

Klinische verblijfstijd bij Jodium-131 therapie



Bianca Baudewijns
Joost Bensing
Jeroen van Weert

25-05-07
Fontys Paramedische Hogeschool
HBO-MBRT

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Voorwoord

Dit verslag behoort tot ons afstudeerproject van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT). De afgelopen periode hebben wij bij de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven (CZE) onze afstudeeropdracht vervuld.

Al jaren wordt er schildkliertherapie toegepast met Jodium-131. Voor deze therapievorm wordt er in het CZE op grond van de dosisberekening van een Jodium-123 scan, de klinische verblijftijd berekend per patiënt. Bij een aantal patiënten blijkt de feitelijke verblijfsduur korter te zijn, omdat het ontslagcriterium voor het stralingsniveau eerder werd bereikt dan was berekend. Hierdoor wordt de capaciteit van de therapieafdeling 0-west van het Catharina Ziekenhuis niet ten volle benut.

Om dit vermeende probleem minimaal te maken hebben wij onderzoek gedaan naar de oorzaak van dit probleem en naar de mogelijkheid om de gebruikte formule hierop aan te passen.

Het verslag is als volgt opgebouwd: als eerst wordt de methode van onderzoek besproken, daarna de relevante anatomie, fysiologie en pathologie van de schildklier, vervolgens de therapie toegepast met Jodium-131. Ten slotte de onderzoeksresultaten, conclusies, aanbevelingen en discussie.

Graag willen wij bedanken: Renate Nuyten en Michela Edelbroek voor hun begeleiding gedurende ons project. Ook gaat onze dank uit naar Rudie van de Kolk voor zijn begeleiding vanuit school.

Samenvatting

Op de afdeling Nucleaire geneeskunde van het Catharina ziekenhuis te Eindhoven bestaat het vermoeden dat de huidige berekening van de klinische verblijftijd bij patiënten voor Jodium-131 therapie niet in alle gevallen accuraat is. Deze berekening is gebaseerd op een dosisberekening, gerelateerd aan een 24-uurs Jodium-123 opname in de schildklier en het gewicht van de schildklier (diagnostische scan). Theoretisch kan er een verschil tussen de berekende klinische verblijftijd en de actuele klinische verblijftijd geconstateerd worden bij patiënten met een hyperthyreoot multinodulair struma, ook wel toxisch multinodulair struma genoemd (TMNS), een euthyreoot multinodulair struma (EMNS), morbus Graves (D) en een toxische nodus (TN). De afkorting D voor morbus Graves is bewust gekozen, omdat morbus Graves een diffuse Jodium-123 opname in de schildklier tot gevolg heeft. De overige drie ziektebeelden geven meestal een inhomogene Jodium-123 opname in de schildklier.

Hieruit vloeit de probleemstelling; "De berekening van het aantal dagen dat een patiënt opgenomen moet zijn bij een Jodium-131 therapie in het Catharina ziekenhuis Eindhoven, lijkt bij een aantal patiënten niet te kloppen" voort.

Het doel van het onderzoek is het aantonen dat het vermoeden van het Catharina ziekenhuis, dat de berekening van de klinische verblijftijd niet bij alle patiënten klopt, juist is. Een daaruit voortvloeiend doel is te onderzoeken waarop deze discrepantie berust en eventueel daarop de berekening aan te passen.

In dit onderzoek is een populatie van 215 patiënten (55 patiënten D, 52 patiënten EMNS, 82 patiënten TMNS en 26 patiënten TN) onderzocht, welke bestond uit de volledige groep behandelde patiënten voor de voornoemde vier aandoeningen in de jaren 2004, 2005 en 2006. Deze jaren besloegen feitelijk 230 patiënten, maar van 15 patiënten waren onvoldoende gegevens aanwezig om deze in het onderzoek te kunnen verwerken.

Onderzoek bij deze populatie toonde aan dat er inderdaad een discrepantie bestond tussen de berekende klinische verblijfsduur en de werkelijke verblijfsduur. Van de onderzochte populatie blijkt 43,7% een afwijkende klinische verblijfsduur ten opzichte van de berekende verblijfsduur te hebben gehad. Per ziektebeeld is hierin nog onderscheid te ontdekken; uiteenlopend van 15,0% bij de toxische nodus tot 56,0% bij morbus Graves.

Een van de oorzaken van de discrepantie is de correctiefactor voor het verschil tussen berekende dosis en toegediende dosis, die gebruikt wordt in de huidige formule om de klinische verblijftijd te berekenen. Door deze correctiefactor van 15% naar 6,25% te verlagen, wijken er minder patiënten af van de berekende klinische verblijftijd. De correctiefactor van 15% was bedoeld om te compenseren voor het verschil tussen de berekende dosis Jodium-131 en de geleverde dosis (en toegediende dosis) Jodium-131. Deze is in het verleden vaak hoger gebleken. Gemiddeld bleek het verschil tussen de berekende dosis Jodium-131 en de afgeleverde en toegediende dosis Jodium-131 echter geen 15%, maar slechts 6,25% te zijn. Berekening wijst echter uit dat de minste afwijkingen, een gemiddelde afwijking van 0,00 en een zo klein mogelijke spreiding, zich voordoet bij een correctiefactor van 8,5%.

Ook bleken zich interessante verschillen voor te doen tussen mannen en vrouwen. Bij vrouwen bleek zich een grotere spreiding voor te doen in de afwijking van de berekende klinische verblijftijd dan bij mannen. Procentueel gezien weken er meer mannen af van de berekende klinische verblijftijd.

Gedurende het onderzoek bleek de onderzoekspopulatie erg klein te zijn omdat gegevens over de schildklierfunctie (TSH, fT4, T3) tijdens de diagnostische scan en het toedieningstijdstip van de Jodium-131 therapie ontbraken. Indien een TSH op beide tijdstippen niet gelijk is zal een hogere of lagere TSH de Jodium-131 opname beïnvloeden.

De voorgestelde correctiefactor is slechts gebaseerd op een onderdeel van hetgeen de discrepantie veroorzaakt. Mogelijkerwijs is deze te optimaliseren door meerdere factoren in deze correctiefactor op te nemen.

Inhoudsopgave

Voorwoord	- 2 -
Samenvatting.....	- 3 -
Inhoudsopgave	- 4 -
Hoofdstuk 1 Methode van onderzoek	- 5 -
1.1 Inleiding	- 5 -
1.2 Probleemstelling	- 5 -
1.3 Doelstelling	- 5 -
1.4 Vraagstellingen	- 6 -
1.5 Te onderzoeken verbanden	- 6 -
1.6 Plan van aanpak	- 8 -
Hoofdstuk 2 De Schildklier	- 9 -
2.1 Inleiding	- 9 -
2.2 De Anatomie van de Schildklier.....	- 9 -
2.3 Fysiologie van de schildklier	- 10 -
2.4 De Pathologie van de schildklier.....	- 12 -
Hoofdstuk 3 De Therapie	- 14 -
3.1 Basisprincipe van de Jodium-131 Therapie.....	- 14 -
3.2 De huidige situatie	- 17 -
Hoofdstuk 4: Onderzoeksresultaten	- 19 -
4.1 Inleiding	- 19 -
4.2 Algemene Bevindingen	- 19 -
4.3 Bevindingen met betrekking tot TMNS.....	- 20 -
4.4 Bevindingen met betrekking tot EMNS	- 23 -
4.5 Bevindingen met betrekking tot Morbus Graves	- 26 -
4.6 Bevindingen met betrekking tot TN	- 29 -
4.7 Overige Bevindingen	- 32 -
Conclusie.....	- 39 -
Aanbevelingen	- 41 -
Discussie	- 42 -
Literatuurlijst.....	- 43 -
Overige bronnen	- 43 -
Bijlage 1	- 44 -

Hoofdstuk 1 Methode van onderzoek

1.1 Inleiding

Per jaar worden er ongeveer 100 – 120 patiënten opgenomen op afdeling 0-west van het Catharina ziekenhuis te Eindhoven voor een Jodium-131 therapie. Hiervan worden er ongeveer 70 patiënten behandeld voor hyperthyreoidie en/of volumeverkleining van een groot multinodulair struma.

In het Catharina Ziekenhuis wordt op basis van een diagnostische scan (24-uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU) met Jodium-123) en de grootte van de schildklier de benodigde dosis Jodium-131 berekend. Op basis van de berekende dosis Jodium-123 van de diagnostische scan wordt tevens de klinische verblijftijd van de patiënt na het toedienen de Jodium-131 therapie berekend vanuit stralenhygienisch oogpunt.

De formule die in het Catharina Ziekenhuis voor het berekenen van de verblijftijd wordt gebruikt is:

$$\frac{\text{Dosis in MBq} \times 24\text{-uurs RAIU}}{100} / 15 \times 1,15 \quad (= \mu\text{Sv/u/m na 24 uur}) (1)$$

Vervolgens wordt per 24 uur het aantal μSv van (1) $\times 0,9$ vermenigvuldigd (benadert logaritmische vervalfunctie). Voor het ontslagcriterium geldt een resterend dosistempo van 20 $\mu\text{Sv/u/m}$ bij patiënten <60 jaar en 40 $\mu\text{Sv/u/m}$ bij patiënten >60 jaar, mits hun partner ook >60 jaar is.

Tijdens de klinische opname wordt dagelijks door middel van een halsmeting het resterende dosistempo gemeten met behulp van een dosistempometer op 1 meter afstand van de patiënt.

Bij de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Catharina Ziekenhuis bestaat empirisch de indruk dat de klinische verblijftijd bij een aantal patiënten met een fors euthyreoot multinodulair en een diffuus struma, type Morbus Graves korter is dan de berekende verblijftijd.

1.2 Probleemstelling

De formulering van probleemstelling hieruit luidt:

De berekening van het aantal dagen dat een patiënt opgenomen moet zijn bij een Jodium-131 therapie in het Catharina ziekenhuis Eindhoven (CZE), lijkt niet overeen te komen met de feitelijke verblijftijd.

1.3 Doelstelling

Het doel is onderzoeken of het vermeende probleem, een kortere verblijftijd dan geanticipeerd, zich daadwerkelijk en in welke mate voordoet. Tevens wordt onderzocht of dit probleem zich bij een bepaalde groep patiënten meer voordoet, en of daar de berekening op aan te passen is. We gaan deze berekening / formule ook aanpassen indien dit mogelijk is. Hierdoor wordt het mogelijk om ervoor te zorgen dat de therapieafdeling 0-west dusdanig ingepland wordt dat de bedden zo min mogelijk leeg komen te liggen. Deze afdeling kan hierdoor dan optimaler gebruikt worden. Tevens kunnen patiënten beter op de hoogte gebracht worden van de opnameduur, waardoor zij beter weten waar zij aan toe zijn.

Er is gekozen te onderzoeken of dit inderdaad niet klopt bij de volgende ziektebeelden:

- Hyperthyreoot Multi Nodulair Struma (MNS)
- Euthyreoot MNS
- Hyperthyreoot Morbus (M.) Graves
- Toxische nodus

Hiervoor is gekozen omdat dit de patiëntenpopulatie is, die klinisch wordt opgenomen voor de Jodium-131 therapie omdat de benodigde dosis boven de poliklinische limiet ligt (400 MBq).

1.4 Vraagstellingen

Om het doel te kunnen bereiken is er gekozen voor de volgende onderzoeksvragen:

1. Is er een evident verschil tussen het aantal feitelijke dagen dat de patiënt opgenomen is in het ziekenhuis tot aan het ontslagcriterium voor het stralingsniveau en de uit de diagnostische scan berekende opnamedagen?
2. Is bij patiënten die in het CZE met Jodium-131 behandeld worden de daling van het lichaamstempo sneller dan verwacht?
3. Bij welke groep is dit meer prevalent (hyperthyreoot MNS, euthyreoot MNS, hyperthyreoot M. Graves; toxische nodus)?
4. Is er een relatie tussen de volgende punten:
 - a) het aantal berekende dagen dat de patiënt opgenomen moet zijn op de afdeling 0-west;
 - b) de grootte van de schildklier;
 - c) de 24-uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU);
 - d) de totale dosis;
 - e) het patroon van I-123-opname (inhomogeen versus diffuus)
5. Is er een relatie tussen de discrepantie van berekende en feitelijke opnamedagen met de concentratie van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) op de datum van de diagnostische scan en de datum van toediening van het I-131?
6. Is de formule voor de berekening van het aantal dagen dat de patiënt die behandeld wordt met Jodium-131 op de afdeling moet verblijven aan te passen voor bepaalde patiëntengroepen waarbij het probleem (zie probleemstelling) zich meer voordoet? Zo ja, verklaar de nieuwe formule.

1.5 Te onderzoeken verbanden

In deze paragraaf zal per vraagstelling bekeken worden welke relevante te onderzoeken verbanden uit deze vraagstellingen af te leiden zijn. Onder verband verstaan wij iedere overeenkomstigheid, lineair/exponentieel/anders die mogelijk een aanleiding is voor het afwijken van de werkelijke klinische verblijfstijd ten opzichte van de berekende klinische verblijfstijd.

Om de vraagstelling "Is er een evident verschil tussen het aantal feitelijke dagen dat de patiënt opgenomen in het ziekenhuis tot aan het ontslagcriterium voor het stralingsniveau en de uit de diagnostische scan berekende dagen?" te kunnen beantwoorden dient het verband tussen de werkelijke klinische verblijfsduur en de berekende klinische verblijfsduur te worden onderzocht.

Om de vraagstelling "Is bij patiënten die in het CZE met Jodium-131 behandeld worden de daling van het lichaamstempo sneller dan verwacht?" te kunnen beantwoorden dient het verband tussen de verwachte daling van het lichaamstempo en de werkelijke daling van het lichaamstempo te worden onderzocht.

Om de vraagstelling "Bij welke groep is het verschil in verblijfsduur meer prevalent (hyperthyreoot MNS, euthyreoot MNS, hyperthyreoot M. Graves; toxische nodus)?" te kunnen beantwoorden dient het verband tussen $\Delta(\text{klinische verblijfsduur})$ (*onder $\Delta(\text{klinische verblijfsduur})$ wordt verstaan; de werkelijke klinische verblijfstijd minus de berekende klinische verblijfstijd*) en het ziektebeeld te worden onderzocht.

Om de vraagstelling "Is er een relatie tussen de volgende punten:

- a) het aantal berekende dagen dat de patiënt opgenomen moet zijn op de afdeling 0-west;
- b) de grootte van de schildklier;
- c) de 24-uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU);
- d) de totale dosis;
- e) het patroon van Jodium-123-opname (inhomogeen versus diffuus)?" te kunnen beantwoorden dienen de verbanden tussen alle bovenstaande punten te worden onderzocht. Dit komt neer op de onderstaande verbanden.

Berekende klinische verblijfsduur	Gewicht schildklier
Berekende klinische verblijfsduur	24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)
Berekende klinische verblijfsduur	Toegediende dosis
Berekende klinische verblijfsduur	Ziektebeeld
Gewicht schildklier	24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)
Gewicht schildklier	Toegediende dosis
Gewicht schildklier	Ziektebeeld
24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)	Toegediende dosis
24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)	Ziektebeeld
Toegediende dosis	Ziektebeeld

Van de hierboven genoemde te onderzoeken verbanden zouden er een aantal in ieder geval een verband moeten opleveren: de belangrijkste is het verband tussen de berekende klinische verblijfsduur versus de RAIU en de berekende klinische verblijfsduur versus het schildkliergewicht. Beide (RAIU en berekende klinische verblijftijd) zijn parameters in de formule om de berekende klinische verblijfsduur te berekenen.

Een aantal van de bovenstaande verbanden, de verbanden waarbij de berekende klinische verblijfsduur geen rol speelt in de formule, wordt onderzocht om, als er een verband aangetoond wordt, te kunnen bepalen of dit voor elke patiënt in de formule even zwaar meeweegt.

Om de vraagstelling "Is er een relatie tussen de concentratie van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) op de datum van de diagnostische scan en de datum van toediening van het Jodium-131?" te kunnen beantwoorden dient het verband tussen de TSH waarde ten tijde van de diagnostische scan en de TSH waarde ten tijde van de klinische opname te worden onderzocht. Tevens wordt bij deze vraagstelling het verband tussen de TSH waarden zowel ten tijde van de diagnostische scan als ten tijde van de klinische opname ten opzichte van de Δ (klinische verblijfsduur) onderzocht. TSH stimuleert de opname van J-123 en J-131 en is daarmee een belangrijke verklarende factor. Voor de volledigheid wordt deze vraagstelling breder getrokken tot alle gevonden schildklierspecifieke bloedwaarden. Dit zijn naast TSH, fT4 en T3. Hierom worden ook de verbanden tussen de fT4 waarden ten tijde van de diagnostische scan en de fT4 waarden ten tijde van de klinische opname, de T3 waarden ten tijde van de diagnostische scan en de T3 waarden ten tijde van de klinische opname en de verbanden tussen de Δ (klinische verblijfsduur) en de T3 en fT4 waarden onderzocht.

Om de vraagstelling "Is de formule voor de berekening van het aantal dagen dat de patiënt die behandeld wordt met Jodium-131 op de afdeling moet verblijven aan te passen voor bepaalde patiëntengroepen waarbij het probleem (zie probleemstelling) zich meer voordoet? Zo ja, verklaar de nieuwe formule. Deze conclusie zal volgen uit de verkregen data van berekende verblijfsduur en feitelijke verblijfsduur.

1.6 Plan van aanpak

Het is van belang om te weten hoe en waarom er gekozen wordt voor bepaalde handelingen. In deze paragraaf zal worden uitgelegd welke keuzes zijn gemaakt om het onderzoek aan te pakken. Welke gemaakte keuzes zijn voor en tijdens het onderzoek gemaakt en waarom werd gedacht dat deze keuzes de juiste waren. Een plan van aanpak verteld duidelijk hoe het onderzoek is aangepakt. Voor een eventuele vervolgstudie is het van belang dat deze hetzelfde kan worden uitgevoerd.

Voordat er begonnen wordt aan het uitzoeken van de patiëntengegevens is ervoor gezorgd dat in een overzichtelijke tabel alle gevonden patiëntendata kunnen worden verwerkt. Er is hiervoor gekozen zodat er tijdens het onderzoek geen nieuwe, onbelangrijke parameters bijkomen en gericht kan worden gezocht naar de onderzoeksparameters die nodig zijn voor het onderzoek. Deze onderzoeksparameters kun je terugvinden bij paragraaf 'Te onderzoeken verbanden'. Er is ook gekozen voor het maken van een 'Blacklist' waar de gevonden gegevens via een nummer zullen worden gekoppeld aan patiëntennamen die in deze 'Blacklist' staan. Zo blijft de privacy en anonimiteit van de patiënt gewaarborgd, maar kan er altijd terug worden gevonden waar de onderzoeksparameters vandaan komen. Zouden enkele parameters missen of niet kloppen, dan kan via de blacklist de goede status weer worden opgevraagd.

Zodra de voorbereiding van het onderzoek klaar is kunnen er statussen op de afdeling worden aangevraagd van patiënten die relevant zijn voor het onderzoek. Er is gekozen om alleen de patiënten van de laatste 3 jaar te onderzoeken (+/- 75 patiënten per jaar), omdat het aantal patiënten per ziektebeeld voldoende zou zijn om hier conclusies uit te kunnen trekken. Ook de kans op enkele uitschieters zal zo verkleinen en het eindresultaat zal dus betrouwbaarder worden. Voor een nog betrouwbaarder onderzoek zou ervoor kunnen worden gekozen om meerdere jaren te onderzoeken, maar mede door een beperkte tijdslimiet is gekozen voor de middenweg.

Zodra alle gegevens verzameld zijn zullen deze met verschillende statistische programma's (SPSS en Excel) worden verwerkt. In Excel worden alle gegevens gesorteerd en ingevoerd. Vanwege de wat gebruikersvriendelijke omgeving bij Excel is gekozen om hier alle gegevens in te verzamelen. Zodra alle gegevens verzameld zijn wordt overgeschakeld naar SPSS. Vanwege de uitgebreidheid van dit programma is er besloten dit als aanvulling te gebruiken op Excel. Aan de hand van de verschillende grafieken die zijn gegenereerd door deze statistische programma's, wordt geprobeerd verschillende verbanden te vinden die antwoord geven op de vraagstellingen.

Hoofdstuk 2 De Schildklier

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de voor het onderzoek relevante anatomie, fysiologie en pathologie van de schildklier behandeld. Hiervoor is gekozen omdat bij het onderzoek enige kennis is vereist over hoe de schildklier eruit ziet (Anatomie), hoe de schildklier werkt (Fysiologie) en over de ziektebeelden die onderzocht zijn (Pathologie).

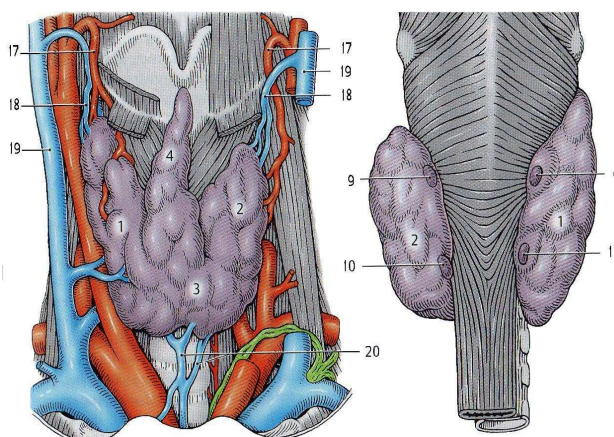
2.2 De Anatomie van de Schildklier

De schildklier (glandula thyroidea) bestaat uit twee craniaal gerichte kegelvormige kwabben, lobus dexter (1) en lobus sinister (2), die aan beide zijden van de larynx en trachea liggen. Ze zijn aan de basis via de isthmus glandulae (3) met elkaar verbonden

De grootte en het gewicht van de schildklier variëren sterk. De geïsoleerde klier weegt bij pasgeborenen 2 tot 3 gram, bij volwassenen 18 tot 60 gram. De kleur van het orgaan is gewoonlijk donker bruinrood.

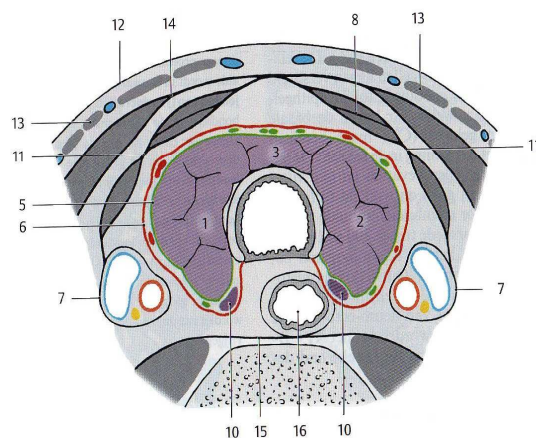
Elke zijkwab is 4 tot 8 cm hoog, 2 tot 4 cm breed en in het midden 1½ tot 2½ cm dik. De lobus dexter is meestal iets breder en langer dan de lobus sinister. De kwabben trekken vanuit caudale richting schuin omhoog naar dorso-craniale richting. Los bindweefsel en banden ter versteviging van het orgaankapsel (5) bevestigen de kwabben aan trachea, ring- en schildkraakbeen.

De in grootte en vorm variabele, en soms ontbrekende isthmus is 1½ tot 2 cm breed en ½ tot 1½ cm dik. Vanaf zijn craniale rand of vanaf een kwab, gewoonlijk de rechter, trekt een langere uitloper als overblijfsel van de foetale ductus thyroglossalis in craniale richting naar het tongbeen, de lobus pyramidalis (4).



A Ligging van de schildklier, van voren

B Ligging van de schildklier, van achteren



C Ligging van de schildklier t.o.v. de halsorganen, horizontale doorsnede schema

A
f

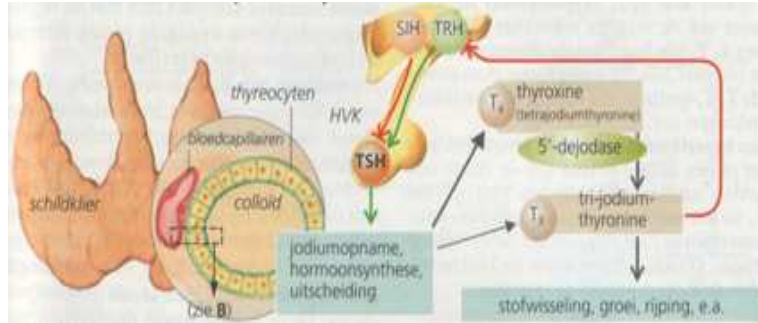
b. 1 Anatomie van de Schildklier ¹

De schildklier is door een krachtige capsula glandulae thyroidea (het schildklierkapsel) omhuld, die uit twee bladen bestaat. Het bindweefsel capsula interna (5) is zacht en op alle plaatsen met klierparenchym vergroeid. Dit geeft septa vrij waarin vaten naar het klierbinnenste lopen en die grotere en kleinere kwabjes afgrenzen. De capsula externa (6) is stevig. Tussen beide bladen bevindt zich een door bindweefsel gevulde verschuifspleet waarin de grotere vaatvertakkingen en dorsaal de epitheellichaampjes (9 en 10) liggen. De capsula externa staat achter en aan de zijkant met het bindweefsel van de hals - vaatzenuwstreng (7) in verbinding.¹

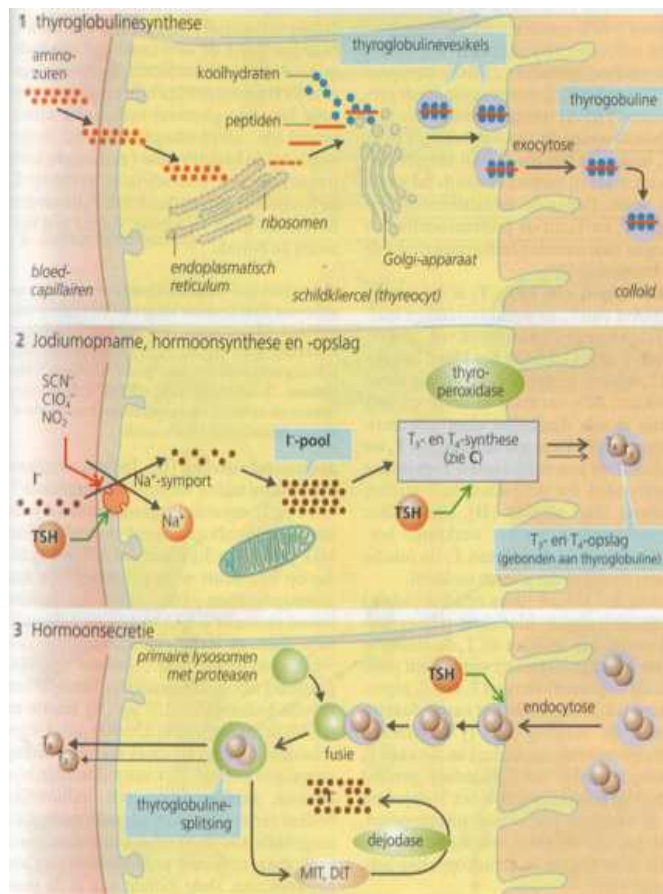
2.3 Fysiologie van de schildklier

Tijdens het onderzoek krijgen we veel te maken met de werking van de schildklier. Ook hebben we verschillende verbanden naar voren gebracht waar bepaalde schildklierhormonen in voor kwamen. Om goed te begrijpen waarom er gekozen is om deze hormonen te gebruiken in het onderzoek is het belangrijk om te weten over welke hormonen we spreken en waarom er voor gekozen is met deze hormonen te werken. Omdat in het volgende stuk veel moeilijke termen voorkomen is er gekozen voor een begrippenlijst die te vinden is aan het eind van dit hoofdstuk.

De schildklier bevat kogelvormige follikels (doorsnede 50-500 μm), waarvan de cellen de beide Jodium-bevattende schildklier (thyroïde-)hormonen thyroxine (T_4 , tetraJodiumthyronine) en triJodiumthyronine (T_3) vormen. T_3 en T_4 worden in het colloid van de follikels opgeslagen (Afb. 2, 3.1), waarbij ze gebonden zijn aan het glycoproteïne thyroglobuline (Afb. 3.2). De synthese en afgifte van T_3 en T_4 worden gereguleerd door de thyroliberine (TRH)-thyrotropine (TSH)-as (Afb. 2). T_3/T_4 bevorderen groei, rijping en stofwisseling van het lichaam.



Afb. 2 Schildklierhormonen (overzicht)²



Afb. 3 Hormoon synthese en -secretie²

Regulering van de hormoonsecretie

Het tripeptide TRH (thyroid releasing hormone) uit de hypothalamus bevordert de secretie thyroid stimulating hormone (TSH) in de HVK (hypofyse voorkwab), terwijl somatostatine (SIH) deze remt (Afb. 2). Het TRH-effect wordt door T_4 van het plasma gemodificeerd. Zoals ook in andere doelcellen moet daartoe het opgenomen T_4 intracellulair onder invloed van 5'-deiodase omgezet in T_3 . T_3 remt TRH-secretie in de hypothalamus en vermindert de TSH-receptordichtheid in de hypofyse, zodat de TSH- en vervolgens de T_3/T_4 -afgifte daalt. Het heterodimere TSH, dat bestaat uit een α -subeenheid en een β -subeenheid, reguleert alle functies van de schildklier, dus de jodide-opname, T_3/T_4 -synthese en -afgifte (Afb. 2,3) evenals de doorbloeding en de groei van het orgaan.

T3- en T4- secretie

T3 en T4 komen in het plasma voor in een verhouding van 1:40 en zijn daarvoor >99% met drie verschillende proteïnen gebonden:

1. Thyroxinebindend globuline (TBG) transporteert 2/3 van het T4;
2. Thyroxinebindend pre-albumine (TBPA) transporteert samen met;
3. Serumalbumine de rest van het T4.

Vrij T3 en vrij T4 (fT4) maken in het bloed veel minder dan 0,3% uit, maar zij vormen de werkzame vorm. Bepaalde medicamenten verdringen T3 en T4 uit de proteïnebinding en verhogen daarmee de plasmaspiegel van de vrije hormonen.

Werkzaamheid van T3/T4

T3 is 3- tot 8-voudig effectiever dan T4 en werkt bovendien sneller. Het in het bloed circulerende T3 is voor slechts 20% afkomstig uit schildklier, 80% ontstaat in lever en nier evenals in alle doelcellen door Jodiumafsplitsing van T4. Om al deze redenen wordt T3 als het werkzame hormoon beschouwd, terwijl aan T4 de functie van een opslag in het plasma toekomt.

De receptoren voor T3/T4 zijn hormoongevoelige transcriptiefactoren (type α en β). Ze bevinden zich in de celkern, waar het hormoon-receptor-complex zich met de regulatorproteïnen van bepaalde genen verbindt en hun transcriptie beïnvloedt. De werking van T3/T4 is veelvoudig. Vooral wordt de intermediaire stofwisseling beïnvloed. Daarbij hoort de vermeerdering in aantal en cristae van de mitochondriën, een verhoogde expressie van Na^+/K^+ -ATPase, een beïnvloeding van de cholesterinestofwisseling, enz. Daarmee verhoogt T3 in het algemeen het O_2 -verbruik bij een verhoogde energieomzet en daarmee de warmteproductie. Deze laatste wordt doelgericht verhoogd, doordat T3 de expressie van de ontkoppelingsproteïne thermogenine in het bruine vetweefsel verhoogt. T3 beïnvloedt ook de werkzaamheid van andere hormonen. Zo verliezen insuline, glucagon, STH en adrenaline bijv. bij hypothyreoïdie hun energieomzet-verhogend effect, terwijl de adrenalinegevoeligheid hoger wordt bij de hyperthyreoïdie.²

Begrippenlijst

T4, tetraJodiumthyronine	In het bloed voorkomend schildklierhormoon. Samen met T3 beïnvloedt dit hormoon het basaal metabolisme
T3, triJodiumthyronine	In het bloed voorkomend schildklierhormoon. Bevordert de oxidatieprocessen in de cel
TRH, thyroliberine	Door de hypothalamus geproduceerd hormoon dat de hypofyse aanzet tot het produceren van thyroïd stimulerend hormoon (TSH)
TSH, thyrotropine	Thyroïd stimulerend hormoon. Zet de schildklier aan tot het produceren van schildklierhormonen
NIS, Na+I-symport-carrier	Het voor de hormoon synthese noodzakelijk Jodium neemt de schildklier cel secundair-actief uit het bloed op als jodide-ion en verrijkt het dan 25-voudig
TPO, thyroperoxidase	Enzym van de schildklier die zuurstofoverdracht bevordert
tripeptide	Verbinding van drie aminozuren
SIH, somatostatine	Een neuro-endocrien hormoon dat de secretie van insuline, glucagon, enterohormonen en T3/T4 remt
5'-deiodase	Enzym dat T4 naar T3 omzet
thermogenine	Mitochondraal membraangebonden eiwit
Hypothyreoïdie	Onvoldoende werking van de schildklier
hyperthyreoïdie	Verhoogde werkzaamheid van de schildklier

2.4 De Pathologie van de schildklier

In deze paragraaf zijn de schildklierpathologiën beschreven waar de onderzoekspopulatie op is geselecteerd. Dit zijn Toxisch multi nodulair struma, Euthyreotisch multi nodulair struma, morbus Graves en Toxische nodus. De overige schildklierpathologiën zijn voor dit onderzoek niet relevant en worden hier dan ook niet beschreven.

Toxisch Multi Nodulair Struma (TMNS)

Een toxisch of hyperthyreoot multi nodulair struma is een uit meerdere knobbels bestaande meestal vergrote schildklier die, in tegenstelling tot een euthyreoot multi nodulair struma, zorgt voor een verhoogde functie van de schildklier. De noduli kunnen verspreid of asymmetrisch in de schildklier voorkomen en TSH-afhankelijk functionerend weefsel bevatten, niet-functioneren weefsel (koude nodus) en hyperfunctionerend weefsel (autonome nodus).

De klinische symptomen van het TMNS zijn rechtstreeks te herleiden naar de grootte van de schildklier en de hoeveelheid schildklierhormoon dat geproduceerd wordt. Ten gevolge van de overfunctie kunnen de patiënten nerveus zijn, overgevoelig zijn voor warmte, kunnen overmatig transpireren en hebben een toegenomen eetlust bij een afnemende lichaamsgewicht. Tevens kunnen de grote hoeveelheden schildklierhormoon een tweetal cardiovasculaire symptomen veroorzaken: tachycardie en aritmie. De spiersterkte neemt af door katabolisme van spiereiwitten en door onttrekking van mineralen uit het skelet ontstaat er osteoporose. In veel gevallen is er ook sprake van libidoverlies en/of amenorroe (uitblijven van de menstruatie). Bij oudere patiënten, waarbij de overfunctie niet hoog is, kunnen deze symptomen zich onder hun waarneming afspelen (subklinische hyperthyreoidie).

Het multi nodulair struma (zowel toxisch als euthyreoot) ontstaat in aansluiting op een periode van verminderde schildklierhormoon synthese. Dit kan het gevolg zijn van een Jodiumgebrek of verminderde synthesescapaciteit. Het struma kan veroorzaakt worden door slechte dieetgewoonten, aangeboren stoornissen in de synthese van schildklierhormoon en interferentie met de synthese van schildklierhormoon van toxische stoffen, zoals cyanaten, resorcinol, fenothiazine en lithium.

Bij een TMNS kunnen tevens mechanische klachten voorkomen door de toegenomen grootte van de schildklier. Deze klachten zijn gelijk aan de klachten bij het euthyreoot multi nodulair struma (zie beneden).^{3,4}

Euthyreoot Multi Nodulair Struma (EMNS)

Dit is een frequent voorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door schildkliervergroting (struma) bestaande uit meerdere nodi (multi nodulair), zonder tekenen van hyperthyreoidie.

Voor het ontstaan van het EMNS zie paragraaf 1: TMNS

Omdat de schildklierfunctie bij euthyreotisch multi nodulair struma normaal is hebben de klachten van de patiënt meestal betrekking op de gevolgen van de thyroidvergroting zelf. Klachten kunnen ontstaan door de druk op de nervus (n.) laryngeus recurrens, de oesofagus of de trachea en in ernstige gevallen op de veneuze afvoer van de halsvaten en vena cava. Dergelijke klachten treden vooral op als het struma zich retrosternaal uitbreidt.⁴

Toxische Nodus (TN)

Een toxische nodus ofwel adenoom, is een zwelling van een gedeelte van het thyroid weefsel van benigne aard, ook wel nodus genoemd. Deze nodus gaat autonoom (zonder TSH-stimulatie) over tot het produceren van (overmatige hoeveelheden) schildklierhormoon. Deze veroorzaken verschijnselen van hyperthyreoidie, zoals beschreven in paragraaf 1; TMNS. De toxische nodus staat ook wel bekend onder de naam autonome nodus, maar daar in het Catharina ziekenhuis de term toxische nodus gebruikelijk is wordt deze in dit verslag en onderzoek gehanteerd.^{3,4}

Hyperthyreoot Morbus Graves (D)

Morbus Graves is de meest voorkomende aandoening van hyperthyreoidie bij de schildklier. Deze aandoening komt voornamelijk voor bij jonge vrouwen. Het kan gepaard gaan met een symmetrische diffuse vergroting van de schildklier van 2 tot 4 keer het normale formaat.

M.Graves wordt met name gekenmerkt door exophthalmos (het naar voren verplaatst worden van de oogbol), struma (kropgezwel), tachycardie (versnelde hartwerking) en een verhoogd metabolisme (verhoogde stofwisseling), hetgeen leidt tot verhoogde transpiratie, een toegenomen en gewichtsverlies. Deze laatste 5 symptomen zijn allen een direct gevolg van de verhoogde concentratie schildklierhormonen die afgegeven worden in het bloed. Ongeveer 30% van de patiënten ontwikkelt symptomen van ophthalmopathie en exophthalmos.

Op microscopisch niveau vertoont het thyroid een diffuse hyperplasie van het folliculaire epitheel. De follikels zijn klein en bevatten slechts weinig colloïd. De follikelcellen zijn groot en staafvormig. Het aantal cellen is tevens toegenomen.

M. Graves wordt gerekend tot de auto-immuunziekten. Bij morbus Graves worden er antilichamen gevormd tegen de TSH receptoren van de schildklier. Deze antilichamen kunnen worden onderscheiden in autoantilichamen die de groei van de schildklier stimuleren; Thyroid Growth Immunoglobulins (TGI), en autoantilichamen die de synthese van schildklierhormoon stymuleren; Thyroidstimulating Immunoglobulins (TSI). In de klinische setting wordt een verhoogd TSI gebruikt om M. Graves te bevestigen.

Het TSI kan follikelepitheel activeren tot het (overmatig) produceren van T3 en T4. De hyperthyreoidie en schildkliergroei worden bij morbus Graves door twee verschillende systemen veroorzaakt en kunnen hierdoor ook los van elkaar optreden.³

Hoofdstuk 3 De Therapie

3.1 Basisprincipe van de Jodium-131 Therapie

Radionuclidentherapie is een unieke, weinig invasieve behandelingsmethode die gekenmerkt wordt door een selectieve afgifte van een stralingsdosis aan een doelorgaan (bijv. de schildklier) en die gepaard gaat met weinig bijwerkingen of late gevolgen. Een goede opname en een lange verblijfstijd van het radiofarmacon in het doelorgaan vormt de basis voor succesvolle therapie. Het therapeutische effect wordt bepaald door de totaal geabsorbeerde dosis en de gevoeligheid van het weefsel voor straling. Hoewel het radiatie-effect alleen maximaal benut wordt als de radioactiviteit volledig binnen het doelorgaan verval (fysisch verval), is dit in de praktijk zelden het geval omdat het radiofarmacon afgebroken wordt, vrijkomt en uitgescheiden wordt (biologisch verval). We hebben daarom te maken met een effectieve halveringstijd van het radiofarmacon.

De lijst met radiofarmaca die in de klinische praktijk voor therapie gebruikt worden of mogelijk zijn, groeit voortdurend. Het is van belang te weten waar het radiofarmacon door het gebruikte opnamemechanisme ten opzichte van de celkern wordt vastgehouden. Dit bepaald mede de keuze van het radionuclide op grond van de dracht van de alfa- of bètadeeltjes. Zo is het mogelijk om radionucliden te incorporeren in het DNA van de celkern, dan wel intracellulair in het cytoplasma te brengen via het metabolisme. Ook kan men het radiofarmacon hechten aan het celmembraan, of in de directe omgeving van de tumorcellen brengen.

Het afbeelden van een schildklier met behulp van radioactieve stoffen was een van de eerste klinische toepassingen in de Nucleaire Geneeskunde. Tevens is het een methode die in al zijn eenvoud de afgelopen vijftig jaren nauwelijks gewijzigd is. Initieel werd Jodium-131 en Jodium-125 gebruikt als radiofarmacon. Later kwam Jodium-123 beschikbaar, wat voor de beeldvorming een betere energie heeft. Ook wordt tegenwoordig Technetium^{99m} Pertechnetaat gebruikt. Het gebruik van het laatste isotoop heeft ten opzichte van het Jodium het voordeel dat er vrijwel direct afbeeldingen gemaakt kunnen worden van de schildklier, een nadeel is echter dat er geen indruk kan worden verkregen van de kwantitatieve uptake. De werking van de schildklier wordt bepaald met een 3-uurs en/of 24-uurs uptake meting van Jodium-123 of Jodium-131. Deze metingen geven een indruk van de hoeveelheid uit het bloed opgenomen Jodium, waarmee een idee ontstaat over de snelheid waarmee de schildklier dit proces uitvoert. Eveneens kan men met behulp van de 24-uurs meting de dosis Jodium-131 berekenen die nodig is om een hyperfunctie van de schildklier uit te schakelen of een volume-reductie van een vergrote schildklier te bewerkstelligen. De gekwantificeerde meting bestaat uit het tegen elkaar meten van de hoeveelheid activiteit in de schildklier en een bekende hoeveelheid activiteit in een standaard.

Jodium-131 (in de vorm van natriumjodide) wordt al meer dan een halve eeuw met succes gebruikt bij de behandeling van hyperthyreoïdie. Meer dan één miljoen patiënten wereldwijd zijn veilig en effectief behandeld voor hyperthyreoïdie met doses Jodium-131, meestal variërend van 150-1000 MBq.

Algemene contra-indicaties voor radionuclidentherapie zijn zwangerschap, het geven van borstvoeding, ernstige beenmergdepressie door voorgaande behandelingen, en ernstige nierfunctiestoornissen. Nierfunctiestoornissen kunnen leiden tot langdurig in circulatie blijven van radioactiviteit en dus een hoge totale lichaamsbelasting tot gevolg hebben. In het Catharina-ziekenhuis worden patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis gedialyseerd na de maximale opname van het Jodium-131 om het overtollige Jodium-131 uit de bloedcirculatie te verwijderen. Als relatieve contra-indicatie kan aangemerkt worden iedere aandoening die leidt tot een instabiele conditie van de patiënt waarbij isolatie onverantwoord is.

Indicaties voor Jodium-131-therapie zijn hyperthyreoïdie op basis van M. Graves, toxische adenoom en TMNS, evenals verkleining van de schildklier bij EMNS. De behandeling kan zowel poliklinisch als klinisch plaatsvinden, afhankelijk van de berekende toe te dienen dosis. Ter voorbereiding dienen Jodiumhoudende middelen gedurende de laatste 2-3 maanden vermeden te worden, dient de schildkliermedicatie een bepaalde tijd van te voren gestaakt te worden, dient de fT4- en TSH-gehalte bepaald te worden en dient de Jodium-uptake meting en groottebepaling van de schildklier plaats te vinden. Bij gebruik van Jodiumhoudende middelen zal bij de uptake-bepaling de waarde van de RAIU lager kunnen uitvallen. Het stoppen van de medicatie is van groot belang, omdat sommige medicijnen de Jodiumopname belemmeren. Het lager worden of belemmeren van de Jodium-uptake zorgt ervoor dat de berekende dosis Jodium-131 dusdanig hoog wordt (zonder effectief de schildklier te bereiken) dat er geen Jodium-131 therapie mogelijk is. Ook bij grote, koude gebieden in de schildklier bij een EMNS kan Jodium-131 therapie niet het gestelde doel halen. Bij twijfel over zwangerschap dient een zwangerschapstest uitgevoerd te worden.

Aan de hand van de 24-uurs scan wordt tevens de massa van de schildklier bepaald. De massa kan op meerdere manieren bepaald worden;

Palpatie: Dit is niet nauwkeurig. Het wordt beïnvloed door de ervaring van degene die de palpatie uitvoert en intrathoracaal gelegen schildklierweefsel is niet toegankelijk voor palpatie.

Schildklierscintigrafie: sinds de 50-tiger jaren werd de schildklierscintigrafie gebruikt voor het bepalen van het gewicht van de schildklier. Hierbij werd de formule van Döhring toegepast: schildkliervolume (ml) = $0,326 \times (\text{planimetrisch oppervlak})^{3/2}$.

Bij deze formule wordt iedere schildklierkwab als een cilinder beschouwd. Men meet de breedte en hoogte van beide schildklierkwabben. De breedte wordt gemeten op het breedste deel van de kwab. Vermenigvuldig de hoogte x 2 x de breedte (1 x de breedte wordt beschouwd als diepte) / $6 \times \pi$ voor iedere kwab.

Voor de diffuse strumata is het bepalen van het schildkliergewicht middels scintigrafie beter dan palpatie.

Echografie: dit is meer nauwkeurig voor het bepalen van het schildkliergewicht dan scintigrafie bij diffuse strumata en kleine multinodulaire schildklieren.

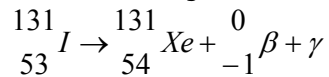
Voor de grote Euthyreote en Hyperthyreote Struma's is de bepaling van het schildkliergewicht met de MRI beter dan scintigrafie. Dit wordt verklaard door het feit dat niet-functioneel schildklierweefsel (met name aan de periferie gelegen) geen Jodium-123-opname toont, waardoor de grens wordt ondergewaardeerd.

Nadat de scintigrafie is uitgevoerd en hiermee de massa van de schildklier is bepaald en de uptake van de schildklier is berekend kan men de benodigde Jodium-131 dosis gaan bereken die nodig zal zijn tijdens de therapeutische behandeling. De dosis in MBq (D) kan berekend worden met de formule:

$$D = \frac{k \cdot G}{U} \times 100$$

Hierin is G de massa van de schildklier in gram, U de 24-uurs uptake in %, en de factor k geeft aan hoeveel activiteit per gram weefsel men wil toedienen. Bij M. Graves wordt 3-3,5 MBq per gram gegeven, bij toxisch non-toxisch struma 4,5 MBq per gram⁵. In de praktijk worden verschillende formules gebruikt. Zo gebruikt het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven 3,7 MBq/g schildkliergewicht bij een kleine schildklier op basis van M. Graves en een hyperthyreoot en een euthyreoot MNS en een standaard dosis van 740 MBq bij een solitaire toxische nodus. Bij een zwangerschapswens of een beenmergsuppressie door een thyreostaticum kan de dosis opgehoogd worden tot 7,4 MBq/g schildklierweefsel.

Natrium-131-Jodide vervalst voor 90% via een beta-emissie (therapeutische straling) en 10% via emissie van gammastraling. Natrium-131-jodide vervalst volgens volgend schema:



Het effect van de behandeling treedt meestal binnen 3-6 maanden in; vooralsnog dient de patiënt schildkliermedicatie te gebruiken gedurende deze periode. Zo nodig kan de Jodium-131 therapie na 6 maanden herhaald worden.

Bijwerkingen op korte termijn zijn: thyreoïditis (Schildklierontsteking), sialo-adenitis (Speekselklierontsteking) en gastritis (Maagslijmvliesontsteking); deze gaan meestal spontaan over. Op langere termijn kan hypothyreoïdie optreden en bij 3-5% kan een door J-131-geïnduceerde late auto-immuun hyperthyreoïdie optreden. Bij patiënten met ernstige oogklachten bij M. Graves kan de J-131 therapie een verergering van de oogklachten veroorzaken. Nazorg in de eerste dagen na J-131 therapie: na behandeling wordt de patiënt geadviseerd aanvankelijk veel te drinken en regelmatig te plassen (om de blaasdosering laag te houden). Contaminatie via urine en zweet worden beperkt door het gebruik van inlegkruisjes en handschoenen. Absorptie van de gammastraling uit de schildklier (10% van de geabsorbeerde dosis) door de omgeving wordt geminimaliseerd door afstand van anderen te houden gedurende een aantal weken na de therapie of ontslag uit het ziekenhuis. Vrouwen worden geadviseerd gedurende de eerste 6 maanden na behandeling niet zwanger te worden en mannen gedurende deze tijd geen kinderen te verwekken.

3.2 De huidige situatie

In deze paragraaf wordt beschreven hoe de huidige behandeling met Jodium-131 in het Catharina ziekenhuis te Eindhoven uitgevoerd wordt. Deze paragraaf is geschreven om inzicht te verkrijgen in de huidige behandelmethode, omdat de berekende klinische verblijftijd hieruit een voortvloeisel is. Een eventuele onder- of overschatting in de klinische verblijftijd kan reeds in de voorbereiding veroorzaakt worden. Om de beschrijving van de huidige situatie zo volledig mogelijk weer te geven, gebeurt dit aan de hand van de door de klinische patiënt doorlopen route.

Zodra de patiënt door de behandelend arts wordt doorverwezen voor een behandeling met Jodium-131 (de patiënt heeft dan vaak al een medicamenteuze voorbehandeling gehad om (tijdelijke) euthyreoidie te bereiken; sommige patiënten hebben reeds een operatie ondergaan in het verleden), wordt met de patiënt een afspraak gemaakt voor een pretherapeutisch gesprek. Tijdens het pretherapeutische gesprek worden de klachten van de patiënt geverifieerd. De nucleair geneeskundige wil over de aard van de klachten weten of deze hyperthyreoot en/of mechanisch zijn. Dit is om het doel van de behandeling te bepalen; volumeverkleining van de schildklier in geval van mechanische klachten of het euthyreoot maken van de schildklier bij hyperthyreote klachten.

Tijdens dit gesprek wordt ook de lichamelijke toestand van de patiënt onderzocht. De lichamelijke toestand wordt om twee redenen onderzocht; de secundaire klachten kunnen behandeld worden en de nucleaire geneeskundige is hierna zeker van het nut van behandelen. Dit onderzoek beschermt de patiënt dus ook tegen een onnodige behandeling.

Tijdens het pretherapeutische gesprek wordt verder nog ingegaan op de stralingshygiënische maatregelen die genomen moeten worden bij een eventuele behandeling. Dit wordt gedaan voor zowel de poliklinische als de klinische behandeling daar op dat moment nog niet bekend is welke behandeling de patiënt krijgt. Ook wordt tijdens dit gesprek de ontslagnorm bepaald; binnen het CZE is deze 20 $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand voor alle patiënten behalve voor patiënten van ouder dan 60 jaar met een partner van ouder dan 60 jaar of alleenstaand. Tevens mogen er dan geen andere personen van jonger dan 60 bij hen in huis wonen. Deze laatste groep mag met 40 $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand al naar huis, mits extra strenge leefregels gedurende de eerste week in acht genomen worden.

Naar aanleiding van het pretherapeutische gesprek wordt de patiënt doorverwezen voor aanvullend onderzoek. Het bloed van de patiënt wordt onderzocht op TSH en fT4 waarden, in geval van een patiënt met een toxische nodus wordt ook de T3 waarde onderzocht om te bekijken in welke mate de nodus dit schildklierhormoon produceert. Op indicatie worden in geval van Morbus Graves ook de TS1 en ATP waarde in het onderzoek meegenomen.

Behalve laboratoriumonderzoek wordt er ook een zogeheten 24-uurs Radioactive Iodine Uptake (RAIU) bepaald. Dit gebeurt door een kleine, bekende, dosis Jodium-123, opgelost in water, de patiënt te laten drinken. Omdat de dosis bekend is kan vervolgens na 24 uur middels scintigrafie met een gammacamera bekeken worden welk percentage van de Jodium-123 opgenomen is door de schildklier. Dit percentage is de 24-uurs RAIU.

Voor de Jodium-131 behandeling in het Catharina ziekenhuis wordt de scintigrafie nog steeds gebruikt voor het bepalen van het schildkliergewicht. Immers, het benadert het feitelijke gewicht van de diffuse struma's redelijk (met een maximale afwijking van 25%¹² of 30%¹³) en bij de multinodulaire struma's kan men het niet-functionele weefsel of het TSH-onderdrukte weefsel niet behandelen omdat dit weefsel geen Jodium-123 en Jodium-131 opneemt. De palpatie van de ervaren nucleair geneeskundigen draagt ook bij aan de bepaling van het schildkliergewicht. Bij de behandeling van een toxische nodus wordt een standaard dosis Jodium-131 (740 MBq of 20 mCi) gebruikt, zodat het gewicht van het toxische weefsel minder belangrijk is. Het gewicht wat hierbij berekend wordt is enkel het gewicht van de toxische nodus.

Op het scintigram wordt tevens bekeken of er geen koude gebieden of andere mogelijke aanwijzingen voor een carcinoom te zien zijn. Indien dit het geval is wordt de patiënt doorverwezen voor een punctie om een carcinoom uit te sluiten.

Na het verzamelen van deze pretherapeutische onderzoeksgegevens wordt een formulier ingevuld waarop de toe te dienen dosis Jodium-131 wordt berekend. Hiervoor wordt de berekening van Döhring gebruikt. In het Catharina ziekenhuis worden drie doseringen berekend:

- 0,1 mCi (3,7 MBq) per gram schildkliergewicht
- 0,15 mCi (5,5 MBq) per gram schildkliergewicht
- 0,2 mCi (7,4 MBq) per gram schildkliergewicht

In overleg met de patiënt wordt voor een van deze doseringen gekozen. Dit is voornamelijk afhankelijk van de keuze tussen een kleinere kans op terugkeer van de klachten en de gezondheid van de patiënt.

Bij gebruikmaking van deze doseringen wordt gecompenseerd voor de 24-uurs RAIU, immers als de schildklier slechts een gedeelte van de dosis opneemt zal er een grotere dosis moeten worden toegediend om toch te komen tot het gewenste aantal mCi per gram.

Naar aanleiding van de berekende dosis Jodium-131 wordt vervolgens de verblijfstijd van de patiënt berekend. Bij een dosis van minder dan 400 MBq (1mCi = 37 MBq) geschiedt de therapie poliklinisch.

Voor de patiënten met een hogere dosis dan 400 MBq wordt middels de formule $D1 = F \times U \times A / 15$ het verwachte dosistempo na 1 nacht berekend.

In de formule $D1 = F \times U \times A / 15$ is F een correctie naar boven omdat in het Catharina ziekenhuis is gebleken dat de geleverde activiteit Jodium-131 altijd een aantal procenten hoger is dan besteld. Tevens dient de factor F als marge om de kans op een onverwacht langer verblijf te verkleinen.

In voornoemde formule is U de meest recente 24-uurs RAIU van de patiënt en A de berekende toe te dienen activiteit in MBq. In deze formule staat D1 voor het dosistempo na 1 nacht in $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand. Voor iedere volgende dag wordt een vervalfactor van 0,9 gerekend, totdat de onslaggrens van 20 of 40 $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand is bereikt.

Patiënt maakt naar aanleiding van bovenstaande berekening een afspraak met de secretaresse van de afdeling nucleaire geneeskunde voor de opname. Hier krijgt de patiënt instructies mee voor het staken van de schildkliermedicatie; twee dagen voor de behandeling wordt de schildkliermedicatie niet meer ingenomen tot 3 dagen na de behandeling. Dit is om ervoor te zorgen dat de schildklier maximaal Jodium-131 opneemt. De patiënt krijgt hier ook extra informatie over de regels tijdens de opname.

Op de dag van de opname heeft de patiënt eerst een intake gesprek met een in stralingshygiëne geschoolde verpleegkundige. Tijdens dit gesprek wordt gecontroleerd of de medicatie daadwerkelijk gestaakt is en worden alle regels op de afdeling 0-west nogmaals uitgelegd.

Als de patiënt eenmaal op de afdeling is opgenomen komt de nucleair geneeskundige voor de toediening van de Jodium-131 capsule. Alvorens dit te doen wordt het staken van de medicatie nogmaals bij de patiënt geverifieerd. De capsule wordt oraal toegediend en middels een geigerteller wordt nagemeten of deze niet in de slokdarm blijft steken.

De patiënt verblijft op de afdeling 0-west waar iedere ochtend het dosistempo in $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand nagemeten wordt. Zodra het onslagcriterium (20 of 40 $\mu\text{Sv/u}$ op 1 meter afstand) bereikt wordt mag de patiënt naar huis. De patiënt krijgt bij ontslag leefregels mee (zie bijlage 1) voor de eerste weken na opname om ervoor te zorgen dat er geen gevaar voor de omgeving van de patiënt ontstaat.

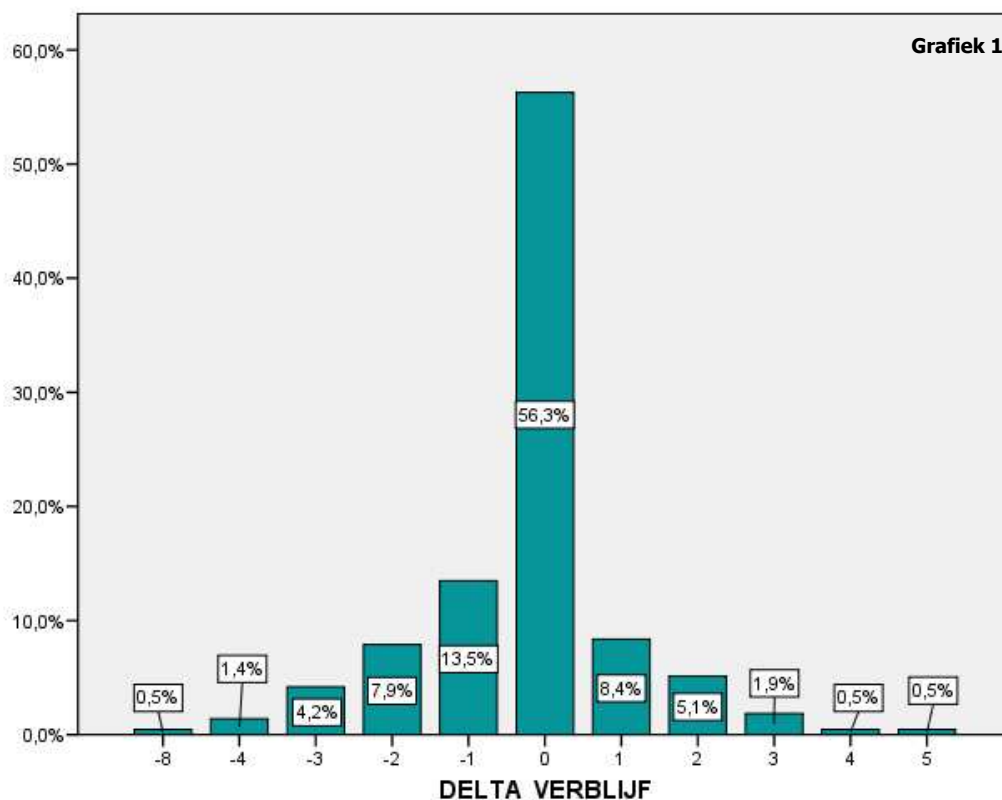
Na ontslag wordt de patiënt door de nucleair geneeskundige overgedragen aan de internist alwaar de patiënt een afspraak maakt voor de follow-up.

Hoofdstuk 4: Onderzoeksresultaten

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het onderzoek beschreven. Ten eerste worden de algemene resultaten behandeld. Hierin staat beschreven of er sprake is van een discrepantie zoals beschreven in de probleemstelling. Hierna worden de bevindingen per onderzocht ziektebeeld behandeld. Ten slotte worden de overige bevindingen beschreven. Hiervoor is gekozen, omdat de verwachting bestond dat er tussen de ziektebeelden verschillen aantoonbaar zouden zijn, verantwoordelijk voor de vermoedelijke discrepantie in klinische verblijftijd.

4.2 Algemene Bevindingen



Grafiek 1 is een weergave van het verschil tussen berekende klinische verblijftijd en daadwerkelijke klinische verblijftijd. Het geeft aan hoeveel procent van de patiënten afwijkt van de berekende verblijftijd en hoeveel ze afwijken.

Bij 56,3% van alle patiënten in dit onderzoek komt de berekende klinische verblijftijd overeen met de daadwerkelijke klinische verblijftijd. Dit houdt in dat de overige 43,7% hierin afwijkt. 27,4% van alle patiënten heeft een kortere en 16,3% heeft een langere klinische verblijfstijd dan berekend.

Hieruit is op te maken dat er een discrepantie bestaat tussen berekende klinische verblijfstijd en daadwerkelijke klinische verblijfstijd van 43,7%.

De Gemiddelde delta verblijfstijd is -0,23 dagen met een standaarddeviatie van 1,40. Gemiddeld blijven de patiënten dus minder lang op afdeling 0-west.

4.3 Bevindingen met betrekking tot TMNS

In dit onderzoek zijn 82 mensen betrokken die leden aan een TMNS. De gemiddelde leeftijd van de behandelde personen is 67,8 jaar met een standaarddeviatie van 11,2. De groep bestaat voor 83% uit vrouwen. Het gemiddelde schildkliergewicht is 120 gram (normale schildklier: 20 tot 30 gram) met een standaarddeviatie van 63,1.

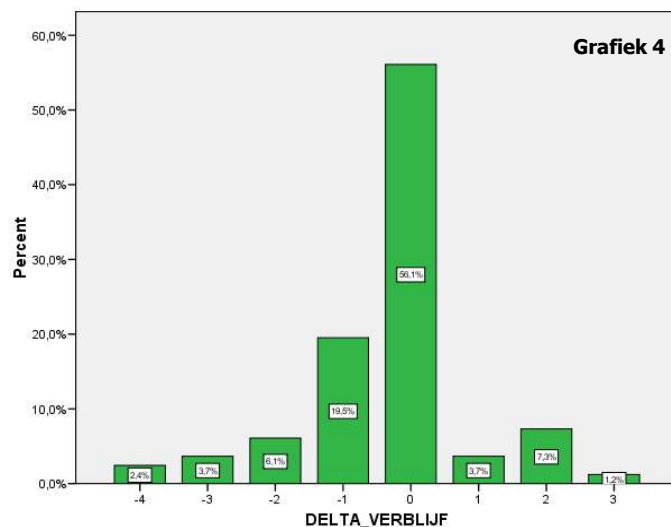
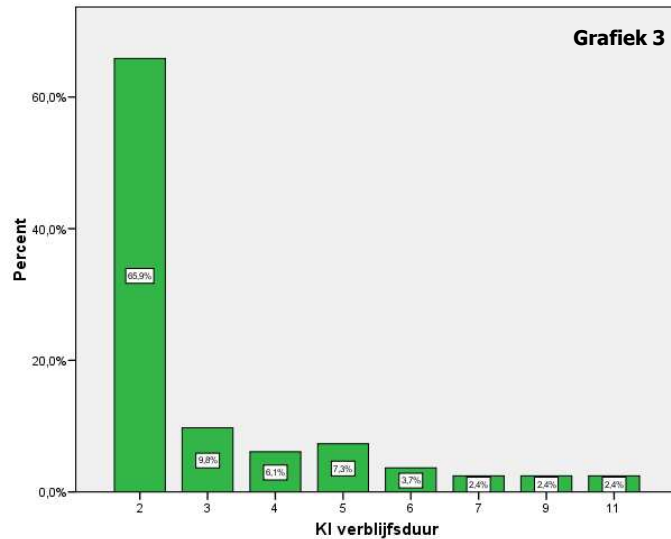
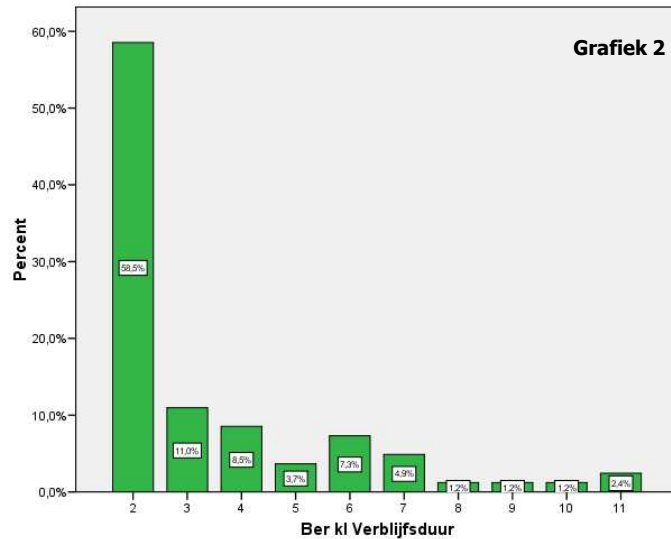
Grafiek 2 is een weergave van de berekende klinische verblijfstijd. Je kunt hieruit opmaken hoe vaak het voorkomt dat een patiënt met de indicatie TMNS voor een bepaalde tijdsduur (bijvoorbeeld 2 dagen) opgenomen moet zijn in het ziekenhuis. Grafiek 3 is een weergave van de daadwerkelijke klinische verblijfstijd.

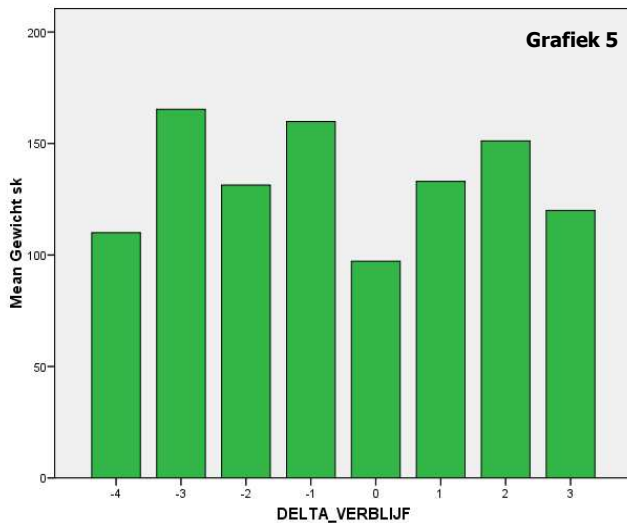
Te zien is dat er voor 58,5% van de patiënten met indicatie TMNS een klinische verblijfstijd wordt berekend van 2 dagen. Daadwerkelijk blijkt 65,9% van deze patiëntengroep een klinische verblijfstijd te hebben van 2 dagen.

Door de klinische verblijfstijd af te trekken van de berekende klinische verblijfstijd ontstaat grafiek 4. Dit is een weergave van de berekende klinische verblijfstijd minus de daadwerkelijke klinische verblijfstijd (naar deze waarde wordt in het vervolg gerefereerd als delta verblijfstijd). Gemiddeld is deze -0,3 dagen met een standaarddeviatie van 1,2.

Voor 56,1% klopt de berekening. 19,5% heeft een afwijking van -1. Dit wil zeggen dat 19,5% 1 dag minder opgenomen ligt dan berekend.

Opvallend is dat er meer patiënten 2 dagen meer opgenomen liggen dan 1 dag (7% versus 4%). Dit komt mogelijk doordat de onderzoekspopulatie te klein is geweest.

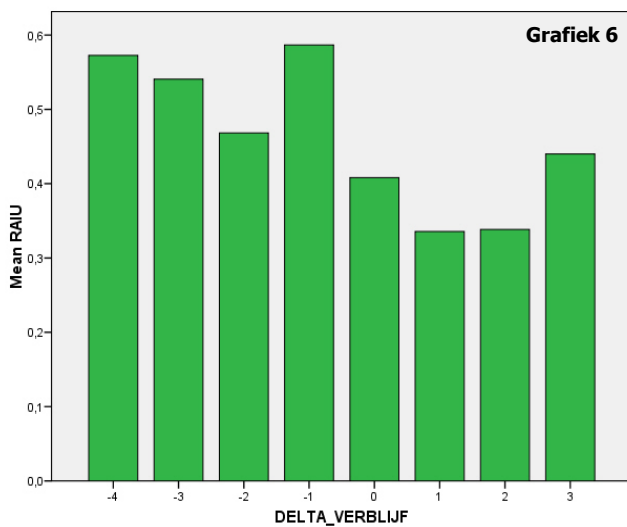




Grafiek 5 is een weergave van het gemiddelde schildkliergewicht uitgezet tegen de delta verblijftijd.

Uit het schildkliergewicht wordt samen met de 24-uurs RAIU de dosis die de patiënt zal ontvangen bepaald.

Er geen duidelijk verband te herkennen tussen het schildkliergewicht en de discrepantie in klinische verblijftijd.

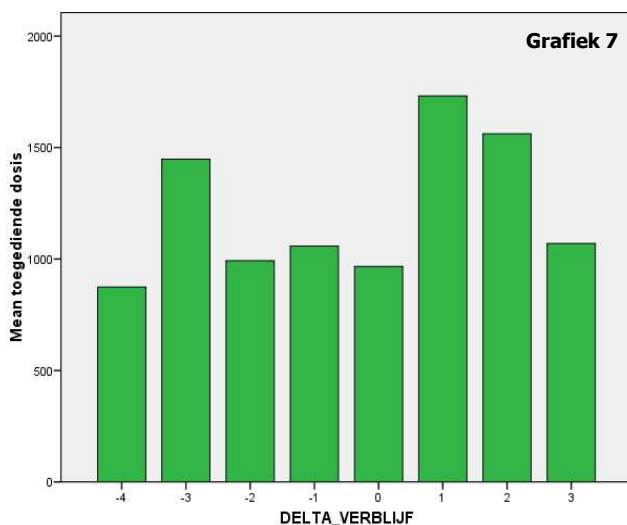


Grafiek 6 Geeft de verhouding aan tussen de delta verblijftijd en de gemiddelde 24-uurs RAIU/100. (de gehanteerde RAIU is in procenten; het statistiekprogramma geeft deze echter weer als decimalen, vandaar /100)

Gemiddeld is de 24-uurs RAIU van de onderzoekspopulatie 44.8% met een standaarddeviatie van 0,2.

Op de uitschieters na op -1 dag en +3 dagen is er een verband te zien tussen deze twee waarden. +3 dagen betreft de data van 1 patiënt, -1 dag betreft de data van 16 patiënten. Toch is hier een duidelijk dalende trend zichtbaar.

Bij een gemiddelde 24-uurs RAIU van 41% is de delta verblijftijd 0 dagen. Opvallend is dat de delta verblijftijd bij een hogere RAIU negatief uitwijkt. Bij een lagere RAIU wordt de klinische verblijftijd langer dan berekend.



Grafiek 7 is een weergave van de gemiddelde toegediende dosis uitgezet tegen de delta verblijftijd.

Gemiddeld is de toegediende dosis van de onderzoekspopulatie 1074,0 MBq met een standaarddeviatie van 544,5.

Er is geen directe relatie te bekenen tussen de afwijking in klinische verblijftijd en de toegediende dosis Jodium-131.

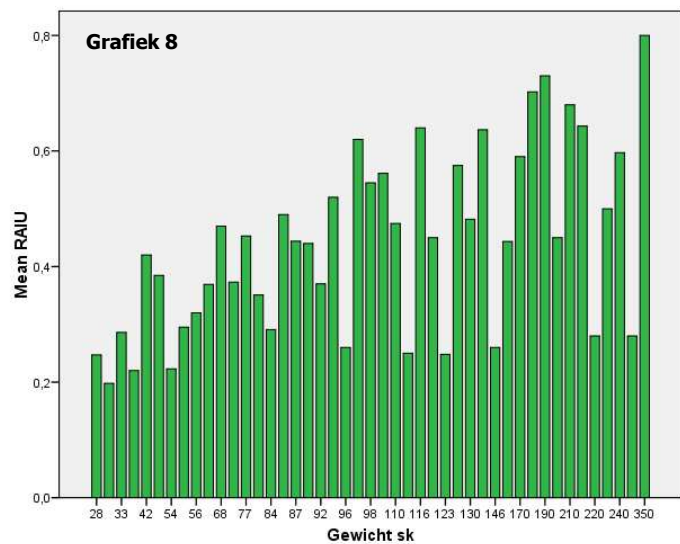
De klinische verblijftijd is langer naarmate er een hogere dosis gegeven wordt aan de patiënt.

Opgevallend is dat er ook een delta klinische verblijftijd van -3 dagen bij een hoge gemiddelde dosis (1448 MBq) voorkomt.

Grafiek 8 geeft het verband weer tussen het gewicht van de schildklier en de 24-uurs RAIU/100.

Te zien is dat bij een hoger schildkliergewicht de 24-uurs RAIU ook toeneemt.

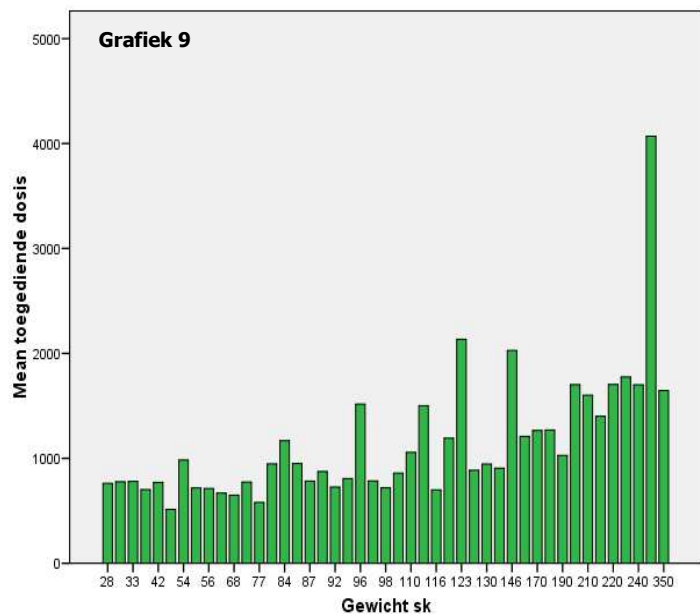
Opvallend is dat bij hoge schildklier gewichten ook lage 24-uurs RAIU waarden voorkomen. In dit onderzoek is hiervoor geen verklaring gevonden.



Grafiek 9 geeft het verband weer tussen het gewicht van de schildklier en de gemiddelde toegediende dosis.

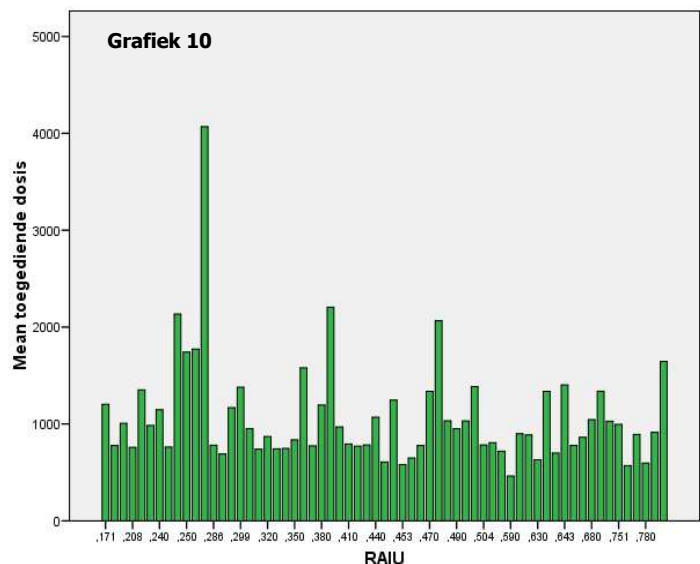
Er is een verband te zien tussen deze twee variabelen. Dit is ook logisch omdat bij een groter schildkliergewicht er ook een hogere dosis gegeven wordt.

Vanwege de kleine onderzoekspopulatie zijn er enkele uitschieters te zien. Bij een grotere onderzoekspopulatie zullen er minder uitschieters zichtbaar zijn.

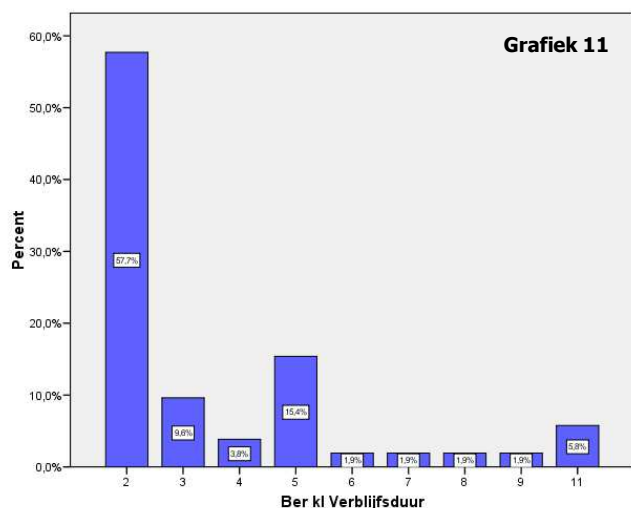


Grafiek 10 is een weergave van de 24-uurs RAIU/100 uitgezet tegen de gemiddelde toegediende dosis.

Er is geen verband zichtbaar.

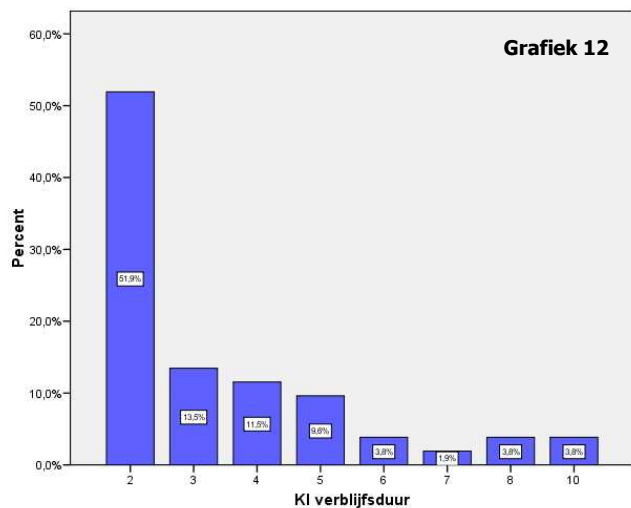


4.4 Bevindingen met betrekking tot EMNS



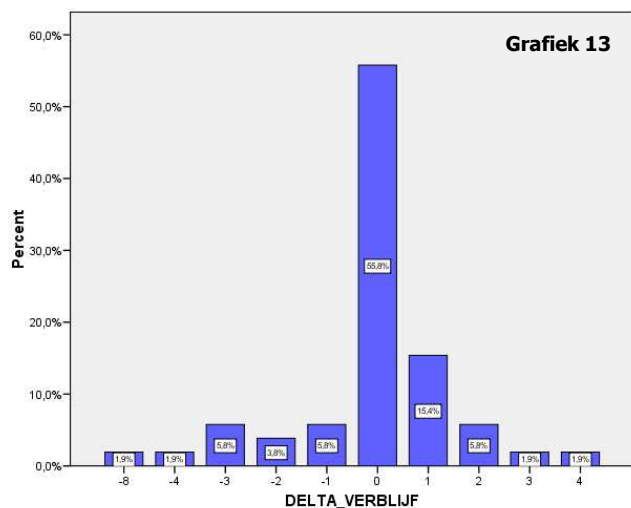
In dit onderzoek zijn 52 mensen betrokken die leden aan een EMNS. De gemiddelde leeftijd van de behandelde personen is 63,1 jaar met een standaarddeviatie van 8,4. De groep bestaat voor 96% uit vrouwen. Het gemiddelde schildkliergewicht is 122 gram (normale schildklier: 20 tot 30 gram) met een standaarddeviatie van 57,8.

Grafiek 11 is een weergave van de berekende klinische verblijftijd. Je kunt hieruit opmaken hoe vaak het voorkomt dat een patiënt met de indicatie EMNS voor een bepaalde tijdsduur (bijvoorbeeld 2 dagen) opgenomen moet zijn in het ziekenhuis. Grafiek 12 is een weergave van de daadwerkelijke klinische verblijftijd.



Te zien is dat er voor 57,7% van de patiënten met indicatie EMNS een klinische verblijftijd wordt berekend van 2 dagen. Daadwerkelijk blijkt 51,9% van deze patiëntengroep een klinische verblijftijd te hebben van 2 dagen.

Opvallend zijn de uitschieters in berekende klinische verblijftijd op 5 en 11 dagen. Te zien is dat deze in de werkelijke klinische verblijfstijd zich niet voordoen.



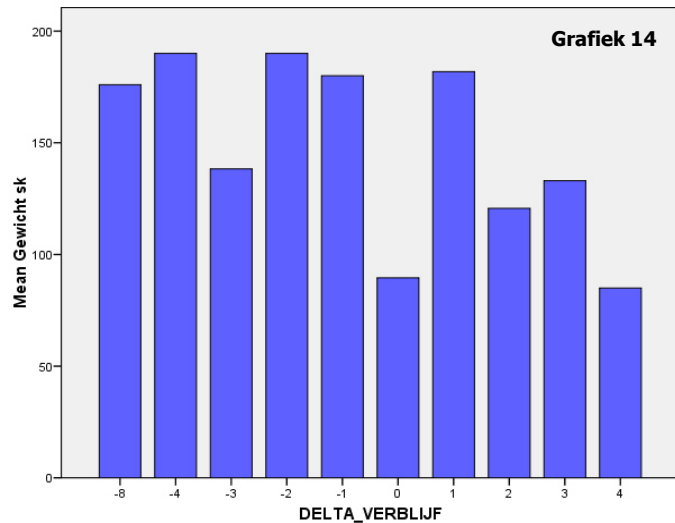
Grafiek 13 is een weergave van delta verblijftijd in procenten. Gemiddeld is deze -0,13 dagen met een standaarddeviatie van 1,78.

Voor 55,8% komt de berekende klinische verblijftijd overeen met de daadwerkelijke klinische verblijftijd.

Grafiek 14 is een weergave van het gemiddelde schildkliergewicht uitgezet tegen de delta verblijftijd.

Opvallend in deze grafiek is dat het gemiddelde schildkliergewicht bij een delta verblijf van 0 met 89,5 gram ver onder het gemiddelde van 121,8 gram ligt. De standaarddeviatie van het schildkliergewicht is 57,8.

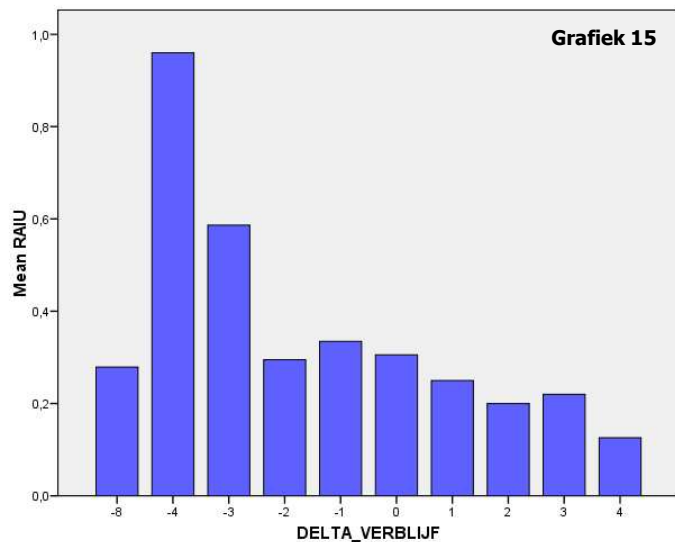
Wat in grafiek 14 verder nog opvalt, is dat het gemiddelde schildkliergewicht bij een negatieve delta verblijftijd (170,1 gram gemiddeld over 10 patiënten) hoger is dan bij een positieve delta verblijftijd (156,5 gram gemiddeld over 13 patiënten).



Grafiek 15 is een weergave van de gemiddelde 24-uurs RAIU/100 uitgezet tegen de delta verblijftijd.

Gemiddeld is de 24-uurs RAIU over de onderzoekspopulatie 31,5% met een standaarddeviatie van 0,15.

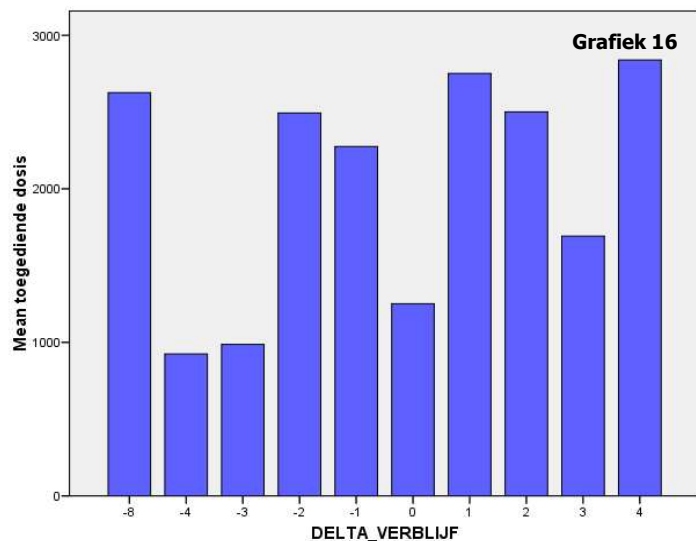
In deze grafiek is een dalende gemiddelde RAIU waarneembaar bij een stijgende delta verblijftijd. De waarden bij delta verblijfstijd van -8, -4 en 4 zijn ieder berust op de gegevens van slechts 1 patiënt en hierdoor dus niet betrouwbaar.

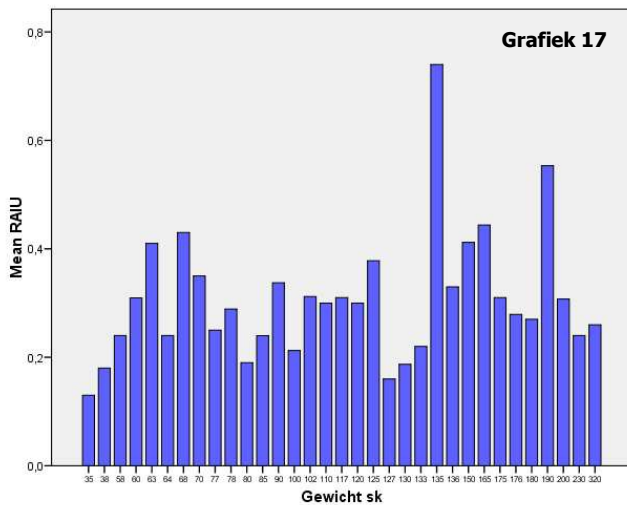


Grafiek 16 is een weergave van de gemiddelde toegediende dosis tegen de delta verblijftijd.

De gemiddeld toegediende dosis over de onderzoekspopulatie is 1705,1 MBq met een standaarddeviatie van 919,4.

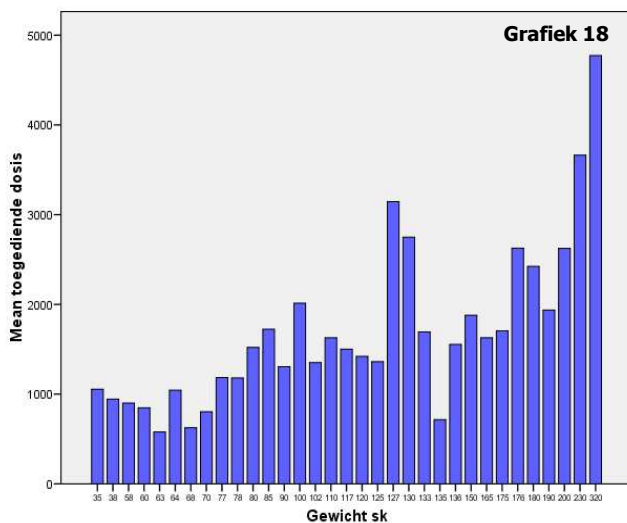
Er is hier geen relatie te bekenen tussen delta verblijftijd en de toegediende dosis.





Grafiek 17 geeft het verband weer tussen het gewicht van de schildklier en de gemiddelde RAIU/100.

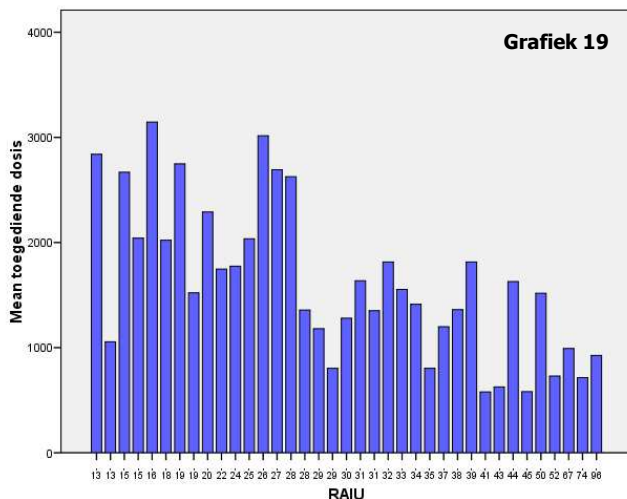
Hier is geen verband te herkennen.



Grafiek 18 geeft het verband weer tussen de gemiddelde toegediende dosis en het schildkliergewicht.

Te zien is dat bij een hoger schildkliergewicht de dosis die toegediend ook hoger is.

Dit is ook logisch omdat het doel van behandeling van een EMNS het verkleinen van het schildkliervolume is.



Grafiek 19 geeft het verband aan tussen de gemiddelde toegediende dosis en de 24-uurs RAIU/100.

Hierin is een verband te zien. Bij een lage RAIU wordt gemiddeld een hogere dosis gegeven. Dit is ook te verklaren vanuit de theorie. Bij een lage uptake wordt namelijk ook weinig van het radioactieve Jodium-131 opgenomen in de schildklier. Er wordt dan een hogere dosis gegeven, zodat de schildklier toch voldoende dosis ontvangt.

4.5 Bevindingen met betrekking tot Morbus Graves

In dit onderzoek zijn 55 mensen betrokken die leden aan Morbus Graves. De gemiddelde leeftijd van de behandelde personen is 41,4 jaar met een standaarddeviatie van 13,5. De groep bestaat voor 58% uit vrouwen. Het gemiddelde schildkliergewicht is 78,5 gram (normale schildklier: 20 tot 30 gram) met een standaarddeviatie van 40,8.

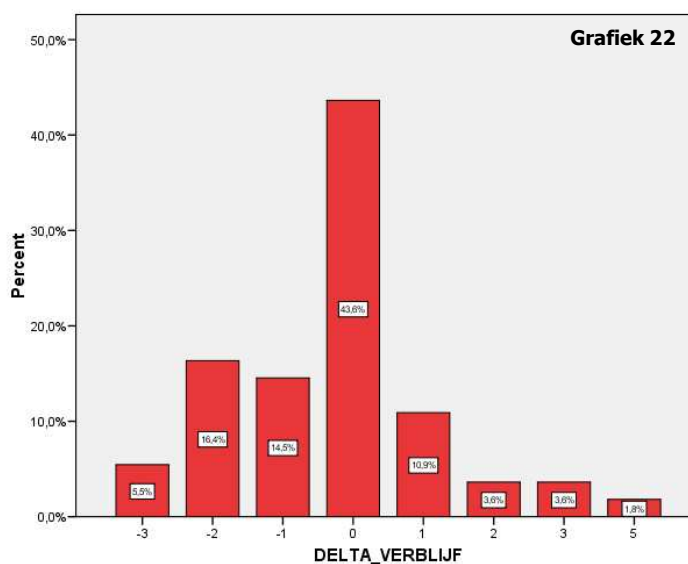
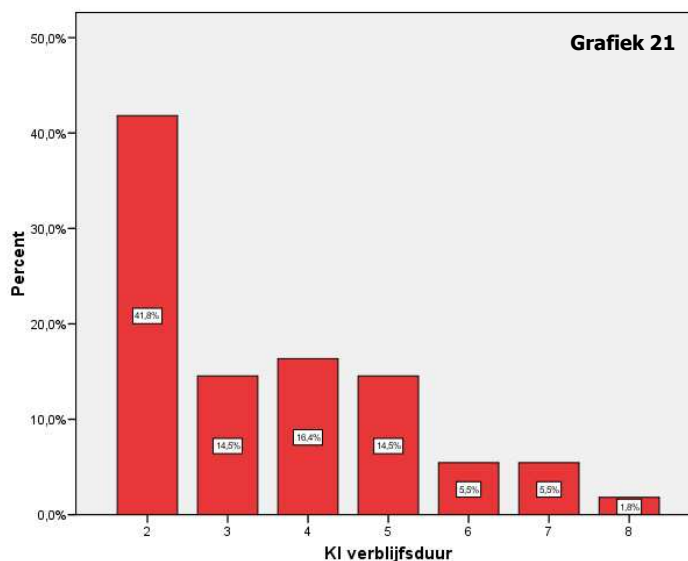
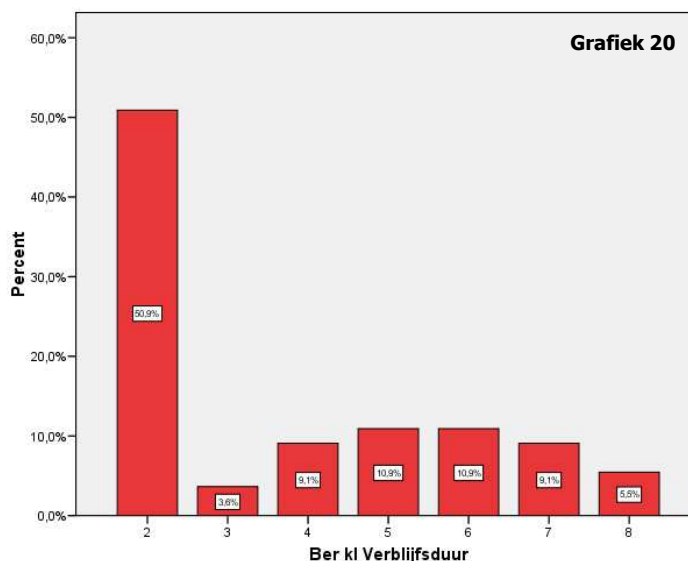
Grafiek 20 is een weergave van de berekende klinische verblijfstijd. Je kunt hieruit opmaken hoe vaak het voorkomt dat een patiënt met de indicatie Morbus Graves voor een bepaalde tijdsduur (bijvoorbeeld 2 dagen) opgenomen moet zijn in het ziekenhuis. Grafiek 21 is een weergave van de daadwerkelijke klinische verblijfstijd.

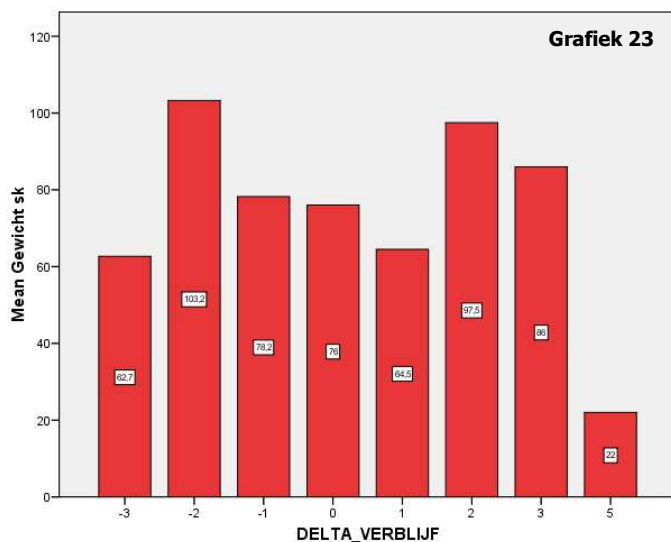
Te zien is dat er voor 50,9% van de patiënten met indicatie M. Graves een klinische verblijfstijd wordt berekend van 2 dagen. Daadwerkelijk blijkt 41,8% van deze patiëntengroep een klinische verblijfstijd te hebben van 2 dagen

Opvallend is dat een berekende verblijfstijd van 3 dagen weinig voorkomt (slechts 3,6%). Bij de werkelijke klinische verblijfstijd zie je een aflopende grafiek. Dit is ook naar verwachting, omdat de piek op 2 dagen ligt. Daarna komt het steeds minder voor dat een patiënt langer dan dat moet verblijven op de afdeling.

Grafiek 22 is een weergave van de delta verblijfstijd in procenten. Gemiddeld is deze -0,25 dagen met een standaarddeviatie van 1,52.

Opvallend in deze grafiek is dat er meer patiënten zijn geweest met een delta verblijfstijd van -2 (16,4% van het totaal) dan dat er waren met een delta verblijfstijd van -1 (14,5% van het totaal).

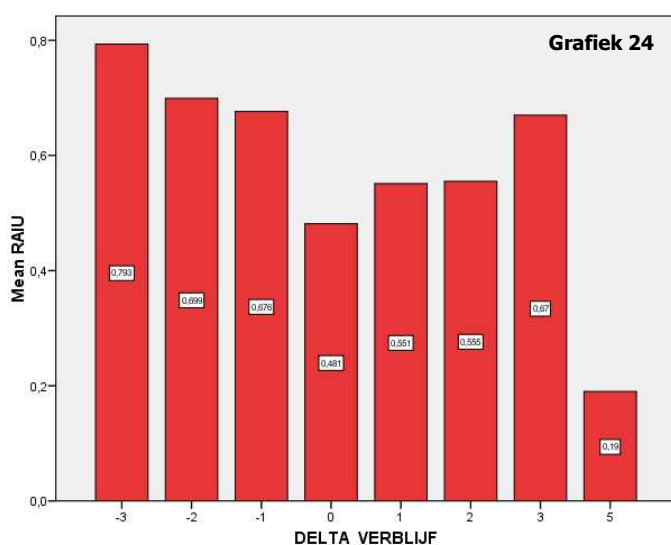




Grafiek 23 geeft het gemiddelde schildkliergewicht aan uitgezet tegen de delta verblijfstijd.

Opvallend is dat bij een delta verblijfstijd van +5 er een laag gemiddeld schildkliergewicht is. Dit berust op de gegevens van slechts 1 patiënt en is daarom niet betrouwbaar.

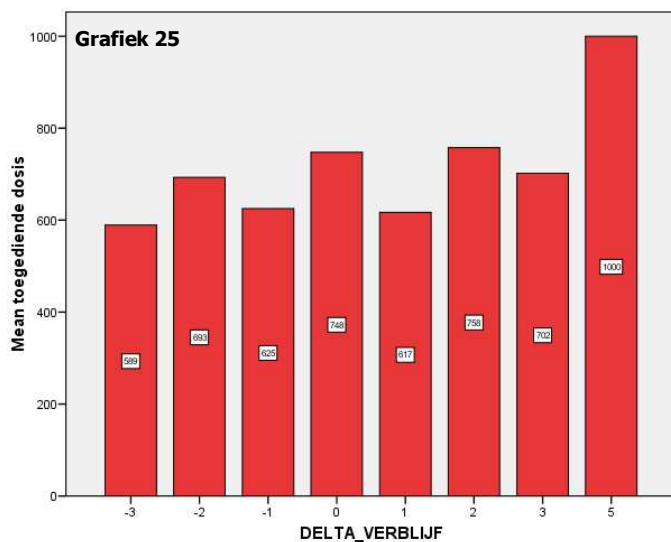
Verder is in deze grafiek geen verband zichtbaar.



Grafiek 24 geeft de verhouding weer tussen de delta verblijfstijd en de gemiddelde 24-uurs RAIU/100.

De gemiddelde RAIU over deze onderzoekspopulatie is 57,4% met een standaarddeviatie van 0,20.

Met een hoger gemiddeld RAIU is de kans op een afwijkende verblijfstijd groter.

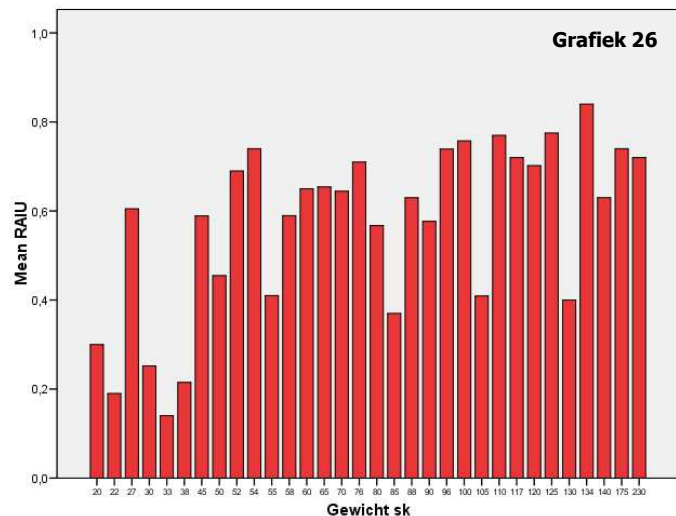


Grafiek 25 geeft de verhouding aan tussen de delta verblijfstijd en de gemiddeld toegediende dosis. Gemiddeld is de toegediende dosis 701,3 MBq met een standaarddeviatie van 219,8.

Er is een lichte stijging te zien in de grafiek. Bij een hoger gemiddeld toegediende dosis is een oplopende delta verblijfstijd zichtbaar.

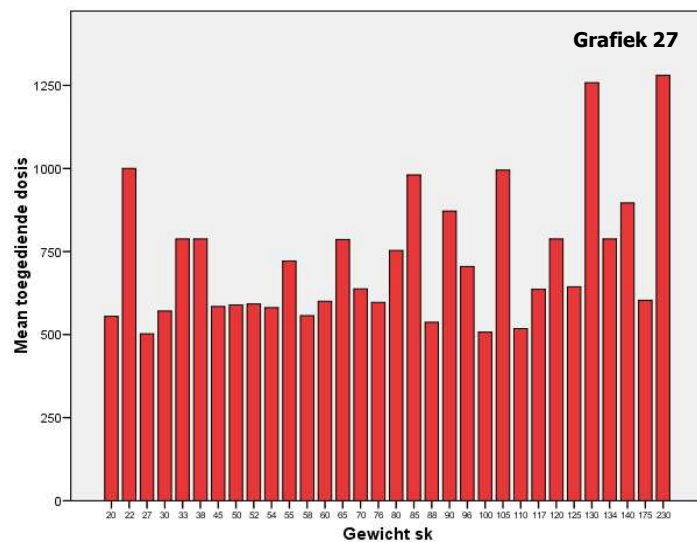
Grafiek 26 geeft de verhouding weer tussen het gewicht van de schildklier en de 24-uurs RAIU/100.

Er is geen verband te zien in deze grafiek tussen deze twee variabelen. Wel is het opvallend dat bij de lage schildkliergewichten de gemiddelde RAIU ook in meerdere gevallen laag is.



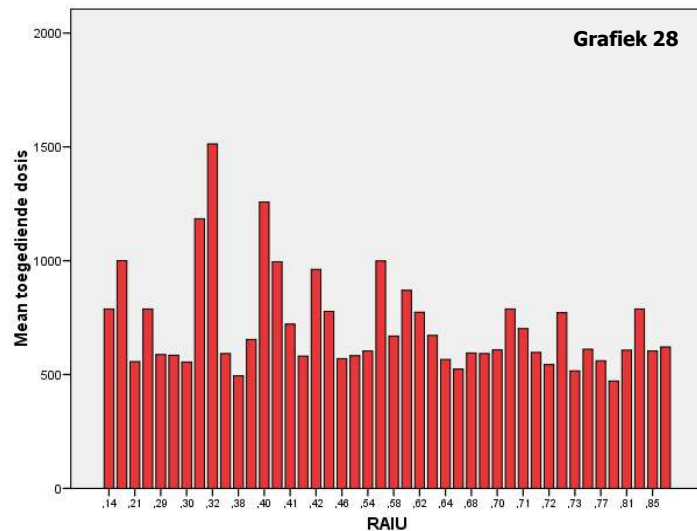
Grafiek 27 geeft de verhouding weer tussen het gewicht van de schildklier en de gemiddeld toegediende dosis.

Er is geen verband te bekenen tussen deze twee variabelen.

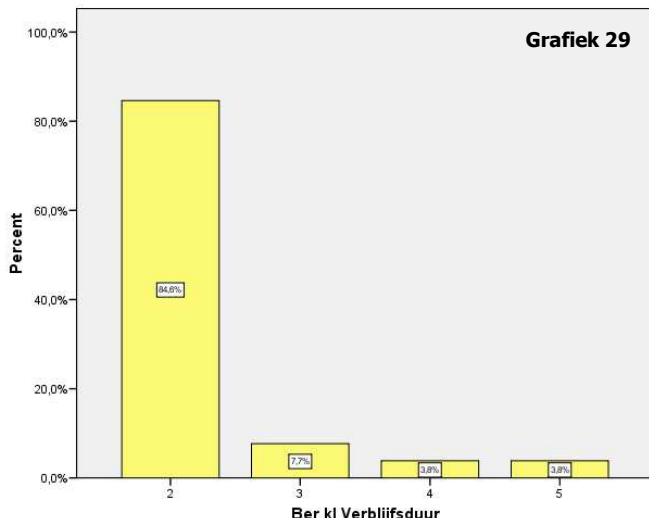


Grafiek 28 is een weergave van de RAIU/100 uitgezet tegen de gemiddeld toegediende dosis.

Opvallend is dat er meerdere uitschieters zijn bij lage RAIU waarden. Echter is er geen verband te bekenen.

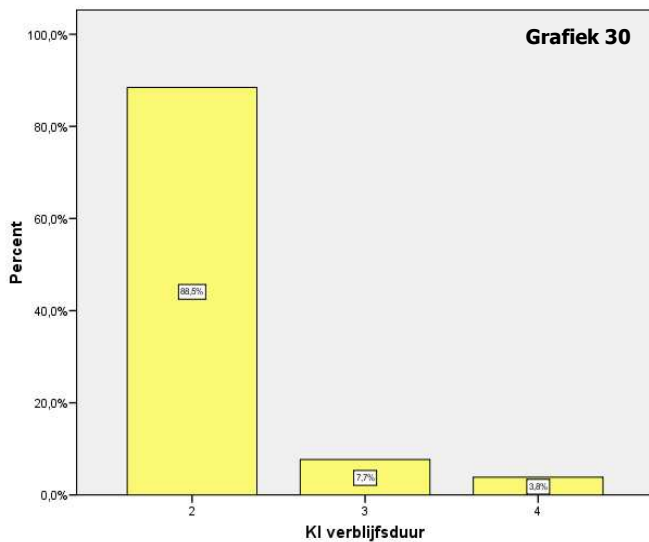


4.6 Bevindingen met betrekking tot TN



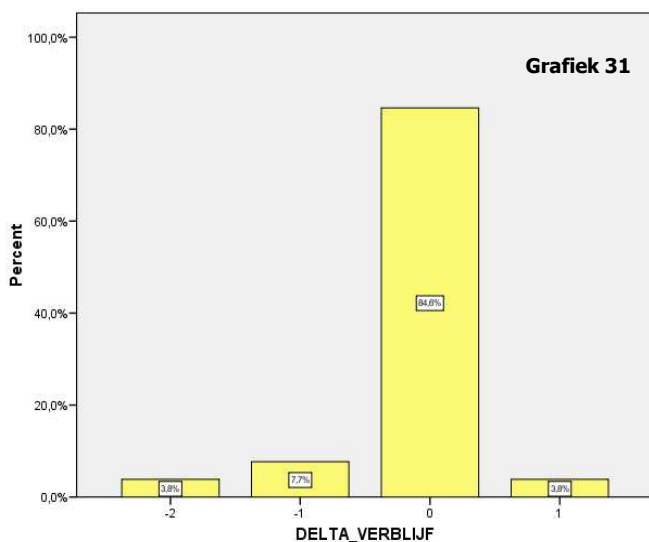
In dit onderzoek zijn 26 mensen betrokken die leden aan een toxische nodus. De gemiddelde leeftijd van de behandelde personen is 57,5 jaar met een standaarddeviatie van 15,7. De groep bestaat voor 76,9% uit vrouwen. Het gemiddelde gewicht van de schildkliernodus is 40,6 gram met een standaarddeviatie van 31,8.

Grafiek 29 is een weergave van de berekende klinische verblijfstijd. Je kunt hieruit opmaken hoe vaak het voorkomt dat een patiënt met de indicatie toxische nodus voor een bepaalde tijdsduur (bijvoorbeeld 2 dagen) opgenomen moet zijn in het ziekenhuis. Grafiek 30 is een weergave van de daadwerkelijke klinische verblijfstijd.



Te zien is dat er voor 84,6% van de patiënten met indicatie TN een klinische verblijftijd wordt berekend van 2 dagen. Daadwerkelijk blijkt 88,5% van deze patiëntengroep een klinische verblijftijd te hebben van 2 dagen

In deze onderzoeksgroep komen de minste afwijkingen voor. Mogelijk komt dit doordat ruim 84% van de patiënten slechts 2 dagen hoeft te verblijven. De minimale verblijftijd is 2 dagen (=1 nacht) waardoor het mogelijk is dat zelfs een groot deel al eerder het ontslagcriterium bereikt had. Dit is niet verrassend: de toxische nodus heeft meestal een laag 24-uurs RAIU, waardoor het ontslagcriterium van $<20 \mu\text{Sv/u/m}$ al na 24 uur bereikt is.

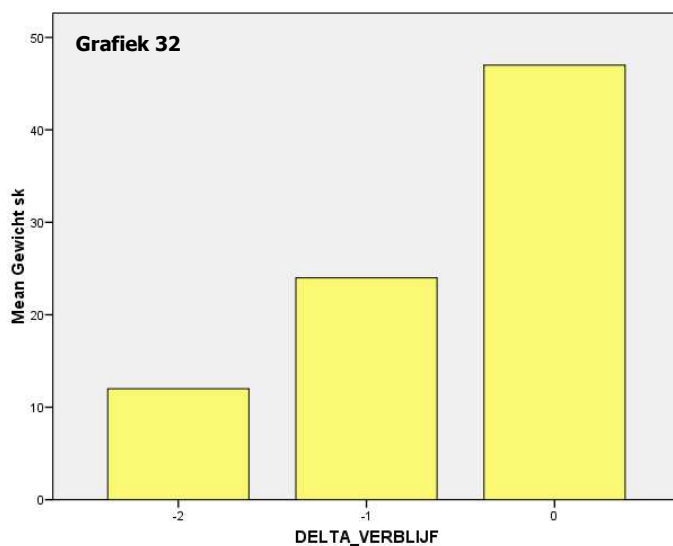


Grafiek 31 is een weergave van de delta verblijftijd in procenten. Gemiddeld is deze -0,12 dagen met een standaarddeviatie van 0,52.

Te zien is dat er wel afwijkingen voorkomen in delta verblijftijd. Het gaat hier om 4 patiënten van de onderzochte populatie van 26 patiënten.

Grafiek 32 geeft het verband aan tussen de delta verblijftijd en het gemiddelde van een toxische nodus.

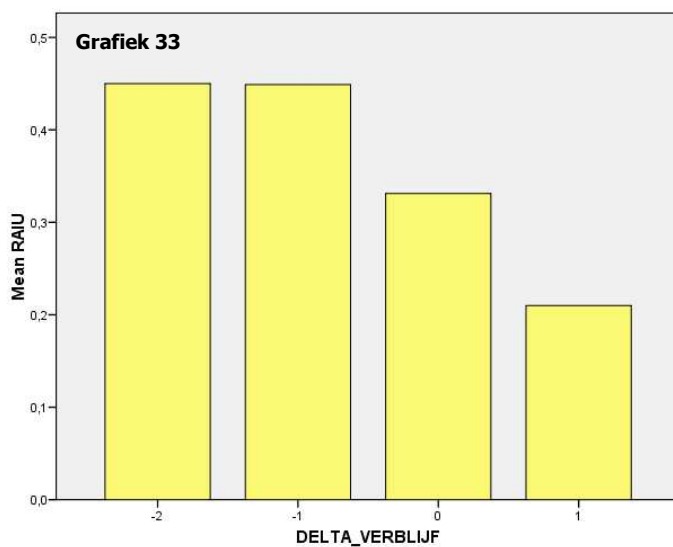
Te zien is dat bij een oplopende delta verblijftijd het gewicht van de toxische nodus ook toeneemt.



Grafiek 33 is een weergave van de verhouding tussen de delta verblijftijd en de gemiddelde 24-uurs RAIU/100.

Gemiddeld is de RAIU over de onderzoekspopulatie 34,0% met een standaarddeviatie van 0,10.

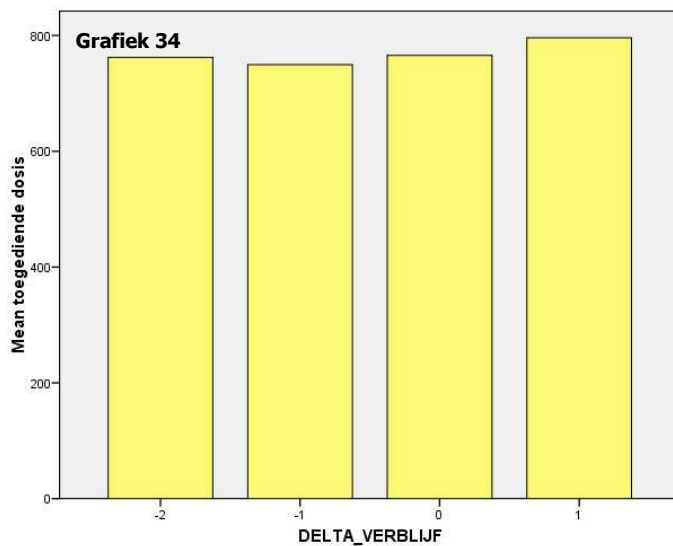
Bij een oplopende delta verblijftijd is een aflopende gemiddelde RAIU te herkennen.

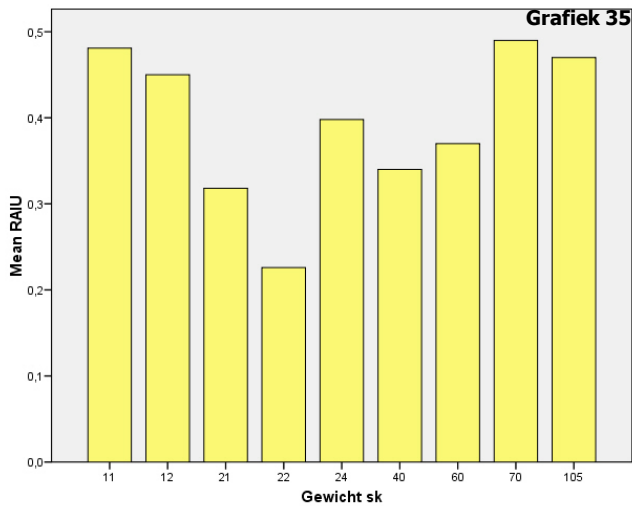


Grafiek 34 geeft de verhouding weer tussen de delta verblijftijd en de gemiddeld toegediende dosis.

Gemiddeld is deze 765,4 met een standaarddeviatie 50,8.

Omdat vrijwel in alle gevallen een standaarddosis gegeven wordt, is hierin geen verband zichtbaar.

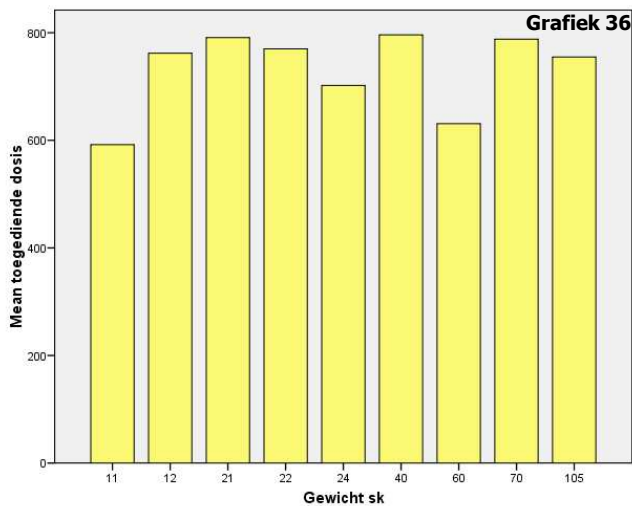




Grafiek 35 is een weergave van de verhouding tussen het gewicht van de nodus en de RAIU/100.

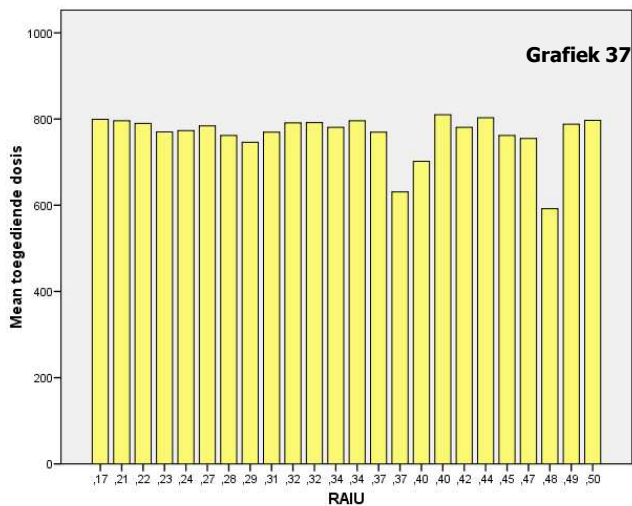
Er is geen verhouding te bekennen tussen deze twee variabelen.

Opvallend is dat bij een nodusgewicht van 21 en 22 gram zich een lage gemiddelde RAIU voordoet.



Grafiek 36 geeft de verhouding weer tussen nodusgewicht en de gemiddeld toegediende dosis.

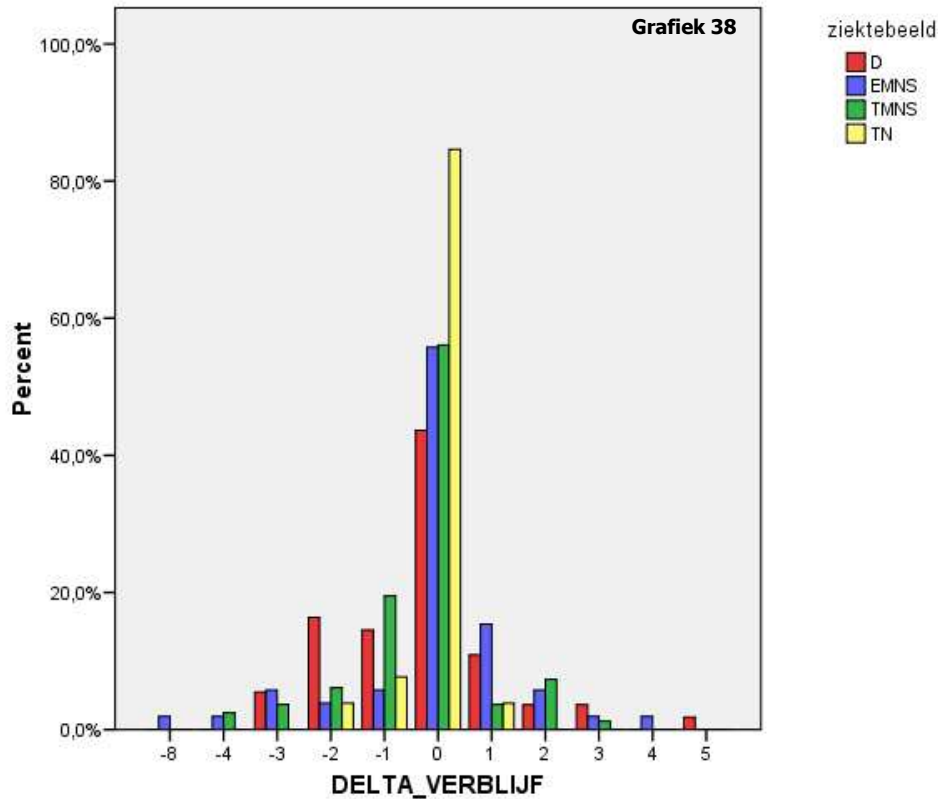
Omdat vrijwel in alle gevallen een standaarddosis gegeven wordt, is hierin geen verband zichtbaar.



Grafiek 37 geeft de verhouding weer tussen de RAIU/100 en de gemiddeld toegediende dosis.

Omdat vrijwel in alle gevallen een standaarddosis gegeven wordt, is hierin geen verband zichtbaar.

4.7 Overige Bevindingen



Grafiek 38 geeft de delta verblijfstijd in procenten weer per ziektebeeld. Te zien is dat EMNS de grootste spreiding hierin heeft (van -8 tot +4). Verder komen de minste afwijkingen voor bij de indicatie TN en lijkt een aantal patiënten met M. Graves (D) korter te moeten blijven dan berekend.

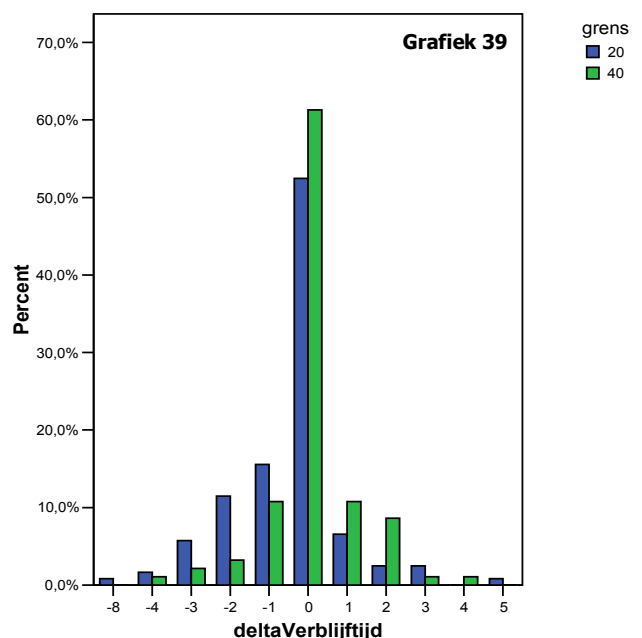
Een opvallend verschil is dat er per grens (wanneer de ontslaglimiet van het CZE is bereikt) vele verschillen zitten.

Grafiek 39 is een weergave van de delta verblijfstijd in procenten per gebruikte ontslaggrens.

Bij de 20 grens komt er vaker een negatieve afwijking voor. De patiënt hoeft dan minder lang opgenomen te zijn.

Bij de 40 grens komen er juist meer positieve afwijkingen voor. De patiënt moet dan juist langer opgenomen worden.

Bij de 20 grens wijkt 38% van alle behandelde patiënten af, bij de 40 grens is dit 48%.



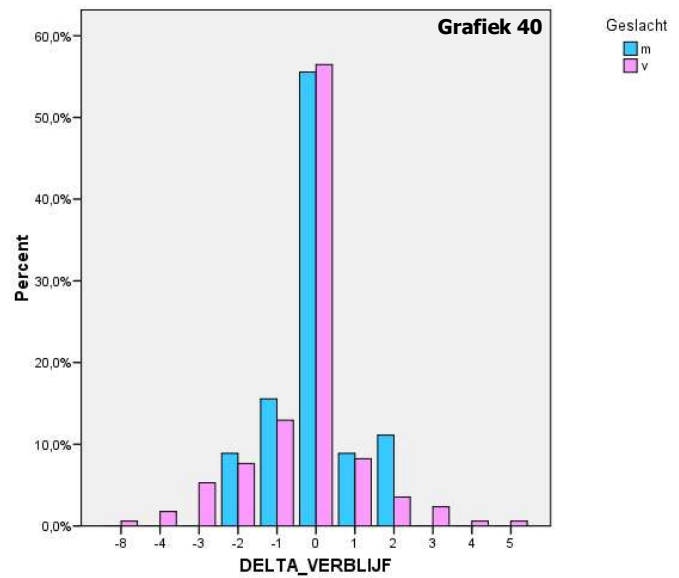
De totale onderzoekspopulatie (alle ziektebeelden) bestaat voor 20,9% uit mannen en voor 79,1% uit vrouwen.

Grafiek 40 geeft het verschil tussen mannen en vrouwen weer van de delta verblijftijd aan in procenten.

Opvallend is dat er onder vrouwen een grotere spreiding in de delta verblijftijd waarneembaar is.

Bij vrouwen is deze spreiding van -8 tot +5, bij mannen is dit respectievelijk van -2 tot +2.

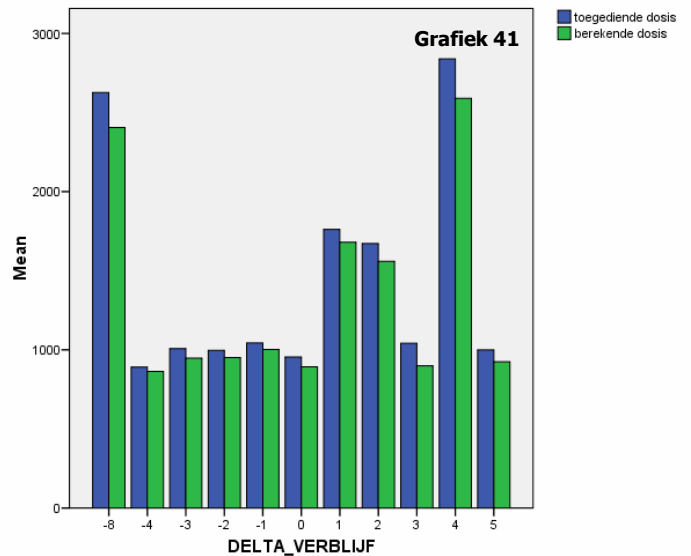
De gemiddelde delta verblijftijd bij mannen is -0,02 dagen met een standaarddeviatie van 1,03. Bij vrouwen is de gemiddelde verblijftijd -0,28 dagen met een standaarddeviatie van 1,48.



Grafiek 41 geeft de verhouding weer van de gemiddelde dosis bij de verschillende delta verblijfstijden. Deze is onderverdeeld in toegediende dosis (blauw) en de berekende dosis (groen).

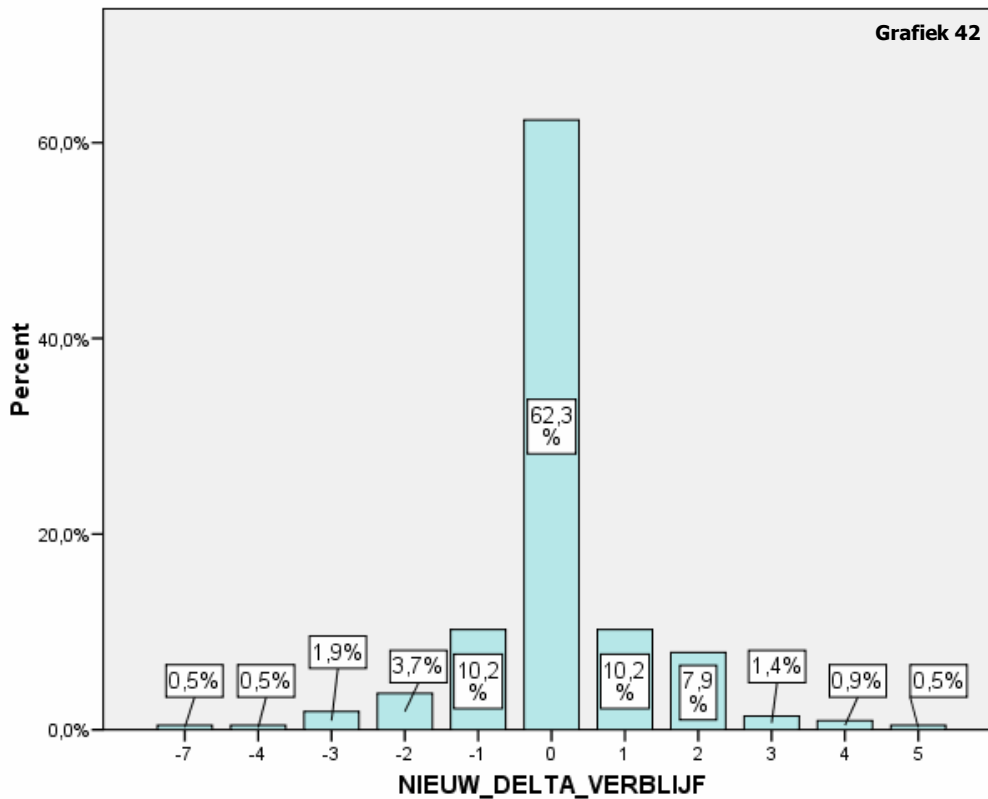
In de formule om de klinische verblijftijd te berekenen, wordt gebruik gemaakt van de een correctiefactor van 1,15 voor de veelal gebleken verschillen tussen de bestelde en geleverde dosis. De geleverde dosis pakt over het algemeen hoger uit dan besteld.

Gemiddeld is de berekende dosis van de totale onderzoekspopulatie 1029,6 MBq met een standaarddeviatie van 666,9. De toegediende dosis is gemiddeld 1094,0 MBq met een standaarddeviatie van 685,4.



Het verschil tussen de gemiddelde berekende dosis (100%) en de gemiddeld toegediende dosis (106,25%) is 6,25%. Deze komt dus niet overeen met de 15% correctiefactor die wordt gebruikt in de formule die wordt gebruikt om de klinische verblijftijd te bepalen.

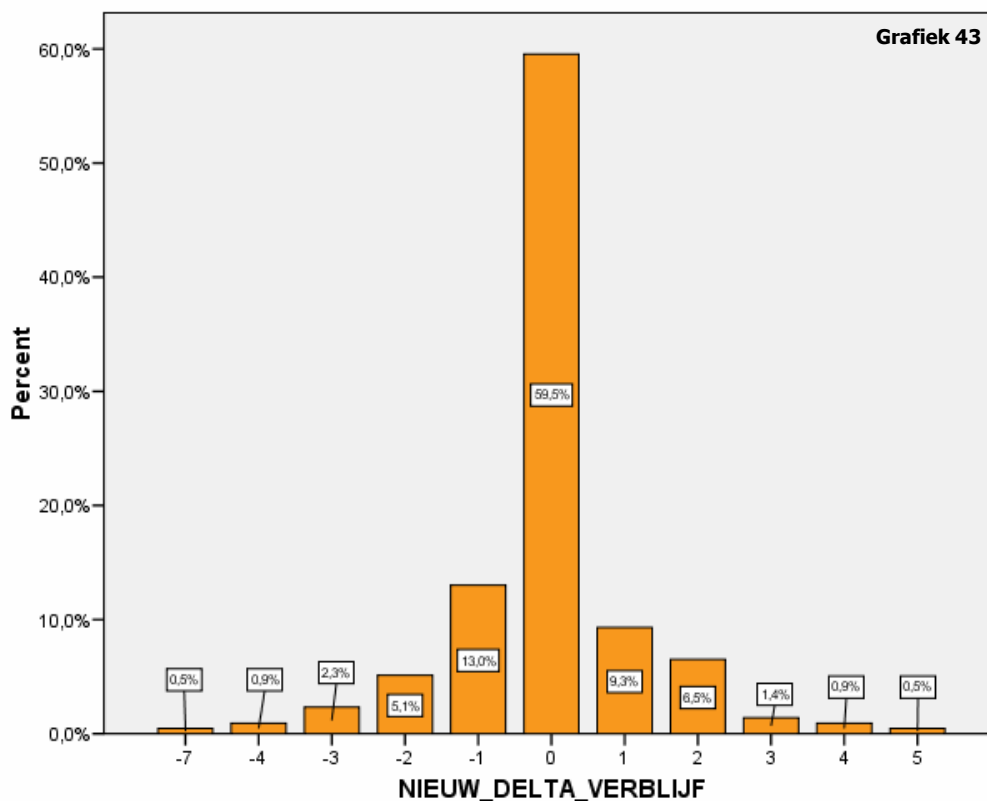
Wanneer in de formule die gebruikt wordt om de klinische verblijftijd te bepalen de correctiefactor wordt aangepast naar 6,25% in plaats van 15% krijg je grafiek 42.



Bij gebruik van de nieuwe formule wijkt 37,7% van alle onderzochte gevallen af van de berekende klinische verblijftijd. Bij gebruik van de huidige formule is dit 43,7%. Door de huidige formule aan te passen zullen zich dus minder afwijkingen voordoen.

Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van de aangepaste formule 0,08 dagen met een standaarddeviatie van 1,237 tegen -0,23 dagen en een standaarddeviatie van 1,397 bij de huidige formule.

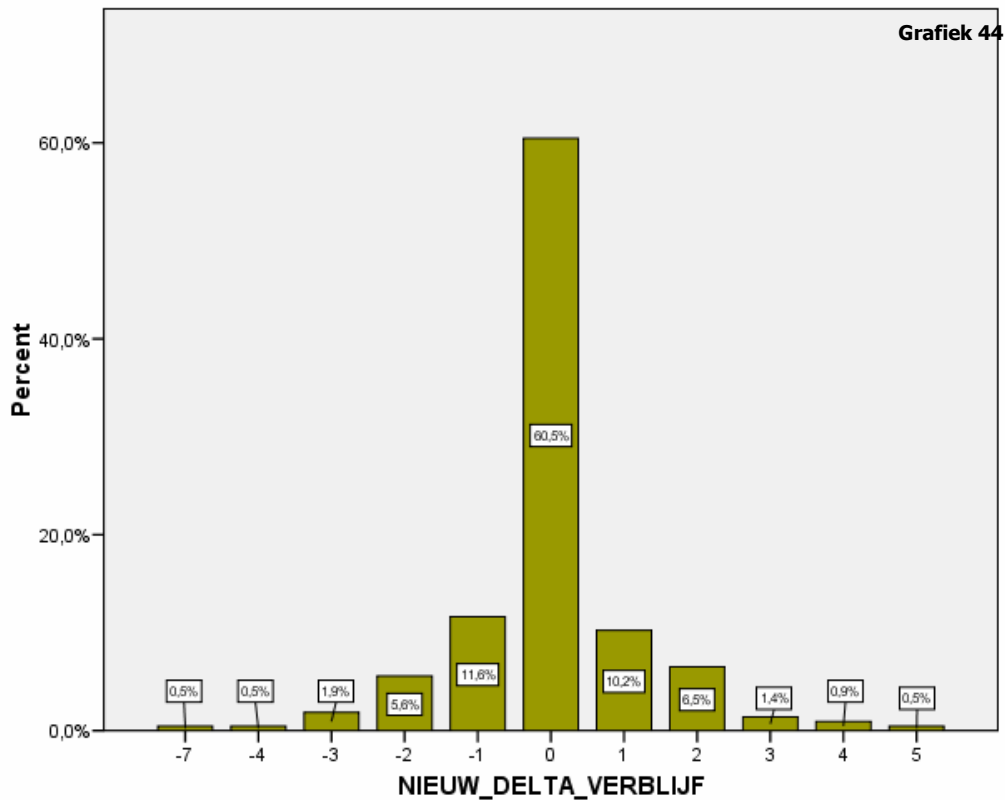
Wettelijk mag de geleverde dosis jodium-131 10% afwijken van de bestelde (=berekende) dosis. Wanneer deze afwijking van 10% als correctiefactor zou worden gebruikt ontstaat de grafiek 43.



Bij gebruik van een correctiefactor van 10% heeft 59,5% van de patiënten een delta verblijftijd van 0, oftewel 40,5% wijkt af van de berekende klinische verblijftijd. Dit is dan ook minder dan de 43,7% die afwijkt in de huidige situatie.

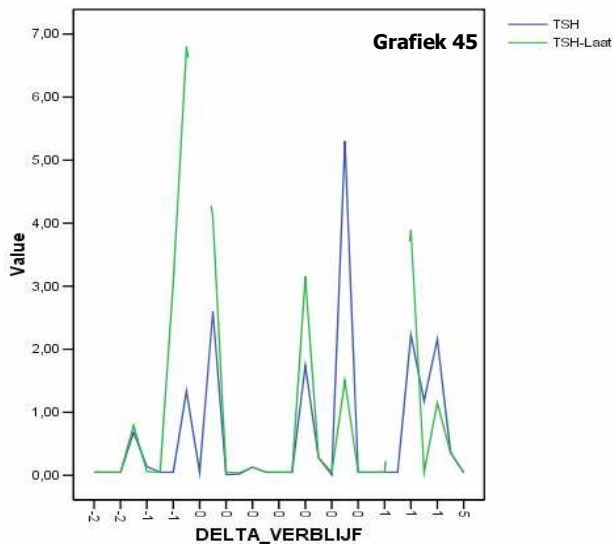
Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van een correctiefactor van 10% -0,05 dagen met een standaarddeviatie van 1,29 tegen -0,23 dagen en een standaarddeviatie van 1,40 bij de huidige formule.

Naar aanleiding van de verschillen in gemiddelde delta verblijftijden bij wisselende correctiefactoren in de formule is uitgerekend welke correctiefactor een gemiddelde delta verblijftijd van 0 produceert. Dit is het geval bij een correctiefactor van 8,5% (Grafiek 44)



Bij gebruik van een correctiefactor van 8,5% heeft 60,5% van de patiënten een delta verblijftijd van 0, oftewel 39,5% wijkt af van de berekende klinische verblijftijd. Dit is dan ook minder dan de 43,7% die afwijkt in de huidige situatie.

Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van een correctiefactor van 8,5% 0,00 dagen met een standaarddeviatie van 1,25 tegen -0,23 dagen en een standaarddeviatie van 1,40 bij de huidige formule.



Grafiek 45 geeft de TSH waarden van tijdens de diagnostische scan (blauw) en de TSH waarden van tijdens de therapie (= TSH laat > groen) weer uitgezet tegen de delta verblijftijd.

Van alle patiënten was de TSH waarde van tijdens de diagnostische scan bekend, echter was er van 27 patiënten (op de 215) de TSH waarde van tijdens de therapie bekend.

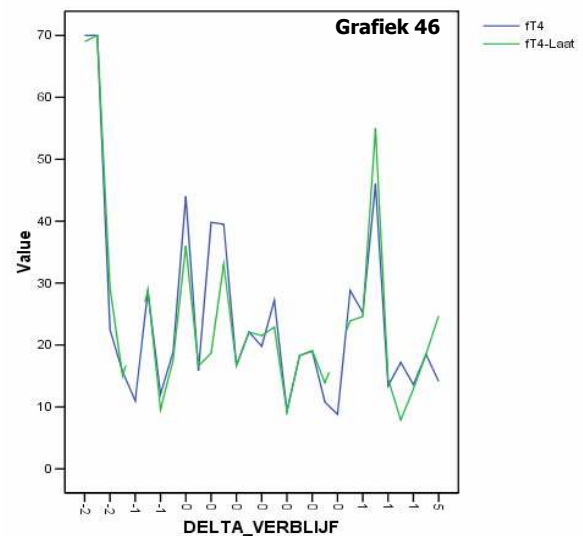
De TSH waarde tijdens diagnostische scan blijkt niet altijd overeen te komen met de TSH waarde tijdens de therapie.

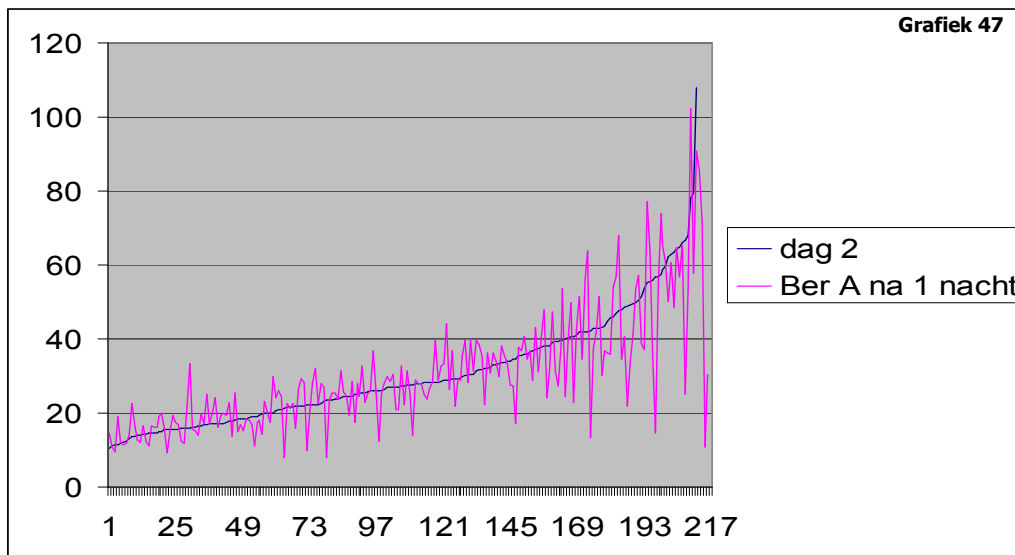
Er lijkt een tendens zichtbaar te zijn, dat indien de TSH-laet hoger is dan de eerste TSH-meting bij de diagnostische scan, de patient langer moet blijven en wanneer TSH-laet lager is de verblijfstijd korter. Het is aan te bevelen om bij de komende patiënten de TSH-waarde op de opname datum te laten bepalen.

Grafiek 46 geeft de fT4 waarden (zie fysiologie van de schildklier) van tijdens de diagnostische scan (blauw) en de fT4 waarden van tijdens de therapie (= fT4 laat > groen) weer uitgezet tegen de delta verblijftijd.

De fT4 waarde van rond de diagnostische scan is vrijwel gelijk aan de fT4 waarde van tijdens de therapie.

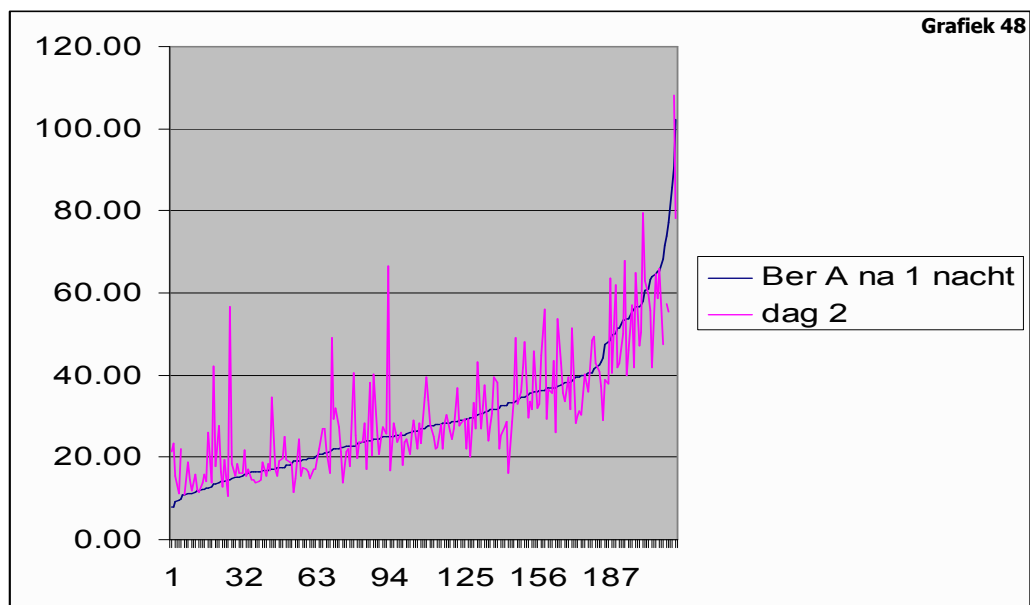
Bij een negatieve delta verblijftijd is een hogere fT4 waarde waarneembaar. De onderzoekspopulatie was onvoldoende groot om dit statistisch te onderbouwen.





Grafiek 47 geeft de activiteit in microSv op een afstand van 1m per uur uitgezet per patiënt waarbij gesorteerd is op de werkelijke activiteit op dag 2 (blauw). Vervolgens is in deze grafiek de berekende activiteit na 1 nacht (= op dag 2 > roze) hierbij uitgezet.

Opvallend is dat er bij een hogere activiteit op dag 2 er grotere afwijkingen in de berekende activiteit waarneembaar zijn.



Grafiek 48 geeft de activiteit in microSv op een afstand van 1m per uur uitgezet per patiënt waarbij gesorteerd is op de berekende activiteit na 1 nacht (= op dag 2 > blauw). Vervolgens is in deze grafiek de werkelijke activiteit op dag 2 (roze) hierbij uitgezet.

Opvallend is dat bij een lage berekende activiteit de meeste afwijkingen waarneembaar zijn.

Conclusie

Het vermeende probleem zoals geformuleerd in de probleemstelling: "De berekening van het aantal dagen dat een patiënt opgenomen moet zijn voor een Jodium-131 therapie in het Catharina ziekenhuis Eindhoven (CZE), lijkt niet te kloppen" blijkt inderdaad een accuraat probleem. 43,73% van alle onderzochte patiënten blijkt af te wijken van de berekende klinische verblijftijd.

Bij de volgende ziektebeelden komt de afwijking van de berekende klinische verblijftijd van minst naar meest voor (minimale afwijking is 1 dag):

<u>Ziektebeeld:</u>	<u>Afwijking:</u>	<u>Gemiddeld:</u>	<u>Standaarddeviatie:</u>
• TN	15,0%	- 0,12 dagen	1,234
• EMNS	42,0%	- 0,13 dagen	1,783
• TMNS	44,0%	- 0,3 dagen	1,52
• Morbus Graves	56,0%	- 0,25 dagen	0,52
• Totaal	43,7%	- 0,23 dagen	1,397

Bij TMNS blijkt er een verband te zijn tussen de volgende variabelen:

- De delta verblijftijd en de RAIU. Bij een lagere RAIU wordt de klinische verblijftijd langer dan berekend.
- Het schildkliergewicht en de toegediende dosis. Bij een groter schildkliergewicht wordt ook een hogere dosis gegeven.

Bij EMNS blijken er verbanden te zijn tussen de volgende variabelen:

- Het schildkliergewicht en de delta verblijftijd. Bij een delta verblijftijd van 0 dagen is het schildkliergewicht lager dan bij de overige delta verblijftijden.
- De delta verblijftijd en de RAIU. Bij een oplopende delta verblijftijd neemt de RAIU af.
- Het schildkliergewicht en de toegediende dosis. Bij een hoger schildkliergewicht wordt een hogere dosis gegeven.
- De RAIU en de toegediende dosis. Bij een hogere RAIU wordt een lagere dosis gegeven.

Bij EMNS is de grootste spreiding in delta verblijftijd van (-8 tot +4).

Bij Morbus Graves blijkt er een verband te zijn tussen de volgende variabelen:

- De delta verblijftijd en de RAIU. Bij een hogere RAIU is de afwijking groter (grotere delta verblijftijd)
- De delta verblijftijd en de toegediende dosis. Bij een oplopende delta verblijftijd is er een hoger toegediende dosis.

Bij Morbus Graves doen zich de meeste afwijkingen (56,4%) voor.

Bij TN blijken er verbanden te zijn tussen de volgende variabelen:

- Het gewicht van de nodus en de delta verblijftijd. Bij een oplopende delta verblijftijd is er een hoger gewicht van de nodus.
- De RAIU en de delta verblijftijd. Bij een oplopende delta verblijftijd neemt de RAIU af.

Zoals verwacht komen bij de TN de minste afwijkingen (15,4%) voor, omdat er meestal gebruik gemaakt wordt van een vaste dosis.

Bij de ontslaggrens van 20 microSv op 1 meter afstand per uur komen er meer afwijkingen voor dan bij de ontslaggrens van 40 microSv op 1 meter afstand per uur.

Bij vrouwen doet zich een grotere spreiding voor in de delta verblijftijd dan bij mannen. Slechts 21% van de onderzochte patiënten waren mannen en daarom is dit gegeven minder betrouwbaar.

De TSH waarde heeft waarschijnlijk invloed op de delta verblijftijd: bij een hogere TSH-laag neemt de delta verblijftijd toe, bij een lagere TSH-laag neemt de delta verblijftijd af. Zoals hieruit verwacht lijkt de fT4 waarde invloed te hebben op de delta verblijftijd. Bij een negatieve delta verblijftijd is de fT4 hoog. Jammer genoeg is de bestudeerde groep te klein om dit statistisch te ondersteunen.

De activiteit na 1 nacht (= dag 2) wijkt bij lage activiteiten vaak af van de berekende activiteit op dag 2.

In tegenstelling tot de correctiefactor voor de veelal gebleken verschillen tussen de bestelde en geleverde dosis (15%), blijkt het gemiddelde verschil tussen de berekende dosis en de toegediende dosis 6,25% te zijn. Genoemde correctiefactor wordt gebruikt in de huidige formule om de klinische verblijftijd te bepalen.

Wanneer in de formule die gebruikt wordt om de klinische verblijftijd te bepalen de correctiefactor wordt aangepast naar 6,25% in plaats van 15% wijkt 37,7% van alle onderzochte gevallen af van de berekende klinische verblijftijd. Bij gebruik van de huidige formule is dit 43,7%. Door de huidige formule aan te passen zullen zich dus minder afwijkingen voordoen.

Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van de aangepaste formule 0,08 dagen met een standaarddeviatie van 1,237 tegen -0,23 dagen en een standaarddeviatie van 1,397 bij de huidige formule.

De in de formule gebruikte correctiefactor blijkt verder optimaliseerbaar te zijn. Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van een correctiefactor van 8,5% 0,00 dagen met een standaarddeviatie van 1,25.

Bij een correctiefactor van 8,5% heeft 60,5% van de patiënten een delta verblijftijd van 0, oftewel 39,5% wijkt af van de berekende klinische verblijftijd.

Aanbevelingen

In de huidige situatie wordt in de formule om de klinische verblijfstijd van de patiënt te bepalen een correctiefactor voor het verschil in berekende en toegediende dosis te compenseren gebruikt van 15%. Het daadwerkelijke verschil tussen deze twee is 6,25%. Wanneer deze correctiefactor aangepast wordt in de huidige formule, wijkt nog 37,7% van de onderzoekspopulatie af van de berekende klinische verblijfstijd in plaats van de 44,7% uit de huidige situatie. Het is dan ook aan te raden deze correctiefactor aan te passen in de formule.

De hierboven aanbevolen correctiefactor is gebaseerd op het verschil tussen de berekende dosis en de daadwerkelijk geleverde en toegediende dosis J-131. In dit onderzoek is aangetoond dat de huidige correctiefactor verbeterd kan worden. Deze correctiefactor is te optimaliseren tot 8,5%. Aanbevolen wordt om deze nog verder te optimaliseren.

Opgevallen is dat het verschil in schildklierfunctie (TSH, fT4) op het tijdstip van de diagnostische scan en het tijdstip van J-131 therapie medebepalend zou kunnen zijn voor het verschil in verblijfstijd. Aan te raden is om de schildklierfunctie op beide dagen te laten bepalen.

Opgevallen is dat er mogelijk verschillen zijn tussen mannen en vrouwen. Aan te raden is om hier nog verder onderzoek naar te verrichten.

Gezien het feit dat de onderzoeksresultaten berusten op een onderzoekspopulatie van 215 patiënten is het ook aan te raden dit onderzoek grootschaliger aan te pakken. De extreme afwijkingen (4 dagen of meer) berusten op de gegevens van 6 patiënten. De gegevens van een afwijking van 2 dagen of meer berusten op de gegevens van 37 patiënten. Wanneer het onderzoek grootschaliger aangepakt wordt, zal het ook betrouwbaarder worden.

In dit document komt het voor dat waarden die samen 100% zouden moeten vormen, dit niet doen. Dit komt vanwege afrondingen gebruikt in dit document.

Discussie

De totale onderzoekspopulatie was groot genoeg; hierdoor was het mogelijk om een bijdragende factor aan het verschil tussen berekende en feitelijke verblijfstijd op te sporen. Het wordt aanbevolen om de tot nu toe gebruikte correctiefactor van 15% te verminderen naar 6,25%, omdat dit de feitelijk afgeleverde en toegediende dosis J-131 weergeeft.

Voor het evalueren van de onderlinge bijdrage van het ziektebeeld en de daarmee samenhangende factoren zoals schildkliergewicht, 24-uurs RAIU en schildklierfunctie bleken het aantal per groep klein te zijn. Zo bleken vooral de labwaarden niet talrijk te zijn, zeker betreft de waarden rond de opnamedatum. Tevens waren de T3 waarden bij zowel de opnamedatum als eerder verkregen labdata vaak afwezig. Hierdoor was het onmogelijk om statistisch significante verbanden aan te tonen tussen de bloedwaarden en de afwijking van de klinische verblijfstijd. Omdat er toch een tendens van invloed van TSH en fT4 wordt waargenomen, wordt aanbevolen om bij de opname de TSH, fT4 en eventueel T3 te bepalen.

De voorgestelde correctiefactor is slechts gebaseerd op een onderdeel van hetgeen de discrepantie veroorzaakt. Mogelijkerwijs is deze verder te optimaliseren door meerdere factoren in deze correctiefactor op te nemen.

In dit verslag wordt gesproken over gemiddelde delta verblijfstijd. Daar deze waarde zowel positieve als negatieve getallen bevat, worden deze tegen elkaar weggestreept. Hierdoor is de gemiddelde delta verblijfstijd niet altijd de beste factor om afwijkingen in de verblijfstijd te beschrijven. Deze is toch gehanteerd om de delta verblijfstijd op een eenvoudige en eenduidige wijze weer te geven.

Literatuurlijst

1. Leonhardt, Helmut/ Fritsch, Helga/ Kühnel, Wolfgang, Atlas van de anatomie, Sesam, Baarn, 2002
2. LiVolsi, prof. V.A., pathology, A Wiley medical publication, New York, 1989
3. Hoedemaeker, prof. Dr. Ph. J., Pathologie, Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, Utrecht, 1991
4. Silbernagl, Stefan/ Despopoulos, Agamemnon, Atlas van de Fysiologie, Sesam, Baarn, 2001
5. J.A.J. Camps, W.J.M. van den Broek, M.J.P.G. van Kroonenburgh, P. van Urk, Leerboek Nucleaire Geneeskunde, Maarssen, 1999
6. Blokland, J.A.K./ Wiarda, K.S.; Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde; Eburon; Delft; 2000
7. Migchelbrink, Ferdie/ Brinkman, Frans; Praktijkgericht onderzoek in zorg en welzijn; SWP; Amsterdam; 2006
8. Heijden, Linda van der/ Tuyizere, Marie Claudine/ Voorjans, Eve; Optimalisatie van de schildklierbehandeling met ¹³¹I : met betrekking tot morbus Graves; Fontys Hogescholen; Eindhoven; 2004
9. Bayliss, R.I.S./ Tunbridge, W.M.G./ Westreenen, E. van/ Elte, J.W.F.; Ziekten van de schildklier: de feiten; Bohn Stafleu van Loghum; Houten; 2003
10. Heijden, William van de/ Koopman, Laura/ Martens, Rob/ Staij, Clarine van der; Opzet van de poliklinische Jodium-131 behandeling; Fontys Hogescholen; Eindhoven; 2002
11. S.O.A.N.G. ism KCL; Nascholing Medisch Nucleair Werker, de Schildklier; Leewarden
12. Allen HC, Goodwin WE. The scintillation counter as an instrument for in vivo determination of thyroid weight. *Radiology* 1952
13. Fazakas S, Balazas Gy, Petranyi Gy, Szeleczky Gy. Zur Bestimmung des Schilddrusengewichtes mittels einer szintigraphischen Methode. *Nukleardizin* 1964

Overige bronnen

14. Huysmans, Dr. D. ; Protocollenboek Afdeling NG CZE; NG CZE; Eindhoven; 1997
15. Archief Afdeling NG CZE

Bijlage 1

Uit de patiëntfolder Hyperthyreoïdie; behandeling met radioactief jodium.

Gedragsregels gedurende de eerste 1 of 2 weken na ontslag uit het ziekenhuis of na poliklinische behandeling

- Laat uw huisgenoten op enige afstand van u blijven (meer dan 1 meter en bij langdurige aanwezigheid zoals bij televisie kijken of eten liefst 2 meter of meer).
- Kleine kinderen (tot ongeveer 10 jaar) zijn gevoeliger voor straling dan volwassenen. Bewaar dus afstand. Neem ze liefst niet op schoot of bij u in bed en laat ze door uw huisgenoten verzorgen. Als dit onmogelijk is kunt u ze beter bij familie of vrienden onderbrengen.
- We bevelen aan dat u en uw partner indien mogelijk gedurende deze periode in aparte bedden slapen, die minimaal 2 meter van elkaar staan. Lichamelijk contact is toegestaan, mits beperkt tot ongeveer een half uur per dag. Voor ouderen (vanaf ongeveer 60 jaar) is de kans op stralingsschade zeer klein (een factor 5 tot 10 lager dan voor de gemiddelde volwassene). Daarom hoeft u, als u en uw partner wat ouder zijn, niet apart te slapen.
- Houd minstens 2 meter afstand van bezoekers. Bezoek van kleine kinderen en zwangere vrouwen wordt afgeraden.
- Ga niet langer dan 1 uur naast dezelfde personen zitten, zoals in het openbaar vervoer, en vermijd bijeenkomsten waarbij u enige uren vlakbij iemand zit, zoals in de bioscoop.
- Alleen als u werkzaam bent in het basisonderwijs of de opvang van kinderen tot en met 10 jaar of als u op zeer korte afstand van uw collega's moet werken, moet u gedurende deze periode dit werk verzuimen. Overleg bij twijfel met de nucleair geneeskundige die u behandelt.
- Bij onverwachte ziekenhuisopname gedurende de periode waarin deze gedragsregels gelden moet de nucleair geneeskundige die u behandelt worden gewaarschuwd.

Extra gedragsregels gedurende de eerste 2 dagen na de behandeling

Gedurende de eerste 2 dagen na toediening van het radioactieve jodium moet u nog enige extra gedragsregels volgen om te verhinderen dat u anderen met radioactief jodium 'besmet'. Slechts een gedeelte van het toegediende radioactieve jodium wordt immers in de schildklier opgenomen. De rest plast u gedurende de eerste 2 dagen uit en een klein gedeelte komt in de eerste dagen in speeksel en zweet terecht. Na de eerste 2 dagen scheidt u vrijwel geen radioactief jodium meer uit.

Deze extra gedragsregels zijn:

- Bij toiletbezoek moet u zittend plassen (ook mannen).
- Gebruik toiletpapier, ook als u alleen hoeft te plassen.
- Was, indien mogelijk, uw handen op het toilet, zodat deurknoppen en dergelijke zo schoon mogelijk blijven.
- Beperk direct lichamelijk contact met anderen.
- Was de door u gedragen kleding (vooral het ondergoed) na deze 2 dagen in de wasmachine.