

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Konklusion

Har man den laparoskopiske ekspertise, synes vore initiale resultater, hvad angår komplikationer, operationstid, indlæggelsestid og histopatologiske fund, at retfærdiggøre indførelsen af denne minimalt invasive procedure, når det drejer sig om patienter med kirurgiske colonlidelser. Dette også set i lyset af, at resultaterne fra de randomiserede undersøgelser, som er publiceret til dato, viser, at langtidsresultaterne for overlevelse og recidiv efter laparoskopisk resektion for coloncancer ikke adskiller sig fra resultaterne efter åbne operationer.

Korrespondance: *Jesper A. Olsen*, Kirurgisk Afdeling D, Amtssygehuset i Glostrup. E-mail: JOLS@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 1. august 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Lacy AM, Garcia-Valdecasas J, Delgado S et al. Laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.

2. Abraham NS, Yong JM, Solomon MJ. Meta-analyses of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1111-24.
3. Stage JG, Schulze S, Møller P et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84:391-6.
4. Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al. Short term quality of life outcomes following laparoscopic assisted colectomy vs. open colectomy for cancer. *Jama* 2002;287:321-8.
5. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med* 2004;350:2050-9.
6. Nelson H. Laparoscopic colectomy for cancer – a trial update. *Swiss Surg* 2001;7:248-51.
7. The COLOR group study. COLOR 1: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Dig Surg* 2000;17:617-22.
8. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbølle P et al. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000;232:51-7.
9. Bardram L, Funch Jensen P, Jensen P et al. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995;354:763-4.
10. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg* 2005;92:3-4.
11. Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery. *Ann Surg* 2002;236:759-67.

Jodoptagelse og effekt af radiojodbehandling – status efter jodtilsætning til husholdningssaltet

Læge Anders Vej-Hansen & overlæge Birte Nygaard

Amtssygehuset i Herlev, Endokrinologisk Afdeling J106

Resume

Introduktion: Formålet med denne undersøgelse var at undersøge jodoptagelse og effekt af behandling med radioaktivt jod (I^{131}) ved atoksisk struma efter tilsætning af jod til husholdningssalt i 1998.

Materiale og metoder: I perioden fra juni 2001 til august 2003 fik 61 patienter (48 kvinder og 13 mænd med en medianalder på 55 år (spændvidde 28-78)) med atoksisk struma foretaget 24-timers-jodoptagelse forud for stillingtagen til radioaktiv jodbehandling. Resultat af jodoptagelse, thyroideafunktionsparametre samt resultat af radiojodbehandlingen blev registreret retrospektivt ud fra journaloplysninger. Data blev sammenlignet med tidligere data fra perioden 1981-1993.

Resultater: Median 24-timers-jodoptagelse var 25% (13-62%), mens median jodoptagelse fra 1980-1992 var 40% (16-67%). Efter jodoptagelsen blev 42 patienter behandlet med radioaktivt jod med median dosis på 600 MBq (spændvidde 200-600). Ti patienter fik yderligere en dosis radioaktivt jod. Hos 38 ud af 42 kunne effekten vurderes (>6 mdr. fra behandling). Af disse havde 34 (90%) effekt af behandling, heraf 53% fuld effekt og 37% delvis effekt vurderet af patient og læge. Af de behandlede fik

fire patienter hypothyrose (10%), en stråletyrotoksikose (2%) og tre Graves' sygdom (5%).

Diskussion: Jodoptagelsen hos patienter med atoksisk struma ligger signifikant lavere nu end for 10-20 år siden. Radioaktiv jodbehandling af atoksisk struma har fortsat effekt.

WHO definerer jodmangel som daglig indtagelse under 100 mikrogram [1], og Danmark er tidligere betegnet som et moderat til marginalt jodmangelområde (dagligt indtag på 105 mikrogram og 80 mikrogram dagligt for henholdsvis mænd og kvinder) med subendemisk forekomst af atoksisk struma [2]. Jodtilskud i brød eller salt er med held anvendt i jodmangelområder rundt om i verden. I Østrig er jodindtagelsen øget de sidste 40 år ved som i Danmark at tilsætte jod til saltet, og dette har reduceret strumafrekvensen fra 34% til 23% hos den kvindelige del af befolkningen [3]. Man valgte i Danmark i 1998 at tilsætte jod til saltet for at forsøge at øge jodindtagelsen, og der blev forud for dette lavet status via DANTHYR-studiet, hvori man evaluerede jodudskillelse, strumastørrelse og thyroideafunktion i to områder i Danmark (København og Aalborg) [2]. På langt sigt forventes et fald i hyppigheden af atoksisk struma, men de patienter, der alle-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

rede nu har en nodøs struma, vil ikke have gavn af disse forebyggende tiltag og vil derfor fortsat have et behandlingsbehov.

I Danmark er der tradition for, at behandling med radioaktivt jod (I^{131}) har en fremtrædende plads i behandlingen af atoksisk struma. Når den daglige jodindtagelse øges, forventes et tilsvarende fald i jodoptagelsen. Et fald til under en vis grænse kan bevirke, at der ikke optages tilstrækkelig radioaktivitet i relation til radioaktiv jodbehandling, hvorved behandlingen bliver mindre virksom eller virkningsløs. En grænse på 20% har visse steder været anvendt som en sådan grænse. Formålet med studiet er at se, om vi finder dette forventede fald i jodoptagelsen, samt se om dette fører til, at færre behandles, og at effekten af behandlingen bliver dårligere. Dette bliver ikke monitoreret i DANTHYR-studiet.

Materiale og metoder

Retrospektivt blev data på konsekutive patienter, der havde fået målt 24-timers-jodoptagelse på Amtssygehuset i Herlev i perioden fra 2001 til 2003 analyseret. Patienter med hyperthyreose, defineret som lav thyroideastimulerende hormon (TSH) ($<0,1$ mU pr. l) samt enten højt niveau af frit T3-index eller frit T4-index, blev ekskluderet. I alt inkluderedes 61 patienter som er karakteriseret i **Tabel 1**.

En standarddosis radiojod blev givet peroralt i vandig opløsning, radioaktiviteten blev målt 24 timer senere og sammenlignet med en standardopstilling. Behandlingsdosis blev beregnet til tre doser (200, 400 eller 600 MBq) vurderet ud fra strumastørrelse og jodoptagelsen.

Serummålinger af TSH, T3, T4 og T3-optagelse er udført som immunoassays på autoanalyser med en intra-/interassay variationskoefficient for TSH på 3,1-12,6%, for T3 på 3,9-13,3%, for T4 på 2,5-3,6% og for T3-optagelse på 3,1-4,2%. Frit T3 og frit T4 er beregnet ud fra T3-optagelse og T3 henholdsvis T4. Serum Anti-Thyroideaperoxidase er udført som radioimmunoassays med en intra-/interassay-variation på 4,5-11,4%.

Effekten af behandlingen blev defineret som fuld, delvis eller ingen efter 6-12 måneder i samarbejde mellem patient og kliniker i forhold til oprindelige symptomer, herunder svind i struma samt tilkomne symptomer og eventuelle bivirkninger. Resultatet blev sammenlignet med en tidligere undersøgelse [4], som blev udført på en tilsvarende patientgruppe bosiddende i samme amt. Thyroideavolumen før og efter behandlingen blev ikke kvantificeret med ultralyd ved aktuelle undersøgelser, da det tidligere anvendte udstyr ikke var tilgængeligt.

Statistik

Der er anvendt nonparametrisk statistik med beregnet median og spændvidde samt anvendt Wilcoxon rank sum test til at beregne signifikans for jodoptagelse. Signifikansniveauet sættes til $p < 0,05$.

Resultater

Alle fik udført 24-timers-jodoptagelse med en median på 25% (spændvidde 13-62%, 95% sikkerhedsinterval 24-29%), heraf 14 (23%) med en optagelse under 20%. Toogfyrre af de 61 patienter fik radiojodbehandling (69%), og 19 (31%) blev ikke behandlet, heraf fire på grund af lav jodoptagelse, to på grund af anden sygdom, to foretrak operation, en ventede på behandling, en foretrak medicin, en døde og hos otte var grunden ukendt. Tre af de 42 behandlede fik 200 MBq (7%), ti fik 400 MBq (24%), 28 fik 600 MBq (67%) og en fik >600 MBq (2%). En fik strålethyroiditis (2%), to Graves' tyreotoksikose (5%) mens fire på sigt udviklede myxødem (10%). Ti fik en anden behandling (24%) med en median dosis på 600 MBq (range 200-626 MBq). En udviklede Graves tyreotoksikose (10%) efter anden behandling. Samlet fik de 42 patienter en median totaldosis på 600 MBq med en spændvidde fra 200-1367 MBq.

Otteogtredive af de 42 radiojodbehandlede fik opgjort effekten af behandlingen (90%). Fireogtredive havde effekt (90%), heraf havde 20 fuld (53%) og 14 delvis effekt (37%). De resterende fire patienter havde fået behandling mindre end seks måneder før opgørelsen.

Korrelationen mellem jodoptagelse og behandlingseffekt viste ingen sikker sammenhæng, men en svag tendens til bedre effekt ved højere jodoptagelse (**Figur 1**). Endvidere så vi patienter med en jodoptagelse på under 20% med både fuld og delvis effekt af radiojodbehandlingen. I undersøgelsen fandtes ingen sammenhæng mellem TSH og jodoptagelse.

I **Tabel 2** resumeres resultaterne af vores undersøgelse og en lignende undersøgelse [4] fra samme sygehus fra 1981-1993, altså for jodtilsætning til saltet.

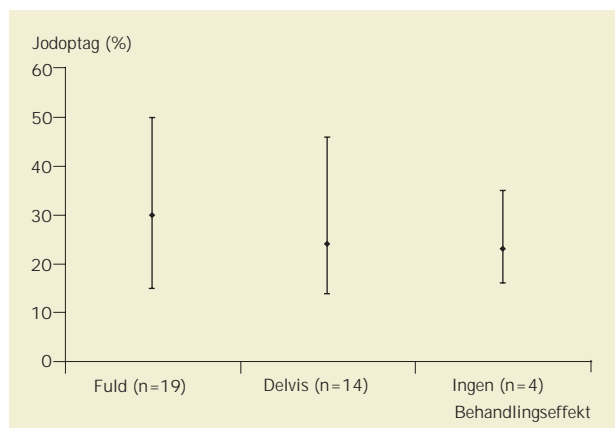
Tabel 1. Beskrivelse af den undersøgte population.

	Antal (%)	Median (spændvidde) [normalområde]
Kvinder/mænd	48/13 (79/21)	
Alder		55 (28-78)
Trykgener	48 (79)	
Kosmetiske gener	9 (15)	
Tidligere strumaopereret	9 (15)	
Tidligere radiojodbehandlet for tyreotoksikose	4 (7)	
Ryging		
rygere	(20)	
eksrygere	(27)	
aldri rygere	(53)	
Frit T4 index, arbejdsenhed		96 (49-179) [62-158]
Frit T3 index, arbejdsenhed		1,7 (1,1-2,6) [0,8-2,8]
Serum-TSH, mU/l		0,44 (0-7,8) [0,4-5,0]
Supprimeret TSH, (mU/l)		
<0,1	13 (22)	
0,1-0,4	14 (23)	
TPO-antistoffer (U/ml)		
>3.000	3 (5)	
60-3.000	5 (8)	

TSH: thyroideastimulerende hormon.

TPO: thyroideaperoxidase.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Sammenhæng mellem behandlingseffekt og jodoptag (median og spændvidde).

Vi fandt et højsignifikant fald i 24-timers-jodoptagelse fra 40% til 25% ($p < 0,001$), dog 26% i gruppen, der modtog radiojodbehandling (også højsignifikant, $p < 0,001$). Af de behandlede havde 89% en effekt og 53% fuld effekt vurderet af patient og kliniker ud fra oprindelige symptomer.

De to grupper er sammenlignelige set ud fra antal patienter samt alders- og kønsfordeling. Andelen af flergangsbehandlede var omkring 20% i begge undersøgelser, lidt flere blev hypertyroide (NS), mens lidt færre fik myksødem, hvilket kan forklares med kortere opfølgingsperiode i populationen efter jodtilsætning. Effektmålene er vanskelige at sammenligne, da der er brugt forskellige metoder (ultralyd versus klinisk vurdering), men viser begge fuld effekt hos halvdelen af patienterne.

Diskussion

Jodoptagelse varierer fra 18% til 55% i normalbefolkningen rundt omkring i verden afhængigt af jodstatus [5]. Tidligere undersøgelser tyder på, at man efter en øgning af jodindtagel-

sen ser et fald i optagelsen af radioaktivt jod [6]. I en græsk population fra et endemisk strumaområde er det tidligere vist, at jodoptagelsen faldt fra 53% til 38% hos dem, der fik 150 mikrogram (svarende til anbefalet i Danmark), og til 24% hos dem, der fik 300 mikrogram jod dagligt [7]. I vores population fandt vi en reduktion i jodoptagelse fra 40% til 25%, som en forventelig konsekvens af øget jodindtagelse. Ud fra den aktuelle undersøgelse er det ikke muligt at belyse, om det kun er det øgede jodtilskud til saltet, der giver den aktuelle ændring i jodoptagelsen, idet andre adfærds- og miljømæssige faktorer kan have indflydelse, såsom ændrede kostvaner og brug af kosttilskud. I DANTHYR-studiet monitoreres jodindtagelsen, men ikke ændringer i kostvaner og andre miljøfaktorer [2]. Et fald i jodoptagelsen kan potentielt give dårligere behandlingsresultater ved behandling med radioaktivt jod. Det er vist, at 24-timers-jodoptagelse, som anvendes standardmæssigt er upræcist ved større jodindtag, og at 48-timers-optag er mere præcist [8-10], hvilket måske kan forklare den gode behandlingseffekt, som vi mod forventning også finder hos patienterne med lav jodoptagelse. For nyligt er rekombinant humant TSH kommet på markedet, og studier tyder på, at dette kan bruges hos patienter med lav jodoptagelse til at øge optagelsen og dermed optimere effekten af den givne dosis radioaktivt jod [11, 12].

I Danmark anvendes radioaktiv jodbehandling af atoksisk struma ofte som alternativ til kirurgi og er gennem de sidste ti år blevet tiltagende populært. Radiojodbehandling giver en effekt hos over 80% (66-97%) med en volumenreduktion på ca. 50% efter 1-2 år [8, 11, 13-19].

Effekten af behandlingen i det aktuelle studie er ikke 100% sammenlignelig med det primære studie, idet der ikke er anvendt helt samme dosisberegning. I det gamle studie anvendtes en beregning ud fra ultralydberegnet volumen og 24-timers-jodoptagelse, og i det aktuelle studie anvendes en semikvantitativ beregning ud fra klinisk bedømt volumen alene. Imidlertid har andre undersøgelser på vores afdeling [20] vist,

Tabel 2. Resultater fra vores population sammenholdt med tilsvarende tidligere resultater fra samme område.

	1981-1993	2001-2003 i alt	2001-2003, behandlede
Antal	69	61	42
Kvinder/mænd, antal	62/7	48/13	31/11
Alder, år (spændvidde)	57 (30-83)	55 (28-78)	55 (28-76)
Volumen, ml (spændvidde)	73 (50-106)		
Totaldosis, MBq (spændvidde)	600 (148-1110)		600 (200-1367)
Behandlet flere gange, antal	13 (19%)		10 (24%)
Hypothyroide, antal	9 (13%)		4 (10%)
Hypertyroide, antal	3 (4%)		3 (2+1) (7%)
Jodoptagelse, %, median (spændvidde) [95% KI]	40 (16-67) [38-43]	25* (13-62) [24-29]	26* (14-50) [25-30]
<i>Effekt</i>			
Volumenreduktion, %	60		
Nogen effekt, n/N			34/38 (89%)
Fuld effekt, n/N	19/39 (49%)		20/38 (53%)

*) $p < 0,001$.

KI: konfidensinterval.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

at den semikvantitative metode giver samme resultater som den mere komplicerede beregning ved behandling af hyperthyreose. Effekten på oprindelige symptomer er undersøgt af *Wesche et al* [15]. Her var udgangssymptomerne tryk (69%), kosmetiske gener (31%), kankrofobi (27%) og dyspnø (13%). Et år efter radiojodbehandling har >10% fortsat klager, mens 45% fortsat har klager efter et års T4 behandling [15]. Vi fandt en effekt hos 90% og fuld effekt hos over halvdelen, altså på niveau med ovennævnte undersøgelse.

Konklusion

Vi har vist et signifikant fald i jodoptagelsen efter tilsætning af jod til salt, et fald, der må følges nærmere de kommende år med henblik på en vurdering af rationalet i fortsat at bruge radiojod som behandlingstilbud til patienter med atoksisk struma. Øgningen af jodindtagelsen følges i DANTHYR-studiet, men her følges ikke op på denne relevante problematik. Vi fandt, at radiojodbehandling fortsat har effekt vurderet ud fra reduktion af symptomer, og at effekten er på linje med tidligere tilsvarende undersøgelser. Undersøgelsen er ikke lavet som et randomiseret prospektivt studie, da det ikke var muligt, men vi har brugt to sammenlignelige populationer fra samme befolkningsområde og målt deres jodoptagelse med samme apparatur. Vi fandt, at effekten ikke nødvendigvis er korreleret til jodoptagelse, og nærmere undersøgelser må vise, om det kan være relevant at behandle patienter med en lav jodoptagelse, hvilket denne undersøgelse kan tyde på.

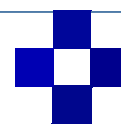
Korrespondance: *Anders Vej-Hansen*, Nygårdsvej 48, 4. th., DK-2100 København Ø. E-mail: roadhansen@dadnet.dk

Antaget: 12. november 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Lamberg BA. Endemic goitre in Finland and changes during 30 years of iodine prophylaxis. *Endocrinological Exp* 1986;20:35-47.
- Levnedsmiddelstyrelsen. Jod – er der behov for berigelse af kosten? København: Levnedsmiddelstyrelsen, 1995.
- Lind P, Kumnig G, Heinisch M et al. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002;10:903-7.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M et al. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828-32.
- Robertson JS, Nolan NG, Wahner HW et al. Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients. *Mayo Clinic Proceedings* 1975;50:79-84.
- Schlumberger M, Fragu P, Hill C et al. Short and long term effects of radioiodine treatment on the iodine content of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:893-8.
- Koutras DA, Karaiskos KS, Piperigos GD et al. Treatment of endemic goitre with iodine and thyroid hormone alone or in combination (preliminary report). *Endocrinological Exp* 1986;20:57-65.
- Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C. Serum TSH and the response to radioiodine treatment of toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1997;137:365-9.
- Ross ITH. Changes in radioiodine in New Zealand. *NZ Med J* 1975;82:380-1.
- Heath RC, Gossain VV, Rovner DR. Alteration of radioactive iodine uptake after treatment of hyperthyroidism with iodine 131. *South Med J* 1988;81:601-5.
- Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC et al. Pretreatment with a 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.
- Silva MNC, Ileana GSR, Rossana 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* 2004;60:300-8.
- Nygaard B, Faber J, Hegedüs L et al. 131-I treatment of nodular non-toxic goitre (review). *Eur J Endocrinol* 1996;134:15-20.
- Bonnema SJ. Management of the multinodular goitre: current strategies and new approaches. Ph.D. Århus: eget forlag, 2002.
- Wesche MFT, Tiel-v.Buul MMC, Lips P et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol* 2001;86:998-1005.
- Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997;7:235-9.
- Knudsen N. Regional variations in goitre prevalence in Denmark – and the impact of tobacco smoking. Ph.D. København: eget forlag, 2001.
- Huysmans DA, Hermus RMM, Cortens FHM et al. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 1994;121:757-62.
- Moli RL, Wesche MFT, Tiel-v.Buul et al. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol* 1999;50:783-9.
- Jarløv A, Hegedüs L, Kristensen LØ et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while. *Clin Endocrinol* 1995;43:325-9.

Registrering af kliniske forsøg



Ugeskrift for Læger opfordrer forskere til at registrere alle randomiserede kliniske forsøg i en offentlig tilgængelig database. Medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) vil efter den 1. juli 2005 kun publicere kliniske forsøg, som er registreret i en sådan database. Forsøg skal registreres ved eller før initieringen af patientrekrutteringen. For forsøg, der er påbegyndt før denne dato, vil ICMJE-medlemstidsskrifterne kræve, at studiet er registreret senest den 13. september 2005. Den amerikanske www.clinicaltrials.gov er gratis, åben for alle og opfylder de minimumskrav, som er formuleret af ICMJE (se *Ugeskr Læger* 2005;167:2739-41). Den europæiske database EudraCT under EMEA (<http://eudract.emea.eu.int/>) opfylder desværre ikke kravene, idet den kun er tilgængelig for kompetente myndigheder.

Redaktionen