

CAT Critically Appraised Topic

Bepaling van intra-operatief PTH bij parathyroïdectomieën voor primaire hyperparathyroïdie

Author: Jolien De Bie, ASO Klinische Biologie

Supervisor: Dr. J. Billen

Search/methodology verified by: Prof. dr. P. Vermeersch

Date: 03/04/2014

CLINICAL BOTTOM LINE

Primaire hyperparathyroïdie is de derde meest voorkomende endocrinologische aandoening. In 75-85% van de gevallen ligt een uniek adenoom aan de oorsprong, waarvoor chirurgie de enige curatieve behandeling is. Gerichte, minimaal invasieve operaties werden mogelijk dankzij de opkomst van de scintigrafie en ultrasnelle intact PTH-assays, die PTH intra-operatief monitoren. Aangezien PTH een halfwaardetijd heeft van slechts enkele minuten, daalt het direct na verwijdering van de hypersecreterende bijschildklier(en). Een halvering van PTH 10 minuten na adenoomexcisie blijkt een goede predictor van operatief succes en dit "Miami-criterium" wordt dan ook wereldwijd toegepast bij minimaal invasieve parathyroïdectomieën. Ook UZ Leuven volgt dit protocol, met gelijkaardige resultaten als in de literatuur. ROC-curve analyse toont echter dat de optimale sensitiviteit en specificiteit maar bereikt worden met een PTH-daling van 60% ten opzichte van de hoogste precisie of pre-excisie waarde.

Voorstanders van intra-operatieve PTH-monitoring associëren verschillende voordelen met de test, o.a. een korter ziekenhuisverblijf en een minder lange operatieduur. Onderzoek van de medische dossiers van 86 patiënten die een eerste operatie ondergingen voor primaire hyperparathyroïdie in UZ Leuven tussen juni 2010 en augustus 2013, leverde echter hiermee tegenstrijdige resultaten op. Zo deden lange *turn-around*-tijden van de PTH-test de operatieduur zelfs toenemen. Sommige auteurs beweren nu dat preoperatieve lokalisatiebeeldvorming alleen kan volstaan voor een succesvolle gerichte parathyroïdectomie. Cijfers uit UZ Leuven wijzen er echter op dat intra-operatieve PTH-monitoring toch zijn nut heeft, zelfs bij concorderende resultaten op echo- en scintigrafie.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Primaire hyperparathyroïdie is de derde meest voorkomende endocrinologische aandoening. De geschatte incidentie bedraagt 27 tot 30 nieuwe gevallen per 100 000 inwoners per jaar en is het hoogst bij postmenopauzale vrouwen. Hoewel de ziekte veelal per toeval ontdekt wordt, door het vinden van een hypercalcemie en hypofosfatemie bij routine labo-aanvragen, kan ze aanleiding geven tot ernstige symptomen zoals nierstenen, osteoporose, acute pancreatitis en depressieve verschijnselen.

In 75-85% van de gevallen ontstaat de primaire hyperparathyroïdie door overmatige secretie van bijschildklierhormoon in een uniek adenoom. Bij 12 tot 15% van de patiënten zijn echter meerdere adenomen aanwezig en in zeldzame gevallen - minder dan 1% - heeft de patiënt een bijschildkliercarcinoom. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan familiale benigne hypocalciurische hypercalcemie of aan genetische aandoeningen (o.a. MEN1- of MEN2-syndroom). Ook secundaire of tertiaire oorzaken voor hyperparathyroïdie dienen uitgesloten te worden. Aan de hand van parameters zoals totaal serum calcium, creatinine(klaring), 25-OH-vitamine D en parathyroïdhormoon (PTH) kan een ervaren arts primaire van secundaire of tertiaire oorzaken onderscheiden.^{1,2}

Vooralsnog bestaat de enige curatieve behandeling voor mensen met een primaire hypersecretie van PTH uit heelkunde. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan soms geopteerd worden voor een afwachterende houding, al treedt in de loop van maanden tot jaren vaak progressie op van de aandoening en wordt ingrijpen onvermijdelijk.

De afgelopen decade zijn chirurgen wereldwijd massaal overgeschakeld van een bilaterale exploratietechniek, naar een gerichte, minimaal invasieve parathyroïdectomie.³ Tot deze gerichte ingrepen behoren zowel de unilaterale exploratie, de "echte" *minimal invasive parathyroidectomy* (MIP) als de *minimal invasive video-assisted parathyroidectomy* (MIVAP). Gemeenschappelijk aan deze technieken is de kleinere incisie (maximum 2.5 cm) aan de zijde van (unilateraal) of exact op (MIP, MIVAP) de verwachte lokalisatie van het adenoom. Sommige artsen maken ook gebruik van een gammaprobe om nog resterend hypersecreterend bijschildklierweefsel tijdens de operatie te detecteren. Bij een conventionele, bilaterale nekexploratie wordt mediaan in de hals een incisie van 5 cm lang gemaakt zodat visualisatie van de 4 bijschildklieren mogelijk is. (Bijlage 3, figuur 3.1)

Bilaterale en gerichte operaties hebben een vergelijkbaar hoge succesratio (>95%) zo zij uitgevoerd worden door een ervaren operatieteam. Minimaal invasieve parathyroïdectomieën hebben echter bijkomende voordelen, zoals een korter, en dus goedkoper, ziekenhuisverblijf, minder post-operatieve complicaties en esthetisch betere resultaten.

Gericht opereren werd mogelijk dankzij de opkomst van Sestamibi-scanning, waarbij radioactief Technetium 99m capteert ter hoogte van hypersecreterend bijschildklierweefsel. In combinatie met de klassieke halsechografie konden adenomen plots voorafgaand aan de operatie al met een hoge gevoeligheid gelokaliseerd worden.

Een tweede voorwaarde om gericht te opereren was de uitvinding van geautomatiseerde "intact PTH"-assays. Deze snelle, immunometrische sandwich PTH-assays maken gebruik van twee antistoffen, gericht tegen verschillende epitopen van de PTH-molecule. Aangezien bijschildklierhormoon een halfwaardetijd heeft van slechts enkele minuten, daalt het onmiddellijk na excisie van een adenoom en deze daling kan intra-operatief gevolgd worden.

In UZ Leuven werken wij met de Elecsys intact PTH-assay (MODULAR ANALYTICS EI70, Roche Diagnostics Corporation, Mannheim), die gebruik maakt van een gebiotinyleerde monoclonale antistof gericht tegen een (26-32) N-terminaal fragment en een specifiek monoclonaal antilichaam, gelabeld met ruthenium, dat zich richt tegen het (37-42) C-terminaal gedeelte. (Bijlage 4)

Net als alle tweede generatie assays meet de Elecsys-assay buiten het intacte, actieve hormoon (PTH 1-84), ook enkele langere C-terminale fragmenten (PTH non 1-84). Dit PTH non 1-84 heeft een veel langere halfwaardetijd, waardoor de fractie C-terminale fragmenten sterk kan toenemen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Met de uitvinding van de derde generatie assays ("whole PTH"- of "bio-intact PTH"-assays) werd geacht een zuivere meting van het actieve hormoon te bekomen. (Bijlage 3, figuur 3.2) Toch bleek recent dat deze assays eveneens interferentie ondervinden, ditmaal van een N-terminaal fragment (N-PTH) met nog onbekende biologische activiteit. De meeste tweede generatie assays meten dit fragment niet mee, aangezien hun antistoffen zich richten op meer proximaal gelegen aminozuren. De Elecsys iPTH-assay is hierop echter een uitzondering. Gelukkig is N-PTH maar in beperkte mate aanwezig en lijkt de klinische impact beperkt, tenzij wederom bij sterk gedaalde nierfunctie.^{4,6}

Er bestaan nu verschillende criteria om te besluiten of alle hypersecreterende klieren verwijderd werden of dat verdere exploratie van de bijschildklierloge noodzakelijk is. Zo volgt men in UZ Leuven het Miami-criterium, waarbij een daling met minstens 50% van intact PTH na verwijdering van het adenoom gelijk staat aan een operatiestop. Als baseline PTH neemt men de hoogste PTH-waarde die bepaald werd voor de incisie ofwel vlak voor de excisie van het adenoom. Bij een terecht positief (TP) resultaat is het criterium voldaan en de patiënt genezen. Patiënten met een terecht negatief (TN) resultaat voldoen niet aan het criterium en bij hen wordt tijdens de operatie of anders postoperatief nog hypersecreterend weefsel ontdekt.

Met een sensitiviteit van 97.6%, een specificiteit van 93.3%, een positief predictieve waarde (PPV) van 99.6% en een negatief predictieve waarde (NPV) van 70% scoort het Miami-criterium bijzonder goed in de literatuur⁷ en het gebruik ervan wordt dan ook aanbevolen bij alle patiënten die geopereerd moeten worden voor primaire hyperparathyroidie.⁸ De bijdrage van intra-operatieve (IO) PTH-bepalingen bij patiënten met concordante resultaten op hun preoperatieve echografie en Sestamibi-scan lijkt echter beperkt. Bovendien leidt het Miami-criterium nog te vaak tot vals positieve (FP) waarden, waarbij PTH aanvankelijk met de helft afneemt om kort nadien terug op te lopen. Oorzaken zijn veelal achtergebleven adenomen die op beeldvorming niet te

achterhalen waren, of een multiglandulaire hyperplasie (MGH) van de bijnieren. Dit achtergebleven hyperfunctionele bijnierweefsel zal leiden tot heroptreden van de hypercalcemie binnen de 6 maanden (persisterende hyperparathyroïdie) of later (recidiverende hyperparathyroïdie) postoperatief, met een risicovolle 2^{de} ingreep tot gevolg. Strengere criteria waarbij PTH niet enkel met 50% dient te dalen, maar ook moet normaliseren, werden daarom recent uitgetest. Het aantal vals negatieve (FN) resultaten mag echter niet teveel oplopen. Patiënten die adenoombvrij zijn, maar toch niet voldoen aan het criterium riskeren immers nodeloos een verdere exploratie.

Herevaluatie van het gebruikte Miami-protocol in UZ Leuven dringt zich op. In deze Critically Appraised Topic zullen we de verschillende criteria voor IO PTH-monitoring bestuderen en, aan de hand van eigen patiëntresultaten, nagaan of een strenger criterium voordelig kan zijn. Ook zullen we controleren in welke mate IO PTH bijdraagt aan een succesvolle parathyroïdectomie.

QUESTION(S)

- 1) Welke verschillende protocollen voor IO PTH-bepaling bestaan in de literatuur en wat is hun evidentie?
- 2) Welk protocol passen wij momenteel toe in UZ Leuven en hoe voldoet dit criterium?
- 3) Heeft het nut ons huidige criterium verder te verstrengen?
- 4) Hoe voordelig bleek IO PTH bij ons in de praktijk?
- 5) Draagt IO PTH bij aan een succesvolle uitkomst van een minimaal invasieve parathyroïdectomie of kan lokaliserende beeldvorming voor de ingreep (in sommige gevallen) volstaan?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "surgical procedures, minimally invasive", "parathyroidectomy", "parathyroid hormone", "hyperparathyroidism, primary", "protein stability", "immunoassay", "point-of-care systems"
- 2) UpToDate Online version 22.2 (2014): "parathyroidectomy", "PTH assay", "primary hyperparathyroidism"

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines and Recommendations

NICHOLS JH, CHRISTENSON RH, CLARKE W, et al. Executive summary: The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: Evidence-based practice for point-of-care testing. Clinica Chimica Acta; 2007. 379(1-2): 14-28. **(8)**

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201. **(12)**

Reviews

FRASER WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009; 374: 145-158. **(1)**

COLE DEC, WEBB S, CHAN P. Update on parathyroid hormone: new tests and new challenges for external quality assessment. Clinical Biochemistry 2007; 40: 585-590. **(4)**

SOUBERBIELLE JC, FRIEDLANDER G, CORMIER C. Practical considerations in PTH testing. Clinica Chimica Acta 2006; 366: 81-89. **(5)**

SOKOLL LJ, WIANS FH JR, REMALEY AT. Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing. Clinical Chemistry 2004; 50(7): 1126-1135. **(6)**

BARCZYNSKI M, KONTUREK A, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, et al. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 843-849. **(7)**

CHIU B, STURGEON C, ANGELOS P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg* 2006; 141: 483-488. **(10)**

LEIKER AJ, YEN TWF, EASTWOOD DC, et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg* 2013; 148(7): 602-606. **(13)**

HELLER KS, BLUMBERG SN. Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(11): 1103-1107. **(14)**

SCHNEIDER DF, OJOMO KA, MAZEH H, et al. Significance of rebounding parathyroid hormone levels during parathyroidectomy. *JSR* 2013; 184: 265-268. **(15)**

REIHER AE, SCHAEFER S, CHEN H, et al. Does the final intraoperative PTH level really have to fall into the normal range to signify cure? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1862-1867. **(16)**

Original Articles

GREENE AB, BUTLER RS, MCINTYRE S, et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 2009; 209(3): 332-343. **(3)**

IRVIN GL 3RD, DEMBROW VD, PRUDHOMME DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993; 114(6): 1019-1022. **(9)**

IRVIN GL 3RD, SOLORZANO CC, CARNEIRO DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004; 28(12): 1287-1292. **(10)**

RICHARDS ML, THOMPSON GB, FARLEY DR, et al. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg* 2011; 146(3): 280-285. **(11)**

WESTERDAHL J, BERGENFELZ A. Parathyroid surgical failures with sufficient decline of intraoperative parathyroid hormone levels: unobserved multiple endocrine neoplasia as an explanation. *Arch Surg* 2006; 141: 589-594. **(17)**

ENGLISH E, MCFARLANE I, TAYLOR KP, et al. The effect of potassium EDTA on the stability of parathyroid hormone in whole blood. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 297-299. **(18)**

TEAL TK, REED M, STEVENS PE, et al. Stability of parathyroid hormone *ex vivo* in haemodialysis patients. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 191-193. **(19)**

HOLMES DT, LEVIN A, FORER B, et al. Preanalytical influences on DPC IMMULITE 2000 Intact PTH assays of plasma and serum from dialysis patients. *Clinical Chemistry* 2005; 51(5): 915-917. **(20)**

ANDERSON NR, NICHOLAS J, HOLLAND MR, et al. Effect of a protease inhibitor on *in vitro* stability of intact parathyroid hormone. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 188-190. **(21)**

CAVALIER E, DELANAYE P, CARLISI A, et al. Stability of intact parathyroid hormone in samples from hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 72(3): 370-372. **(22)**

TERRIS DJ, WEINBERGER PM, FARRAG T, et al. Restoring point-of-care testing during parathyroidectomy with a newer parathyroid hormone assay. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011; 145(4): 557-560. **(24)**

O'CONNELL DA, SEIKALY H, HARRIS JR. Central laboratory versus point of care testing in intraoperative monitoring of parathyroid hormone levels: cost comparison. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37(1): 91-97. **(25)**

CARNEIRO DM, IRVIN GL 3RD. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J Surg* 2002; 26: 1074-1077. **(26)**

JARRIGE V, NIEUWENHUIS JH, VAN SON JPHF, et al. A fast intraoperative PTH point-of-care assay on the Philips handheld magnotech system. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 337-343. **(27)**

JACOBSON SR, VAN HEERDEN JA, FARLEY DR, et al. Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg* 2004; 28(11): 1127-1131. **(28)**

GAWANDE AA, MONCHIK JM, ABBRUZZESE TA, et al. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. *Arch Surg* 2006; 141(4): 381-384. **(29)**

STALBERG P, SIDHU S, SYWAK M, et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it "value-add" to decision-making? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 1-6. **(30)**

MERLINO JI, KO K, MINOTTI A, et al. The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings. *Am Surg* 2003; 69(3): 225-229. **(31)**

GOLDSTEIN RE, CARTER WM, FLEMING M, et al. Unilateral cervical surgical exploration aided by intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism and equivocal sestamibi scan results. *Arch Surg* 2006; 141: 552-559. **(32)**

BARCZYNSKI M, KONTUREK A, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, et al. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy-a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2009; 394: 827-835. **(33)**

BARCZYNSKI M, KONTUREK A, CICHON S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimal invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 878-885. **(34)**

SAKIMURA C, MINAMI S, HAYASHIDA N, et al. Can the use of intraoperative intact parathyroid hormone monitoring be abandoned in patients with hyperparathyroidism? *The American Journal of Surgery* 2013; 206(4): 574-577. **(35)**

TWIGT BA, VAN DALEN T, VOLLEBREGT AM, et al. The additional value of intraoperative parathyroid hormone assessment is marginal in patients with nonfamilial primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *The American Journal of Surgery* 2012; 204: 1-6. **(36)**

Reference Works, Handbooks and Databases

BURTIS CA, ASHWOOD ER, BRUNS DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th edition. Saunders (USA), 2007: 721-723. **(2)**

Posters, "grey literature", presentations

SCHARNHORST V, VALKENBURG J, VOSTERS C, et al. Influence of preanalytical factors on the Immulite intact parathyroid hormone assay. *Clinical Chemistry* 2004; 50(5): 974-975. **(23)**

APPRAISAL**I. Welke verschillende protocollen voor IO PTH-bepaling bestaan in de literatuur en wat is hun evidentie ?**

In 1991 beschreef Irvin et al. als eerste een methode voor het monitoren van IO PTH. Zijn criterium - waarbij succes gelijk stond aan een PTH-daling met minstens 50% ten opzichte van de PTH-waarde pre-excisie - kwam in voege in 1993.⁹ Irvin verfijnde het criterium verder in 2004 tot het huidige Miami-criterium, waarbij het hoogste baseline PTH, bepaald pre-incisie ofwel pre-excisie, zich moet halveren binnen de 10 minuten na verwijdering van het adenoom.¹⁰ Dit protocol is momenteel het meest wijd verspreide en best gekende criterium in ziekenhuizen voor IO PTH-bepaling. Toch gebruiken sommige artsen liever andere criteria voor hun parathyroïdectomie-monitoring. Zo bestaan in de literatuur nog het Rome-, Vienna- en Halle-criterium, alsook heel wat andere voorstellen zonder specifieke eigenaam. (*Bijlage 2, tabel 2.1*)

Recent ontstond bovendien de vraag of het Miami-criterium niet verstrengd moet worden om het aantal vals positieve resultaten te reduceren. Zo vereist het zogenaamde Mayo-criterium, bovenop de voorwaarden van het Miami-criterium, eveneens een normalisatie van het PTH binnen de 10 minuten na excisie van de hyperfunctionerende bijschildklier.

In 2009 publiceerde Barczynski et al. een vergelijkende studie waarin gegevens van 260 patiënten met sporadische hyperparathyroïdie en concordante bevindingen op echografie en Sestamibi-scan, retrospectief werden onderzocht. De onderzoekers toonden aan dat het Miami-criterium, gevolgd door het Vienna-criterium, het meest accuraat was in het voorspellen van operatief succes. Voor de IO detectie van multipele adenomen of MGH bleken het Rome- en Halle-criterium echter meer geschikt.⁷ Dit was in tegenspraak met bevindingen van een oudere studie uit 2006, die het Vienna-criterium naar voren schoof als het beste alternatief om zo min mogelijk achtergebleven abnormale klieren te missen.¹⁰

Meer recent bekeken Richards et al. gegevens van 2925 patiënten die een parathyroïdectomie hadden ondergaan in de Mayo clinic. Bij 1882 van hen ging het om een eerste operatie voor primaire hyperparathyroïdie, waarbij IO PTH werd bepaald. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedroeg 61 jaar en 74,7% van hen waren vrouw. Verschillende criteria voor het monitoren van IO PTH werden vergeleken, waaronder enkele (economisch voordelige) protocollen die minder bloednames vereisten of een kortere testduur hadden. Uiteindelijk concludeerden de auteurs dat het Mayo-protocol de hoogste sensitiviteit, PPW en accuraatheid bezat en dat het Miami-criterium – hoewel competitief in performantie – de faalkans bij patiënten met MGH teveel zou doen toenemen.¹¹

Eenduidige conclusies omtrent het beste IO PTH-protocol zijn moeilijk te trekken. (*Bijlage 2, tabel 2.2*) Slechts weinig artikelen vergelijken meerdere criteria voor IO PTH-monitoring met elkaar en ze doen dit steeds op retrospectieve wijze. Bovendien bekomen de onderzoeksgroepen veelal tegenstrijdige resultaten, doordat ze te weinig rekening houden met de samenstelling van hun patiëntenpopulatie en de prevalentie van MGH in hun centrum. Elke studie gebruikt ook andere intact PTH-assays. Zo gebruikte Barczynski de STAT IntraOperative iPTH-assay (Future Diagnostics, Nederland, Wijchen), Chiu werkte met de inmiddels verdwenen QuiCK IntraOperative Intact PTH-assay (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California), en in de studie van Richards et al. vonden de PTH-bepalingen zowel plaats op de Immulite (Diagnostics Product Corporation, Los Angeles, California) als op Cobas e411 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana). (*Bijlage 2, tabel 2.3*)

2. Welk protocol passen wij momenteel toe in UZ Leuven en hoe voldoet dit criterium?

De IO PTH-bepaling werd ingevoerd in UZ Leuven in juni 2010. Op basis van de richtlijnen en de toen beschikbare evidentie opteerde men voor het Miami-criterium om operatief succes van parathyroïdectomieën te evalueren.^{8,12} In de periode tussen de invoering van het protocol en 1 september 2013 ondergingen maar liefst 190 patiënten een bijschildklieroperatie in UZ Leuven (gemiddeld 5,3 operaties per maand). Bij 163 van hen werd IO PTH bepaald. De overige 27 patiënten voldeden ofwel niet aan de voorwaarden voor het gebruik van de test (19/27) of ze ondergingen om onduidelijke redenen toch een conventionele, bilaterale nekexploratie zonder PTH-bepaling (8/27). (*Bijlage 2, tabel 2.4*)

Mogelijks speelde bij deze laatste patiënten een voorkeur van de chirurg mee, want 7 van deze 8 operaties vonden plaats onder leiding van dezelfde arts.

Om het succes van het Miami-criterium in UZ Leuven te evalueren, werden de medische dossiers van de 163 patiënten bij wie IO PTH was bepaald, nagekeken. Patiënten bij wie het tijdstip van de PTH-bepaling onduidelijk was of bij wie geen of een onvolledige *follow-up* aanwezig was, werden geëxcludeerd. Overige exclusiecriteria waren: secundaire of tertiaire hyperparathyroidie, aanwezigheid van MEN 1- of MEN 2-syndroom, revisie-operaties, PTH-bepaling in kader van een thyroïdectomie en falen van de operatie omdat de bijschildklieren niet gevisualiseerd konden worden. (Bijlage 3, figuur 3.3)

Uiteindelijk werden slechts 86 patiënten, waaronder 21 mannen en 65 vrouwen, geïncludeerd. Hun gemiddelde leeftijd bedroeg 60.1 +/- 15.0 jaar. De man/vrouw-ratio was 1:3.

Opvallend genoeg kozen de hoofd-hals chirurgen in UZ Leuven in 59% van de gevallen (51/86) voor een bilaterale exploratie onder IO PTH-monitoring. Minder invasieve technieken zoals een unilaterale exploratie, MIP of MIVAP, werden slechts toegepast in respectievelijk 22, 11 en 2 gevallen. Alle MIP's en MIVAP's waren van de hand van eenzelfde chirurg, terwijl een andere chirurg enkel bilaterale exploraties uitvoerde. (Bijlage 2, tabel 2.5)

Er was geen significant leeftijdsverschil tussen de patiënten die een bilaterale of gerichte ingreep ondergingen ($p=0,64$). (Bijlage 2, tabel 2.6)

91.8% van de patiënten had een uniek adenoom, terwijl 4 van de 86 geopereerden dubbele adenomen bezaten. De prevalentie van MGH in onze selecte populatie bedroeg 3.5%.

UZ Leuven behaalde een sensitiviteit van 98.6% voor het Miami-criterium en een specificiteit van 76.9%. De PPW bedroeg 96.0%, de NPW 90.9%. Bij 3 van de 35 gerichte ingrepen bleek nog een extra adenoom of MGH aanwezig. Het Miami-criterium voorspelde dit correct in 2 van de 3 gevallen. Voor het overige geval had de chirurg al op basis van de morfologie besloten verder te exploreren, nog voor het PTH-resultaat gekend was.

Wanneer het Miami-criterium enkel toegepast werd op de 51 patiënten in de bilaterale exploratiegroep, bedroeg de sensitiviteit 97.7%, de specificiteit 71.4%, de PPW 95.6% en de NPW 83.3%. Voor de minimaal invasieve groep waren deze percentages 100.0%, 83.3%, 96.7% en 100.0% respectievelijk. (Bijlage 2, tabel 2.7)

Op vraag van de dienst Endocrinologie controleerden we vervolgens of een tekort aan vitamine D of een slechte nierfunctie ($eGFR < 60$ mL/min) aanleiding hadden gegeven tot FN resultaten van het Miami-criterium. Het is namelijk geweten dat een lage vitamine D-status de bovengrens van PTH met 25-35% verhoogt, terwijl een verminderde nierfunctie interfereert met de intact PTH-assays.⁵ In onze studiepopulatie had echter slechts 1 patiënt een FN resultaat. Deze patiënt kwam van extern en er was bij hem noch de nierfunctie, noch het vitamine D gecontroleerd.

Een studie van Leiker et al. uit 2013 suggereert dat er geen associatie bestaat tussen het halfleven van PTH en de leeftijd, het geslacht en het ras van de patiënt. Evenmin zou er een verband zijn met diens nierfunctie (GFR) of preoperatieve calcium- of PTH-spiegel. Leiker stelde wel vast dat het halfleven van PTH toeneemt met een stijgende *Body Mass Index*, hoewel dit effect verwaarloosbaar werd vanaf een leeftijd van 55 jaar.¹³

3. Heeft het nut ons huidige criterium verder te verstrengen?

Bovenstaande cijfers bewijzen dat UZ Leuven gelijkaardige resultaten bekomt voor het Miami-criterium als in de literatuur. Het aantal FP (3/86) is in vergelijking echter nog te hoog. Om de specificiteit te verbeteren, kan een strenger protocol waarbij PTH moet dalen tot binnen de referentierange een oplossing zijn.

In 2009 vonden Heller et al. dat niet de percentuele daling van IO PTH, maar wel de uiteindelijke absolute PTH-waarde de meest accurate voorspeller is van de *outcome* na parathyroïdectomie. Zo zouden patiënten met een finale PTH-waarde van 40 ng/L of meer (Immulite 1000, Siemens, ref. <65 ng/L) een hoger risico lopen op persisterende hyperparathyroidie.¹⁴

Schneider et al. bewezen dan weer dat vooral het terug oplopen van PTH met minstens 5 ng/L na het bereiken van een 50%-daling een aanwijzing is voor terugkerende hyperparathyroidie. Dit *rebound* PTH bleek een veel betere predictor van recidief dan al dan niet voldoen aan het Mayo-criterium.¹⁵

Deze bevindingen contrasteren met die van een retrospectieve studie uit 2012, waarin 1092 patiënten werden opgenomen. 784 van hen voldeden aan het Mayo-criterium, terwijl 155 patiënten wel een halvering hadden van hun IO PTH, maar waarden behielden boven de 60 ng/L na 10 tot 15 minuten post-excisie. De succesratio bij deze laatste bedroeg 98,7%. De auteurs concludeerden dat een daling van PTH met 50% na 10 of 15 minuten voldoende is om verdere exploraties te voorkomen, ongeacht of de finale waarde verhoogd is of niet. Bovendien toonden ze aan dat toepassing van het Miami-criterium bij 10,6% van de patiënten een uitgebreidere exploratie kon helpen voorkomen en dat dit percentage nog kon opgedreven worden naar 14%, zo een extra PTH-bepaling plaatsvond 15 minuten post-excisie.¹⁶

Dat een extra afname op 15 minuten nuttig kan zijn, bewees ook Westerdahl et al. Hij beschreef zelfs een operatieve succesratio van 100% door een protocol toe te passen waarbij IO PTH met 60% moest afnemen binnen de 15 minuten, zonder dat normalisatie van PTH noodzakelijk was.¹⁷

Om na te gaan of een verstrenging van het Miami-criterium in UZ Leuven voordelig zou zijn, werden opnieuw de gegevens van onze 86 studiepersonen bestudeerd.

Het retrospectief toepassen van het Mayo-criterium op deze data leverde een sensitiviteit op van 80,8%, een specificiteit van 92,3%, een PPW van 98,3% en een NPW van 46,2%. Voor de 51 patiënten die bilateraal geëxploreerd werden, bedroegen deze cijfers 86,4%, 85,7%, 97,4% en 50,0% respectievelijk. In de minimaal invasieve groep was de sensitiviteit 72,4%, de specificiteit 100,0%, de PPW 100,0% en de NPW 42,9%. (Bijlage 2, tabel 2.7)

Aan de hand van ROC-curves probeerden we vervolgens het ideale afkappunt van IO PTH te bepalen. Uit een eerste analyse bleek alvast dat absolute PTH-dalingen geen goede voorspellers zijn van operatief succes. (Bijlage 3, grafiek 3.1) Een verstrenging van het relatief criterium heeft wel zin. Zo bleek de outcome na een parathyroïdectomie het best voorspeld te worden door een relatieve PTH-daling na 10 minuten van 59%: sensitiviteit 98,6%, specificiteit 92,3%, PPW 98,6% en NPW 92,3%. (Bijlage 3, grafiek 3.2)

4. Hoe voordelig bleek IO PTH bij ons in de praktijk?

Voorstanders van minimaal invasieve parathyroïdectomieën wijzen graag op de voordelen die gepaard gaan met een gerichte ingreep. Dat een kleiner litteken esthetisch beter oogt, hoeft geen betoog. Andere vermeende voordelen van gericht ingrijpen zijn echter moeilijker te bewijzen. Zo bleek het verschil in postoperatieve complicaties tussen patiënten die een bilaterale of minimaal invasieve parathyroïdectomie hadden ondergaan niet significant (5,9% vs 2,9%, $p=0,56$). Ook de idee dat bij gerichte operaties minder bijschildklieren onnodig zouden verwijderd worden, kon niet gestaafd worden. In de minimaal invasief geopereerde groep nam de chirurg bij 3 patiënten een gezonde bijschildklier weg, in de bilaterale groep gebeurde dit bij 8 personen ($p=0,52$). Bij de eersten trad wel minder hypocalcemie op na de ingreep, maar dit verschil bleek niet significant ($p=0,45$). (Bijlage 2, tabel 2.8)

Een ander voordeel dat vaak geassocieerd wordt met minimaal invasieve exploraties is een korter en dus goedkoper ziekenhuisverblijf voor het ziekenhuis én de patiënt. Sinds de invoering van IO PTH-monitoring bedraagt de gemiddelde verblijfsduur 4,9 +/- 1,3 dagen. Voor bilaterale nekexploraties verblijven patiënten gemiddeld langer in het ziekenhuis (5,1 +/- 1,4 dagen) dan voor gerichte ingrepen (4,5 +/- 1,1 dagen). Dit verschil is echter niet significant ($p=0,09$). Ter controle hebben we vervolgens gegevens bestudeerd van 42 patiënten die een bilaterale parathyroïdectomie ondergingen voor primaire hyperparathyroidie tussen januari 2008 en juni 2010, dus vóór de invoering van IO PTH. Deze patiënten verbleven gemiddeld 5,3 +/- 1,5 dagen in het ziekenhuis, wat significant langer is dan de huidige 4,9 +/- 1,3 dagen ($p=0,03$). (Bijlage 2, tabel 2.9)

Buiten een goedkoper verblijf, zou IO PTH ook tijdswinst opleveren in het operatiekwartier (OK). Volgens de voorstanders kunnen er door het aantal uitgebreide exploraties te beperken, namelijk meer patiënten per dag geopereerd worden. Dit bleek, althans in UZ Leuven, niet zo te zijn. Vóór de invoering van IO PTH bedroeg de gemiddelde operatietijd - gemeten vanaf de incisie tot het sluiten van de wonde - 1 uur 18 +/- 27 minuten. Dit is vergelijkbaar met de huidige duur van bilaterale ingrepen onder IO PTH-monitoring, nl. 1 uur 20 +/- 24 minuten ($p=0,61$). Een unilaterale ingreep duurt echter ook nog altijd 1 uur 20 +/- 32 minuten en een MIP duurt gemiddeld zelfs 1 uur 54 +/- 44 minuten. Voor endoscopische ingrepen liep de operatietijd zodanig op (tot meer dan 2 uur) dat de MIVAP-techniek reeds na twee pogingen werd verlaten. (Bijlage 2, tabel 2.8 - 2.9)

Het verschil in operatieduur tussen bilaterale en niet-bilaterale ingrepen was statistisch niet significant ($p=0,15$), maar vormt wel één van de voornaamste klachten van onze hoofd-hals chirurgen.

De oorzaak voor de toegenomen OK-tijd is niet eenvoudig te achterhalen. Mogelijks ontslaan artsen hun patiënten na een bilaterale exploratie sneller naar de verkoeverruimte, zonder op het laatste IO PTH-resultaat te wachten. Verder speelt allicht de hogere moeilijkheidsgraad van een gerichte operatie, waarbij de toegang tot de hals beperkt is, een rol.

In LAG geldt een *turn-around-time* (TAT) van 60 minuten voor dringende IO PTH-stalen. De afgelopen 3 jaar haalde echter 20.5% van de stalen deze TAT niet. Er bestaat wel een grote discrepantie tussen de beginperiode van de IO PTH-monitoring en de huidige situatie. In de eerste 6 maanden na de invoering overschreed nog 16.8% van de stalen de TAT. In het laatste halfjaar, van maart tot en met augustus 2013, bedroeg dit percentage slechts 5.4%. (Bijlage 3, grafiek 3.3)

De gemiddelde TAT afgelopen jaar was 47 +/- 25 minuten (mediaan 42 minuten), met een minimale en maximale TAT van 20 minuten en 4 uur 33 minuten respectievelijk. 29 van de 232 stalen kenden een TAT-overschrijding en we besloten mogelijke oorzaken hiervoor op te sporen. Een eerste eenvoudige verklaring bleek het voorkomen van staalstolling op de PTH-analyzer (MODULAR ANALYTICS E170, Roche Diagnostics Corporation, Zwitserland). In 4.7% van alle IO PTH-stalen was de stolling nog onvolledig toen het serum reeds op het toestel belandde. In 7 gevallen leidde dit daadwerkelijk tot een overschrijding van de TAT. Staalstolsels waren zo verantwoordelijk voor 24.1% van de achterstallige resultaten.

Een andere duidelijk te achterhalen oorzaak voor een te lange TAT was een naaldprobleem van MODULAR E, wat zich bij 1 staal voordeed. In de overige 21 gevallen was de reden waarom het resultaat niet binnen het uur gekend was, minder eenduidig. Mogelijke verklaringen zijn: een wissel van de laboranten waardoor het Laboratorium Informatica Systeem op wachtscherm springt en de automatische validatie stilvalt, een foute toepassing van de procedure voor urgente PTH-stalen op verschillende niveaus (o.a. het niet telefonisch verwittigen van de hoofdlaborant) en een lange wachttijd tussen de aanvraag en de receptie van een staal.

Op zoek naar oplossingen voor deze alarmerende TAT-resultaten, zetten wij een methodevergelijking op tussen PTH op serum- en op plasmastalen. Zowel volgens de bijsluiters van Roche als volgens verschillende onderzoeksgroepen zou PTH het meest stabiel zijn in EDTA-plasma.¹⁸⁻²² (Bijlage 4) Het exacte mechanisme hierachter is onvolledig ontrafeld. Een inhiberend effect van EDTA op de werking van PTH-afbrekende proteasen lijkt de meest logische verklaring en werd reeds beschreven in de literatuur.^{18,21,23} Ter waarschuwing moeten we hier wel bij vermelden dat sommige auteurs ook vals verhoogde PTH-resultaten in EDTA-tubes beschrijven.²⁰

Verrassend genoeg is er amper literatuur te vinden over de evolutie van PTH in heparine-plasmastalen. Een artikel uit 2004 van Scharnhorst et al. vermeldt wel dat zij hun heparine-plasma resultaten hebben weggelaten gezien de soms onverwachte en onverklaarbare uitschieters die met dit staaltype voorkwamen.²³

Wij besloten hierop zelf de stabiliteit van PTH te onderzoeken in EDTA- en heparine-plasma ten opzichte van serum, aanvankelijk door PTH te bepalen op 30 gepaarde patiëntenstalen. (Bijlage 5.1 en 5.2)

Hieruit bleek dat PTH stabiel is in aanwezigheid van EDTA. Controle op vers afgenomen stalen bij 21 gezonde vrijwilligers leverde opnieuw duidelijk hogere resultaten op van PTH in EDTA-tubes, terwijl serum en heparineplasma gelijkaardige resultaten gaven. (Bijlage 5.3 en 5.4)

Plasma kan dus een goed alternatief zijn voor serum om het aantal TAT-outliers te verminderen. Een andere mogelijkheid is het gebruik van een POCT-toestel in de nabijheid van het OK. Volgens sommige auteurs kan zo'n toestel een tijdswinst van wel 15 minuten opleveren, maar de extra kost en lage rendabiliteit zorgen ervoor dat veel laboratoria PTH (terug) centraal bepalen.^{24,25} Bovendien is het aanbod toestellen voor *bedside* testen van PTH erg beperkt en zijn er amper nieuwe, ultrasnelle assays in ontwikkeling.^{26,27}

5. Draagt IO PTH bij aan een succesvolle uitkomst van een minimaal invasieve parathyroïdectomie of kan lokaliserende beeldvorming voor de ingreep (in sommige gevallen) volstaan?

Een Sestamibi-scan kan parathyroïdadenomen detecteren met een specificiteit van 98.8% en een sensitiviteit van 91%, die nog oploopt wanneer eveneens een echografie van de hals plaatsvindt. Meer en meer chirurgen verlaten

zich dan ook volledig op de preoperatief beschikbare beeldvorming voor het gericht opereren van patiënten met een primaire hyperparathyroïdie, zonder gebruik te maken van bijkomende PTH- of gammaprobe-monitoring. De beperkte bijdrage van PTH aan de chirurgische besluitvorming en de lage kosten-effectiviteit van de bepaling, zetten sommige auteurs er zelfs toe aan te pleiten voor een volledige afschaffing van de test.

In 2004 behaalde Jacobson et al. een slaagpercentage van 97% na minimaal invasieve parathyroïdectomieën zonder IO PTH-bepaling. Zijn onderzoeksgroep bestond wel uit een selecte groep patiënten met positieve resultaten op zowel echo- als scintigrafie preoperatief.²⁸ Gawande bevestigde deze goede uitkomst en stelde vast dat in een populatie met concorderende beeldvormingsresultaten IO PTH de slaagkans slechts met 1% verhoogde.²⁹ Eenzelfde conclusie werd bekomen in een retrospectieve cohortstudie uit 2006, ditmaal in een groep patiënten bij wie het adenoom enkel met scintigrafie was gelokaliseerd. De onderzoekers beweerden dat IO PTH de genezingskans met 1% zou verhogen, maar tevens 9% van de patiënten onnodig aan een bilaterale exploratie zou onderwerpen.³⁰ Dit hoge percentage FN resultaten wordt wel vaker aangehaald door tegenstanders van IO PTH-monitoring, hoewel in grote, prospectieve studies het aantal FN en FP veelal beperkt blijft tot zo'n 1% en 3% respectievelijk. In UZ Leuven vonden wij voor het Miami-criterium 1.2% FN en 4.7% FP. Niet correcte resultaten komen trouwens evengoed voor bij beeldvormende technieken, als bij IO PTH-monitoring. De betrouwbaarheid van een echografie is vooral afhankelijk van de ervaring van de uitvoerder. Voor scintigrafieën hangt de betrouwbaarheid af van de grootte van het adenoom en het geslacht van de patiënt. Zo blijken vrouwen meer kans te hebben op een positieve Sestamibi-scan dan mannen. Kleine adenomen zijn dan weer moeilijker zichtbaar op een scintigrafie, evenals zeer grote adenomen die weinig isotoop capteren. Unieke adenomen worden gemakkelijker herkend dan multipelen.³¹

In 2006 rapporteerde Gawande et al. een twijfelachtig of discordant beeldvormingsresultaat bij maar liefst 35% van zijn proefpersonen.²⁹ Ook in UZ Leuven hadden slechts 36 van de 86 patiënten een eenduidige lokalisatie preoperatief. Bij 26 patiënten was de locatie bepaald met één beeldvormende techniek. 10 patiënten hadden concorderende resultaten op echo- en scintigrafie. Van de overige 50, hadden dertig personen voor de operatie een volledig onbekende lokalisatie van hun bijschildklieradenoom, één patiënt had een twijfelachtige scintigrafie en negentien anderen hadden een echo- en scintigrafie die niet overeenstemden. (Bijlage 2, tabel 2.10)

Goldstein en Carter onderzochten het nut van IO PTH-bepalingen bij 72 patiënten met twijfelachtige Sestamibi-beelden. Zij verdeelden de proefpersonen prospectief in twee groepen, waarbij 39 patiënten een unilaterale procedure mét gammaprobe-monitoring zouden ondergaan, en 33 patiënten een bilaterale operatie. Een daling van het PTH (QuiCK IntraOperative iPTH-assay, Nichols Institute Diagnostics, California) met minstens 50% na 5 of 10 minuten ten opzichte van de pre-excisie PTH-waarde, betekende dat de operatie succesvol was. Van de 39 patiënten die minimaal invasief geopereerd werden, genazen er 38 of 97%. In de bilateraal geëxploreerde groep bedroeg de succesratio 91%. De lokalisatie op scintigrafie was maar bij 1 op 3 bilateraal geëxploreerden correct. Tien van hen waren, achteraf gezien, ook geholpen geweest met een unilaterale operatie. Goldstein en Carter concludeerden dat tot 75% van de patiënten met een twijfelachtig beeld op scintigrafie in aanmerking komt voor een minimaal invasieve parathyroïdectomie.³²

Een Randomized Controlled Trial uit 2009 toonde aan dat ook patiënten met een negatieve scintigrafie baat hebben van IO PTH-monitoring, door tijdens de operatie halsechografie aan te vullen met PTH-afname via de jugulaire venen.³³

In 2007 hielden Barczynski et al. een grote prospectieve studie bij 177 personen met primaire hyperparathyroïdie. Een eerste groep van 62 patiënten kreeg een unilaterale ingreep zonder PTH-monitoring, de tweede groep een MIP- of MIVAP-procedure met PTH-bepaling (STAT-IO iPTH assay, Future Diagnostics, Wijchen). De succesratio in beide groepen bedroeg respectievelijk 91.9% en 99.1%. Dit verschil was significant ($p=0,01$). Bij 3 patiënten uit de 2^{de} groep had IO PTH, ondanks concorderende beeldvormingsresultaten, een belangrijke bijdrage geleverd aan het besluit van de chirurg om verder te exploreren. Zo de lokalisatie van het adenoom slechts met 1 beeldvormende techniek was vastgesteld, hadden al 7 patiënten baat bij de PTH-bepaling. Deze toename was significant ($p=0,007$).

IO PTH verbeterde volgens de auteurs wel degelijk de succeskans van minimaal invasieve parathyroïdectomieën en had dus waarde bij de chirurgische besluitvorming, zeker in die gevallen waar slechts 1 lokaliserende techniek werd gebruikt. Ook bij concordante resultaten op echo- en scintigrafie hielp de bepaling echter om een maximale veiligheid te garanderen en een gevoel van vertrouwen te creëren bij de chirurg.³⁴

Recente literatuur ontkracht echter wederom de noodzaak van IO PTH-monitoring. Een kleinere studie van Sakimura et al. uit 2013 raadt PTH-monitoring af bij patiënten met concordante beeldvormingsresultaten³⁵ en in een prospectieve studie uit 2012 bij 119 patiënten bleek dat IO PTH slechts in 2 gevallen een revisie-operatie had kunnen voorkomen. Volgens de auteurs was 1 positieve lokalisatie reeds voldoende voor een gerichte ingreep zonder PTH-bepaling. Hoewel de genezingskans door de PTH-monitoring zou toenemen van 95.7% naar 97.4%, oordeelden zij dit onvoldoende om de extra kost en verlengde operatieduur te verantwoorden. Bij 3.4% van de patiënten zou immers een onnodige bilaterale exploratie gebeurd zijn op basis van een FN criterium. Volgens de onderzoekers heeft IO PTH dan ook enkel een plaats bij recurrenente ziekte, bewezen of vermoede MGH en inconsistente beeldvorming.³⁶

Wat vertellen ons nu de resultaten uit UZ Leuven? De genezingskans in de groep patiënten die een bilaterale nekexploratie ondergingen, bedroeg 96.1%. In de controlegroep uit de periode vóór de invoering van IO PTH bedroeg deze ratio 100%. De 35 patiënten die nu een minimaal invasieve operatie kregen, hadden een slaagkans van 33 op 35 of 94.3% (92.3% voor de MIP/MIVAP's en 95.5% voor de unilaterale exploraties). Helaas kunnen we niet vergelijken met unilaterale of minimaal invasieve ingrepen zonder IO PTH-bepaling. Het verschil in succesratio tussen de patiënten die een bilaterale of gerichte ingreep ondergingen, was niet significant ($p=0,47$). (Bijlage 2, tabel 2.8-2.9)

Zoals eerder vermeld, hadden 50 patiënten geen preoperatieve lokalisatie van hun adenoom. Ofwel was bij hen geen beeldvorming (in UZ Leuven) gebeurd, of de uitslag ervan was negatief, twijfelachtig of discordant. Slechts 14 van deze mensen ondergingen een gerichte ingreep. De overigen werden bilateraal geëxploreerd. De slaagkans voor de 14 patiënten met ongekende adenoomlocatie en minimaal invasieve parathyroïdectomie bedroeg 92.9%. Eén patiënt die recidiveerde, had een PTH-daling van meer dan 50% na 10 minuten, maar bleek nog een resterend adenoom te bezitten. Een bilaterale nekexploratie had in dit geval revisie kunnen voorkomen. Negentien patiënten hadden discordante resultaten op echo- en scintigrafie. Bij 8 van hen werd een bilaterale ingreep uitgevoerd. Eén van deze 8 zou op basis van het IO PTH onterecht genezen verklaard zijn. De overige 11 patiënten kregen een gerichte aanpak van hun primaire hyperparathyroïdie. Bij twee van hen was PTH na 10 minuten onvoldoende gedaald. In één geval bedroeg de daling 48% en besloot de chirurg de operatie stop te zetten. Deze patiënt bleek inderdaad genezen. De andere patiënt werd verder geëxploreerd en had nog een tweede adenoom.

Vijf patiënten die een minimaal invasieve ingreep kregen, hadden een positieve lokalisatie op zowel echo- als scintigrafie. Bij 2 van hen daalde het PTH onvoldoende tijdens de operatie. Eén patiënt bleek inderdaad nog een extra adenoom te bezitten, bij de andere patiënt werd een controlestaal afgenomen waarin PTH wel gehalveerd was. Van de 16 patiënten die gericht geopereerd waren aan de hand van een positieve echo- óf scintigrafie, had één persoon een MGH die niet ontdekt was op beeldvorming. Opnieuw bood het IO PTH hier soelaas.

De genezingskans van de 21 patiënten met een preoperatief gekende adenoomlokalisatie die gericht geopereerd werden, bedroeg 100%. Zonder IO PTH zou bij 2 van deze patiënten een minimaal invasieve parathyroïdectomie allicht mislukt zijn. Dit betekent een theoretische toename van de slaagkans bij gerichte ingrepen met 9.5% te danken aan PTH-monitoring, zelfs bij een preoperatief gekende locatie ($p=0,47$).

CONCLUSIE

1. Het Miami-criterium is het meest gebruikte criterium in de literatuur voor de monitoring van minimaal invasieve parathyroïdectomieën. Gebruik ervan wordt aanbevolen bij alle patiënten die geopereerd moeten worden voor een primaire hyperparathyroïdie.
2. Het Miami-criterium scoort in UZ Leuven gelijkaardig als in de literatuur.
3. Om het relatief hoge aantal FP te reduceren, kan een verstrenging van het protocol overwogen worden, waarbij PTH met 60% moet dalen 10 minuten na verwijdering van het adenoom.
4. Buiten het kleinere litteken, kon geen van de vooropgestelde voordelen van IO PTH-monitoring bewezen worden in UZ Leuven. De operatieduur nam zelfs toe ten opzichte van conventionele, bilaterale nekexploraties. Deze toename was statistisch niet significant. Desalniettemin kan de TAT van urgente PTH-bepalingen nog sterk verbeterd worden.

5.IO PTH lijkt bij te dragen aan een hogere slaagkans van gerichte parathyroïdectomieën, zelfs wanneer de locatie van het adenoom preoperatief reeds gekend is. Bij concorderende resultaten op echo- en scintigrafie kan een minimaal invasieve ingreep zonder PTH-monitoring overwogen worden.

COMMENTS

TO DO/ACTIONS

- 1) Overschakeling van de bepaling van iPTH op serum naar een bepaling op lithiumheparine-plasma om TAT-outliers door staalstolsels te voorkomen.
- 2) Herbekijken van de procedure voor urgente PTH-bepalingen met alle betrokkenen (chirurgen, verplegend personeel, (hoofd)laboranten, logistieke medewerkers en de medisch verantwoordelijke) om de TAT's te optimaliseren.
- 3) Resultaten van deze CAT verspreiden onder de betrokken klinici om een discussie op gang te brengen over de behoefte aan een strenger criterium en het nut van de bepaling bij patiënten met concorderende resultaten op beeldvorming of patiënten die bilateraal geëxploreerd worden.
- 4) Verder onderzoeken van het verband tussen een slechte nierfunctie en vals hoge PTH-waarden gemeten met de Elecsys iPTH-assay, alsook het verband tussen een lage vitamine D-status en FN resultaten voor het Miami-criterium.

ATTACHMENTS

<u>Bijlage 1</u>	Overzicht van de gebruikte afkortingen en enkele werkdefinities
<u>Bijlage 2</u>	Tabellen
<u>Bijlage 3</u>	Figuren en grafieken
<u>Bijlage 4</u>	Bijsluiter Elecsys iPTH-assay (Roche Diagnostics Corporation)
<u>Bijlage 5</u>	Methodevergelijking iPTH op serum en plasma

Bijlage 1: **Overzicht van de gebruikte afkortingen en enkele werkdefinities**

AFKORTINGEN

FP	vals positief resultaat
FN	vals negatief resultaat
IO	intra-operatief
IO PTH	intra-operatief bepaald bijschildklierhormoon
L	liter
LIS	laboratorium informatica systeem
MGH	multiglandulaire hyperplasie
MIP	<i>minimal invasive parathyroidectomy</i>
MIVAP	<i>minimal invasive video-assisted parathyroidectomy</i>
ng	nanogram
NPW	negatief predictieve waarde
OK	operatiekwartier
PPW	positief predictieve waarde
PTH	parathormoon, bijschildklierhormoon

ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
TN	terecht negatief resultaat
TP	terecht positief resultaat

WERKDEFINITIES

Accuraatheid	Mate waarin een geobserveerde (kwantitatieve) waarde overeen komt met de echte waarde
Bilaterale nekexploratie	Parathyroïdectomie langs een 5cm-lange incisie mediaan in de hals
FN	Patiënt die niet voldoet aan het IO PTH-criterium, maar toch geen resterend hypersecreterend bijschildklierweefsel meer bezit. Hij/zij riskeert onterecht verder te worden geëxploreerd.
FP	Patiënt die voldoet aan het IO PTH-criterium, maar bij wie hypersecreterend bijschildklierweefsel is achtergebleven. Hij/zij riskeert persisterende hyperparathyroidie of recidief.
MIP	Parathyroïdectomie langs een 2-2,5cm lange incisie op de verwachte locatie van het adenoom
MIVAP	Idem MIP, langs endoscopische weg
NPW	De proportie individuen die niet voldoen aan het IO PTH-criterium en nog resterend hypersecreterend bijschildklierweefsel hebben
Persisterende hyperparathyroidie	Heroptreden van de hypercalcemie binnen de 6 maanden postoperatief
PPW	De proportie individuen die voldoen aan het IO PTH-criterium en geen hypersecreterend bijschildklierweefsel meer hebben
Recidiverende hyperparathyroidie	Heroptreden van de hypercalcemie 6 maanden of later na de parathyroïdectomie
ROC-curve	Curve die de sensitiviteit van het criterium uitzet tegen 1 min de specificiteit (en zo de probabiliteit van een positief IO PTH-criterium in de patiënten met en zonder resterend hypersecreterend bijschildklierweefsel vergelijkt). Vaak gebruikt om cut-off waarden te bepalen.
Sensitiviteit	De proportie individuen zonder resterend hypersecreterend bijschildklierweefsel die correct geïdentificeerd werden door een positief IO PTH-criterium
Specificiteit	De proportie individuen met nog achtergebleven hypersecreterend bijschildklierweefsel die correct geïdentificeerd werden door een negatief IO PTH-criterium
TN	Patiënt die niet voldoet aan het IO PTH-criterium en bij wie inderdaad nog hypersecreterend bijschildklierweefsel is achtergebleven
TP	Patiënt die voldoet aan het IO PTH-criterium en bij wie al het hypersecreterend bijschildklierweefsel verwijderd werd
Unilaterale exploratie	Parathyroïdectomie door middel van een incisie aan de zijde van het verwachte adenoom

Bijlage 2 :**TABELLEN**

Tabel 2.1 : Bestaande criteria voor IO PTH-monitoring zoals ze beschreven worden in de literatuur

ARTIKEL	CRITERIA DIE VERGELEKEN WORDEN		REFERENTIE
Chiu B et al. (Arch Surg, 2006)	Miami-criterium	>50% daling van het hoogste IO PTH-niveau na 10 minuten	Caneiro et al. (Surgery, 2003)
	Criterium 1 (= Vienna)	>50% daling van het IO PTH-niveau pre-incisie 10 minuten na wegname van het adenoom	Gordon et al. (Surgery, 2001)
	Criterium 2	>50% daling van het hoogste IO PTH-niveau 10 minuten na klierwegname en een finale PTH-waarde binnen de referentierange	Yang et al. (Arch Surg, 2001)
	Criterium 3	>50% daling van het hoogste IO PTH-niveau 10 minuten na klierexcisie en een finaal PTH dat lager is dan de pre-incisie waarde	Irvin et al. (Ann Surg, 1999)
	Criterium 4	>50% daling van het hoogste IO PTH-niveau 5 minuten na klierwegname	Irvin et al. (Am J Surg, 1994)
	Criterium 5	>50% daling van het pre-excisie PTH 10 minuten na de klierexcisie	Weber et al. (Surgery, 1999)
Barczynski M et al. (Langenbecks Arch Surg, 2009)	Halle-criterium	Daling van het IO PTH tot in de laag normale range (≤ 35 ng/L) binnen de 15 minuten na verwijdering van het hypersecreterende bijschildklierweefsel	Riss et al. (Surgery, 2007)
	Miami-criterium	Daling van het IO PTH met 50% of meer van de hoogste waarde gemeten pre-operatief of pre-excisie 10 minuten na excisie van het adenoom	Caneiro et al. (Surgery, 2003)
	Rome-criterium	Daling van het IO PTH met meer dan 50% van de hoogste pre-excisie waarde, en/of een PTH-waarde binnen de referentierange 20 minuten na excisie, en/of $\leq 7,5$ ng/L lager dan de waarde gemeten 10 minuten post-excisie	Lombardi et al. (Langenbecks Arch Surg, 2008)
	Vienna-criterium	Een daling van 50% of meer van de baseline (pre-incisie) waarde binnen de 10 minuten na resectie	Riss et al. (Surgery, 2007)
Richards et al. (Arch Surg, 2011)	Mayo-criterium	Daling van 50% of meer van baseline naar een (bijna-) normaal IO PTH 10 minuten post-excise	-
	Criterium 1 (= Miami)	50% daling van het baseline IO PTH 10 minuten post-excisie	-
	Criterium 2	50% daling van het baseline IO PTH 5 minuten post-excisie	-
	Criterium 3	Eén enkele IO PTH bepaling 10 minuten post-excisie die normaal is	-
	Criterium 4 (= Vienna)	50% daling van het pre-operatieve PTH 10 minuten post-excisie	-

Tabel 2.2 : Evaluatie van de verschillende IO PTH-criteria in de literatuur

ARTIKEL	CRITERIUM	TP(%)	TN(%)	FP(%)	FN(%)
Barczynski M et al. (Langenbecks Arch Surg, 2009) n=260	Halle-criterium	59.2	5.8	0.0	35.0
	Miami-criterium	91.9	5.4	0.4	2.3
	Rome-criterium	78.1	5.8	0.0	16.2
	Vienna-criterium	86.9	5.4	0.4	7.3
Richards et al. (Arch Surg, 2011) n=1882	Mayo-criterium	87.8	7.5	1.2	3.6
	Criterium 1 (= Miami)	87.6	6.0	2.9	3.5
	Criterium 2	71.7	8.4	1.2	18.6
	Criterium 3	82.9	7.2	1.6	8.4
	Criterium 4 (= Vienna)	74.7	7.4	1.3	16.6

ARTIKEL	CRITERIUM	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	PPW (%)	NPW (%)	Accuraatheid (%)
Chiu et al. (Arch Surg, 2006) n=352	Criterium 2 (= Mayo)	88	22	97	6	-
Barczynski M et al. (Langenbecks Arch Surg, 2009) n=260	Halle-criterium	62.9	100.0	100.0	14.2	65.0
	Miami-criterium	97.6	93.3	99.6	70.0	97.3
	Rome-criterium	82.9	100.0	100.0	26.3	83.8
	Vienna-criterium	92.2	93.3	99.6	60.9	92.3
Richards et al. (Arch Surg, 2011) n=1882	Mayo-criterium n=1858	96	86	99	68	95
	Criterium 1 (= Miami) n=1750	96	68	97	63	94
	Criterium 2 n=1460	79	87	98	31	80
	Criterium 3 n=1800	91	82	98	46	90
	Criterium 4 (= Vienna) n=1751	82	86	98	31	82
Westerdahl et al. (Arch Surg, 2006) n=269	Daling met \geq 60% 15 minuten na excisie	94	79	98	-	93

Tabel 2.3 : Karakteristieken van PTH-assays gebruikt voor intra-operatieve monitoring (Sokoll et al, *Clinical Chemistry*, 2004)

	Assay			
	Quick-IntraOperative Intact PTH	Turbo Intact PTH	STAT-10-I-PTH	Quick-IntraOperative Bio-Intact PTH(1-84)
Manufacturer	Nichols Institute Diagnostics	Diagnostic Products Corporation	Future Diagnostics	Nichols Institute Diagnostics
Platform	Single-well luminometer	IMMULITE; IMMULITE 1000/2000	Strip Luminometer	Advantage
Automated system	No	Yes	No	Yes
Assay design				
Capture antibody	Goat polyclonal anti-PTH(39-84)	Goat polyclonal anti-PTH(44-84)	Goat polyclonal anti-PTH(39-84)	Goat polyclonal anti-PTH(39-84)
Detector antibody	Goat polyclonal anti-PTH(1-34)	Goat polyclonal anti-PTH(1-34)	Goat polyclonal anti-PTH(1-34)	Goat polyclonal anti-PTH(1-5)
Form of PTH measured	Intact	Intact	Intact	Bio-Intact
Label	Acridinium ester	Alkaline phosphatase	Isoluminol	Acridinium ester
Signal	Chemiluminescence	Chemiluminescence	Chemiluminescence	Chemiluminescence
Solid phase	Bead	Bead	Microtiter strips with Accusphere	Magnetic particles (streptavidin coated)
Single-patient packaging	Yes	No	No	No
Specimen volume, µL	200	100	100	250
Time to result (including specimen processing), min	~15	~15	~10	~12
Incubation conditions	Shake at 400 rpm at 45 °C	Intermittent agitation at 37 °C	Shake at 1400 rpm at room temperature	37 °C
Measuring range, ^a ng/L	6-1250	4-2500	6-2500	1.2-5000
Calibration	Each assay	Readjust every 2 weeks	Each assay	Readjust every 7 days
Intraassay CV (concentration) ^a	9.4% (29 ng/L)	6.7% (49 ng/L)	10.7% (41 ng/L)	Readjust after 7 days (same reagent set) or 1 month (same reagent lot)
Reference interval, ^a ng/L	8.0% (162 ng/L)	6.5% (247 ng/L)	4.9% (255 ng/L)	5.4% (30 ng/L)
	10-65	12-72	10-65	4.0% (271 ng/L)
				15-65

^a Manufacturer's specifications.

Tabel 2.4: Aantal parathyroïdectomieën met en zonder IO PTH-monitoring in de periode van 10 juni 2010 tot en met 31 augustus 2013

Aantal parathyroïdectomieën juni 2010 – augustus 2013		190	
met IO PTH-bepaling		163	
zonder IO PTH-bepaling	REDEN	secundaire hyperparathyroïdie	8
		tertiaire hyperparathyroïdie	3
		thyroïdcarcinoom	4
		thyroïdectomie	2
		revisie	1
		andere	1
		geen duidelijke reden	8
Totaal		27	

Tabel 2.5 : Uitgevoerde heelkundige procedure afhankelijk van de behandelende hoofd-hals chirurg

	Bilaterale nekexploratie	Unilaterale nekexploratie	MIP	MIVAP	Totaal
chirurg a	4	4	11	2	21
chirurg b	31	15	0	0	46
chirurg c	13	0	0	0	13
chirurg d	3	3	0	0	6
Totaal	51	22	11	2	86

Tabel 2.6 : Preoperatieve karakteristieken van de studiepopulatie (berekingen volgens MedCalc: Mann-Whitney U - en Chi kwadraat - test)

	Bilaterale exploratiegroep	Minimaal invasieve groep	Referentierange	p-waarde
n	51	35	-	-
Leeftijd (jaren)	59.1 +/- 15.8	61.6 +/- 13.8	-	0,64
Man:Vrouw	14:37	7:28	-	0,59
Totaal serum calcium (mmol/L)	2.79 +/- 0.23 n=39	2.85 +/- 0.31 n=25	2.15-2.55	0,56
Plasma iPTH (ng/L)	239.5 +/- 191.9	324.8 +/- 270.9	15.0-65.0	0,05
Creatinine (mg/dL)	0.91 +/-0.30 n=47	0.97 +/-0.46 n=33	0.67-1.17 (M) 0.51-0.95 (V)	0,95
25OH-vitD (µg/L)	24.7 +/- 13.1 n=33	24.4 +/- 10.1 n=23	11.0-60.0	0,74

Tabel 2.7 : Vergelijking van enkele (retrospectief) uitgeteste IO PTH-protocollen in UZ Leuven

	Criterium	TP (n)	TN (n)	FP (n)	FN (n)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	PPW (%)	NPW (%)
Alle ingrepen (n=86)	Miami	72	10	3	1	98.6	76.9	96.0	90.9
	Mayo	59	12	1	14	80.8	92.3	98.3	46.2
	60%-daling	72	12	1	1	98.6	92.3	98.6	92.3
	70%-daling	67	12	1	6	91.8	92.3	98.5	66.7
Bilaterale exploraties (n=51)	Miami	43	5	2	1	97.7	71.4	95.6	83.3
	Mayo	38	6	1	6	86.4	85.7	97.4	50.0
	60%-daling	43	6	1	1	97.7	85.7	97.7	85.7
	70%-daling	40	6	1	4	90.9	85.7	97.6	60.0
Alle gerichte exploraties (n=35)	Miami	29	5	1	0	100.0	83.3	96.7	100.0
	Mayo	21	6	0	8	72.4	100.0	100.0	42.9
	60%-daling	29	6	0	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	70%-daling	27	6	0	2	93.1	100.0	100.0	75.0
Unilaterale exploraties (n=22)	Miami	20	2	0	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Mayo	13	2	0	7	65.0	100.0	100.0	22.2
	60%-daling	20	2	0	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	70%-daling	19	2	0	1	95.0	100.0	100.0	66.7
MIP + MIVAP (n=13)	Miami	9	3	1	0	100.0	75.0	90.0	100.0
	Mayo	8	4	0	1	88.9	100.0	100.0	80.0
	60%-daling	9	4	0	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	70%-daling	8	4	0	1	88.9	100.0	100.0	80.0

Tabel 2.8 : Intra-operatieve en follow-up gegevens (berekingen volgens MedCalc: Mann-Whitney U - en Chi kwadraat - test)

	Bilaterale exploratiegroep	Minimaal invasieve groep	p-waarde
n	51	35	-
Operatieduur (min)	80 +/- 24 n=48	94 +/- 39 n=33	0,15
Gemiddelde daling iPTH 10 min post-excisie (ng/L)	195.2 +/- 158.7	260.5 +/- 266.5	0,19
Gemiddelde daling iPTH 10 min post-excisie (%)	71 +/- 29	73 +/- 20	0,97
Ziekenhuisverblijf (dagen)	5.1 +/- 1.4	4.5 +/- 1.1	0,09
Postoperatieve hypocalcemie % (aantal)	7.8 (4)	5.7 (2)	0,45
Post-operatieve complicaties % (aantal)	5.9 (3)	2.9 (1)	0,56
Patiënten met onnodige bij schildklier-excisie % (aantal)	15.7 (8)	8.6 (3)	0,52
Totaal serum calcium postoperatief (mmol/L)	2.32 +/- 0.16 n=49	2.34 +/- 0.18 n=33	0,61
iPTH postoperatief (ng/L)	56.9 +/- 39.2 n=41	64.4 +/- 50.0 n=25	0,23
Succesratio (%)	96.1	94.3	0,47

Tabel 2.9 : Karakteristieken en follow-up gegevens van 42 patiënten uit de periode voor de invoering van IO PTH-monitoring (berekingen volgens MedCalc: Mann-Whitney U - en Chi kwadraat - test)

	Bilaterale nekoperatie zonder IO PTH-monitoring (periode jan. 2008 - mei 2010)	Bilaterale nekoperatie met IO PTH-monitoring (juni 2010 - aug. 2013)	Subtotaalbilaterale	Referentierange	p-waarde*
n	42	51	86	-	-
Leeftijd (jaren)	60.5 +/- 13.8	59.1 +/- 15.8	60.1 +/- 15.0	-	NS
Man/Vrouw	11/31	14/37	21/65	-	NS
Totaal serum calcium (mmol/L)	2.88 +/- 0.35	2.79 +/- 0.23 n=39	2.82 +/- 0.26 n=64	2.15-2.55	NS
Plasma iPTH (ng/L)	-	239.5 +/- 191.9	274.2 +/- 229.8	15-65	-
Operatieduur (min)	78 +/- 27	80 +/- 24 n=48	86 +/- 32	-	NS
Ziekenthus verblijf (dagen)	5.3 +/- 1.5	5.1 +/- 1.4	4.9 +/- 1.3	-	p=0.03
Totaal serum calcium post-operatief (mmol/L)	2.33 +/- 0.13	2.32 +/- 0.16 n=49	2.33 +/- 0.17	2.15-2.55	NS
Plasma iPTH post-operatief (ng/L)	-	56.9 +/- 39.2 n=41	59.7 +/- 43.4 n=66	15-65	-
Post-operatieve hypocalcemies % (aantal)	9.5 (4)	7.8 (4)	7.0 (6)	-	NS
Post-operatieve complicaties % (aantal)	7.1 (3)	5.9 (3)	5.8 (5)	-	NS
Patiënten met onnodig verwijderde bijbehouderean % (aantal)	11.9 (5)	15.7 (8)	12.8 (11)	-	NS
Succesratio (%)	100.0	96.1	95.3	-	NS

* p-waarde : "NS" zo niet significant, in het rood staan de groepen waartussen een significant verschil bekomen werd

Tabel 2.10 : Lokaliserende beeldvorming vóór de ingreep

	Bilaterale exploratie	Unilaterale exploratie	MIP	MIVAP	TOTAAL
negatieve echografie	3	1	0	0	4
negatieve scintigrafie	0	0	0	0	0
negatieve echo- en scintigrafie	20	0	0	0	20
positieve echografie	9	8	4	1	22
positieve scintigrafie	1	3	0	0	4
positieve echo- en scintigrafie	5	2	3	0	10
twijfelachtige scintigrafie	1	0	0	0	1
negatieve echo-, positieve scintigrafie	6	6	1	1	14
positieve echo-, negatieve scintigrafie	2	0	3	0	5
geen beeldvorming beschikbaar	4	2	0	0	6
TOTAAL	51	22	11	2	86

Bijlage 3 :

FIGUREN EN GRAFIEKEN

Fig 3.1 : Schematische voorstelling van een conventionele (A) en minimaal invasieve (B) parathyroïdectomie (Zachariah KS, *Thyroid and parathyroid diseases – new insights into some old and some new issues*, 2012)

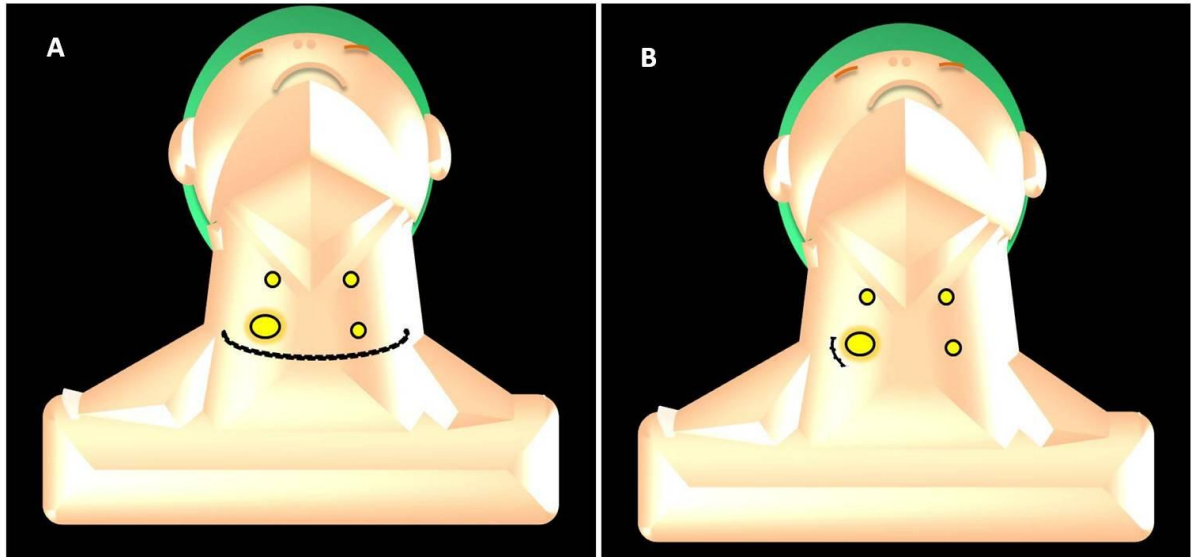


Fig 3.2 : Schematische voorstelling van de werking van een 2^e ('intact') en 3^e generatie ('whole') PTH-assay (Slatopolsky et al., *A novel mechanism for skeletal resistance in uremia*, *Kidney International* 2000)

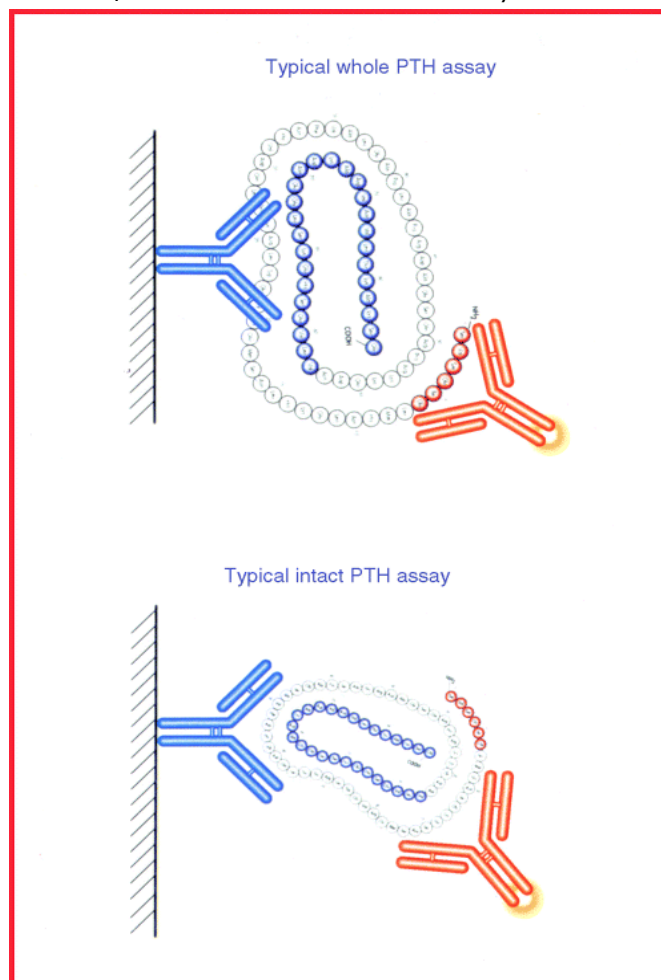
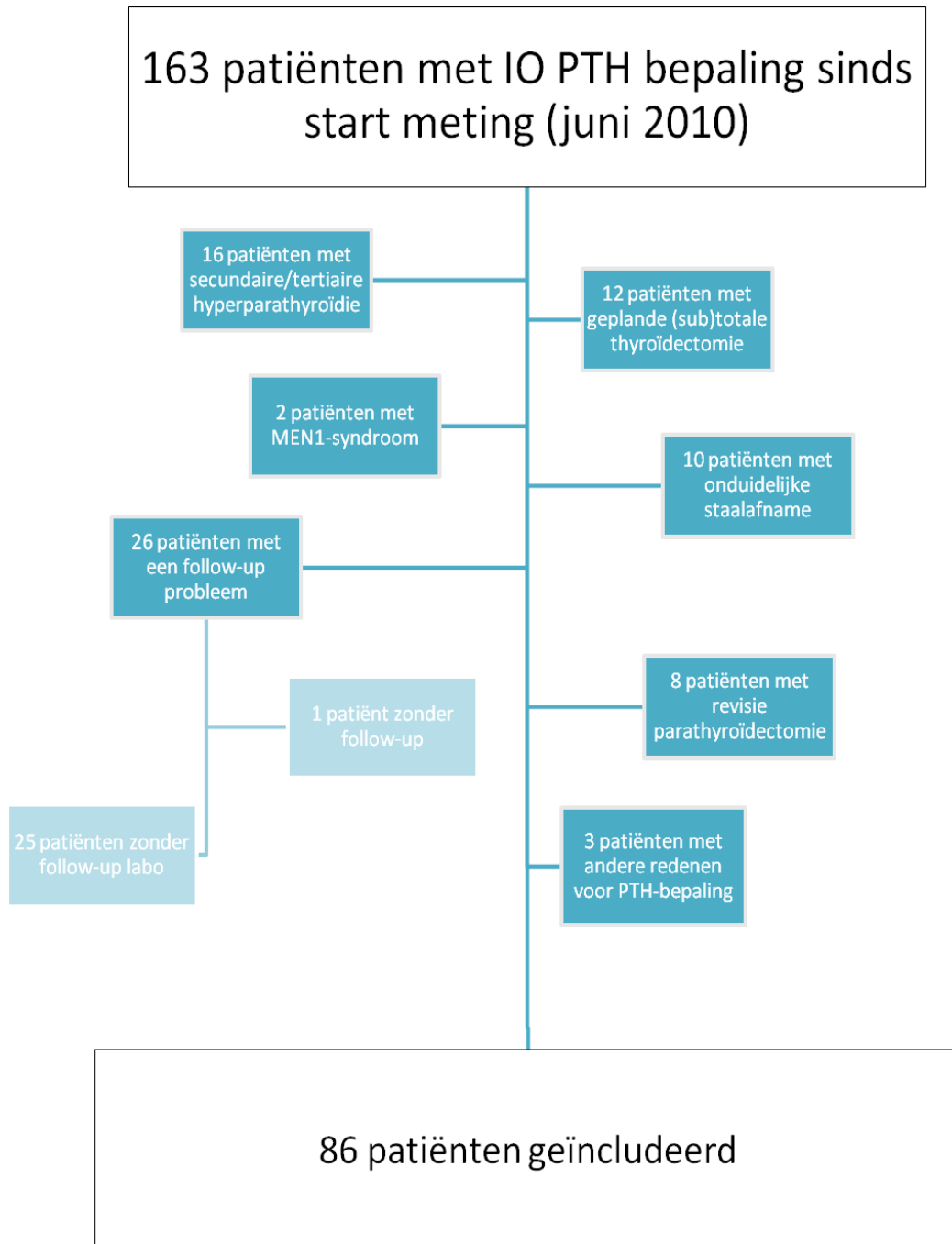


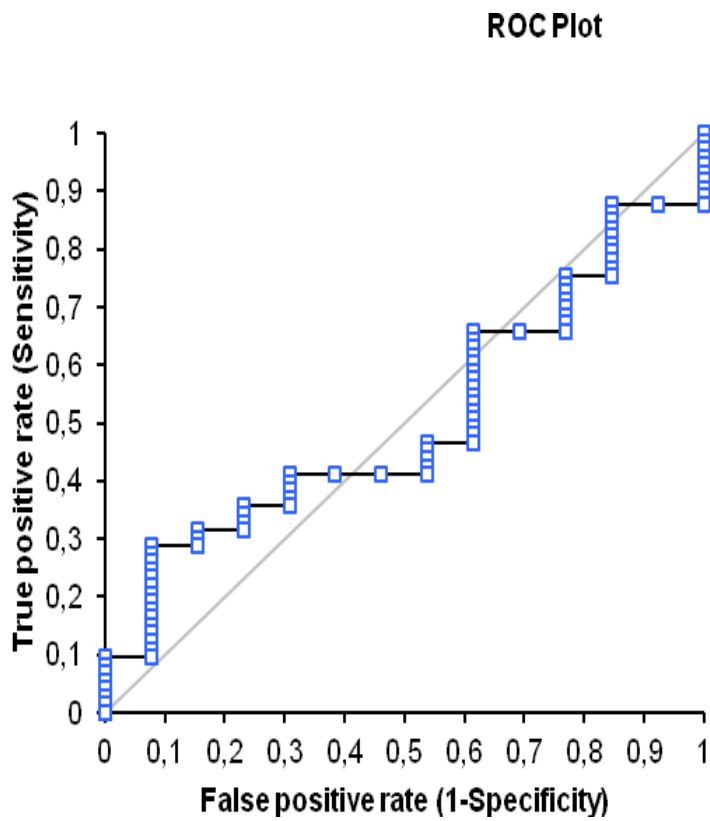
Fig 3.3 : Flowchart - Selectie van de studiepatiënten die IO PTH-monitoring ondergingen tijdens een parathyroïdectomie voor primaire hyperparathyroïdie tussen juni 2010 en augustus 2013



Grafiek 3.1 : ROC-curve - Absolute PTH-daling 10 minuten na adenoomexcisie

n	86					
Genezen	n					
neen	13					
ja	73					
Prevalence	0,849					
Test	Area	95% CI	SE	Z	p	Genezen = ja
PTH	0,51	0,35 to 0,66	0,078	0,07	0,4704	have higher values

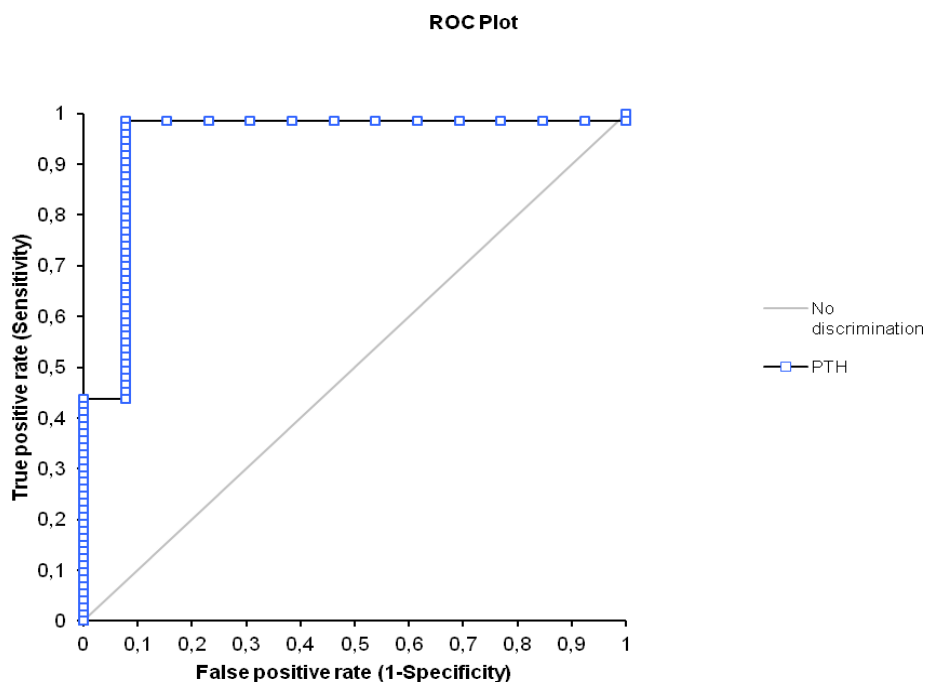
H₀: Area ≤ 0.5. H₁: Area > 0.5.



Grafiek 3.2 : ROC-curve - Percentuele PTH-daling 10 minuten na adenoomexcisie

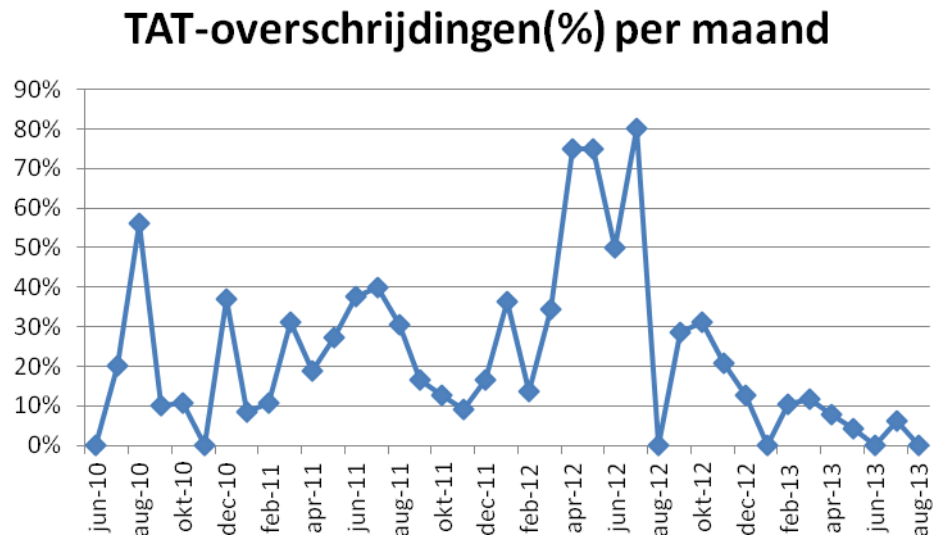
n	86					
<hr/>						
genezen	n					
neen	13					
ja	73					
Prevalence	0,849					
<hr/>						
Test	Area	95% CI	SE	Z	p	genezen = ja
PTH	0,94	0,86 to 1,00	0,044	10,01	<0.0001	have higher values

H₀: Area ≤ 0.5. H₁: Area > 0.5.



PTH (Positive test > cutoff)	Sensitiviteit	Specificiteit	TP (aantal)	TN (aantal)	FP (aantal)	FN (aantal)
36%	0,986	0,692	72	9	4	1
48%	0,986	0,769	72	10	3	1
58%	0,986	0,846	72	11	2	1
59%	0,986	0,923	72	12	1	1
62%	0,973	0,923	71	12	1	2
64%	0,959	0,923	70	12	1	3
67%	0,945	0,923	69	12	1	4
71%	0,904	0,923	66	12	1	7
72%	0,890	0,923	65	12	1	8
81%	0,630	0,923	46	12	1	27

Grafiek 3.3 : Percentage stalen dat maandelijks de TAT overschrijdt



Bijlage 4: Bijsluiter Elecsys intact PTH-assay, Roche Diagnostics Corporation

PTH

Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact

REF	Σ	SYSTEM
11972103 122	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

English

Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of intact parathyroid hormone in human serum and plasma for the differential diagnosis of hypercalcemia and hypocalcemia. This assay can be used intraoperatively. The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

Summary

Parathyroid hormone (PTH) is formed in the parathyroid glands and secreted into the blood stream. Intact PTH consists of a single polypeptide chain containing 84 amino acids and has a molecular weight of approx. 9500 daltons.

The biologically active N-terminal fragment has a half-life of only a few minutes. Selective measurement of the (mainly) intact parathyroid hormone permits direct ascertainment of the secretory activity of the parathyroid glands.^{1,2}

PTH, together with vitamin D and calcitonin, brings about mobilization of calcium and phosphate from the skeletal system and increases the uptake of calcium in the intestine and the excretion of phosphate via the kidneys. The constancy of the blood calcium level is ensured by the interaction of PTH and calcitonin. The secretion of PTH is inhibited by high calcium concentrations and promoted by low calcium concentrations.

Parathyroid gland disorders lead to elevated or depressed blood calcium levels (hypercalcemia or hypocalcemia) brought about by a change in the secretion of PTH.

Detection of subfunctioning parathyroid glands (hypoparathyroidism) requires the use of a highly sensitive test in order to be able to measure PTH levels well below normal.^{3,4}

Hyperfunctioning of the parathyroid glands results in an increased secretion of PTH (hyperparathyroidism). Primary causes are adenomas of the parathyroid glands. In secondary hyperparathyroidism the blood calcium level is low as a result of other pathological states (e.g. vitamin D deficiency).

Today, great significance is attached to the determination of the PTH and calcium concentrations when assessing hyperparathyroidism.

The determination of PTH intraoperatively during adenoma resection in the parathyroid glands has also been reported for primary hyperparathyroidism,^{5,6,7} secondary hyperparathyroidism relating to renal failure,^{8,9} and tertiary hyperparathyroidism post renal transplant surgery.¹⁰ Because PTH has a reported half life of 3-5 minutes,¹¹ a significant drop in PTH levels after resection of the abnormal gland or glands enables the surgeon to assess the completeness of resection and whether all hyperfunctioning parathyroid tissue has been removed from the patient.¹²

The NACB guidelines recommend that baseline samples be obtained preoperation and pre-excision of the suspected hyperfunctioning gland.¹³ Specimens for PTH testing should be drawn at 5 and 10 minutes post resection and that a > 50 % reduction in PTH levels from the highest baseline be used as criteria for surgical success. Additional samples may be necessary as it has been shown that sensitivity can increase with time.¹⁴ Failure of PTH to drop below recommended levels indicates that either 1) residual hyperfunctioning tissue is still present and further exploration may be necessary, as was in the case of two patients, both with a fifth ectopic parathyroid gland requiring further surgery,⁷ or 2) a spike in PTH levels during adenoma mobilization occurred.¹⁵ Intraoperative PTH measurements

00 29/11/13

cobas

A 6229

offer fast, reliable assessment when all hyperfunctioning parathyroid tissue has been removed during the surgical process.

The Elecsys assay for determining intact PTH employs a sandwich test principle in which a biotinylated monoclonal antibody reacts with the N-terminal fragment (1-37) and a monoclonal antibody labeled with a ruthenium complex^{a)} reacts with the C-terminal fragment (38-84).

The antibodies used in this assay are reactive with epitopes in the amino acid regions 26-32 and 37-42.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

Test principle

Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 50 µL of sample, a biotinylated monoclonal PTH-specific antibody, and monoclonal PTH-specific antibody labeled with a ruthenium complex form a sandwich complex.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell/ProCell M. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

Reagents - working solutions

The reagent rackpack is labeled as PTH.

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL
Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-PTH-Ab-biotin (gray cap), 1 bottle, 7 mL:
Biotinylated monoclonal anti-PTH antibody (mouse) 2.3 mg/L;
phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0; preservative.
- R2 Anti-PTH-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (black cap), 1 bottle, 7 mL:
Monoclonal anti-PTH antibody (mouse) labeled with ruthenium complex 2.0 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0;
preservative.

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guideline Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid foam formation in all reagents and sample types (specimens, calibrators and controls).

Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in from the respective reagent barcodes.

2013-07, V-23.0 English

1 / 5



PTH

Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact

cobas[®]**Storage and stability**

Store at 2-8 °C.

Do not freeze.

Store the Elecsys reagent kit **upright** in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:	
unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on the analyzers	8 weeks

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Serum collected using standard sampling tubes.

K₃-EDTA plasma.

Because of the short half-life of PTH, it is recommended that, when serum is needed, the blood should be centrifuged immediately.

Preference should be given to K₃-EDTA plasma, as it is stable longer than serum.Criterion: Method comparison serum versus plasma, slope 0.9-1.1 + intercept within $< \pm 2 \times$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .

Serum: Stable for 8 hours at 15-25 °C, 2 days at 2-8 °C, 6 months at -20 °C.

Plasma: Stable for 2 days at 15-25 °C, 3 days at 2-8 °C, 6 months at -20 °C.

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the samples, calibrators and controls are at 20-25 °C prior to measurement.

Due to possible evaporation effects, samples, calibrators and controls on the analyzers should be analyzed/measured within 2 hours.

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- [REF] 11972219122, PTH CalSet, for 4 x 1 mL
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, for 2 x 3 mL each of PreciControl Varia 1 and 2
- General laboratory equipment
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 or **cobas e** analyzer

Accessories for Elecsys 2010 and **cobas e** 411 analyzers:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuring cell cleaning solution
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reaction vessels
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipette tips

Accessories for MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 and **cobas e** 602 analyzers:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuring cell cleaning solution
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell M and CleanCell M before use
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for run finalization and rinsing during reagent change
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL detection cleaning solution
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
- [REF] 03023150001, WasteLiner, waste bags
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Accessories for all analyzers:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically prior to use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. In exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers.

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 and **cobas e** 602 analyzers: PreClean M solution is necessary.

Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid foam formation. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

CalibrationTraceability: This method has been standardized against a commercial PTH test (RIA). The recovery of the NIBSC 95/646 (WHO) standard was assessed by testing dilutions in human serum covering the measuring range (40-4000 pg/mL) on 16 analyzers (**cobas e** 411 and **cobas e** 601 analyzers). The mean recovery was 100 % \pm 4 %.

Every Elecsys reagent set has a barcoded label containing specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer using the relevant CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer). Renewed calibration is recommended as follows:

- after 12 weeks when using the same reagent lot
- after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)
- as required: e.g. quality control findings outside the defined limits

Quality control

For quality control, use PreciControl Varia.

In addition, other suitable control material can be used.

Controls for the various concentration ranges should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and following each calibration.

The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits. Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the defined limits.

MS 1137103122E260V

PTH

Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in pg/mL or pmol/L).

Conversion factors: $\text{pg/mL} \times 0.106 = \text{pmol/L}$
 $\text{pmol/L} \times 9.43 = \text{pg/mL}$

Limitations - interference

The assay is unaffected by icterus (bilirubin < 1112 $\mu\text{mol/L}$ or < 65 mg/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL) and biotin (< 205 nmol/L or < 50 ng/mL).

The assay is affected by hemolysis ≥ 0.15 g/dL. Do not analyze samples that show visible signs of hemolysis.

Criterion: Recovery within $\pm 10\%$ of initial value.

Samples should not be taken from patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day) until at least 8 hours following the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 1500 IU/mL.

There is no high-dose hook effect at PTH concentrations up to 17000 pg/mL (1802 pmol/L).

In vitro tests were performed on 16 commonly used pharmaceuticals. No interference with the assay was found.

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Limits and ranges

Measuring range

1.20-5000 pg/mL or 0.127-530 pmol/L (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the lower detection limit are reported as < 1.20 pg/mL (< 0.127 pmol/L). Values above the measuring range are reported as > 5000 pg/mL (> 530 pmol/L).

Lower limits of measurement

Lower detection limit of the test

Lower detection limit: 1.20 pg/mL (0.127 pmol/L)

The lower detection limit represents the lowest measurable analyte level that can be distinguished from zero. It is calculated as the value lying two standard deviations above that of the lowest standard (master calibrator, standard 1 + 2 SD, repeatability study, n = 21).

Dilution

Not necessary due to the broad measuring range.

Expected values

15-65 pg/mL (1.6-6.9 pmol/L)^{16,17}

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using Elecsys reagents and pooled human sera in a modified protocol (EP5-A) of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 times daily for 10 days (n = 60); repeatability on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. The following results were obtained:

Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzers								
Sample	Repeatability					Intermediate precision		
	Mean		SD		CV	SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%	pg/mL	pmol/L	%
HS ^{b)} 1	26.7	2.83	0.711	0.075	2.7	1.73	0.184	6.5
HS 2	52.5	5.56	0.853	0.091	1.6	2.07	0.220	3.9
HS 3	261	27.7	4.0	0.424	1.5	7.81	0.829	3.0

b) HS = human serum

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers					
Sample	Repeatability				
	Mean		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
HS 1	21.9	2.32	0.44	0.05	2.0
HS 2	35.0	3.71	0.43	0.05	1.2
HS 3	123	13.04	1.31	0.14	1.1

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers					
Sample	Intermediate precision				
	Mean		SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
HS 1	23.2	2.46	0.79	0.08	3.4
HS 2	80.9	8.58	2.01	0.21	2.5
HS 3	240	25.4	6.72	0.71	2.8

Precision was determined using Elecsys reagents and controls in a separate study according to protocol EP5-A2 of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 runs per day in duplication each for 21 days (n = 84). The following results were obtained:

Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzers								
Sample	Repeatability					Intermediate precision		
	Mean		SD		CV	SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%	pg/mL	pmol/L	%
PC ^{c)} Varia 1	54.6	5.79	0.657	0.070	1.2	1.11	0.118	2.0
PC Varia 2	182	19.3	2.43	0.258	1.3	3.14	0.333	1.7

c) PC = PreciControl

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers								
Sample	Repeatability					Intermediate precision		
	Mean		SD		CV	SD		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%	pg/mL	pmol/L	%
PC Varia 1	54.7	5.80	0.943	0.100	1.7	0.977	0.104	1.8
PC Varia 2	184	19.5	2.65	0.281	1.4	3.11	0.330	1.7

Method comparison

A comparison of the Elecsys PTH assay (y) with a commercial PTH test (x) using clinical samples gave the following correlations (pg/mL):

Number of samples measured: 152

ms_11972103122V23.0

PTH**cobas**[®]**Parathyroid hormone (parathormone, parathyrin) - PTH, intact**Passing/Bablok¹⁸ Linear regression $y = 1.01x + 4.86$ $y = 0.83x + 19.4$ $\tau = 0.886$ $r = 0.991$

The sample concentrations were between approx. 1.4 and 1880 pg/mL (0.15 and 199 pmol/L).

Analytical specificity

No cross-reactivities were found for: Osteocalcin, PTH fragment 1-37, PTH-related protein (1-86), bone-specific alkaline phosphatase, and β -CrossLaps.

Functional sensitivity

6.0 pg/mL (0.64 pmol/L)

The functional sensitivity is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with an intermediate precision CV of < 20 %.

Clinical investigations in intraoperative use

In 2006, the National Academy of Clinical Biochemistry published their Laboratory Medicine Practice Guidelines for point of care testing, entitled Evidence Based Practice for Point of Care Testing.¹³ The guidelines recommend the use of intraoperative parathyroid hormone testing 1) for patients undergoing surgery for hyperparathyroidism, especially in minimally invasive or directed procedures, 2) for patients undergoing reoperation, and 3) as a replacement for traditional laboratory measurements of PTH during venous localization in order to help the angiography team guide sampling.

The guidelines further recommend for patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism that baseline samples be obtained preoperation exploration and pre-excision of the gland, and that post-excision sampling be drawn at 5 and 10 minutes post resection with a 50 % reduction in PTH concentrations from the highest baseline level. The guidelines also caution that additional samples may be necessary.¹³

PTH testing during parathyroid surgery was conducted by several groups of investigators using the Elecsys PTH immunoassay.^{6,7,8,9,10}

The overall sensitivity and specificity of the assay to demonstrate successful surgery as defined by postoperative reduction of calcium levels was 99.6 % and 93.7 %, respectively.

References

- Silverman R, Yalow RS. Heterogeneity of parathyroid hormone: Clinical and physiologic implications. *J Clin Invest* 1973;52:1958-1971.
- Flentje D, Schmidt-Gayk H, Fischer S, et al. Intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1990;77:168-172.
- Nussbaum S, Potts JT. Advances in Immunoassays for Parathyroid Hormone. Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994:157-169.
- Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, et al. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963;49:613-617.
- Bergenfelz A, Nordén NE, Ahrén B. Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperthyroid patients. *Eur J Surg* 1991;157:109-112.
- Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of a rapid immunometric assay for intra-operative parathyroid hormone measurements. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(6):715-721.
- Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of intra-operative PTH measurement in primary and secondary hyperparathyroidism: experience with 109 patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(5):869-875.


- Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, et al. Intra-operative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386(6):440-443.
- Seehofer D, Rayes N, Klupp J, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(3):222-229.
- Haustein SV, Mack E, Starling JR, et al. The role of intra-operative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2005;138(6):1066-1071.
- Maier GW, Kreis ME, Renn W, et al. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism: A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. *Jour Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3853-3856.
- Carter AB, Howanitz TJ. Intra-operative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-1442.
- Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for Point of Care Testing. AACC Press:2006.
- Bergenfelz A, Isaksson A, Lindblom P, et al. Measurement of parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism undergoing first and reoperative surgery. *Br J Surg* 1998;85:1129-1132.
- Yang GP, Levine S, Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false-negative intra-operative assay result. *Arch Surg* 2001;136:945-949.
- Blind E. Measurement of Intact Parathyroid Hormone by an Extracting Two-Site Immunometric Assay. In: Schmidt-Gayk H, Armbruster FP, Bouillon R, (eds). *Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, an cyclic AMP*. Heidelberg: Springer 1990:151.
- Thomas L. Parathyroid hormone (PTH). *Clinical Laboratory Diagnosis*. TH-Books, Frankfurt. 1st english edition 1998:248-250.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information and the Method Sheets of all necessary components (if available in your country).

A point (period/stop) is always used in this Method Sheet as the decimal separator to mark the border between the integral and the fractional parts of a decimal numeral. Separators for thousands are not used.

Symbols

Roche Diagnostics uses the following symbols and signs in addition to those listed in the ISO 15223-1 standard.

CONTENT	Contents of kit
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
REAGENT	Reagent
CALIBRATOR	Calibrator
	Volume after reconstitution or mixing

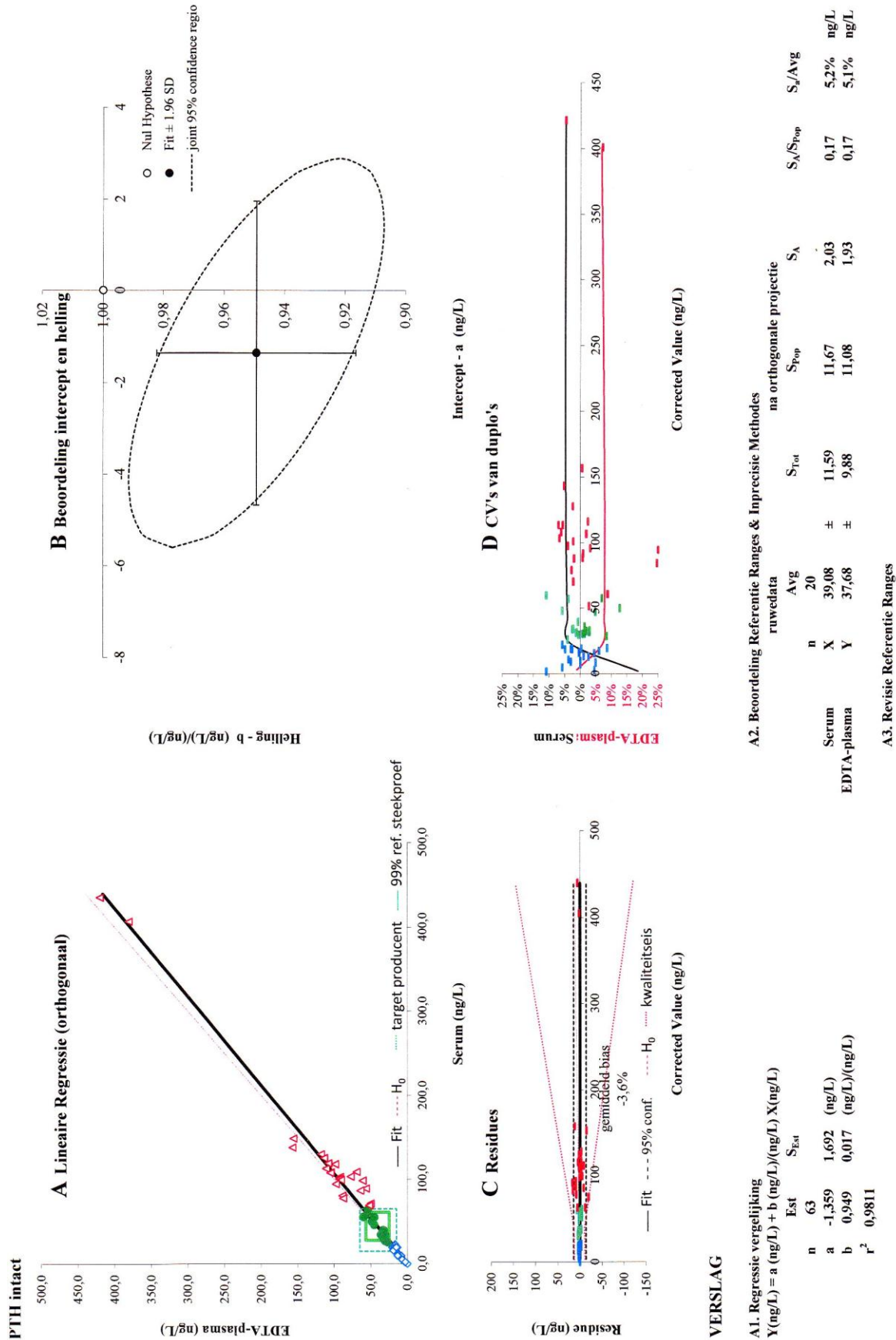
COBAS, COBAS E, ELECSYS, MODULAR and PRECICONTROL are trademarks of Roche. INTRALIPID is a trademark of Fresenius Kabi AB.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

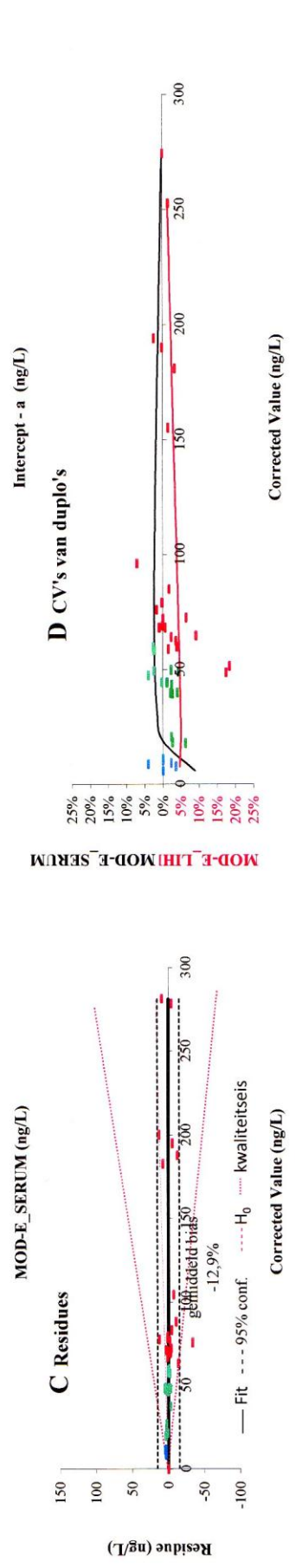
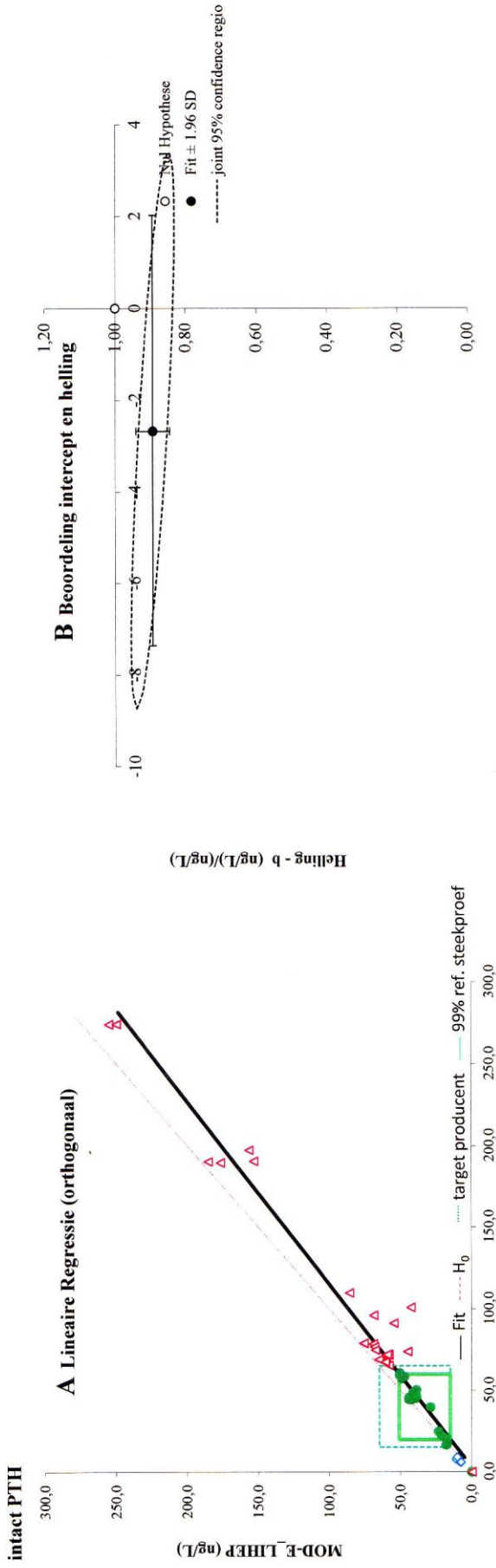
Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin.

© 2013, Roche Diagnostics

Bijlage 5: 5.1 Stabiliteit van iPTH in EDTA-plasma ten opzichte van serum (30 gepaarde patiëntenstalen)



5.2 Stabiliteit van iPTH in lithiumheparine-plasma ten opzichte van serum (30 gepaarde patiëntenstalen)



VERSLAG

A1. Regressie vergelijking
 $Y(\text{ng/L}) = a(\text{ng/L}) + b(\text{ng/L})X(\text{ng/L})$

n	46	Est	S _{Est}
a	-2,673	2,391 (ng/L)	
b	0,893	0,025 (ng/L)/(ng/L)	
r ²	0,9672		

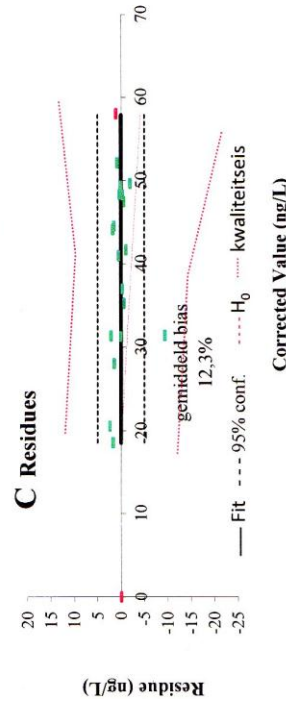
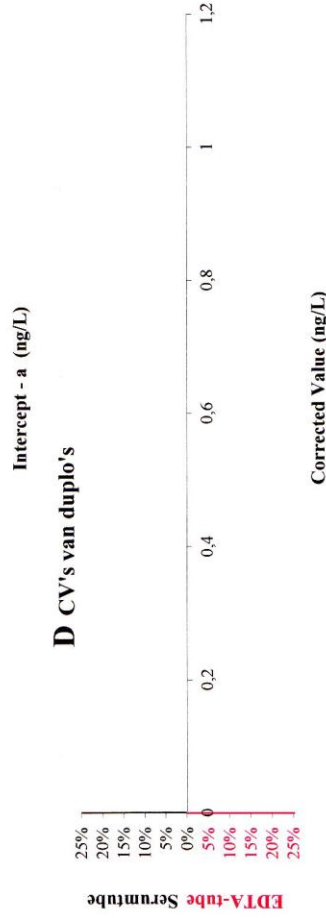
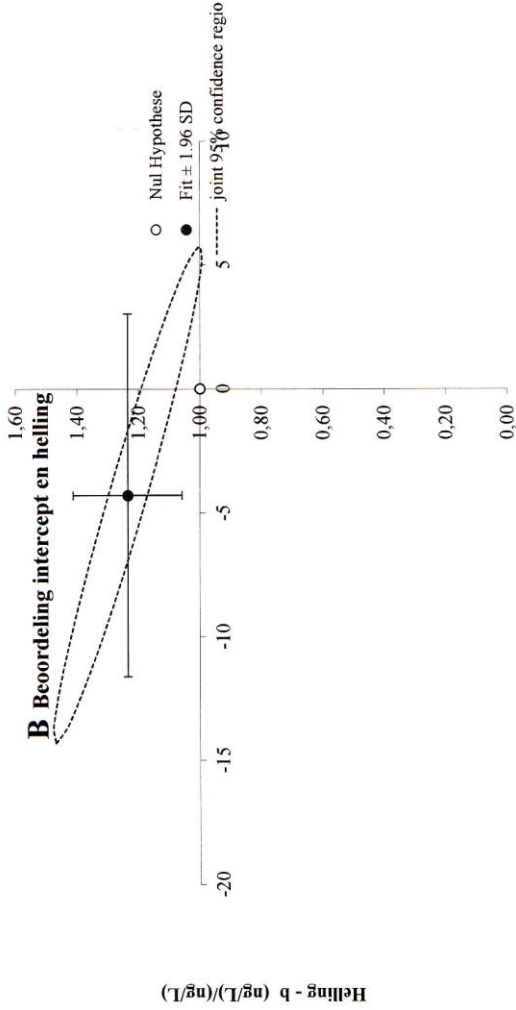
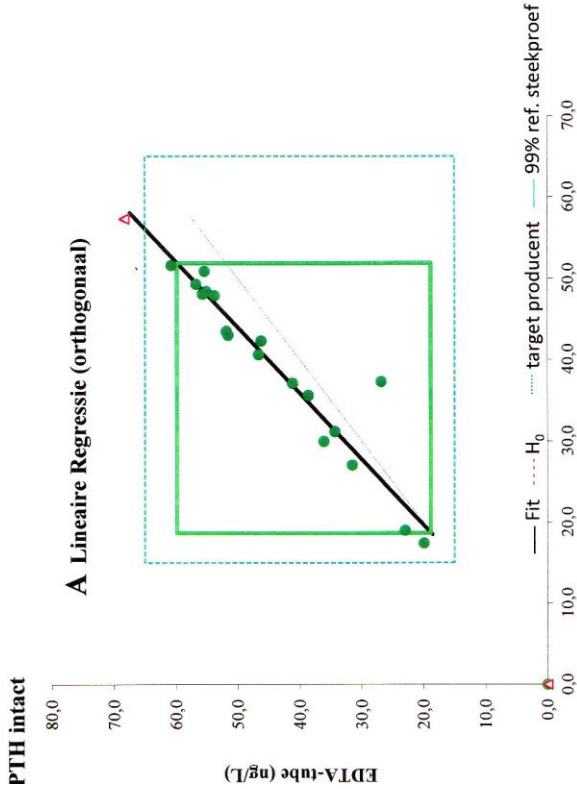
A2. Beoordeling Referentie Ranges & Imprecisie Methodes

ruwdata	n	Avg	na orthogonale projectie		
			S _{Tot}	S _{Pop}	S _A
MOD-E_SERUM	X	41,59	± 14,91	14,97	1,96
MOD-E_LIHEP	Y	36,22	± 11,91	13,36	1,75

A3. Revisie Referentie Ranges

	S _A /S _{Pop}	S _A /Avg
MOD-E_SERUM	0,13	4,7%
MOD-E_LIHEP	0,13	4,8%

5.3 Stabiliteit van iPTH in 2l vers afgenomen serum- en EDTA-plasmastalen



VERSLAG

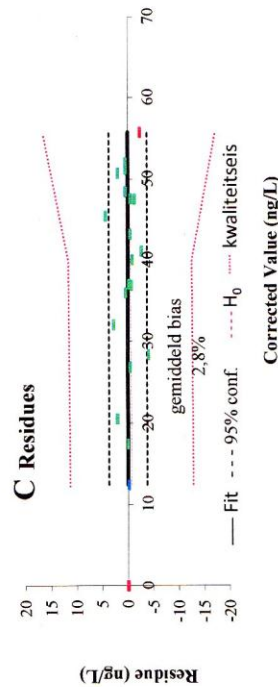
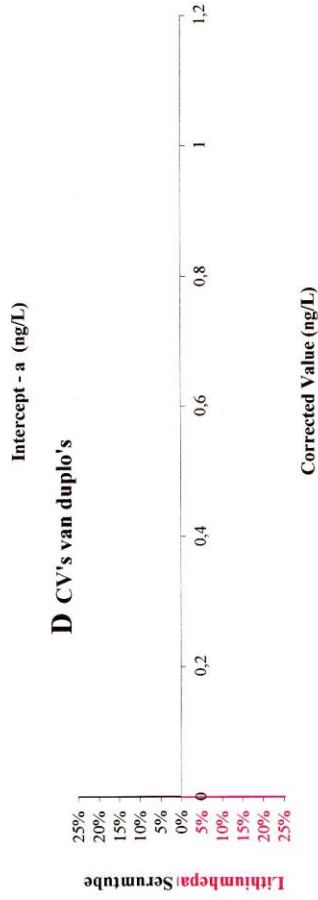
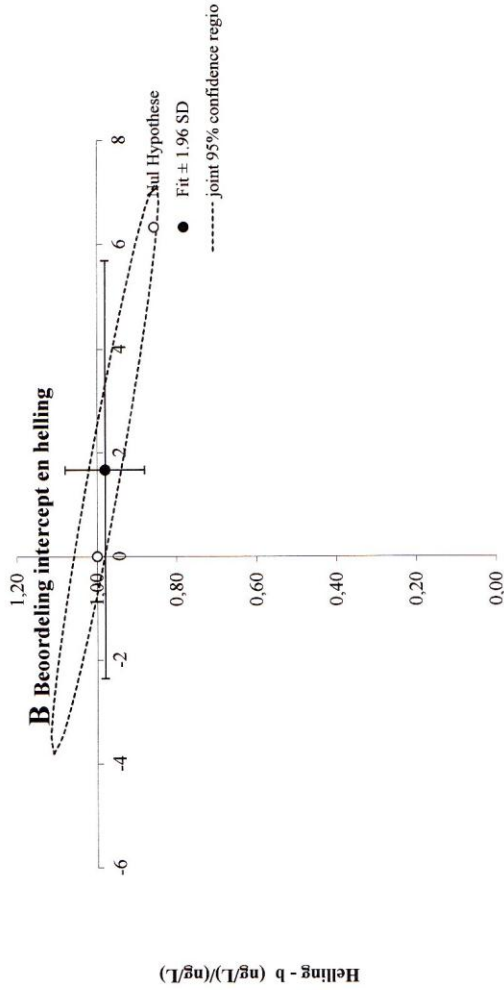
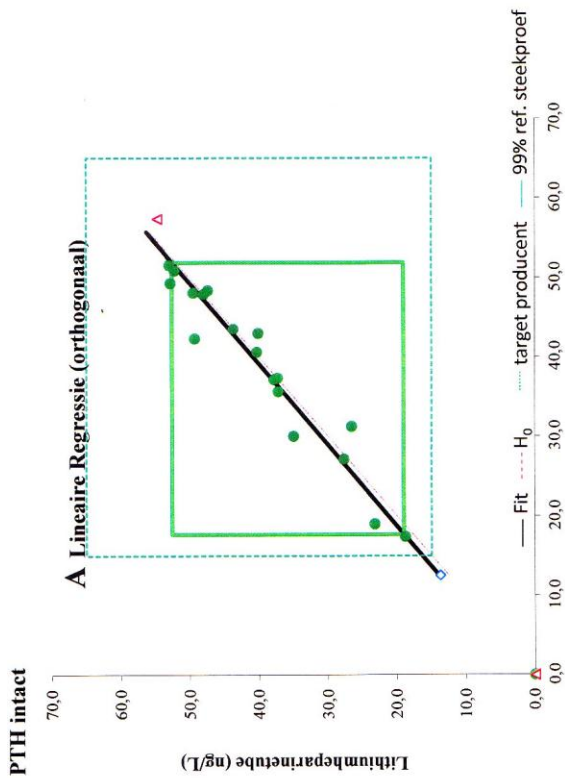
A1. Regressie vergelijking
 $Y(\text{ng/L}) = a(\text{ng/L}) + b(\text{ng/L})/(\text{ng/L}) \cdot X(\text{ng/L})$

n	19	S_{Ext}
a	-4,299	3,738 (ng/L)
b	1,236	0,091 (ng/L)/(ng/L)
r^2	0,9128	

A2. Beoordeling Referentie Ranges & Imprecisie Methodes

ruwedata		na orthogonale projectie				
	Avg	S_{Tot}	S_{Pop}	S_{A}	$S_{\text{A}}/S_{\text{Pop}}$	S_{A}/Avg
EDTA-tube	43,67	12,64	12,63	2,03	0,16	4,7%
Serumtube	38,91	10,50	10,23	1,64	0,16	4,2%

5.4 Stabiliteit van iPTH in 21 vers afgenomen serum- en lithiumheparine-plasmastalen



VERSLAG

A1. Regressie vergelijking
 $Y(\text{ng/L}) = a(\text{ng/L}) + b(\text{ng/L})/(\text{ng/L}) \cdot X(\text{ng/L})$

n	20	Est	S_{Est}
a	1,666	2,053	(ng/L)
b	0,980	0,051	(ng/L)/(ng/L)
r^2	0,9526		

A2. Beoordeling Referentie Ranges & Imprecisie Methodes na orthogonale projectie

ruwdata	Avg	S_{Tot}	S_{Pop}	S_A	S_A/S_{Pop}	S_A/Avg
na orthogonale projectie	18	10,50	10,55	1,37	0,13	3,5%
Serumtube	38,91	±	±	±	±	±
Lithiumheparinetube	39,99	±	±	±	±	±

A3. Revisie Referentie Ranges