

Fontys Paramedische Hogeschool

Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Retrospectieve evaluatie van I^{131} radionuclidentherapie bij patiënten met Morbus Graves; een multicenter studie

Auteur: Annick Renders

Studentennummer: 2198493

Begeleider: Rudie van de Kolk

Opdrachtgever: Fontys Paramedische Hogeschool

Eindhoven, juni 2016

1. Voorwoord

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

Het onderzoek betreft een retrospectieve evaluatie naar de effectiviteit van de behandeling met radioactief jodium-131 (I^{131}) bij patiënten met Morbus Graves. Het betreft een multicenter onderzoek, wat inhoudt dat het onderzoek is uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen. Dit afstudeeronderwerp was mijn eerste keuze. Het vakgebied nucleaire geneeskunde vind ik erg interessant en ontzettend leuk. Hierdoor is het afstuderen in dit vakgebied erg leerzaam en leuk. Gedurende mijn vorige stage voerde ik de 24-uurs uptake uit bij patiënten met schildklierafwijkingen. Ook heb ik deelgenomen aan de voorlichtingsgesprekken alvorens I^{131} radionuclidentherapie. Ik vond het erg leuk en interessant om me te verdiepen in I^{131} radionuclidentherapie. Door de diepgang kreeg ik een helder beeld over het diagnostische- en behandelingstraject.

Ik wil graag mijn begeleider Rudie van de Kolk bedanken voor de begeleiding en het geven van feedback. Daarnaast wil ik de drie ziekenhuisinstellingen bedanken voor de mogelijkheid om data te verzamelen voor dit onderzoek. Verder wil ik ook de praktijkbegeleiders en de nucleair geneeskundigen bedanken voor hun tijd en ondersteuning, dit heeft erg geholpen bij het uitvoeren en interpreteren van de resultaten die uit het onderzoek naar voren kwamen. Tenslotte wil ik mijn medestudenten bedanken voor de samenwerking en de gegeven feedback.

Annick Renders
Eindhoven, juni 2016

2. Samenvatting

Inleiding

Morbus Graves is een auto-immuun aandoening aan de schildklier, waarbij het immuunsysteem antistoffen ontwikkelt tegen lichaamseigen schildkliercellen. Deze vorm van hyperthyreoïdie is onder andere te behandelen door middel van I^{131} radionuclidentherapie. In Nederland zijn verschillende doseringswijzen gangbaar, echter bestaat er weinig overeenstemming bij welke doseringswijze het geringst aantal recidieven optreden bij morbus graves. Hierdoor werden in dit onderzoek drie verschillende doseringswijzen met elkaar vergeleken. Het doel hiervan was om te bepalen of er een verschil in effectiviteit bestond na I^{131} radionuclidentherapie tussen de drie doseringswijzen, bij patiënten met Morbus Graves.

Methode

Het onderzoek werd uitgevoerd op basis van een retrospectief, kwantitatief onderzoeksdesign. De data die van invloed waren op I^{131} radionuclidentherapie was verzameld, waarbij steeds onderscheid werd gemaakt tussen de drie doseringswijzen. De inclusiecriteria bestonden uit patiënten ouder dan 18 jaar die voor de eerste keer middels I^{131} radionuclidentherapie werden behandeld. Middels beschrijvende en toetsende statistiek was de verzamelde data geanalyseerd en getoetst op significantie.

Resultaten

Bij doseringswijze A, B en C waren respectievelijk 50, 91 en 77 patiënten geïnccludeerd ($n=218$). De gemiddelde follow-up na I^{131} radionuclidentherapie bedroeg 8 ± 1 maanden. Na I^{131} radionuclidentherapie bedroeg het percentage hypothyreote patiënten bij doseringswijze A, B en C respectievelijk 62%, 47% en 57%. Het percentage euthyreote patiënten bedroeg bij doseringswijze A, B en C 34%, 46% en 21%. Tenslotte bedroeg het percentage hyperthyreote patiënten bij doseringswijze A, B en C respectievelijk 4%, 7% en 22%.

Conclusie

Ondanks dat er sprake was van statische significantie bij de drie doseringswijzen waren er een aantal factoren die mogelijk de effectiviteit beïnvloed hebben. Om die reden is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het verschil in effectiviteit tussen de drie verschillende doseringswijzen.

3. Abstract

Introduction

Morbus Graves is an autoimmune disease of the thyroid, where the immune system develops antibodies against thyroid cells. This form of hyperthyroidism can be treated by means of I^{131} radionuclide therapy. In the Netherlands there are several ways of dosage prevalent, but there is a little agreement on what dosage mode has the fewest recurrences occur in Morbus graves. Hereby in this study the three dosage modes will be compared with each other. The aim is to determine whether there is a difference in effectiveness after I^{131} radionuclide therapy between the three dosage modes in patients with Morbus Graves.

Method

This research was conducted on the base of retrospective, quantitative research design. The data with affected I^{131} radionuclide therapy was collected, the data is being differentiated between the three dose modes. The inclusion criteria consisted of patients older than 18 years who were treated with I^{131} radionuclide therapy for the first time. The collected data is analysed through descriptive and evaluative statistics and has been tested for significance.

Results

At dosage modes A, B and C there were respectively 50, 91 and 77 patients included (n=218). The mean follow-up after I^{131} radionuclide therapy was 8 ± 1 months. After I^{131} radionuclide therapy the percentage of patients with hypothyroidism at dosage modes A, B and C was respectively 62%, 47% and 57%. The percentage of patients with euthyroidism was 34%, 47% and 21% at dosage modes A, B and C. Finally the percentage of patients with hyperthyroidism at dosage modes A, B and C was 4%, 7% and 22%.

Conclusion

Despite the fact that there was statistical significance, there are a number of factors which may have influenced the efficacy of the three dosing methods. For that reason it is not possible to make a statement about the difference in effectiveness between the three different dosing methods.

Inhoudsopgave

1. Voorwoord	2
2. Samenvatting.....	3
3. Abstract.....	4
4. Inleiding	6
5. Methode.....	9
5.1 Design	9
5.2 Populatie	9
5.3 Doseringsprotocollen	10
5.5 Data-analyse	12
5.6 Ethische verantwoording.....	12
6. Resultaten	13
6.1 Patiëntenpopulatie	13
6.2 Demografische gegevens van de patiëntenpopulatie.....	14
6.3 Dosis gerelateerde factoren.....	15
6.4 Medicatie gerelateerde factoren	18
6.5 Effectiviteit van I ¹³¹ radionuclidentherapie per doseringswijze	19
7. Discussie	20
8. Conclusie	24
9. Literatuur	25
Bijlage I: Doseringswijze A	27
Bijlage II: Doseringswijze B	31
Bijlage III: Doseringswijze C	36

4. Inleiding

Hyperthyroïdie is een aandoening waarbij sprake is van een toegenomen hormoonproductie van de schildklier. Dit leidt tot een verlaagde thyroïd stimulerend hormoon waarde (TSH) en tevens een verhoogde vrij thyroxine waarde (FT4) in het bloed (1). De specifieke symptomen die gepaard gaan met hyperthyroïdie zijn onder andere; snelle hartslag, hartkloppingen, plotseling gewichtsverlies, aritmie, nervositeit, angstaanvallen en geprikkeldheid (2). Hyperthyroïdie wordt onderverdeeld in verschillende ziektebeelden namelijk Morbus Graves, toxisch multinodulair struma en toxisch adenoom. Deze ziektebeelden zijn samen verantwoordelijk voor circa 90% van alle gevallen van hyperthyroïdie. Bij 70 tot 80% van de patiënten met hyperthyroïdie is sprake van Morbus Graves (3). Morbus Graves is een auto-immuun aandoening waarbij het immuunsysteem antistoffen ontwikkelt tegen lichaamseigen schildkliercellen. Morbus Graves heeft een incidentie van 1/1000 mensen per jaar in Nederland (2). De aandoening komt ongeveer vijfmaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en de ziekte manifesteert zich vooral in een leeftijdsgroep van 25-50 jaar (5).

Het diagnosticeren van Morbus Graves vindt plaats door middel van klinisch onderzoek, bloedonderzoek en een schildklierscintigrafie (2). Een anamnese wordt afgenomen door de huisarts, als door de patiënt specifieke klachten en symptomen ervaren worden (6). Als er sprake is van een verdenking op een schildklierfunctiestoornis zal tevens bloedonderzoek worden uitgevoerd. Door bepaling van de serumwaarden TSH en FT4 kan hyperthyroïdie vastgesteld worden. Voor de bepaling van de aard van de hyperthyroïdie wordt een schildklierscintigrafie onderzoek uitgevoerd met het radiofarmacon $^{123}\text{Jodium}$ (I^{123}) of I^{131} . Met dit radiofarmacon kan het functionerende schildklierweefsel afgebeeld worden en kan er gevisualiseerd worden hoeveel jodium door de schildklier wordt opgenomen uitgedrukt in een percentage. Morbus Graves manifesteert zich op een schildklierscintigram als diffuus verhoogde opname en homogene verdeling van het radiofarmacon (7).

Voor de behandeling van Morbus Graves zijn de therapeutische methoden medicamenteuze behandeling met thyreostatica, chirurgie en behandeling met radioactief I^{131} beschikbaar (8). Een medicamenteuze behandeling met thyreostatica waaronder thiamazol en propylthiouracil (PTU) wordt als primaire behandelingsmethode toegepast (1). Het belangrijkste argument om bij de behandeling van Morbus Graves primair te kiezen voor een behandeling met thyreostatica, is dat ongeveer 25-50% van de patiënten na 12-18 maanden met thyreostatica gedurende lange tijd in remissie blijft (1). Bij een behandeling met thyreostatica treedt vaak op lange termijn een recidief op (9). Als er sprake is van een recidief na behandeling met thyreostatica, wordt chirurgie of I^{131} radionuclidentherapie verricht (10). Chirurgie is een effectieve manier om hyperthyroïdie te behandelen, echter wordt deze minder vaak toegepast dan I^{131} radionuclidentherapie. De indicaties voor chirurgie zijn patiënten met een groot struma, patiënten die niet reageren op de behandeling met thyreostatica en patiënten die geen behandeling met radioactief jodium willen ondergaan of als er sprake is van een contra-indicatie zoals zwangerschap (8). Mogelijke risico's van een operatieve ingreep zijn; hypocalciëmie, hematoom en laryngeale zenuw parese (11). Een behandeling met I^{131} heeft in vergelijking met chirurgie de voorkeur

omdat de behandeling effectief, minder risicovol en minder invasief is (11). De behandeling met I^{131} kent onder andere thyrotoxicose als bijwerking (9). Ondanks de voordelen kent I^{131} radionuclidentherapie complicaties waaronder een recidiverende hyperthyroïdie (1).

Met betrekking tot de dosering van I^{131} radionuclidentherapie zijn er door de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en door de European Association of Nuclear Medicine (EANM) richtlijnen opgesteld. Deze richtlijnen wijzen uit dat er meerdere gangbare wijzen van doseren bestaan. In deze richtlijnen wordt beschreven dat het doel van I^{131} radionuclidentherapie bij Morbus Graves is om na behandeling de oorzaak van de ziekte weg te nemen, namelijk de hyperthyreoïdie van de schildklier.

De door de NVNG en de EANM beschreven formules waarmee de dosis I^{131} wordt bepaald verschillen echter van elkaar (7,12). De dosisformule van de NVNG bestaat uit de 24-uurs uptake, het schildkliergewicht en de omrekenfactor (7). Terwijl de dosisformule van de EANM bestaat uit de 24-uurs uptake, het schildkliergewicht, de omrekenfactor en de doeldosis (12).

Naast de richtlijnen blijkt tevens uit de wetenschappelijke literatuur dat er meerdere doseringswijzen aan de hand van 'vaste doseringen' in de praktijk worden toegepast met verschillende behandelingsresultaten (13).

In Enyi et al en Lewis et al wordt het belang van snelle curatie en relatief hoge dosering benadrukt, waardoor er een grotere kans bestaat op een hypothyreoïdie (9,14). In Enyi et al. werd een vaste dosis van 370 MBq en 555 MBq gegeven. Hierbij werd bij 24 patiënten een vaste dosis van 370 MBq toegediend en bij 16 patiënten een vaste dosis van 555 MBq. Vervolgens werd na zes maanden follow-up bij patiënten die 370MBq of 550MBq toegediend hadden gekregen respectievelijk bij 66,6% en 62,5% een hypothyroïdie vastgesteld. Het genezingspercentage bedroeg hierbij 100% bij beide vaste dosissen waarbij geen sprake was van recidiverende hyperthyreoïdie. Bij hypothyreoïdie is er sprake van een verlaagde schildklierfunctie, waarbij de TSH verhoogd is en FT4 verlaagd. In Lewis et al. werd een vaste dosis van 555 MBq gegeven. De follow-up na één jaar toonde aan dat van de 449 patiënten bij 74% een hypothyroïdie werd vastgesteld, bij 19% een euthyreïdie en bij 7% van de patiënten moest nog een therapeutische dosis I^{131} worden gegeven in verband met een recidief. Bij euthyreïdie is er sprake van een normaal werkende schildklier.

Overeenkomstig met de verschillen in de richtlijnen van de NVNG en de EANM en de verschillen in wetenschappelijke literatuur, worden voor zover bekend ook in veel Nederlandse ziekenhuizen verschillende doseringswijzen toegepast. Hierbij zijn echter niet altijd de exacte gegevens met betrekking tot behandelingsresultaten van I^{131} radionuclidentherapie bij patiënten met Morbus Graves bekend. Door het verschil in behandelingsresultaat bij verschillende doseringswijzen te onderzoeken, bestaat een mogelijkheid om een uitspraak te doen over de effectiviteit van de betreffende doseringswijze. Zodoende kan dit onderzoek mogelijk leiden tot een aanpassing van de doseringswijzen in Nederlandse ziekenhuizen, waardoor de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie verhoogd kan worden. Dat zou dan mogelijk kunnen leiden tot een verlaging van het aantal patiënten met een recidiverende hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

Dit resulteert in de volgende vraagstelling;

In hoeverre bestaat er een verschil in effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie bij patiënten met Morbus Graves tussen drie verschillende doseringswijzen?

In dit onderzoek is I^{131} radionuclidentherapie als effectief beschouwd wanneer na behandeling geen sprake meer is van hyperthyreoïdie, bij een follow-up tussen de zes en 12 maanden. Een normaal functionerende schildklier (euthyreoïdie) en hypothyreoïdie werden hierbij gezien als curatie.

5. Methode

5.1 Design

Het onderzoek betreft een retrospectief, kwantitatief onderzoeksdesign. Hierin werden de data verzameld van I^{131} radionuclidentherapieën die eerder hebben plaatsgevonden. Tevens werden de data uit drie ziekenhuizen verzameld die elk een andere doseringswijze hadden gehanteerd. In het vervolg van dit projectplan werden deze aangeduid middels doseringswijze A,B en C.

5.2 Populatie

Per doseringswijze werden de data verzameld waarbij gestreefd werd naar 100 patiënten die met I^{131} radionuclidentherapie waren behandeld nadat Morbus Graves was vastgesteld. Afhankelijk van de data die beschikbaar was in het ziekenhuis, werd tussen 2010 en maart 2015 data verzameld vanwege de follow-up van één jaar. De follow-up van één jaar was overeenkomstig met de literatuur (7).

Voorafgaande aan de dataverzameling werd vastgesteld aan welke in- en exclusiecriteria de data moest voldoen.

De inclusiecriteria met betrekking tot het onderzoek waren patiënten ouder dan 18 jaar. Bij patiënten jonger dan 18 jaar is de kans op complicaties groter, daardoor wordt een lagere dosis gegeven (5,7,12). Ten tweede diende de follow-up van de patiënt bekend te zijn, waarbij de TSH en FT4 waarde na I^{131} radionuclidentherapie bepaald werden tijdens de follow-up. Als de TSH en FT4 waarden niet bekend waren, was er geen sprake van follow-up en kon geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie.

Ten derde werd alleen naar de effectiviteit van de eerste I^{131} radionuclidentherapie behandeling gekeken. Een voorwaarde voor de dataverzameling was dat de follow-up tussen de zes en 12 maanden bekend diende te zijn. Als er tussen de drie en zes maanden nog steeds sprake was van een hyperthyreoïdie diende de I^{131} radionuclidentherapie namelijk herhaald te worden (7,12).

De exclusiecriteria met betrekking tot het onderzoek waren patiënten die een zwangerschapswens hadden. Deze patiënten ontvingen een hogere dosis die afweek van de standaard dosis, zodat er sneller curatie bereikt kon worden(1). Tevens zijn patiënten met een hemithyroidectomie, patiënten waarvan geen follow-up bekend was, patiënten waarvan niet bekend was of ze tijdens de follow-up medicatie gebruikten, patiënten met levercirrose waardoor strumazolgebruik gecontraïndiceerd was, en patiënten met een hodgkin lymfoom in de hals geëxcludeerd (7).

Bij doseringswijze A waren de berekende doseringen afgerond naar 10,15 en 20 mCi. De berekende dosis zou hierdoor met 10% kunnen afwijken. Bij de patiënten waarbij meer als 10% werd afgeweken waren geëxcludeerd.

5.3 Doseringsprotocollen

Een volledig overzicht van doseringswijze A, B en C is weergegeven in bijlage I t/m III.

Bij doseringswijze A wordt bij Morbus Graves een berekende dosis gehanteerd. Voor de doseringswijze wordt de formule van de NVNG gehanteerd (7,15). De dosis wordt berekend volgens de formule:

$$\frac{\text{Schildkliergewicht (g)} \times 400 (k)}{24\text{uurs uptake (\%)}} = \text{dosis (MCI)}$$

Voor Morbus Graves wordt een k factor van 400 gehanteerd(7). Bij de uptake-meting wordt het radiofarmacon I^{131} intraveneus toegediend met een dosis van 4 MBq. De uptake-meting vindt 24 uur na toediening plaats door middel van een pinhole collimator. Het schildkliervolume wordt bepaald middels scintigrafie en palpatie.

Bij doseringswijze B wordt bij Morbus Graves een berekende dosis gehanteerd. Voor Morbus Graves wordt een k factor van 400 gehanteerd (7). De dosis wordt berekend volgens de formule:

$$\frac{\text{Schildkliergewicht (g)} \times 400 (k)}{24\text{uurs uptake (\%)}} = \text{dosis (MBq)}$$

Bij de uptake bepaling wordt het radiofarmacon I^{123} in de vorm van een capsule oraal ingenomen met een dosis van 11 MBq. Zes uur en 24 uur na toediening vindt er een uptake bepaling plaats door middel van een pinhole collimator. De zes-uurs uptake vindt plaats om te kijken of er tussen de 6-uurs uptake en 24-uurs uptake sprake is van een wash-out. Is er sprake van een wash-out dan wordt een streng jodiumdieet gevolgd en vindt over een maand weer een uptake meting plaats. Als tijdens deze uptake meting geen sprake meer is van een wash-out kan er volgens protocol gedoseerd worden. Het schildkliervolume wordt bepaald door middel van palpatie, dit is een gelijkwaardige meetmethode in vergelijking met de 24-uurs uptake (7,16). Na de eerste therapeutische dosis I^{131} mag na drie dagen weer gestart worden met strumazol en na één week met thyrox (17,18).

Bij doseringswijze C wordt bij Morbus Graves een berekende dosis conform de formule van de NVNG gehanteerd (7,17). Voor Morbus Graves wordt een k factor van 400 gehanteerd (7).

De dosis werd berekend volgens de formule:

$$\frac{\text{Schildkliergewicht (g)} \times 400 (k)}{24\text{uurs uptake (\%)}} = \text{dosis (MBq)}$$

Bij de uptake bepaling wordt het radiofarmacon I^{123} in de vorm van een capsule oraal ingenomen. De uptake-meting vond 24 uur na toediening plaats door middel van een pinhole collimator. Het schildkliervolume wordt bepaald door middel van palpatie, dit is een gelijkwaardige meetmethode in vergelijking met de 24-uurs uptake (7,16).

Het doel van de drie doseringswijzen is gelijk, namelijk om ervoor te zorgen dat na I^{131} radionuclidentherapie zo min mogelijk recidiverende hyperthyreoïdiën worden vastgesteld (7,12).

5.4 Dataverzameling

Bij de dataverzameling werd onderscheid gemaakt tussen patiënt gerelateerde factoren, dosis gerelateerde factoren en medicatie gerelateerde factoren. De patiënt gerelateerde factoren die werden verzameld waren geslacht, leeftijd, lengte en BMI. Ook de bloedwaarden TSH en FT4 waarop de schildklierfunctie bepaald werd, werden meegenomen in de dataverzameling. Hierdoor kon een uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie (1). Bij het bepalen van de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie, werd onderscheid gemaakt tussen hypothyreoïdie, euthyreoïdie en hyperthyreoïdie. De etnische achtergrond van de patiënt werd niet meegenomen in de dataverzameling omdat uit de literatuur blijkt dat de effectiviteit van de therapie nagenoeg gelijk is bij verschillende etniciteiten (1).

Dosis gerelateerde factoren werden ook meegenomen in de dataverzameling. Deze factoren waren afhankelijk van het gehanteerde doseringsprotocol. De dosis gerelateerde factoren bestonden uit schildkliergewicht (gram), 24-uurs uptake (%) en de omrekenfactor, (7). Om een valide uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit en de uitkomst van de I^{131} radionuclidentherapie diende de berekende dosis evenals de daadwerkelijke toegediende dosis verzameld te worden. Tevens werd de data van de 24-uurs uptake verzameld, aangezien deze van invloed is op de dosis die berekend wordt (7,12).

Om de betrouwbaarheid van de TSH en FT4 waarden te bepalen, diende de gebruikte thyreostatica per patiënt verzameld te worden. Dit is belangrijk om een correcte uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie en de schildklierstatus ten tijden van de follow-up (1,6,7). Deze factoren vielen onder medicatie gerelateerde factoren.

De referentiekaders waar de TSH en FT4 waarden tussen behoorden te vallen, verschilden per doseringswijze. Doseringswijze A maakte gebruik van de referentiewaarden 0,35-5,5 mE/l voor de TSH en 10,0-18,5 pmol/l voor de FT4. Echter vanaf 17-09-2013 zijn de referentiewaarden veranderd waarbij de TSH tussen de 0,27-4,2 mE/l ligt en de FT4 tussen de 12,0-22,0 pmol/l. Doseringswijze B hanteert het referentiekader 0,35-5,5 mE/l voor de TSH en 9,0-24,0 voor de FT4. Doseringswijze C maakt gebruik van de referentiewaarden 0,27-4,2 mE/l voor de TSH en 12-22 pmol/l voor de FT4.

Als er sprake is van een subklinische hyper- of hypothyreoïdie is er alleen sprake van een afwijkende TSH waarde, hierbij ondervindt de patiënt nog geen klachten. Na overleg met de nucleaire geneeskundigen van de drie verschillende doseringswijzen werd gekozen om de patiënten die een subklinische hyper- of hypothyreoïdie hebben als euthyreet te beschouwen. Bij de subklinische hyperthyreoïdie en subklinische hypothyreoïdie week alleen de TSH waarde af, hierbij is de FT4 waarde normaal.

5.5 Data-analyse

Middels beschrijvende statistiek zijn de verzamelde data weergegeven in de resultatensectie. De patiëntgerelateerde, dosisgerelateerde en medicatiegerelateerde variabelen werden door middel van de Shapiro-Wilk test getoetst op normaliteit. De data werd als normaal verdeeld beschouwd indien $p \geq 0,05$. Hieruit is gebleken dat een aantal variabelen niet-normaal verdeeld waren, omwille van de vergelijkbaarheid zijn zowel gemiddelde en standaarddeviatie (SD) als de mediaan en interkwartielrange (IQR) weergegeven.

Om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden werd een tweetal analyses uitgevoerd. De eerste toetsende analyse was gericht op het toetsen van een mogelijk verband tussen de berekende dosis en toegediende dosis bij de toepassing van doseringswijze A, B en C. Om een valide uitspraak te kunnen doen over welke doseringswijze de hoogste effectiviteit had, diende de Spearman Correlation uitgevoerd te worden. Hierbij werd een van $p < 0,05$ als significant beschouwd.

Ten tweede is een toetsende analyse toegepast om een mogelijk significant verschil in effectiviteit tussen de drie verschillende doseringswijzen aan te tonen. Vanwege het categoriale meetniveau van beide variabelen werden deze data middels een staafdiagram weergegeven en werd de Fisher Exact test toegepast om eventuele verschillen te toetsen op significantie.

5.6 Ethische verantwoording

Dit onderzoek betrof geen WMO plichtig onderzoek omdat de patiënten niet aan handelingen werden blootgesteld. Het verzamelen van data vond middels retrospectief onderzoek plaats. Er werd op een zorgvuldige manier omgegaan met de patiëntengegevens. De patiëntengegevens werden geanonimiseerd waarbij coderingssleutel op de afdeling was gebleven. Daarnaast werd elke associatie met een bepaalde afdeling of werkwijze en opvattingen van een afdeling niet in verband gebracht met het desbetreffende ziekenhuis. Hierbij staan privacy en integriteit centraal. De verschillende doseringswijzen zoals die toegepast worden in de drie ziekenhuizen werden dan ook uitsluitend aangeduid met doseringswijze A, B en C.

6. Resultaten

6.1 Patiëntenpopulatie

Bij de dataverzameling van dit onderzoek werden in totaal van 263 patiënten gegevens verzameld die I^{131} radionuclidentherapie hebben gehad ter behandeling van de aandoening Morbus Graves. Bij doseringswijze A werden van de 69 patiënten in totaal 19 patiënten geëxcludeerd. Zes patiënten werden geëxcludeerd omdat alleen de follow-up van drie maanden bekend was. Tevens werden negen patiënten geëxcludeerd omdat er geen zekerheid bestond of tijdens de follow-up wel/geen medicatie werd gebruikt. Daarnaast werd twee patiënten geëxcludeerd omdat de follow-up na I^{131} radionuclidentherapie niet bekend was. Tenslotte werden twee patiënten geëxcludeerd omdat voor I^{131} radionuclidentherapie reeds een hemithyreodectomie was uitgevoerd. Dit resulteerde in een totale onderzoekspopulatie van 50 patiënten voor doseringswijze A.

Bij doseringswijze B werden van de 106 patiënten in totaal 15 patiënten geëxcludeerd. Vier patiënten werden geëxcludeerd doordat een hogere dosis gegeven was dan berekend, vanwege een verhoogde wash-out gekeken na de 6 uren uptake en 24 uren uptake. Tevens werden twee patiënten geëxcludeerd omdat er naast Morbus Graves ook een multinodulair struma aanwezig was, waarvoor een hogere dosis gegeven was. Eén patiënt werd geëxcludeerd omdat voor I^{131} radionuclidentherapie reeds een hemithyreodectomie is uitgevoerd. Twee patiënten werden geëxcludeerd omdat de TSH en FT4 waarden vóór I^{131} therapie niet bekend waren doordat de patiënten afkomstig waren uit een ander ziekenhuis. Ook werden er twee patiënten geëxcludeerd omdat er geen zekerheid bestond of tijdens de follow-up medicatie werd gebruikt. Eén patiënt werd geëxcludeerd omdat het de tweede I^{131} radionuclidentherapie betrof. Tenslotte werden drie patiënten geëxcludeerd omdat er geen follow-up na I^{131} therapie beschikbaar was. Dit resulteerde in een totale populatie van 91 patiënten voor doseringswijze B.

Bij doseringswijze C werden van de 91 patiënten in totaal 14 patiënten geëxcludeerd. Drie patiënten werden geëxcludeerd omdat er sprake was van levercirrose waardoor strumazolgebruik gecontra-indiceerd was. Hierdoor was een hogere dosis toegediend dan was berekend. Eén patiënt werd geëxcludeerd omdat er sprake was van een zwangerschapswens, waardoor eveneens een hogere dosis was toegediend dan berekend. Drie patiënten werden geëxcludeerd omdat ze eerder al I^{131} therapie hadden gehad in een ander ziekenhuis. Tevens werden er vijf patiënten geëxcludeerd omdat er geen zekerheid bestond of tijdens de follow-up medicatie werd gebruikt. Ook werd één patiënt geëxcludeerd omdat de patiënt behandeld is voor een Hodgkin lymfoom in de hals. Tenslotte werd één patiënt geëxcludeerd omdat er lager gedoseerd werd in verband met een poliklinische behandeling, omdat de patiënt niet klinisch opgenomen kon worden. Dit resulteerde in een totale populatie van 77 patiënten voor doseringswijze C.

6.2 Demografische gegevens van de patiëntenpopulatie

In tabel 1 zijn de demografische gegevens van de patiëntenpopulatie weergegeven. Vooraf is de data op normaliteit getoetst middels de Shapiro-Wilk test. De uitkomst van de Shapiro-Wilk test liet geen normale verdeling zien in leeftijd bij doseringswijze B ($p=0,044$). Ook was er sprake van geen normaalverdeling in BMI bij doseringswijze A ($p=0,001$) en bij doseringswijze C ($p=0,008$). Om de uitkomst van de demografische gegevens met elkaar en de literatuur te kunnen vergelijken zijn zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als de mediaan met interkwartielrange weergegeven.

De populatie van doseringswijze A was er sprake van een man-vrouwverhouding van 18-82%. Voor, doseringswijze B en C was dit respectievelijk 12-88% en 18-82%. De gemiddelde leeftijd van de totale patiëntenpopulatie was $46,4 \pm 13,6$ jaar. Het gemiddelde leeftijdsverschil tussen de verschillende doseringswijzen was met een maximaal gemiddeld verschil van 1,3 jaar tussen A en B minimaal. Het gemiddelde BMI van de totale patiëntenpopulatie was $25 \pm 4,7$ kg/cm². Het gemiddelde BMI verschil tussen de verschillende doseringswijzen was met een maximaal gemiddeld verschil van 1,3 kg/m² tussen A en C eveneens minimaal. Bij doseringswijze A, B en C ontbrak met respectievelijk 28%, 59,3% en 37,8% nagenoeg de helft van de data van de BMI.

Tabel 1: Demografische gegevens van de patiëntenpopulatie

	Doseringswijze A N= 50	Doseringswijze B N= 91	Doseringswijze C N= 77
Geslacht Man/Vrouw	9/41	11/80	14/63
(Man/Vrouw verhouding in %)	18/82	12/88	18/82
Gemiddelde $\pm$ SD			
Leeftijd in jaren	47,1 $\pm$ 11,1	45,8 $\pm$ 14,4	46,7 $\pm$ 14,1
BMI in kg/m ²	25,6 $\pm$ 5,5	25,5 $\pm$ 4,0	24,3 $\pm$ 4,6
- ontbrekende data (%)	-14 (28)	-54 (59)	-29 (38)
Mediaan $\pm$ IQR			
Leeftijd in jaren	46 $\pm$ 10	45 $\pm$ 19	48 $\pm$ 20
BMI in kg/cm ²	24,5 $\pm$ 6,3	25,7 $\pm$ 5,5	23,8 $\pm$ 5,6
- ontbrekende data	-14 (28)	-54 (59)	-29 (38)

N=aantal patiënten; BMI= Body Mass Index; SD= Standaarddeviatie; IQR= Interkwartielrange

6.3 Dosis gerelateerde factoren

De resultaten van de dosis gerelateerde data zijn weergegeven in tabel 2. Vooraf is de data op normaliteit getoetst middels de Shapiro-Wilk test. De uitkomst van de Shapiro-Wilk test liet geen normale verdeling zien in schildkliergewicht bij de drie doseringswijzen ($p < 0,01$). Er was geen sprake van een normaalverdeling bij de 24-uurs uptake bij doseringswijze A ($p = 0,017$). Bij de follow-up was er sprake van geen normaalverdeling bij de drie doseringswijzen ($p < 0,01$). Voor de onderlinge vergelijkbaarheid tussen de doseringswijzen en de literatuur zijn zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als de mediaan met interkwartielrange weergegeven.

Het gemiddelde schildkliergewicht tussen de verschillende doseringswijzen was met een maximaal gemiddeld verschil van 2,7 gram tussen A en B minimaal. Bij doseringswijze C was er sprake van een grote spreiding met een standaarddeviatie van 12, in vergelijking met de SD van doseringswijze A en B met respectievelijk een SD van 7,6 en 5,5. Tevens dient opgemerkt te worden dat bij doseringswijze B bij 81 patiënten het schildkliergewicht afwezig was.

Bij doseringswijze B werd er ook een 6-uurs uptake meting gedaan, om te kijken of er sprake was van een washout. Echter dit is de enigste doseringswijze waar de 6-uurs uptake wordt uitgevoerd. Hierdoor kan deze variabele niet met de andere twee doseringswijzen worden vergeleken.

De gemiddelde 24-uurs schildklieruptake van de gehele populatie bedroeg $57,3 \pm 16,8\%$. De gemiddelde schildklieruptake tussen de verschillende doseringswijzen was met een maximaal gemiddeld verschil van 13,2% tussen B en C minimaal.

Het aantal dagen tussen de uptake en de therapie was gemiddeld voor doseringswijze A $4,3 \pm 3,6$ dagen. Voor doseringswijze B was dit gemiddeld $3,6 \pm 5,6$ dagen en voor doseringswijze C gemiddeld $8,8 \pm 9,3$ dagen. Volgens de NVNG en het afdelingsprotocol van de drie doseringswijzen moet binnen zeven dagen na de 24-uurs uptake de therapie volgen. Bij doseringswijze A en B werd er volgens het afdelingsprotocol binnen 7 dagen na de 24-uurs uptake gestart met I^{131} radionuclidentherapie.

Het gemiddeld aantal maanden waarin de follow-up is bepaald, per doseringswijze is weergegeven in tabel 2. Van de totale patiëntenpopulatie was de follow-up $8,5 \pm 1$ maand. De gemiddelde follow-up tussen de verschillende doseringswijzen was met een maximaal verschil van 1,1 maand tussen A en C minimaal.

Tabel 2: Dosis en medicatie gerelateerde factoren

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C
Gemiddelde $\pm$ SD			
Schildkliergewicht in gram	27,8 $\pm$ 7,6	30,5 $\pm$ 5,5	25,4 $\pm$ 12
- ontbrekende data		- 81	
24-uurs uptake (%)	55 $\pm$ 18,3	64 $\pm$ 16,8	50,8 $\pm$ 12,5
Gemiddelde follow-up in maanden	9,3 $\pm$ 1,8	8,4 $\pm$ 2,2	8,2 $\pm$ 2,5
- ontbrekende data			- 2
- ontbrekende data			-2
Mediaan $\pm$ IQR			
Schildkliergewicht in gram	30 $\pm$ 10	30 $\pm$ 6	25 $\pm$ 19
- ontbrekende data		- 81	
24-uurs uptake (%)	53 $\pm$ 30	71,8 $\pm$ 24	54,5 $\pm$ 18
Gemiddelde follow-up in maanden	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	8,2 $\pm$ 2
- ontbrekende data			-2

SD= standaarddeviatie; IQR= interkwartielrange

Het gemiddeld verschil tussen de berekende en toegediende dosis is weergegeven in tabel 3. Vooraf is de data op normaliteit getoetst middels de Shapiro-Wilk test. De uitkomst van de Shapiro-Wilk test liet geen normale verdeling zien bij alle demografische gegevens voor zowel doseringswijze A, B en C. Voor de onderlinge vergelijkbaarheid tussen de doseringswijzen en de literatuur zijn zowel het gemiddelde met standaarddeviatie als de mediaan met interkwartielrange weergegeven.

Bij doseringswijze A was er sprake van een gemiddelde berekende en toegediende dosis van respectievelijk 386,5 $\pm$ 73,1 MBq en 377,2 $\pm$ 66,3 MBq. Tevens was de berekende en toegediende dosis bij drie en negen patiënten afwezig. Het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis bedroeg -2,0 $\pm$ 8,4. Op basis van de Spearman correlatie toets blijkt dit goed met elkaar overeen te komen (Correlatie coëfficiënt= 0,950 en $p = <0,001$). Bij zeven patiënten (14%) is hoger gedoseerd dan berekend met een gemiddelde van 5,7 $\pm$ 7,0 MBq en bij 20 patiënten (40%) is er lager gedoseerd dan berekend met een gemiddelde van -5,8 $\pm$ 9 MBq. Bij 11 patiënten (22%) is dezelfde dosering toegediend dan berekend.

Bij doseringswijze B was er sprake van een gemiddelde berekende en toegediende dosis van respectievelijk 215,6 $\pm$ 56,2 en 233,9 $\pm$ 57,5.

Het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis bedroeg 18,2 $\pm$ 25,3 MBq. Op basis van de Spearman correlatie toets blijkt dit goed met elkaar overeen te komen (Correlatie coëfficiënt= 0,869 en $p = <0,001$). Bij 92% ($n=84$) van de patiënten is hoger gedoseerd dan berekend met een gemiddelde van 20,6 $\pm$ 23,9 MBq en bij één patiënt (1%) is er lager gedoseerd dan berekend waarbij er 70 MBq minder toegediend is dan berekend. Bij zes patiënten (7%) is dezelfde dosering toegediend dan berekend.

Bij doseringswijze C was er sprake van een gemiddelde berekende en toegediende dosis van respectievelijk $218,2 \pm 87,7$ en $238,4 \pm 92,9$. Het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis bedroeg $20,2 \pm 38,5$ MBq. Op basis van de Spearman correlatie toets blijkt dit goed met elkaar overeen te komen (Correlatie coëfficiënt= 0,904 en $p = <0,001$). Van dit verschil was bij 68 patiënten (88%) hoger gedoseerd dan berekend met een gemiddelde van $23,3 \pm 39,9$ MBq en bij zes patiënten (8%) is er lager gedoseerd dan berekend met een gemiddelde van $-5 \pm 5,8$ MBq. Bij drie patiënten (4%) is dezelfde dosering toegediend dan berekend.

Bij alle drie de doseringswijzen was er dus sprake van een sterk verband tussen de berekende en toegediende dosis. De verschillen tussen de berekende en toegediende dosis blijven allen binnen de 10% marge waarbij er hoger of lager gedoseerd kan worden (7,12).

Tabel 3: Dosis gerelateerde factoren

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C
Gemiddelde $\pm$ SD			
Berekende dosis in MBq	$386,5 \pm 73,1$	$215,6 \pm 56,2$	$218,2 \pm 87,7$
- ontbrekende data	-3		
Toegediende dosis in MBq	$377,2 \pm 66,3$	$233,9 \pm 57,5$	$238,4 \pm 92,9$
- ontbrekende data	-9		
Vershil tussen de berekende dosis en toegediende dosis in MBq	$-2,0 \pm 8,4$	$18,2 \pm 25,3$	$20,2 \pm 38,5$
- ontbrekende data	-12		
Mediaan $\pm$ IQR			
Berekende dosis in MBq	370 ± 37	185 ± 25	$202,5 \pm 129$
-missend			
- ontbrekende data	-3		
Toegediende dosis in MBq	372 ± 41	206 ± 27	219 ± 140
- ontbrekende data	-9		
Vershil tussen berekende en toegediende dosis in MBq	-1 ± 4	14 ± 6	$9,5 \pm 10,8$
- ontbrekende data	-12		

MBq= MegaBequerel; SD= Standaarddeviatie; IQR= Interkwartielrange

6.4 Medicatie gerelateerde factoren

De resultaten van de medicatie gerelateerde gegevens zijn per doseringswijze weergegeven in tabel 4. Minimaal 80% van de patiënten hebben reeds voor I¹³¹ radionuclidentherapie medicatie gebruikt. Bij doseringswijze A maakte 80% van de patiënten (N=50) gebruik van schildkliermedicatie, waarvan 11 patiënten strumazol, vier patiënten PTU, 22 patiënten strumazol en levothyroxine en drie patiënten PTU en levothyroxine. Bij doseringswijze B was dit 88% (N=91), waarvan 13 patiënten strumazol, vier patiënten PTU, drie patiënten levothyroxine, 56 patiënten strumazol en levothyroxine, één patiënt PTU en levothyroxine en drie patiënten PTU en strumazol. Bij doseringswijze C was dit 97% (N=77), waarvan 17 patiënten strumazol, acht patiënten PTU, 37 patiënten strumazol en levothyroxine en 13 patiënten PTU en levothyroxine. Deze patiënten zijn volgens protocol minimaal drie dagen vóór I¹³¹ radionuclidentherapie gestopt met het gebruik van medicatie.

Tijdens de effectiviteitsbepaling bij een follow-up van 9 ± 2 maanden, had bij doseringswijze A 64% gebruik gemaakt van medicatie, waarvan één patiënt strumazol en 31 patiënten levothyroxine. Bij doseringswijze B was dit 38%, waarvan 34 patiënten levothyroxine en vier patiënten strumazol en levothyroxine. Bij doseringswijze C had tijdens de effectiviteitsbepaling 57% gebruik gemaakt van medicatie, waarvan twee patiënten strumazol, twee patiënten PTU, 36 patiënten levothyroxine en vier patiënten strumazol en levothyroxine. Deze patiënten zijn volgens protocol minimaal drie dagen na I¹³¹ radionuclidentherapie gestart met strumazol en na één week met levothyroxine. Opvallend was dat bij doseringswijze B meer patiënten ten tijden van de effectiviteitsbepaling geen medicatie gebruikten, in vergelijking met doseringswijze A en C.

Als patiënten ten tijden van de effectiviteitsbepaling gebruik hadden gemaakt van strumazol werd gesteld dat deze patiënten hyperthyreoot zijn geworden. Bij de patiënten die gebruik hadden gemaakt van levothyroxine ten tijden van de effectiviteitsbepaling werd gesteld dat deze patiënten hypothyreoot zijn geworden. Als patiënten ten tijden van de effectiviteitsbepaling zowel strumazol als levothyroxine gebruiken werd gesteld dat deze patiënten hyperthyreoot zijn geworden. Indien er tijdens de effectiviteitsbepaling geen medicatie werd gebruikt, werd er gekeken naar de bloedwaarden van de patiënt in vergelijking met de referentiewaarden die bij elke doseringswijze gehanteerd werden.

De drie patiëntenpopulaties zijn daarmee nagenoeg alle drie conform het voorgeschreven protocol behandeld wat betreft medicatiegebruik.

Tabel 4: Medicatie gerelateerde factoren

	Doseringswijze A	Doseringswijze B	Doseringswijze C
Schildkliermedicatie voor behandeling	40/10 80/20	80/11 88/12	75/2 97/3
Ja/nee			
Aantal % ja/nee			
Schildkliermedicatie ten tijde van follow-up	32/18 64/36	38/53 42/58	44/33 57/43
Aantal % ja/nee			

6.5 Effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie per doseringswijze

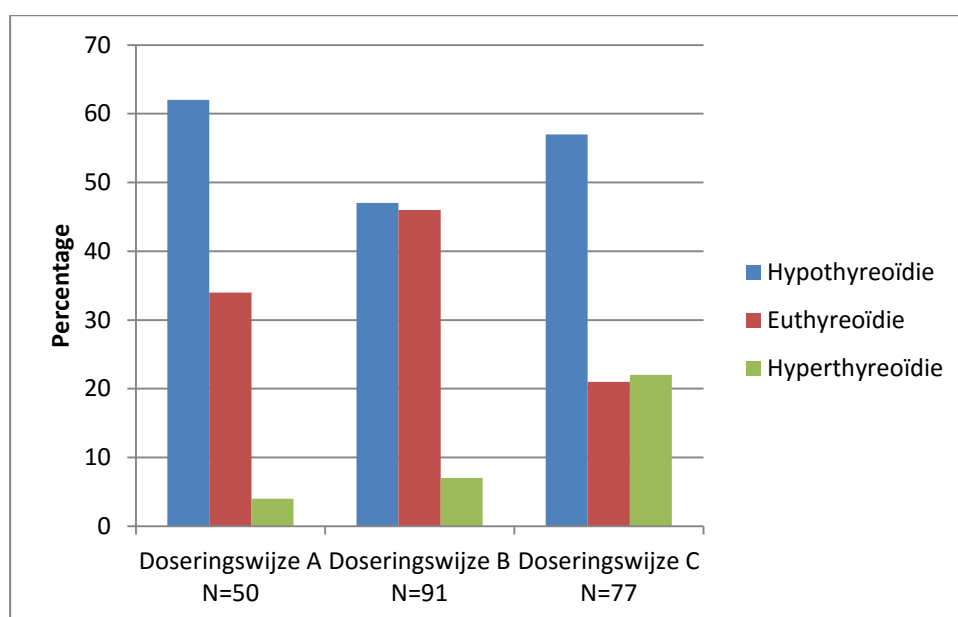
De effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie is weergegeven in tabel 4 en figuur 1. De vaststelling van hypothyreoïdie na I^{131} radionuclidentherapie kwam met 62% het meeste voor bij doseringswijze A. Het percentage hypothyreoïdie na I^{131} radionuclidentherapie was met een maximaal verschil van 15% tussen doseringswijze B en C opvallend groot.

Bij doseringswijze B kwam euthyreoïdie na I^{131} radionuclidentherapie met 46% het meeste voor. Het percentage van het aantal patiënten die na I^{131} radionuclidentherapie euthyreoot werden was met een verschil van 25% tussen doseringswijze B en C opvallend groot. Bij doseringswijze C werden na I^{131} radionuclidentherapie met 22% de meeste recidieven vastgesteld met betrekking tot hyperthyreoïdie. Het aantal patiënten die na I^{131} radionuclidentherapie hyperthyreoot werden, was met een maximaal verschil van 18% tussen doseringswijze A en C significant verschillend.

Door middel van de Fisher exact toets was het verschil in effectiviteit tussen de doseringswijzen getoetst op statistische significantie. Uit deze toets kwam naar voren dat er een significant verschil bestaat tussen de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie per doseringswijze (Fisher=20,1; $p < 0,001$). Het verschil in effectiviteit berust dus niet op een toeval.

Tabel 5: Effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie per doseringswijze

	Doseringswijze A N=50	Doseringswijze B N=91	Doseringswijze C N=77
Hypothyreoïdie	31 (62%)	43 (47%)	44 (57%)
Euthyreoïdie	17 (34%)	42 (46%)	16 (21%)
Hyperthyreoïdie	2 (4%)	6 (7%)	17 (22%)



Figuur 1: Effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie per doseringswijze

7. Discussie

Op basis van de resultaten lijkt doseringswijze A het meest effectief, omdat hier de minste recidieven optraden met 4% (n=2). De resultaten met betrekking tot de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie tussen de verschillende doseringswijzen kunnen echter niet op betrouwbare wijze met elkaar vergeleken worden. Redenen hiervoor zijn dat de standaard referentiewaarden van het TSH en FT4 en de follow-up tussen de drie verschillende doseringswijzen verschillen.

In dit onderzoek werd de data van 218 patiënten verwerkt met een man-vrouwverhouding van 16/84%, wat overeenkomt met de literatuur waarin beschreven werd dat Morbus Graves vijfmaal vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen (5). De gemiddelde leeftijd bedroeg 45 ± 14 jaar, dit is in overeenstemming met de literatuur waarin wordt aangegeven dat Morbus Graves tussen de 40 en 60 jaar het meeste voorkomt (8). De gemiddelde BMI komt per doseringswijze sterk overeen met een maximaal verschil van $1,3 \text{ kg/m}^2$ tussen doseringswijze A en B. Bij doseringswijze A was er sprake van een gemiddelde BMI van $25,6 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$. Dit is in overeenstemming met de literatuur, in Iglesias et al kwam naar voren dat de gemiddelde BMI van $25,5 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ betrof. In de literatuur is echter niet bekend of de BMI van invloed is op de effectiviteit (8,9). Tussen de verschillende doseringswijzen was de man-vrouwverhouding, de gemiddelde leeftijd en het gemiddelde BMI nagenoeg gelijk. Hierdoor was de onderzoekspopulatie nagenoeg gelijk op deze kenmerken waardoor verwacht mocht worden dat deze kenmerken niet van invloed waren geweest op de verschillen in effectiviteit van de drie doseringswijzen.

Het gebruik van schildkliermedicatie kwam nagenoeg overeen tussen de drie doseringswijzen.

In de resultaten kwam naar voren gekomen dat minimaal 42% van de gehele patiëntenpopulatie per doseringswijze gebruik maakte van medicatie tijdens de follow-up. Hierdoor kon het verschil tussen patiënten met en zonder medicatie niet bepaald worden, omdat de patiëntenpopulatie van het aantal patiënten dat geen medicatie gebruikt klein was. In bepaalde studies kwam tevens naar voren dat het gebruik van schildkliermedicatie na I^{131} radionuclidentherapie van negatieve invloed kon zijn, maar in andere studies waren geen significante verschillen aangetoond tussen het gebruik van schildkliermedicatie en de therapierespons (5,8,19). Waarschijnlijk had het gebruik van medicatie daarom ook minimaal invloed gehad op effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie.

Tussen de drie doseringswijzen en het gemiddelde schildkliergewicht was een gering verschil waarneembaar. Het grootste gemiddelde verschil was waarneembaar tussen doseringswijze A en B en bedroeg 2,7 gram. Bij doseringswijze C was er sprake van een opvallend grote spreiding met een standaarddeviatie van 12, in vergelijking met de SD van doseringswijze A en B met respectievelijk een SD van 7,6 en 4,1. Dit was een relevant resultaat omdat het schildkliergewicht werd meegenomen in de berekening van de dosis. De grote spreiding in de SD kon mogelijk verklaard worden door de wijze van schildklierbepaling middels scintigrafie. In de literatuur komt naar voren dat het schildkliervolume wat door middel van een scintigram wordt bepaald, slechts een benadering is omdat de gemiddelde meetfout ongeveer 30% bedraagt (7,16). Als het schildkliergewicht werd bepaald door scintigrafie en

palpatie zoals bij doseringswijze A vindt er een extra controle plaats met betrekking tot het schildkliergewicht waardoor het schildkliergewicht beter bepaald kon worden.

Bij doseringswijze B en C was dit alleen middels een scintigrafie. Opvallend is dat bij doseringswijze B ook alleen middels scintigrafie het schildkliergewicht bepaald werd, alleen hier was geen sprake van een grote spreiding in de SD waarde. Dit kon mogelijk verklaard worden door het gebruik van andere post-processing software. Tevens dient opgemerkt te worden dat bij doseringswijze B het schildkliergewicht bij 81 patiënten afwezig was.

Alleen bij doseringswijze B was naast de 24-uurs uptake de 6-uurs uptake berekend, waardoor er gekeken kon worden of er sprake was van een wash-out van de schildklier tussen de 6-uurs uptake en de 24-uurs uptake. Deze informatie van de 6-uurs uptake kon mogelijk leiden tot een geringer aantal hyperthyreote patiënten na I^{131} radionuclidentherapie omdat er rekening kon worden gehouden met de wash-out van de schildklier. Hierdoor kon er gekozen worden om hoger te doseren dan berekend in verband met een washout van de schildklier (7,15).

Het gemiddeld aantal dagen tussen de 24-uurs uptake en I^{131} radionuclidentherapie verschilde per doseringswijze. Het gemiddeld aantal dagen tussen de 24-uurs uptake en I^{131} radionuclidentherapie lag bij doseringswijze A op 4,3 dagen ($SD=3,6$), bij doseringswijze B was dit gemiddeld $3,6 \pm 5,6$ dagen en voor doseringswijze C was dit gemiddeld $8,8 \pm 9,3$ dagen. Volgens de literatuur kon de 24-uurs uptake bij patiënten met Morbus Graves sterk variëren in een relatieve korte periode (7). Daarom werd er volgens protocol aanbevolen om binnen maximaal zeven dagen na de 24-uurs uptake I^{131} therapie te laten plaatsvinden. Bij doseringswijze C werd er gemiddeld na 8,8 dagen na de 24-uurs uptake gestart met I^{131} radionuclidentherapie. Dit kon mogelijk gevolgen hebben voor de effectiviteit van de therapie omdat in een relatieve korte periode de 24-uurs uptake schommelingen kon ondergaan. Hierdoor bestond de kans dat te hoog of te laag gedoseerd werd.

Tussen de gemiddelde follow-up in maanden bestond tussen de drie doseringswijzen een gering verschil met het grootste gemiddelde verschil van 1,1 maanden. De follow-up periode na I^{131} radionuclidentherapie is gemiddeld acht maanden wat relatief kort is. Volgens de literatuur wordt een follow-up periode van één jaar als standaard beschouwd (20,21). Omdat er weinig data beschikbaar was van de follow-up na 12 maanden is gekozen voor een follow-up van negen maanden. Hierdoor kan de follow-up duur van negen maanden in vergelijking met 12 maanden mogelijk van invloed zijn op de meting van de effectiviteit. De mogelijkheid bestaat dat bij 12 maanden meer patiënten hypothyreoot waren geworden in vergelijking met negen maanden.

Het gemiddelde verschil tussen de berekende en toegediende dosis verschilde met een maximaal verschil van 22,2 MBq tussen doseringswijze A en C.

Opvallend was dat er bij doseringswijze A gemiddeld lager gedoseerd werd dan berekend en bij doseringswijze B en C gemiddeld hoger werd gedoseerd dan berekend. Bij doseringswijze C werd gemiddeld het meeste afgeweken van de berekende dosis met een opvallend hoge spreiding met een SD van 38,5. Het verschil in effectiviteit na I^{131} radionuclidentherapie berust dus niet op toeval.

De bevindingen met betrekking tot de effectiviteit lijken dus daadwerkelijk een weergave van de onderzochte doseringswijzen.

Het percentage van het aantal patiënten waarbij na I^{131} radionuclidentherapie en hypothyreoïdie werd vastgesteld was met een maximaal verschil van 14,7% tussen doseringswijze A en B opvallend groot. Dit is mogelijk te verklaren doordat er bij doseringswijze A sprake was van een hogere gemiddelde toegediende dosis van $377,2 \pm 66,3$ MBq. Hierdoor waren mogelijk bij meer patiënten na I^{131} radionuclidentherapie een hypothyreoïdie vastgesteld.

Opvallend was dat het verschil van het aantal patiënten waarbij na I^{131} radionuclidentherapie een euthyreoïdie werd vastgesteld groot was met een maximaal verschil van 25,4% tussen doseringswijze B en C. Dit is mogelijk te verklaren doordat bij doseringswijze B met een gemiddelde toegediende dosis van $233,9 \pm 57,5$ MBq lager gedoseerd werd. Hierdoor waren mogelijk bij meer patiënten na I^{131} radionuclidentherapie een euthyreoïdie vastgesteld.

Het aantal patiënten dat na I^{131} radionuclidentherapie een recidiverende hyperthyreoïdie kreeg was doseringswijze B hoog, met een maximaal verschil van 17,3% tussen doseringswijze A en B. Dit is mogelijk te verklaren doordat er bij doseringswijze A met een gemiddelde toegediende dosis van $377,2 \pm 66,3$ MBq hoger gedoseerd werd en dit mogelijk tot een hogere effectiviteit heeft geleid. De resultaten van de drie doseringswijzen komen overeen met de literatuur. In Iglesias et al kwam naar voren dat er na I^{131} radionuclidentherapie meer als 50% hypothyreoot of euthyreoot wordt.

Het onderzoek kent een aantal sterke punten. Voor zover bekend is er nog niet eerder een multicenter retrospectief onderzoek gedaan bij deze drie doseringswijzen. Hierdoor is er met dit onderzoek nieuwe informatie verkregen met betrekking tot de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie bij Morbus Graves. De onderzochte patiëntenpopulatie is redelijk groot met een minimaal aantal van 50 patiënten per doseringswijzen. Hierdoor kon er ook een significant verschil in effectiviteit aangetoond worden.

Het onderzoek kent tevens een aantal zwakke punten. Niet alle factoren kunnen in relatie worden gebracht met de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie. Hierdoor kan niet met zekerheid gezegd worden of deze factoren van invloed zijn geweest op de resultaten van dit onderzoek. Een aanbeveling voor een vervolgstudie zou zijn om deze factoren in relatie met de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie te onderzoeken.

Het is aan te raden om het schildkliergewicht en de 24-uurs uptake te onderzoeken. Deze factoren zijn van invloed op de dosis die berekend wordt voor de patiënt. Hieruit zouden de doseringswijzen mogelijk geoptimaliseerd kunnen worden, waardoor de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie mogelijk verbeterd wordt.

Ten slotte is in dit onderzoek gekozen voor een follow-up van gemiddeld 8 maanden. Het is mogelijk dat, wanneer de follow-up later gemeten wordt, dit mogelijk van invloed kan zijn op de effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie uitgedrukt in aantal procent hypothyreoot, euthyreoot en hyperthyreoot. Tevens waren er per doseringswijzen verschillende referentiewaarden gebruikt voor het bepalen van

de follow-up. Waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over het verschil in effectiviteit na I^{131} radionuclidentherapie.

In een vervolgstudie is het aan te raden om een langere follow-up te hanteren en dezelfde referentiewaarden te hanteren bij de doseringswijzen. Hierdoor zijn de resultaten van de effectiviteit die tijdens de follow-up worden bepaald meer representatief voor de werkelijke effectiviteit van I^{131} radionuclidentherapie. Dit kan mogelijk leiden tot aanpassingen in het afdelingsprotocol omdat deze protocollen tussen de drie doseringswijzen onderling vergeleken kunnen worden.

8. Conclusie

Al lijkt dat doseringswijze A het meest effectief is met betrekking tot het minste aantal recidieven van 4% (n=2), kan op basis van dit onderzoek geconcludeerd worden dat er geen uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van I^{131} radionuclidetherapie. Redenen hiervoor zijn dat er bij de drie verschillende doseringswijzen andere referentiewaarden en verschillende follow-up periodes worden gehanteerd. Op basis van dit onderzoek kan er dus geen aanbeveling gedaan worden om het protocol te veranderen.

9. Literatuur

1. Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Schilddklierfunctiestoornissen Revisie 2012. Ned Internisten Ver. 2012;224.
2. Schilddklier organisatie Nederland [Internet]. [cited 2015 Feb 15]. Available from: <http://www.schilddklier.org/index.php?q=ziekte-van-graves.html>
3. Barneveld PC. Nucleaire geneeskunde. Derde druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2008. 437-448 p.
4. Ziekenhuis [Internet]. [cited 2016 Feb 15]. Available from: <http://www.ziekenhuis.nl/ziektebeelden/z/ziekte-van-graves/item508#tabs-2>
5. Brent GA. Graves ' Disease. 2008;NEJM:2594–605.
6. Nederlands huisartsen genootschap [Internet]. [cited 2015 Feb 15]. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schilddklieraandoeningen#idm10612992>
7. Barneveld PC. Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde. 5e ed. Neer: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij; 2007.
8. Prasek K, Płazińska MT, Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves ' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine . General state of knowledge. 2015;110–6.
9. 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 [Internet]. 2013;22(2):36–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3759307&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism – diagnosis and treatment . Indications and contraindications for radioiodine therapy. 2011;29–32.
11. Rivkees SA, Dinauer C. Controversy in clinical endocrinology: An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):797–800.
12. Stokkel MPM, Junak DH, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. 2010;2218–28.
13. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: A 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(3):331–5.
14. Lewis A, Rea T, Atkinson B, Bell P, Courtney H, Mccance D, et al. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. 2013;
15. Doseringwijze ziekenhuis B.
16. Schilddklier S, Geldig A. SCUP / SCIU Schilddklier en Uptake Bepaling I-123. 2017;(september):1–6.
17. I-131 hyperth en msn 2014.
18. Geneeskunde DAN, Ng A, Geschiedt D, Geneeskunde AN, De B. Uitvoering I-131 therapie in de therapiekamer. :1–4.
19. Bonnema SJ, Grupe P, Boel-jørgensen H, Brix TH, Hegedu L. Randomized clinical trial A randomized trial evaluating a block-replacement regimen during radioiodine therapy. 2010;41:693–703.

20. Garcı J. Severe hyperthyroidism : aetiology , clinical features and treatment outcome. 2010;551–7.
21. Rogowski F, Abdelrazek S, Szumowski P. The influence of non-radioactive iodine (^{127}I) on the outcome of radioiodine (^{131}I) therapy in patients with Graves ' disease and toxic nodular goitre. 2011;9–15.

Bijlage I: Doseringwijze A

Werkwijze

Indicatie

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

Onderzoeksinformatie.

	I-131- Natriumjodide, 4 MBq (0.1 mCi), IV
	De effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) = 0.44 mSv
	- intraveneus infuus met drieweg-kraantje - medisch nucleair werker
	Met een kleine testdosis wordt de fractie bepaald die door de schildklier wordt opgenomen van een willekeurige hoeveelheid radioactief jodide, die wordt toegediend.
	Zwangerschap
	bloedaframe systeem plus bloedbuisje (groen) t.b.v. zwangerschapstest bij vrouwen < 50 jaar.
	Eventueel 24 uur pi

Vorbereidinginstructies

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

Uitvoeringinstructies Uptake meting

	Isomed 2101
	Probe counter Isomed 2101

Dagelijks

Differential background

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

Counting yield / statistics

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

- Minimumwaarde
- Maximumwaarde
- Gemiddelde waarde
- Chi-waarde

Normaal waarde → 4.2 tot 14.7

Wekelijks

Counter / timer

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

- Channel number
- Pulse rate
- Measuring time

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

Halfjaarlijks

Energy calibration

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

- Gain
- High voltage
- Offset
- Calibration factor

Normaal waarden → niet gedefinieerd.

Energy resolution

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

Energieresolutie = ratio HLW : piek (%)

Normaal waarden → niet gedefinieerd

Maandelijks → elke eerste patiënt van de maand

Meting standaard (Calibration)

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

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

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

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

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

Evaluatie

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

Literatuur

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

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

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

De MNW is bevoegd en gehouden volgens werkinstructie te werken

Kwaliteits en/of werkhandboek

Werkhandboek Nucleaire onderzoeken

CHECKLIST IODIUM-131 THERAPIE
(omcirkelen hetgeen van toepassing)

Gegevens patiënt: _____ Datum: _____
 _____ Verwijzer: _____

Hyperthyreoidie:

Diagnose:

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

Subjectieve klachten:

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

Lab:

- * TSH
- * FT4
- * FT3

Medicatie:

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

Overig medisch:

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

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

Iodiumcontaminatie:

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

Dosisberekening:

Schildklier grootte x K x100 = _____ mCi
 24-uurs uptake I-131 MBq

Toediening:

Poliklinisch / Klinisch

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

Dosistempo op 1 meter

Opnameduur: _____ dag(en)

Radioprotectie:

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

Informed consent:

Overigen:

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

Paraaf NG:

Bijlage II: Doseringwijze B

Indicatie

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

Apparatuur

Ecam

Collimator

Pinhole

Gamma-energie

159 KeV

Radiofarmacon

I-123 natriumjodide

Dosering

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

Benodigdheden

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

Toediening

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

Vorbereiding

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

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

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

Bij een injectie hoeft de patiënt niet nuchter te zijn!

Instelling apparatuur

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

Planning

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

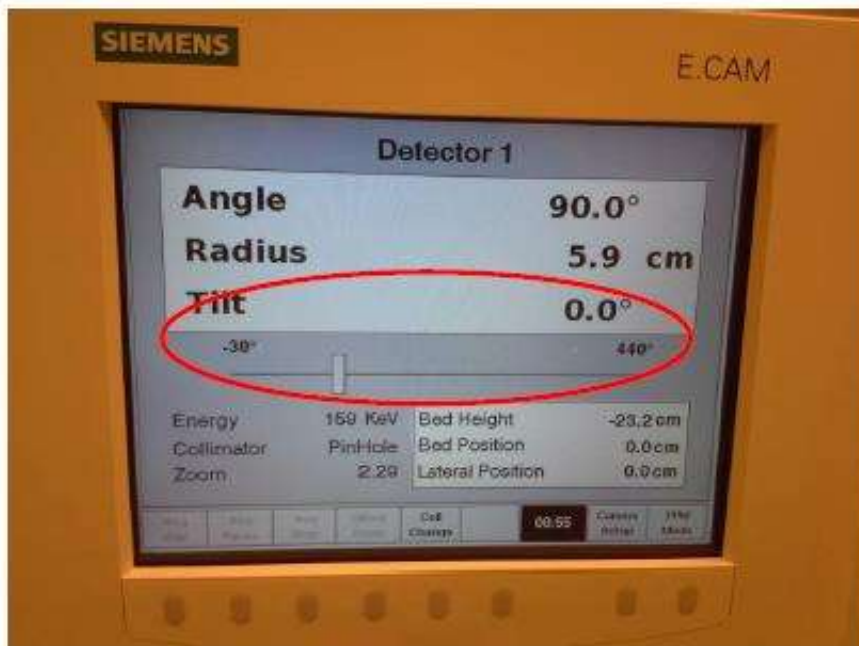
Gantry

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

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

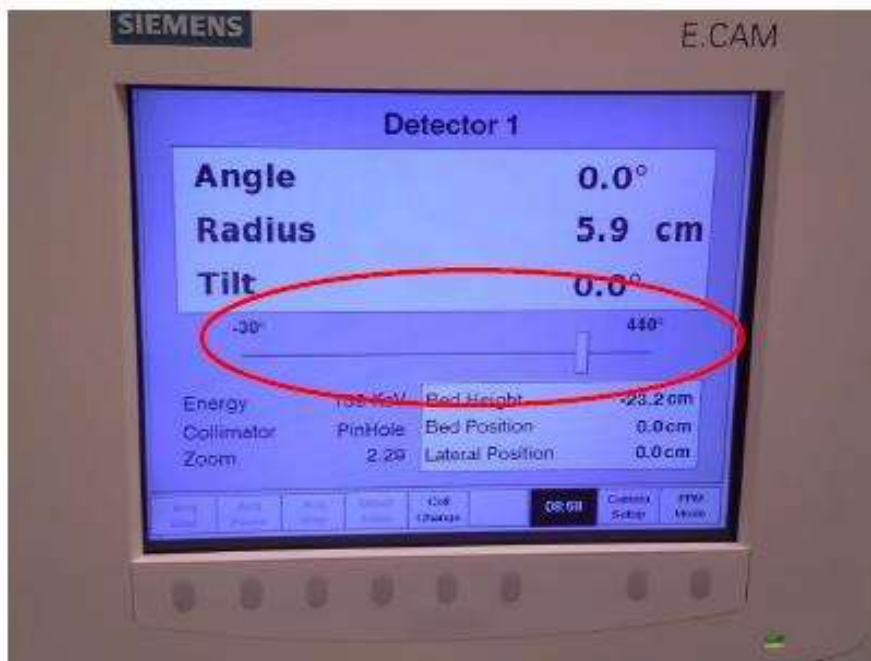
Als je de PPM op "gantry mode" zet kun je zien hoe hij op dat moment staat aan het schuifje midden in beeld. Het getal bij "angle" kun je hier niet voor gebruiken, dat geeft namelijk op twee posities 0 graden aan (bij de witte streepjes boven de lijn).

Het schuifje moet nu op deze positie staan:



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

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



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

Uitvoering

Eventuele kettinkjes laten verwijderen.

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

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

Uptakebepaling

QC

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

Patiënt

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

Opnamen

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

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

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

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

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

Schematisch

6 uur:

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

24 uur:

- Uptake 24 uur optname:
 - o Tijdsduur 4 minuten

Vul de gegevens in op het formulier

Scan deze in en geef het af bij de artsen

Static:

Camera parameters:

Matrix size: 512x512

Zoom: 2.2283

Body position: Head in (liggend)

Stop conditions:

Stops on det. 1

Time: 8 min

Supine

Analyse uptake

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

Selecteer onder Select Thyroid Image alleen de 6- of 24 uur uptake.

Onder Reference hoeft niets geselecteerd te worden. Kies Next

Controleer of de camera efficiency op 36.4 staat.

Vul onder Thyroid 6- of 24 h uptake:

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

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

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

Kies icoon ROI door eenmaal links aanklikken

ROI Tool Window verschijnt

Activeer onder Draw Model: rechthoek (eenmaal links klikken)

Kies Start Draw: eenmaal links aanklikken

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

Rood = 1 = schildklier

Geel = 2 = achtergrond

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

Print result (eenmaal links klikken op print result)

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

Printen

De opnamen worden automatisch overgestuurd naar Hermes.

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

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

2. Verkleining van een euthyreoot multinodulair struma (MNS)

Aanbevelingen NVNG 2007

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

Hyperthyreoïdie: Uptake

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

Dosisberekening NaI131

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

Logistiek

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

Intakegesprek met de arts

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

Uitzonderingen

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

Poliklinische therapie

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

Klinische therapie

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

ontslag is

Follow-up en ontslag

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

Bijlage III: Doseringwijze C

Algemeen

Controledatum: 02-07-2016

Wijzigingen ten opzichte van vorige versie:

Geen wijzigingen GN

Doel

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

Doelgroep

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

Definities

MNW = Medisch nucleair werker
NG = Nucleair geneeskundige

Inhoud

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

Therapeutische dosisberekening

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

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

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

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

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

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

NG

Toelichting

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

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

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

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

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

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

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

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

Bij gebruikte methode wordt geen rekening gehouden met het biologische gedrag van de tracer in de schildklier (T1/2). Theoretisch zou bijvoorbeeld de (niet gemeten) 8-uurs opname zeer hoog kunnen zijn in vergelijking met de 24-uurs-waarde, hetgeen dan past bij een snelle kinetiek en daarmee een lagere

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

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

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

Referenties

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