, 15,6% en 28,6% was.



Figuur 1. Percentage patiënten die ten tijde van de follow-up hypothyreoot, euthyreoot en hyperthyreoot zijn per doseringswijze.

Discussie

Het doel van dit onderzoek was om een antwoord te krijgen op de vraag in hoeverre er een verschil is in de follow-up na I-131 behandeling bij patiënten met toxisch multinodulair struma bij vier verschillende doseringswijzen.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten uit dit onderzoek kwam overeen met de gevonden gemiddelde leeftijden in verschillende studies.^{17,18} De BMI was in dit onderzoek bij 52 van de 132 patiënten niet bekend. De gemiddelde BMI van de patiënten waarbij het wel bekend was, lag dicht bij elkaar. Echter waren er geen studies bekend die de BMI in relatie brachten met de resultaten na een I-131 behandeling. De verwachting is dat de BMI geen invloed heeft op de resultaten.

Het percentage patiënten dat voorafgaand aan de I-131 behandeling gebruik had gemaakt van schildkliermedicatie varieert van 40% tot en met 66,6%. Hier werden geen opvallende bevindingen in geconstateerd. Wat wel opmerkelijk was, was dat bij doseringswijze A 36,8% van de patiënten in het verleden nooit gebruik had gemaakt van schildkliermedicatie, terwijl dit percentage bij doseringswijze B, C en D respectievelijk 8%, 4% en 4,8% bedroeg. Bij doseringswijze A werd als reden gegeven dat zij vaak kiezen voor een directe behandeling met I-131, alvorens de patiënt met schildkliermedicatie begint. De overige groep patiënten had in het verleden wel gebruik gemaakt van schildkliermedicatie, maar was hier langer dan drie weken voor de I-131 behandeling mee gestopt. Volgens de richtlijnen van de EANM dienen Methimazol en Carbimazol ten minste twee dagen voor de behandeling gestopt te worden, en dient propylthiouracil (PTU) ten minste twee tot drie weken, wanneer mogelijk acht weken, voor de behandeling gestopt te worden.¹² Verschillende studies hielden deze richtlijnen aan en hadden de schildkliermedicatie voldoende op tijd voor de I-131 behandeling gestopt of gestaakt.^{11,16,18,21} Doseringswijze B en C hadden een lager gemiddelde 24-uurs uptake, in vergelijking met doseringswijze A en D. In de resultaten in figuur 1 is vast te stellen dat doseringswijze B en C relatief betere resultaten weergeven. Echter kon niet met zekerheid gesteld worden dat de 24-uurs uptake hier betrekking op had. Er waren geen opvallende verschillen in de wijzen waarop de 24-uurs uptake werd gemeten bij de vier doseringswijzen.

Het schildkliergewicht werd per doseringswijze anders bepaald. Doseringswijze C bepaalde de vergroting van de schildklier door middel van palpatie, wat minder betrouwbaar was dan bepaling middels een schildklierscintigrafie waar de andere drie doseringswijzen gebruik van maakten.¹⁹ Dit betekent dat gevonden verschillen in de resultaten ten tijde van de follow-up bij doseringswijze C mogelijk mede afhankelijk waren van deze afwijkende manier van bepaling van het schildkliergewicht. Een andere opvallende bevinding was het gevonden verschil tussen de berekende dosis en de toegediende dosis. Met name doseringswijze A had een relatief hoog gemiddeld verschil tussen de berekende dosis en de toegediende dosis. Bij navraag bleek dat dit verklaart kon worden door het feit dat de voorkeur van de patiënt, bijvoorbeeld de overweging om klinisch of poliklinisch behandeld te worden, mee werd genomen in de bepaling van de toegediende dosis. Tevens had dit te maken met logistieke redenen, zoals de beschikbaarheid van kamers voor klinische opname na I-131 behandeling

en de opnameduur die hiervoor beschikbaar was. Doseringswijze B vertoonde een opvallend laag verschil tussen de berekende dosis en toegediende dosis. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat bij doseringswijze B de berekende dosis niet altijd berekend was volgens de formules uit bijlage I. Hierdoor kon de berekende dosis in dit onderzoek niet opnieuw berekend worden en was de berekende dosis welke in de verslagen van de patiënten stond verzameld. Bij doseringswijze A, C en D was de berekende dosis berekend aan de hand van de formules.

De verschillende ziekenhuizen hanteerden geen gelijke referentiewaarden voor de TSH en fT4 en weken af van de Richtlijn schildklierfunctiestoornis.⁹ Hierdoor was de follow-up, die in dit onderzoek bepaald werd aan de hand van de referentiewaarden van het desbetreffende ziekenhuis, wellicht minder betrouwbaar. Echter waren dit wel de referentiewaarden die de ziekenhuizen hanteerden. Wanneer deze referentiewaarden gelijk waren gesteld ten behoeve van dit onderzoek, vertoonde dit een minder realistisch beeld van de werkelijkheid. Tevens werden aan de hand van deze referentiewaarden per ziekenhuis besluiten genomen om patiënten al dan niet verder te behandelen. Uit dit onderzoek bleek dat doseringswijze B het beste behandelingsresultaat gaf. Bij deze doseringswijze was het hoogste aantal patiënten euthyreoot tijdens de follow-up (88,0%), in vergelijking met de andere doseringswijze. Tevens had hier 12,0% van de patiënten tijdens de follow-up nog steeds een hyperthyreoïdie, terwijl bij doseringswijze A, C en D respectievelijk 39,4%, 15% en 28,6% van de patiënten nog een hyperthyreoïde functie van de schildklier had ten tijde van de follow-up. Dit resultaat kon mogelijk anders zijn wanneer de follow-up na langere periode nogmaals gemeten werd.

Kahraman e.a.¹¹ onderzocht de follow-up gedurende langere periode bij patiënten met toxisch nodulair struma, die behandeld waren met een berekende dosis. Er kon aangenomen worden dat in deze studie met name patiënten waren opgenomen met een toxisch multinodulair struma. Hierbij was de follow-up na drie maanden, na een jaar en na acht jaar bepaald.¹¹ Na drie maanden was bij 32% van de patiënten hypothyreoïdie vastgesteld.¹¹ Na een jaar was dit percentage 55% en na acht jaar, aan het einde van de studie, had 73% van de patiënten een hypothyreoïdie.¹¹ Szumowski e.a.¹⁸ deed onderzoek bij 1950 patiënten met toxisch multinodulair struma die behandeld waren met I-131. Eén jaar na de behandeling was 89% van de patiënten euthyreoot, 4% hypothyreoot en 7 % hyperthyreoot.¹⁸ Na een periode van 3 jaar was 89% euthyreoot, 11% hypothyreoot en waren er geen patiënten meer met een hyperthyreoïdie.¹⁸ Vijf jaar na de I-131 behandeling was de follow-up nogmaals bepaald en was 84% van de patiënten nog euthyreoot, 16% was hypothyreoot en er waren geen patiënten meer met een hyperthyreoïdie.¹⁸ Uit de twee studies die hierboven beschreven zijn, kon aangenomen worden dat de schildklier in de loop van de tijd nog hypothyreoot kan worden na I-131 behandeling.^{11,18} Wanneer de follow-up in een latere periode dan 4,5 tot en met 13,5 maanden plaats had gevonden, had dit wellicht een ander resultaat weergegeven.

De resultaten afkomstig van doseringswijze B kwamen het beste overeen met de gevonden resultaten uit de studie van Szumowski e.a.¹⁸. Verschillende studies waarbij gebruik was gemaakt van een vaste dosis voor alle patiënten toonde behandelingsresultaten aan die lager waren dan bij gebruik van een

berekende dosis.^{16,17} Aan de hand van deze verschillende studies in combinatie met dit onderzoek, bleek een berekende dosis betere resultaten te geven dan een vooraf vastgestelde dosis.¹⁶⁻¹⁸

Het was opvallend dat doseringswijze B als enige een onderscheid maakte in verschillende gewichtsklassen bij de berekening van de dosis. Echter kon het effect hiervan niet onderzocht worden, omdat in de gewichtsklasse 100g tot en met 150g maar één patiënt bevond en in de gewichtsklasse boven de 150g zich twee patiënten bevonden. De overige patiëntenpopulatie bij doseringswijze B bevonden zich allemaal in de gewichtsklasse tot 100g.

Een sterk punt aan dit onderzoek was dat vanuit de literatuur, voor zover bekend, geen recente vergelijkbare onderzoeken bekend waren die onderzoek deden naar het verschil in resultaten van de follow-up na I-131 behandeling bij meerdere toegepaste doseringswijzen.

Tevens was het sterk dat de verschillende doseringswijzen niet gewijzigd waren in de periode waarvan de patiëntgegevens verzameld zijn. Dit gaf meer betrouwbaarheid bij vergelijking van de resultaten binnen een doseringswijze.

Een beperking van dit onderzoek was de relatief kleine patiëntenpopulatie. Wanneer bij de verschillende doseringswijzen meer patiënten waren verzameld en geanalyseerd, had dit wellicht een ander resultaat gegeven en werd het onderzoek betrouwbaarder. Het is aan te raden om vervolg onderzoek uit te voeren waarbij een grotere patiëntenpopulatie wordt onderzocht, zodat uitspraken betrouwbaarder worden, aangezien de resultaten dan statistisch getoetst kunnen worden.

Een andere beperking was dat niet alle factoren in relatie werden gebracht met het resultaat van dit onderzoek. Hierbij gaat het om de factoren die verzameld werden en welke zijn weergegeven in de resultaten. Hierdoor kon geen uitspraak gedaan worden over welk of welke van de onderzochte factoren het gevonden verschil in resultaten had veroorzaakt.

In een vervolgonderzoek zou de relatie van de verschillende factoren tot de resultaten kunnen worden onderzocht. Hierbij is aan te raden alle verschillende factoren uit dit onderzoek nogmaals te onderzoeken en hier een statistische toets, bijvoorbeeld een multivariaat analyse, op uit te laten voeren, waardoor resultaten betrouwbaarder worden. Tevens is hierbij aan te raden om de follow-up na een langere periode, bijvoorbeeld na drie jaar, nogmaals te bepalen. Uit een vervolg onderzoek zouden aanpassingen kunnen volgen in de doseringswijzen, waardoor de follow-up steeds betere resultaten weergeeft.

Conclusie

Doseringswijze B had het hoogste percentage patiënten die ten tijde van de follow-up euthyreoot zijn geworden. Tevens had doseringswijze B geen patiënten die hypothyreoot zijn geworden en het laagst aantal patiënten dat nog een hyperthyreoïdie had ten tijde van de follow-up. Doseringwijze A had het hoogste percentage patiënten die ten tijde van de follow-up nog hyperthyreoot waren. De resultaten van doseringswijzen C en D waren nagenoeg gelijk aan elkaar en gemiddeld ten opzichte van doseringswijzen A en B.

Dit onderzoek geeft een verschil weer in de behandelingsresultaten. Hierdoor lijkt verbetering mogelijk in de toepassing van de onderzochte doseringswijzen. Middels een aanbevolen vervolgonderzoek zou aangetoond kunnen worden waar de gevonden verschillen van afhankelijk zijn.

Literatuur

1. Lieshout V, Tj W. NHG-Standaard Schildklierandoeningen. 2006;361–73.
2. Endocrinologie P. LUMC Leids Universitair Medisch Centrum. 2007. Available from: <https://www.lumc.nl/home/0001/12556/19997/80327030527441>
3. Martini FH, Bartholomew EF. Anatomie en fysiologie. Amsterdam: Pearson Education Benelux; 2008.
4. SON SON. Bloedonderzoek. 2013. Available from: <http://www.schildklier.nl/schildklier/diagnose/bloedonderzoek>
5. Reisenberg RL, Johnson NM. Pathologie in de radiologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2005.
6. Stehouwer CDA, Koopmans RP, Meer van der J. Interne geneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010.
7. L.N. Bouwman, J.A. Bernards HWGMB. Medische Fysiologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008.
8. UMCG E. Afd. Endocrinologie UMCG. 2009. Available from: http://umcg.net/?page_id=74
9. Vereniging N internisten. Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen Revisie 2012. 2012;
10. Bayliss RIS, Tunbridge WMG. Ziekten van de schildklier; de feiten. Houten/ Antwerpen: Bohn Stafleu van Loghum; 2003.
11. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Feb [cited 2014 Feb 14];76(2):297–303.
12. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Nov [cited 2014 Feb 14];37(11):2218–28.
13. KNMP. Medicijn: Thyrax. 2013. Available from: http://www.apotheek.nl/Medische_informatie/Medicijnen/Producten/Thyrax.aspx?mld=10704&rlid=411
14. Bakker SC. Behandeling van hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves of toxisch multinodulair struma met jodium-131 : retrospectief ruim 80 % genezing na één berekende dosis. 2002;146(39):1837–41.
15. Barneveld PC, Urk van P. Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde. Neer: Kloosterhof acquisitie services; 2007.
16. 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;82(2):85–8.
17. Yüksel D, Kiraç FS, Yaylali O, Uğuz ID. Prognostic role of Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy prior to fixed-dose radioiodine therapy of toxic multinodular goiters *. 2011;41(6):981–8.

18. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope ¹³¹I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2012 Jan;15(1):7–13.
19. Janssen M. Diagnostiek en therapie van de schildklier. NVMBR Nasch. 2014;
20. WHO. World Health Organisation BMI. 2014. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/
21. Martin NM, Patel M, Nijher GMK, Misra S, Murphy E, Meeran K. Adjuvant lithium improves the efficacy of radioactive iodine treatment in Graves' and toxic nodular disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Oct [cited 2014 May 22];77(4):621–7.

Bijlage I

Protocol A

Uptakeonderzoek:

- De opnamemeting wordt op gestandaardiseerde tijdstippen na de orale (of intraveneuze) toediening verricht. Het 24-uursopnamepercentage wordt gehanteerd voor de berekening van I-131-therapiedosis.
- Probe instellingen:
 - Energie : I-131-instelling, 264 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 20 cm proximaal van de knie), ten behoeve van de correctie van de achtergrondstraling (zowel binnen als buiten de patiënt).
- Een meting gedurende 2 minuten:
 - van een I-131/123-bron met bekende sterkte, voor ijking van de metingen aan de patiënt. Hiervoor wordt in principe eenzelfde dosis gebruik als welke aan de patiënt werd toegediend. De ijkbron wordt geplaatst in een halsfantom, en gemeten in dezelfde geometrie en 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.
- Het schildkliergewicht wordt bepaald middels de volgende formule:
$$\text{Schildkliergewicht per lob} = H \times R^2 \times \pi \times \left(\frac{W}{Gp}\right)^3$$
Waarin:
 - H = Hoogte schildklierlob
 - R^2 = Straal van de schildklierlob
 - W = Werkelijke afstand tussen meetpunten
 - Gp = Afstand tussen meetpunten op de print
- Dit wordt voor zowel de linker schildklierlob als de rechter schildklierlob berekend. Door deze bij elkaar op te tellen, wordt het totale schildkliergewicht in gram verkregen.

I-131 behandeling:

Radiofarmacon: Natrium I-131

- 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

Toxisch multinodulair struma: streven naar 200 microCi/gram autonoom schildklierweefsel cf. de formule:

$$740 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Waarin:

- $740 = 200 \text{ microCi/gram}$ (is gelijk aan 20 mCi/gram), welke is vermenigvuldigd met 37, de omrekeningsfactor van mCi naar MBq.

Protocol B

Uptakeonderzoek:

Uitvoering uptakeonderzoek:

- 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 het uptakeapparaat
 - 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 het uptakeapparaat

- o 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
 - o 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
 - o anatomische ligging; pinhole-collimator; teltijd 10 minuten
 - markeer tijdens de opname hyoïd en jugulum met een Co-57 penmarker
 - o grootteberekening; high energy (HIE) collimator; teltijd 10 minuten

uitwerking en interpretatie uptakeonderzoek:

- bereken de omrekenfactor tussen putkristal en uptakeapparaat
 - o $(\text{gemiddelde counts injectiespuit 4,5/5 deel} - \text{gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel}) / (\text{gemiddelde counts injectiespuit 0,5/5 deel} - \text{gemiddelde counts injectiespuit 0/5 deel})$
- bereken aan de hand van de omrekenfactor de 100%-waarde
 - o $(\text{gemiddelde counts uptakestandaard} - \text{achtergrond uptakekamer}) * \text{omrekenfactor}$
- bereken aan de hand van de 100%-waarde de uptake (%)
 - o $((\text{gemiddelde counts patiënt} - \text{counts blanco halsmeting patiënt}) / 100\text{-waarde}) * 100$
- noteer de gevonden waarde voor de uptake (%) in het patiëntdossier
 - o 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
- Bij een toxisch multinodulair struma wordt de regoin of interest (ROI) handmatig ingetekend. Het schildkliergewicht wordt berekend middels volgende formule:

$$\sqrt{(pixelsize^2 \times pixels \text{ in ROI})^3} \times 0,326$$

Waarin:

- o Pixelsize in cm/pixel

I-131 behandeling:

- Op basis van de gewenste doeldosis, de 24-uurs uptake van I-131 in de schildklier en het schildkliervolume, kan de toe te dienen dosis worden bepaald. In principe zal voor benigne schildklieraandoeningen niet meer dan 3,7 GBq (100 mCi) worden gegeven. Mocht toch een hogere doeldosis wenselijk zijn en de dosis van 3,7 GBq ontoereikend zijn, kan een voorbehandeling met recombinant humaan TSH (rhTSH) worden overwogen (Thyrogen, thyrotropine alfa). Hierbij dient gerealiseerd te worden dat voorbehandeling met rhTSH in deze

setting een niet-geregistreerde toepassing is. Omdat bij voorbehandeling met rhTSH tevens het niet-autonome schildklierweefsel wordt gestimuleerd, is de kans op een blijvende hypothyreoïdie verhoogd.

- Er zal in principe gestreefd worden naar een doeldosis van 75-150 Gy in de schildklier, afhankelijk van de grootte. Bij schildklieren tot 100 gram wordt gestreefd naar een doeldosis van 75 Gy, bij schildklieren van 100-150 gram wordt gestreefd naar een doeldosis van 100 Gy en bij schildklieren boven 150 gram en zonder bovengenoemde risicofactoren wordt gestreefd naar een doeldosis van 150 Gy.
 - berekening voor 75 Gy: $\text{toegediende dosis I-131-natriumjodide (MBq)} = (375 * \text{schildkliergewicht (g)}) / 24\text{-uurs uptake (\%)}$
 - berekening voor 100 Gy: $\text{toegediende dosis I-131-natriumjodide (MBq)} = (500 * \text{schildkliergewicht (g)}) / 24\text{-uurs uptake (\%)}$
 - berekening voor 150 Gy: $\text{toegediende dosis I-131-natriumjodide (MBq)} = (750 * \text{schildkliergewicht (g)}) / 24\text{-uurs uptake (\%)}$
- Bij patiënten met aanwezigheid van één of meerdere van de onderstaande zaken:
 - onvoldoende uptake van I-131-natriumjodide in de schildklier (<20% na 24 uur)
 - atriumfibrilleren bij hyperthyreoïdie
 - overgevoeligheid voor strumazol en PTU
 - zwangerschapswens binnen één jaar

kan naar inschatting van de behandelend arts een hogere doeldosering worden overwogen van 150 Gy (onafhankelijk van het geschatte gewicht van de schildklier). Als alternatief kan een voorbehandeling met rhTSH (éénmalig 0,03 mg 24 uur vóór behandeling met I-131-natriumjodide) overwogen worden, om met een vergelijkbare dosis effectiever te kunnen behandelen.

Protocol C

Uptakeonderzoek:

- 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 worden de patiëntgegevens ingevoerd in het uptake apparaat. 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:

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

Normaalwaarden: 20-40%.

I-131 behandeling:

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

$$14800 \times \text{schildkliervergrotingsfactor} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Waarin:

- 14800 = de factor 400 bij multinodulair struma, vermenigvuldigd met 37, de omrekeningsfactor van mCi naar MBq.

Protocol D

Uptakeonderzoek:

- Pretherapeutisch onderzoek: opnamen 24 uur na orale toediening.
 - Aanzichten: Anterior, liggend, goed gefixeerd op zelfde collimator-hals afstand als bij de opname van het halsfantom: afstand detector-patiënt anterior: 12 cm (indien niet haalbaar: 16 cm, deel de calibratiefactor dan door 1,04). Bij onduidelijkheid of indien er sprake is van koude nodi worden bovendien 30-45 graden oblique-opnamen gemaakt.
 - Markeringsopname: het jugulum, de laterale zijden van de hals ter hoogte van de claviculae en de overgang van hals naar kin worden exact gemarkeerd met de Cobalt pen.
 - Daarna wordt door de nucleair geneeskundige onder de camera gepalpeerd. Relevante nodi worden hierbij gemarkeerd.
- Vul bij de dosiscalibratie 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 is. (Deel deze calibratiefactor door 1,04 als de afstand tussen camera en patiënt 16 cm was).
- 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. Hieruit volgt de 24-uurs uptake.
- Het schildkliergewicht wordt bepaald middels de volgende formule:

$$\text{schildkliergewicht} = \text{lengte} \times \text{breedte}^2 \times \pi : 6$$
- Dit wordt voor zowel de linkerkwab als de rechterkwab berekend en vervolgens bij elkaar opgeteld. Hieruit volgt het totale schildkliergewicht in gram.

I-131 behandeling:

De dosis wordt berekend middels:

$$370 \times \text{schildkliergewicht (g)} / 24 - \text{uurs uptake (\%)} = [\text{MBq}]$$

Waarin:

- 370 = het aantal MBq per gram schildkliergewicht.