

- H, Bonde JP, Rasmussen K, red. Miljø- og Arbejdsmedicin. København: Fadl's forlag, 2003:19-25.
12. Messing EM. Bladder cancer. I: Campbell's Urology, Philadelphia: Saunders, 2002:2732-73.
13. Skov T, Mikkelsen S, Svane O et al. Reporting of occupational cancer in Denmark. Scand J Work Environ Health 1990;16:401-5.
14. Hansen J, Olsen JH. Anmeldelse af udvalgte arbejdsbetingede kræfttilfælde(1994-2002) til Arbejdsskadestyrelsen. Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, marts 2005. www.ask.dk/docs/rapport_om_underanmeldelse_af_kraeftsygdomme.pdf /dec 2005.
15. Arbejdsskadestyrelsen. Arbejdsskadestatistik 2004. www.ask.dk/udgivelser/statistik/arbejdsskadestatistik/arbejdsskadestatistik_2004.pdf /nov 2005.
16. Arbejdsskadestyrelsen. Méntabel gældende fra 1/1-04. www.ask.dk/udgivelser/vejledninger/html/mentabel_2004.asp /nov 2005.
17. Arbejdsskadestyrelsen. Bekendtgørelse om satser pr. 1. januar 2005 efter lov om arbejdsskadesikring og lov om sikring mod følger af arbejdsskade. www.ask.dk/udgivelser/informationsmateriale/html/godtgoerelse_for_varigt_men.asp /nov 2005.
18. The BAUS subcommittee on industrial bladder cancer. Occupational bladder cancer: a guide for clinicians. Br J Urol 1988;61,183-91.

Stimulation med 0,3 mg rekombinant human thyrotropin øger effekten af ^{131}I -behandling hos patienter med atoksisk nodulær struma. En prospektiv, randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse – sekundærpublikation

Læge Viveque Egsgaard Nielsen, overlæge Steen Joop Bonnema, læge Henrik Boel-Jørgensen, læge Peter Grupe & professor Laszlo Hegedüs

Odense Universitetshospital,
Endokrinologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling

Resume

I en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse blev 57 patienter med atoksisk multinodøs struma stimuleret med 0,3 mg rekombinant human thyrotropin (rhTSH) eller placebo før radioaktiv jodbehandling (^{131}I). Strumareduktionen efter et år blev øget med 35% sammenlignet med konventionel ^{131}I -behandling; forskellen var mest udtalt for patienter med stor struma. Bivirkninger, herunder udvikling af myksødem, var signifikant hyppigere i rhTSH-gruppen end i placebogruppen. Patienttilfredsheden var høj, men uden signifikant forskel grupperne imellem.

Atoksisk multinodøs struma (AMS) er en hyppig lidelse med en høj prævalens i områder med relativ jodmangel [1]. De kliniske manifestationer er hovedsageligt relateret til lokale gener, herunder luftvejspåvirkning, og funktionel autonomi, som kan medføre hypertyroidisme [1]. Behandling af AMS er kontroversiel. Thyroidektomi eller levothyroxin (L-T4) har i mange lande været opfattet som de eneste mulige behandlinger [1]. L-T4-behandling har en tvivlsom effektivitet og mange bivirkninger [1]. Thyroidektomi reducerer prompte strumastørrelsen og samtidig opnås en definitiv histologisk diagnose. Indgrebet indebærer dog både en anæstesiologisk og en kirurgisk risiko [1].

Radioaktivt jod (^{131}I) har været brugt i ca. 20 år som et alternativ til operation for benigne thyroideasygdomme. Hos patienter med AMS resulterer ^{131}I i en reduktion af thyroideas volumen på gennemsnitlig 40% et år efter behandlingen [1]. Effekten afhænger i høj grad af den radioaktive jodoptagelse i gld. thyroidea, som primært påvirkes af mængden af jod i kosten. En individuel følsomhed over for ^{131}I og den uregelmæssige ^{131}I -optagelse i gld. thyroidea, som typisk ses hos patienter med AMS, er andre faktorer, som formentlig også limiterer effekten af konventionel ^{131}I -behandling.

Rekombinant human thyrotropin (rhTSH) har i de seneste ti år været kommercielt tilgængelig ved hjælp af genteknologi og har vist sig at fordoble jodoptagelsen i gld. thyroidea hos patienter med AMS [2]. Resultaterne af flere nyere studier tyder på, at rhTSH kombineret med ^{131}I øger strumareduktionen [3-6], men de kan dog alle kritiseres for deres studie-design, hovedsageligt grundet manglende kontrolgruppe.

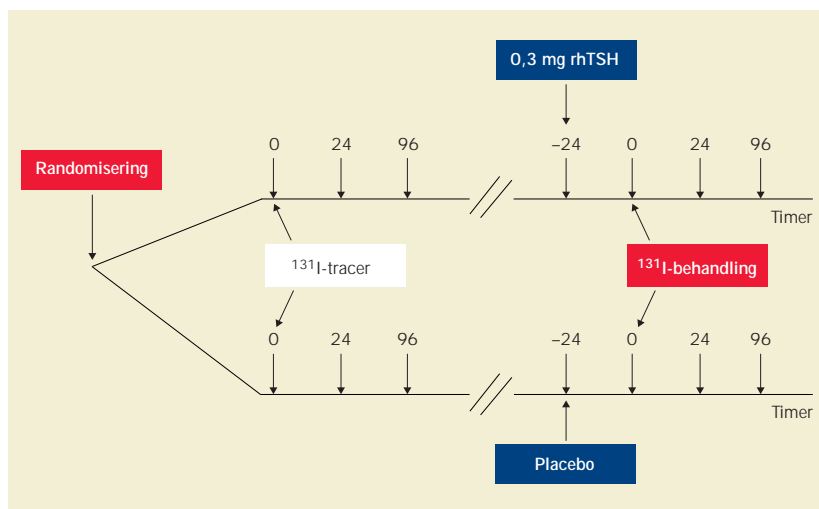
Formålet med vores undersøgelse var i et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet design at evaluere effekten af forstimulation med 0,3 mg rhTSH 24 timer før ^{131}I -behandling hos patienter med AMS.

Patientpopulation og studiedesign

I alt 712 patienter med AMS blev undersøgt i perioden 2002-2004. Diagnosen AMS blev stillet ved hjælp af klinisk undersøgelse, ultralydskanning af gld. thyroidea, technetium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-thyroideaskintigrafi og blodprøver (primært serum-TSH). Ved skintigrafisk dominante hypoaktive thyroideaknuder blev der foretaget finnålsaspirationsbiopsi for at udelukke

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Studiedesign. I den initiale fase blev der foretaget en præterapeutisk dosisberegning baseret på målinger af 24- og 96-timers radiojodoptagelse (RAIO). Efter ^{131}I -behandling blev disse målinger gentaget, hvorved den faktisk retinerede ^{131}I -dosis i gld. thyroidea kunne bestemmes.
rhTSH: Rekombinant human thyrotropin.



malignitet. Behandlingsindikationer var symptomer på cervical kompression, kosmetiske gener og/eller subklinisk hyperthyreose. Blandt eksklusionskriterierne var en strumastørrelse >100 ml eller en 24-timers-radiojodoptagelse (RAIO) <20%; sidstnævnte idet vi fandt det uetisk at behandle patienter, randomiseret til placeboforstimulation. Af de 142 patienter, som opfyldte inklusionskriterierne, accepterede 115 ^{131}I -behandling, og 66 ønskede at deltage i undersøgelsen. Ni patienter blev sekundært ekskluderet lige før behandlingsstart, hvilket efterlod 57 patienter (seks mænd og 51 kvinder) til den endelige undersøgelse. Otteogtyve patienter blev randomiseret til 0,3 mg rhTSH 24 timer forud for ^{131}I , og 29 patienter til placebo (**Figur 1**). ^{131}I -dosis blev kalkuleret ud fra et ultralydbestemt thyroideavolumen, 24- og 96-timers RAIO og $T_{1/2}$ for ^{131}I . Efter ^{131}I -behandlingen blev RAIO gentaget med henblik på at udregne den faktisk retinerede ^{131}I -dosis i gld. thyroidea (**Figur 1**). Opfølgningstiden var et år og inkluderede målinger af thyroideavolumenet, thyroideafunktionen og graden af patienttilfredshed vurderet ved hjælp af en visuel analog skala (VAS). Bivirkninger i relation til behandlingen blev registreret.

Resultater

Før behandlingsstart var de to grupper sammenlignelige vedrørende alle variable. Den gennemsnitlige ^{131}I -aktivitet givet til rhTSH-gruppen var 581 MBq (241-666 MBq) og til placebogruppen 519 MBq (173-658 MBq), $p = 0,55$. For yderligere information vedrørende radiojodkinetikken henvises til vor tidligere publicerede artikel [7].

Strumareduktion

Efter et år var den gennemsnitlige strumareduktion i rhTSH-gruppen 62% og 46% ($p = 0,002$) i placebogruppen (**Figur 2**), hvilket svarer til en effektforøgelse på 35%. I placebogruppen var der en negativ korrelation mellem initial strumastørrelse og strumareduktion efter et år ($r = -0,40$; $p = 0,02$). Denne ten-

dens blev ikke fundet i rhTSH-gruppen. Strumareduktionen korrelerede negativt med alderen ($p = 0,04$), men ikke med den retinerede ^{131}I -thyroidea-dosis (bestråling). Patienter med en lav RAIO synes at have en større fordel af rhTSH-stimulation, om end denne sammenhæng i vores studium var statistisk insignifikant, sandsynligvis på grund af den valgte a priori-eksklusion af patienter med en RAIO <20%.

Thyroideafunktion

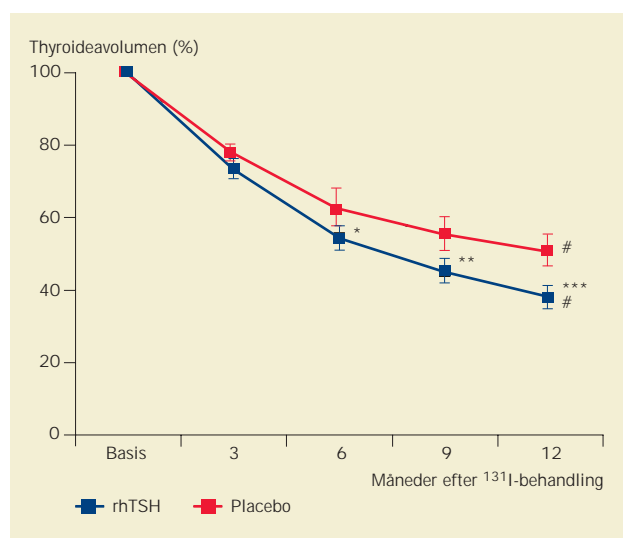
Thyroideafunktionen tre uger efter ^{131}I -behandlingen var uændret i begge randomiseringsgrupper sammenlignet med udgangsværdierne. Permanent myksødem udvikledes hos 62% i rhTSH-gruppen og hos 11% i placebogruppen. De patienter, som fik myksødem, havde en større strumareduktion end dem, som forblev eutyroide (69% versus 52%; $p = 0,005$).

Bivirkninger

Bivirkninger, som var milde og kortvarige, var signifikant hyppigere i rhTSH-gruppen og var primært relateret til hypertyroide symptomer og vækst af gld. thyroidea (smerter i gld. thyroidea og symptomer på cervical kompression). Ingen bivirkninger havde nogen væsentlig klinisk betydning. De lokale bivirkninger remitterede inden for 1-2 uger, mens de hypertyroide symptomer i langt de fleste tilfælde forsvandt i løbet af tre uger. En patient i rhTSH-gruppen fik Graves' sygdom inkluderende udvikling af TSH-receptor-antistof og en mild og kortvarig oftalmopati. Tilstanden behandledes med methimazol og prednisolon med god effekt.

Patienttilfredshed

I begge randomiseringsgrupper var de subjektive strumarelaterede gener (trykgener og kosmetiske gener) signifikant reduceret efter både tre og 12 måneder. Der var ingen forskel i patienttilfredsheden imellem grupperne imellem ($p = 0,21$ og $p = 0,41$ efter et år). Dette skyldes muligvis, at VAS er en relativt grov



Figur 2. Den procentuelle gennemsnitsreduktion af thyroideavolumen efter stimulation med 0,3 mg rekombinant human thyrotropin (rhTSH) eller placebo, 24 timer før ^{131}I -behandling.

*) $p = 0,04$ imellem grupperne, **) $p = 0,01$ imellem grupperne, ***) $p = 0,002$ imellem grupperne, # $p < 0,001$ sammenlignet med udgangsværdierne. Bars indikerer standard error of the mean.

evalueringsmetode, samt at der ikke fandtes nogen korrelation mellem det initiale strumavolumen og graden af symptomer ($r = 0,003$; $p = 0,93$).

Diskussion

Vi konkluderer, at stimulation med 0,3 mg rhTSH 24 timer før ^{131}I -behandling resulterer i en strumareduktion, der er 35% bedre end opnået med den konventionelle behandling med ^{131}I . Af særlig interesse er den observation, at patienter med en stor struma og/eller en lav jodoptagelse synes at have en bedre effekt af rhTSH-stimuleret ^{131}I -behandling, hvilket blandt andet kan skyldes en mere homogen fordeling af ^{131}I i gld. thyroidea.

Vi har tidligere påvist [7], at stimulation med 0,3 mg rhTSH øger den retinerede ^{131}I -dosis med 75% sammenlignet med placebo. Det er desuden vist i et andet studium [3], at der er en positiv korrelation mellem retineret ^{131}I -dosis og strumareduktion. Dette kunne vi imidlertid ikke genfinde. Således opnåede patienterne i rhTSH-gruppen en sammenlignelig strumareduktion uafhængigt af, om 80 Gy eller 250 Gy blev retineret i gld. thyroidea. Dette kan tyde på, at den øgede strumareduktion forårsaget af rhTSH skyldes andre faktorer end blot den øgede tilførte mængde ^{131}I -faktorer, som kunne indbefatte en reaktivering af inaktive områder i gld. thyroidea, en øget sensitivitet over for den ioniserende stråling eller en højere grad af apoptose af thyrocytterne.

Den højere forekomst af bivirkninger i rhTSH-gruppen kan skyldes den øgede bestråling af gld. thyroidea, en lokal reaktion over for rhTSH [8, 9] eller en kombination af disse faktorer, og en additiv eller synergistisk effekt mellem rhTSH og ^{131}I er en mulighed. Fra vore tidligere undersøgelser [8, 9] af

raske personer og patienter med AMS ved vi, at der sker en kortvarig vækst af gld. thyroidea på 35% og 24% 48 timer efter stimulation med henholdsvis 0,9 mg rhTSH og 0,3 mg rhTSH. Endvidere medfører ^{131}I -behandling i enkelte tilfælde en kortvarig stigning i thyroideavolumen på 15-25% en uge efter behandlingen [1]. Taget i betragtning at øvre luftvejsobstruktion findes hos en stor del af patienterne med AMS til trods for få eller ingen symptomer [1] kan rhTSH kombineret med ^{131}I -behandling teoretisk medføre respiratoriske problemer hos særligt udsatte patienter. Ingen af vores patienter oplevede problemer, der krævede intervention. En computertomografi (CT) eller magnetisk resonans (MR)-skanning af gld. thyroidea kombineret med en lungefunktionstest inden for de første dage efter rhTSH/ ^{131}I ville have været ideel mhp. at vurdere graden af øvre luftvejsobstruktion.

Vi fandt, at udvikling af myksødem var fem gange højere, når 0,3 mg rhTSH blev kombineret med ^{131}I , hvilket formentlig skyldes kombinationen af en højere retineret ^{131}I -dosis og en mere homogen fordeling af ^{131}I i gld. thyroidea. Det skal dog understreges, at de patienter, som fik myksødem, også opnåede en signifikant større strumareduktion ($p = 0,005$), hvorfor sammenligning med thyroidektomi er nærliggende.

Med henblik på at opnå den bedst mulige balance mellem effekt og bivirkninger bør man i fremtidige studier fokusere på de sikkerhedsmæssige aspekter samt andre forhold såsom dosis og timing af rhTSH. rhTSH kombineret med ^{131}I til behandling af patienter med AMS er endnu ikke en anerkendt indikation, men vil sandsynligvis komme til at spille en vigtig rolle som et alternativ til kirurgi.

Korrespondance: Viveque Egsgaard Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: viveque.egsgaard@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 22. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Studiet er økonomisk finansieret af Musikforlæggerne Agnes og Knud Mørks Fond, Hans Skouby og hustru Emma Skouby's Fond, Dagmar Marshalls Fond, Kong Christian den X's Fond, Oda Pedersens Fond, Frode V. Nyegaard og Hustrus Fond, Fyns Amts Forskningsråds pulje, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, Thyroidea landsforeningen, Novo Nordisk Fonden og A.P. Møllers forsknings Fond.

Arbejdet blev præsenteret ved den 13. internationale thyroideakongres den 31. oktober 2005 i Buenos Aires, Argentina.

This article is based on a study first reported in the Archives of Internal Medicine 2006;166:1476-82.

Litteratur

- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.
- Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. The effects of recombinant human thyrotropin, in normal subjects and patients with goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:655-63.
- Albino CC, Mesa CO, Jr., Olandoski M et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2775-80.
- Cohen O, Ilany J, Hoffman C et al. Low-dose recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of large, multinodular goiters in elderly patients. *Eur J Endocrinol* 2006;154:243-52.
- Nieuwlaet WA, Huysmans DA, van den Bosch HC et al. Pretreatment with a

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

- single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3121-9.
6. Silva MNC, Rubio IGS, Romao R et al. Administration of a single dose of recombinant human Thyrotropin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goitres. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;59:1-9.
 7. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H et al. Recombinant human thyrotropin markedly changes the ¹³¹I kinetics during ¹³¹I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:79-83.
 8. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Effects of 0.9 mg recombinant human TSH on thyroid size and function, in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2242-7.
 9. Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3 mg recombinant human thyrotropin (rhTSH) in patients with benign nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1317-22.

Fysisk aktivitet og ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer – sekundærpublikation

Professor Lars Bo Andersen,
1. amanuensis Sigmund A. Anderssen,
forsker Søren Brage, forsker Ulf Ekelund & lektor Karsten Froberg

Norges Idrettshøgskole, Idrettsmedisinsk Sektion, Oslo
Syddansk Universitet, Institut for Idræt og Biomekanik, og
Medical Research Council Epidemiology Unit, Cambridge,
England

Resume

Formålet med dette tværsnitsstudie var at finde empirisk funderede anbefalinger af fysisk aktivitet for børn. Objektivt målt aktivitet var associeret med ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer med en 3,29 gange forøget risiko hos de inaktive. Børn på ni år med forøget risiko brugte mindre end 116 minutter pr. dag på moderat intensitet-aktivitet og 15-årige mindre end 88 minutter pr. dag. Børn bør være aktive i minimum 1,5 time pr. dag frem for den time, der i dag er anbefalet, for at forebygge ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer.

I 1988 formuleredes de første anbefalinger for fysisk aktivitet hos børn. Anbefalingerne var baseret på at sikre udvikling af god præstationsevne og kondition. Siden er de gradvist blevet ændret, i takt med at vores viden om fysisk aktivitets forebyggende betydning for sundhed for en lang række sygdomme er vokset. Anbefalinger for fysisk aktivitetsniveau er for børn en time om dagen med moderat intensitet, hvoraf 20 minutter et par gange om ugen skal være mere intensivt [1]. Disse anbefalinger bygger på studier, hvor selvrapporerede aktivitet er relateret til forskellige typer af sundhedsvariable [2]. Selvrapporerede fysisk aktivitet indeholder imidlertid metodiske problemer i forhold til at kvantificere moderat aktivitet specielt hos børn. Yderligere har man i tidligere studier benyttet tvivlsomme variable for sundhedstilstand, som er vanskeligt at definere for raske børn.

Formålet med denne undersøgelse var at kvantificere det

fysiske aktivitetsniveau, hvor risiko for ophobning af kardiovaskulære risikofaktorer ikke var forøget hos henholdsvis ni-årige og 15-årige børn.

Metoder

Data fra European Youth Heart Study blev benyttet [3]. Dette er et multicenterstudie, hvor 1.732 tilfældigt udvalgte børn på hhv. ni år og 15 år fra Danmark, Estland og Portugal indgik i denne analyse; ud fra en kohorte på 1.725 piger og 1.592 drenge indgik dem med komplette data. Børnene deltog i en undersøgelse, hvor højde, vægt, pubertetsstatus, livvidde, hudfoldstykkelser fire steder og blodtryk målt med konventionelle metoder. Kondition estimeredes med en progressiv cykeltest til udmattelse, og fysisk aktivitetsniveau målt med accelerometre (Manufactory Technology Inc, Florida) over fire dage. Accelerometre summerer tyngdepunktsaccelerationer over en given tid (et minut i denne undersøgelse) og gemmer det som *counts per minute* (cpm) i hukommelsen. Dette tal ækvivalerer med energiomsætning, sådan at 2.000 cpm svarer til energiomsætningen under gang med fire kilometer i timen [4]. Data indtastedes i computeren, og det gennemsnitlige aktivitetsniveau, antal minutter over en given intensitet og sammenhængende aktivitet med varighed på hhv. fem minutter eller ti minutter beregnedes.

Fastende veneblodprøve analyseredes for kolesterolfraktioner (totalkolesterol, lavdensitetslipoprotein- og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol), triglycerider, glukose og insulin. Insulinresistens beregnedes ved homøostasemodellen som (glukose × insulin/22,5) (HOMA-score) [5].

De kardiovaskulære risikofaktorer systolisk blodtryk, triglycerider, ratio af total kolesterol/HDL, HOMA-score, sum af fire skindfolder og konditionstal omdannedes til Z-score, hvilket er det antal standardafvigelse, en værdi har fra middelværdien. Z-scorene fra ovennævnte variable summeredes til en samlet risikofaktorscore. Tidligere analyser har vist, at ca. 15% af børnene har en ophobning af risikofaktorer [6]. Det