

# Bepaling van intra-operatief PTH bij parathyroïd-ectomieën voor primaire hyperparathyroïdie

**CAT** - Jolien De Bie

ASO Chemie

UZ Leuven – AZ St. Jan Brugge

# OVERZICHT

---

## ✓ Inleiding

1. Primaire hyperparathyroidie
2. Parathyroidectomie
3. Beeldvorming
4. PTH-assays

## ✓ Vragen

## ✓ Intra-operatieve (IO) PTH-protocollen

1. Literatuur
2. UZ Leuven

## ✓ IO PTH-bepaling na lokaliserende beeldvorming

## ✓ Voor/Nadelen van gerichte operaties onder IO PTH-monitoring

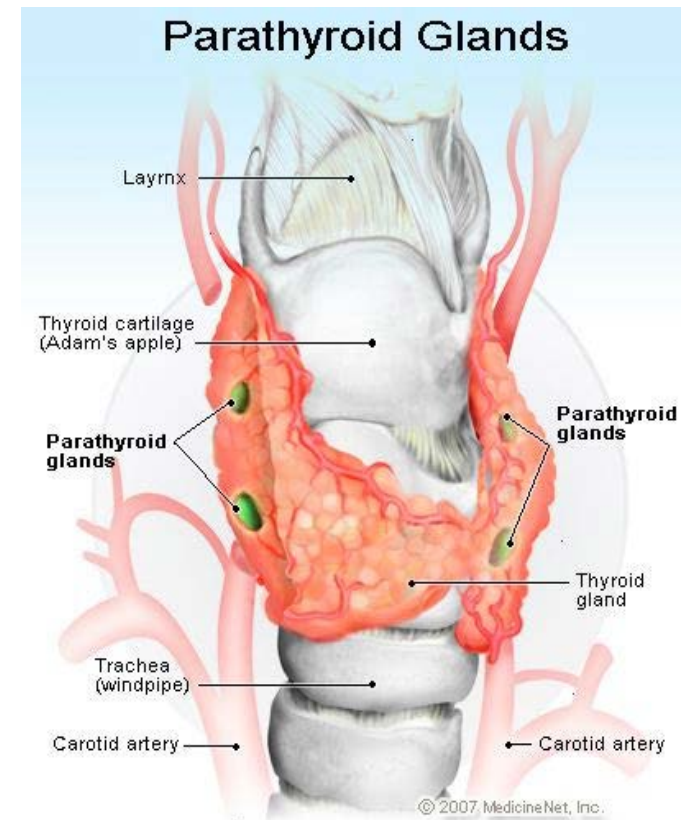
## ✓ Conclusies

## ✓ Actiepunten



# Inleiding (1)

- ▶ Primaire hyperparathyroïdie
  - ▶ Toeval
  - ▶ Ca ↑/P ↓
  - ▶ Ernstige symptomen, o.a. nierstenen, osteoporose, acute pancreatitis, depressieve verschijnselen



# Inleiding (2)

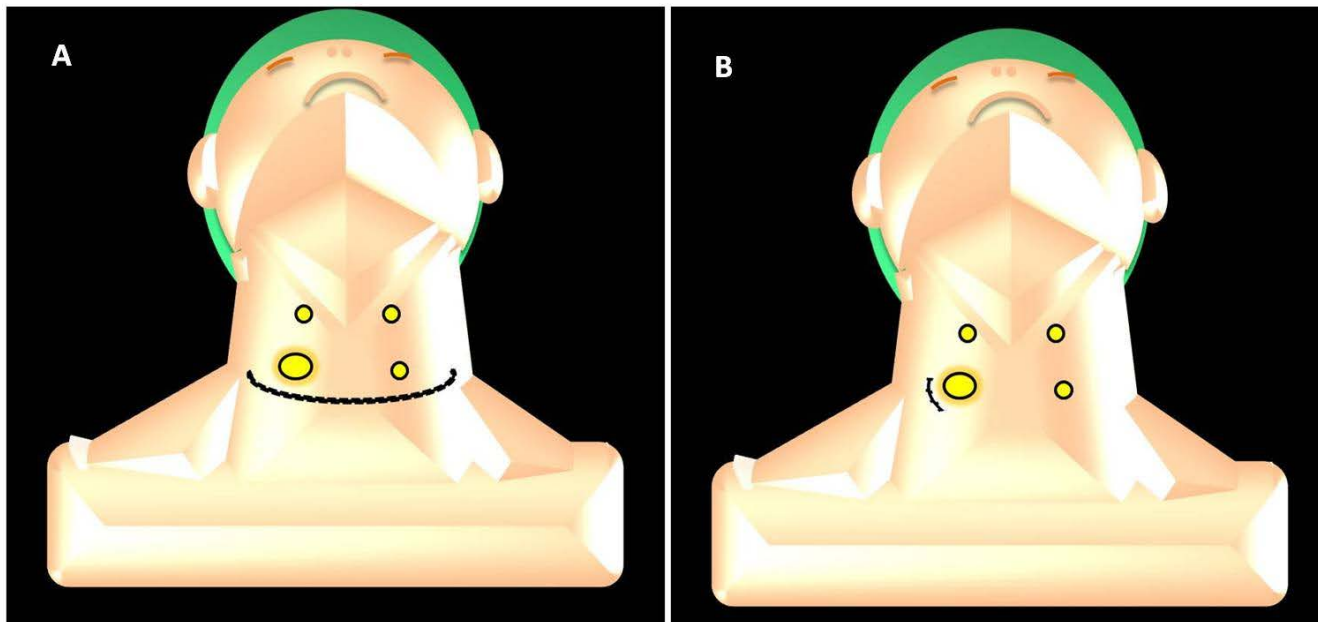
---

## ▶ Parathyroïdectomie

### ▶ Bilaterale nekexploratie

### ▶ Minimaal invasieve ingreep

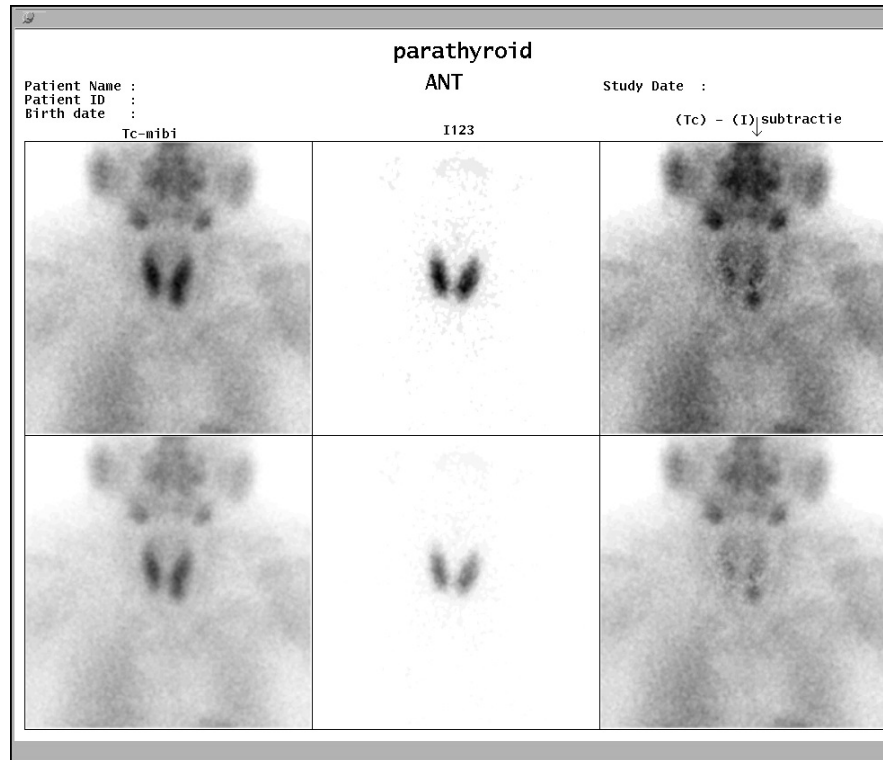
- Unilaterale exploratie
- MIP
- MIVAP
- (gamma-probe)



## Inleiding (3)

---

- ▶ Scintigrafie : sensitiviteit tot 91% en specificiteit 98,8%



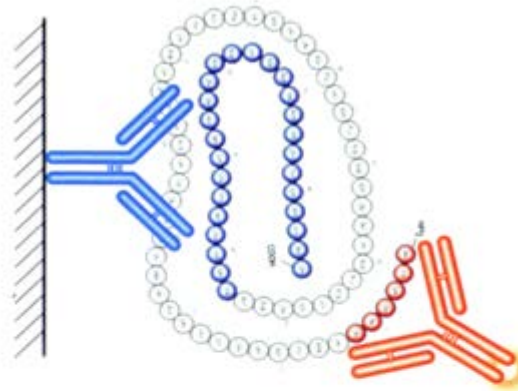
- ▶ Echografie : sterk afhankelijk van de ervaring van de uitvoerder

# Inleiding (4)

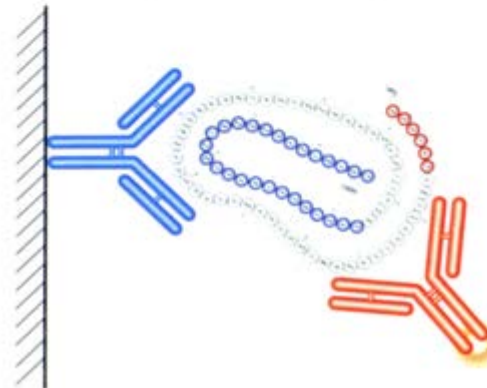
## ▶ PTH-assays

- ▶ 1<sup>ste</sup> generatie
- ▶ 2<sup>de</sup> generatie
- ▶ 3<sup>de</sup> generatie

Typical whole PTH assay



Typical intact PTH assay



# Vragen

---

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?

# IO PTH – protocollen (1)

---

| criterium | Definitie   |
|-----------|---|
| Miami     | Daling van het IO PTH met 50% of meer van de hoogste waarde gemeten preoperatief of pre-excisie 10 minuten na excisie van het adenoom   |
| Rome      | 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 |
| Vienna    | Een daling van 50% of meer van de pre-incisie waarde binnen de 10 minuten na resectie   |
| Halle     | Daling van het IO PTH tot in de laag normale range ( $\leq 35$ ng/L) binnen de 15 minuten na verwijdering van het hypersecreterende bij schildklierweefsel  |
| Mayo      | Daling van 50% of meer van baseline naar een normaal IO PTH 10 minuten post-excisie   |



# IO PTH-protocollen (2)

---

## ▶ LITERATUUR

- ▶ Barczynski et al. (Langenbecks Arch Surg, 2009):
  - ▶ 260 patiënten
  - ▶ Miami > Vienna : operatief succes
  - ▶ Rome en Halle : residuele klieren
  
- ▶ Chiu et al. (Arch Surg, 2006):
  - ▶ 352 patiënten
  - ▶ Vienna : residuele klieren
  
- ▶ Richards et al. (Arch Surg, 2011) :
  - ▶ 1882 patiënten
  - ▶ Mayo : hoogste sensitiviteit, PPW en accuraatheid
  - ▶ Miami doet faalkans bij MGH met 22% toenemen

# IO PTH-protocollen (3)

---

## ▶ LITERATUUR

Tegenstrijdig



❖ *NACB - guidelines*

# IO PTH-protocollen (4)

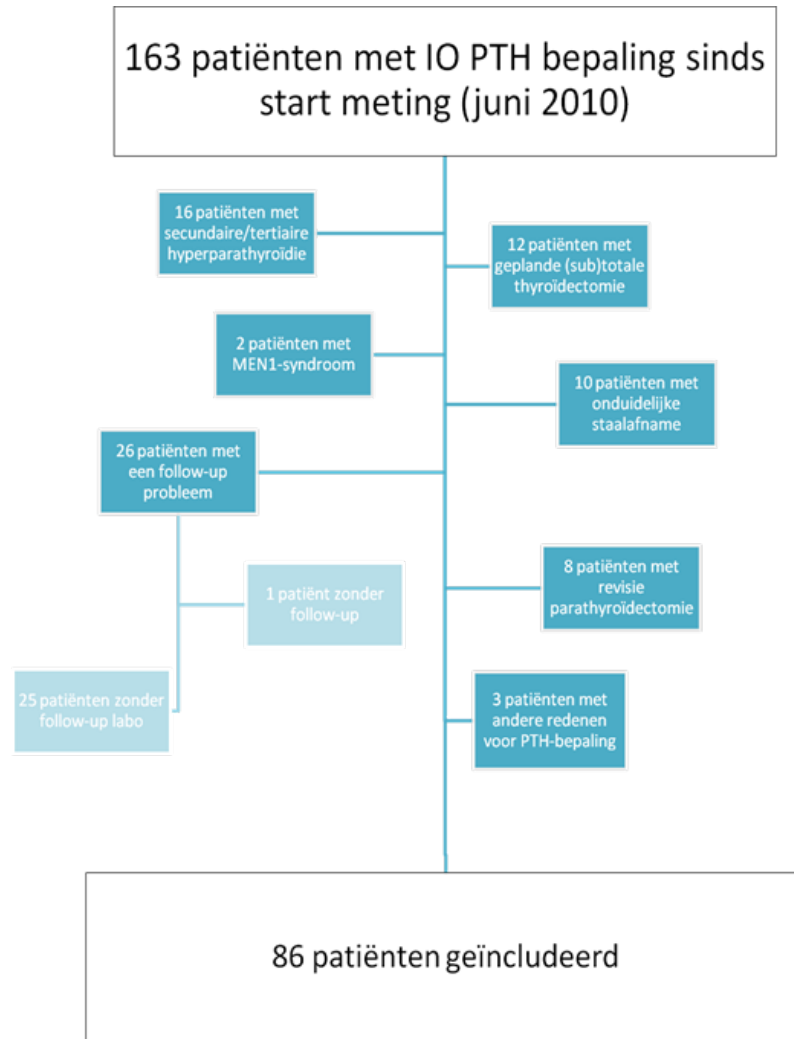
## ▶ UZ LEUVEN

- ❖ Miami-criterium
- ❖ Juni 2010

|  |               |                               |           |
|--|---------------|-------------------------------|-----------|
| Aantal parathyroïdectomieën<br>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         |
|  | <b>Totaal</b> |                               | <b>27</b> |

# IO PTH-protocollen (5)

## ► UZ LEUVEN



# IO PTH-protocollen (6)

---

## ▶ UZ LEUVEN

### ➤ Studiepopulatie :

- 86 patiënten
- 21 M : 65 V
- 60,1 +/- 15,0 jaar

### ➤ 51 bilaterale nekexploraties (59%)

### ➤ 22 unilaterale exploraties, 11 MIP's en 2 MIVAP's

### ➤ 91,8% uniek adenoom

### ➤ 3,5% multiglandulaire hyperplasie

# IO PTH-protocollen (7)

## ▶ UZ LEUVEN

- TP, TN, FP, FN

|               | GENEZEN | NIET GENEZEN | Totaal    | PPW   | NPW   |
|---------------|---------|--------------|-----------|-------|-------|
| MIAMI +       | 72      | 3            | 75        | 0,960 |       |
| MIAMI -       | 1       | 10           | 11        |       | 0,909 |
| <b>Totaal</b> | 73      | 13           | <b>86</b> |       |       |

Sensitiviteit      0,986

Specificiteit                      0,769

# IO PTH-protocollen (8)

---

## ▶ UZ LEUVEN

### ▶ Miami (n = 86)

Sensitiviteit 98,6% (96-98%)

Specificiteit 76,9% (68-93%)

PPW 96,0% (97-99%)

NPW 90,9% (63-70%)

### ▶ Bilaterale nekexploraties (51)

Sensitiviteit 97,7%

Specificiteit 71,4%

PPW 95,6%

NPW 83,3%

### Minimaal invasieve operaties (35)

Sensitiviteit 100,0%

Specificiteit 83,3%

PPW 96,7%

NPW 100,0%

# IO PTH-protocollen (9)

---

## ▶ STRENGER PROTOCOL

### ▶ Literatuur :

- ❖ Heller et al. (2009) : finale PTH > 40 ng/L = meer kans op persisterende hyperparathyroïdie
- ❖ Schneider et al. (2013) : rebound PTH betere predictor van recidief dan Mayo-criterium
- ❖ Reiher et al. (2012) : Miami = voldoende, best afname na 15 minuten
- ❖ Westerdahl et al. (2006) : 100% succes zo 60%-daling na 15 minuten



# IO PTH-protocollen (10)

## ► STRENGER PROTOCOL

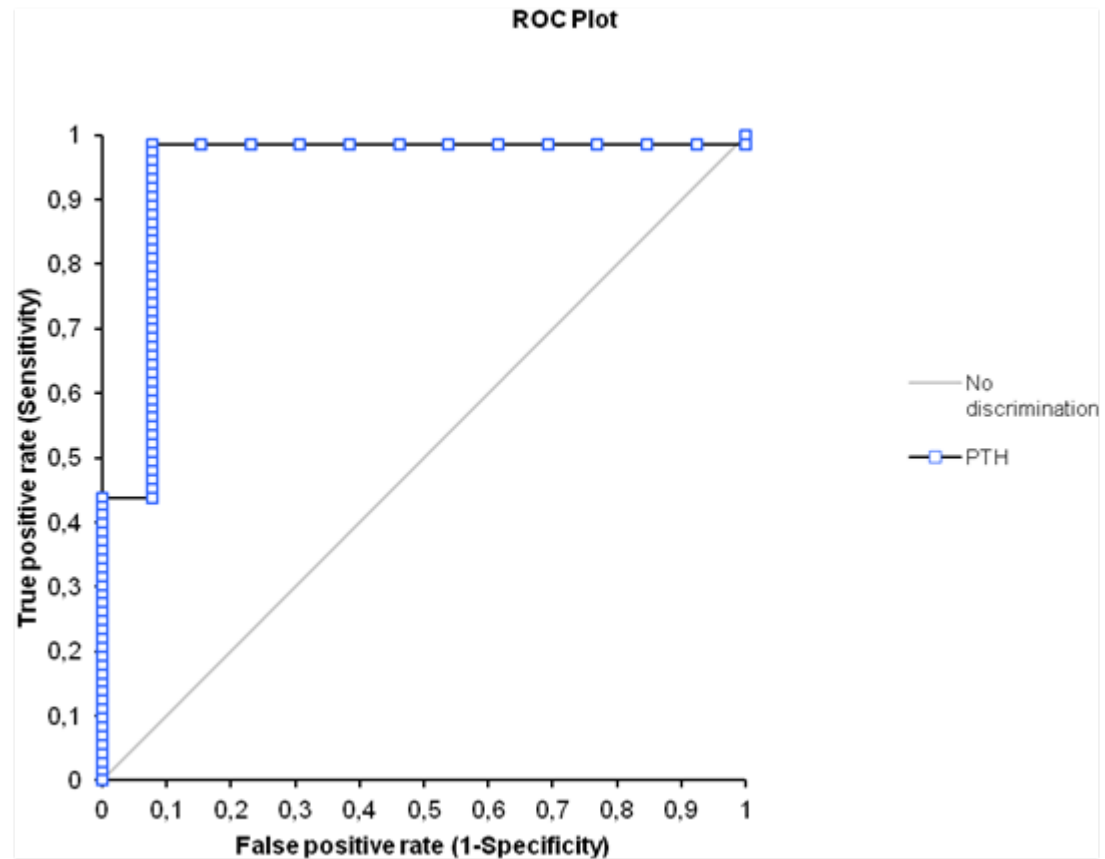
### ► UZ Leuven :

|                                     | Criterion  | TP (n) | TN (n) | FP (n) | FN (n) | Sensitiviteit (%) | Specificiteit (%) | PPW (%) | NPW (%) |
|-------------------------------------|------------|--------|--------|--------|--------|-------------------|-------------------|---------|---------|
| Alle ingrepen<br>(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<br>(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<br>(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    |

# IO PTH-protocollen (11)

## ▶ STRENGER PROTOCOL

### ▶ UZ Leuven :



# Verstrengen of weglaten IO PTH

---



# IO PTH na lokaliserende beeldvorming (1)

---

## Literatuur

### 1. Gekende locatie van het adenoom

| Contra IO PTH          | Reden                        | Pro IO PTH               | Reden   |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|---|
| Jacobson et al. (2004) | 97% slaagkans                | Barczynski et al. (2007) | Significante toename slaagkans + vertrouwen chirurg |
| Gawande et al. (2006)  | + 1% slaagkans               |                          |   |
| Stalberg et al. (2006) | 9% FN                        |                          |   |
| Twigt et al. (2012)    | + 2% slaagkans, kost en duur |                          |   |
| Sakimura et al. (2013) | bijdrage tov kost            |                          |   |



# IO PTH na lokaliserende beeldvorming (2)

---

## Literatuur


### 2. **Twijfelachtige of discordante beeldvorming** (tot 35%) *Gawande et al.*

- ▶ Goldstein et al. (2006) :
  - ▶ Prospectieve studie, Miami
  - ▶ 72 patiënten met twijfelachtige scintigrafie : 39 uni- en 33 bilaterale ingrepen
    - ❖ Locatie bij 1/3 bilateraal geëxploreerden correct
    - ❖ 10 van hen ook geholpen met unilaterale incisie
    - ❖ **Tot 75% komt in aanmerking voor een minimaal invasieve operatie**

# IO PTH na lokaliserende beeldvorming (3)

## UZ Leuven

|  | Bilaterale<br>exploratie | Unilaterale<br>exploratie | MIP | MIVAP | <b>TOTAAL</b> |
|--|--------------------------|---------------------------|-----|-------|---------------|
| 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<br>scintigrafie | 6                        | 6                         | 1   | 1     | 14            |
| positieve echo-, negatieve<br>scintigrafie | 2                        | 0                         | 3   | 0     | 5             |
| geen beeldvorming beschikbaar              | 4                        | 2                         | 0   | 0     | 6             |
| <b>TOTAAL</b>                              | 51                       | 22                        | 11  | 2     | <b>86</b>     |

► Succesratio : 96,1% (bilat)  94,3% (gericht)

# IO PTH na lokaliserende beeldvorming (4)

---

UZ Leuven

- ▶ Gerichte ingreep zonder gekende locatie
  - ▶ 1/14 FP => bilaterale exploratie beter
- ▶ 19 patiënten met discordante beeldvorming
  - ▶ slechts 1/8 bilaterale ingrepen nodig
  - ▶ 11 gerichte ingrepen : slaagkans 100,0%
- ▶ Gerichte ingreep met gekende locatie
  - ▶ 21 patiënten => genezing 100%
  - ▶ zonder IO PTH : 19/21 (2 TN)
  - ▶ Theoretische toename slaagkans met 9,5% dankzij IO PTH ( $p=0,47$ )

# Voor/Nadelen van (gerichte operaties met) IO PTH (1)

---

## Voordelen

- ▶ Kleiner litteken
- ▶ Minder postoperatieve complicaties
- ▶ Geen onnodige bijschildklierwegname
- ▶ Minder postoperatieve hypocalcemie
- ▶ Kortere ziekenhuisverblijf
- ▶ Minder lange operatieduur

## Nadelen

- ▶ Beperkte bijdrage aan chirurgische besluitvorming
- ▶ Hoog aantal FP en FN resultaten

} gedaalde kost?

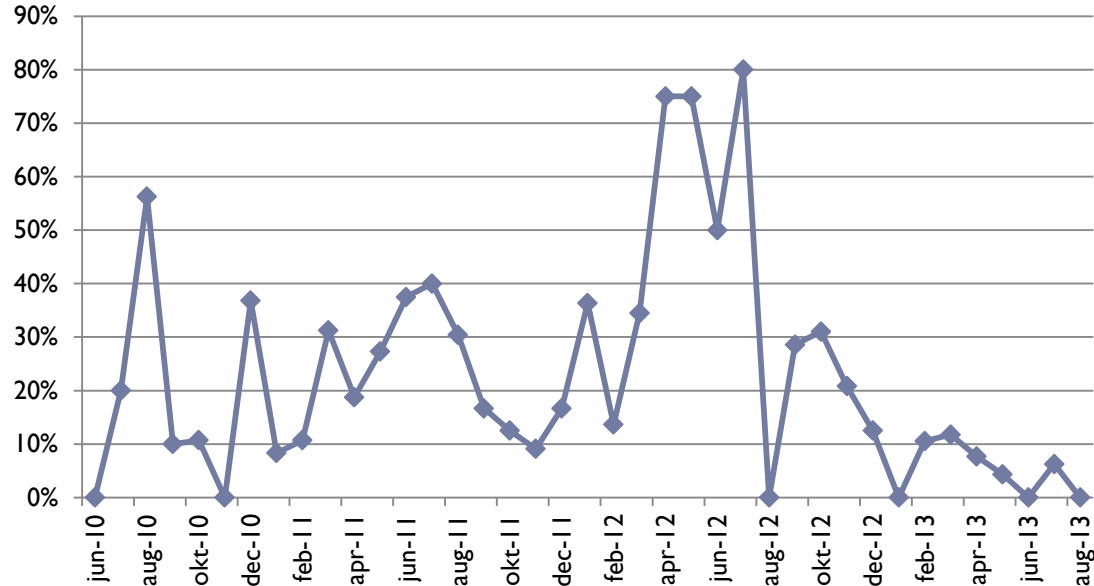


# Voor/Nadelen van IO PTH (2)

## ► TAT

- 60 minuten
- 654 stalen afgelopen drie jaar
- 134 TAT-overschrijdingen
- 16.8% ➡ 5.4%


**TAT-overschrijdingen(%) per maand**



# Voor/Nadelen van IO PTH (3)

---

## ▶ TAT – afgelopen jaar

- 232 stalen
- 29 TAT-overschrijdingen
- 47 +/- 25 min (mediaan 42 min)
- 20 min  4u33min

## ▶ 7x klontervorming

## ▶ 1x naaldprobleem

## ▶ 21x 'andere'

⇒ OPLOSSINGEN ???

# Voor/Nadelen van IO PTH (4)

---

## ▶ Serum tov EDTA

### ▶ Literatuur

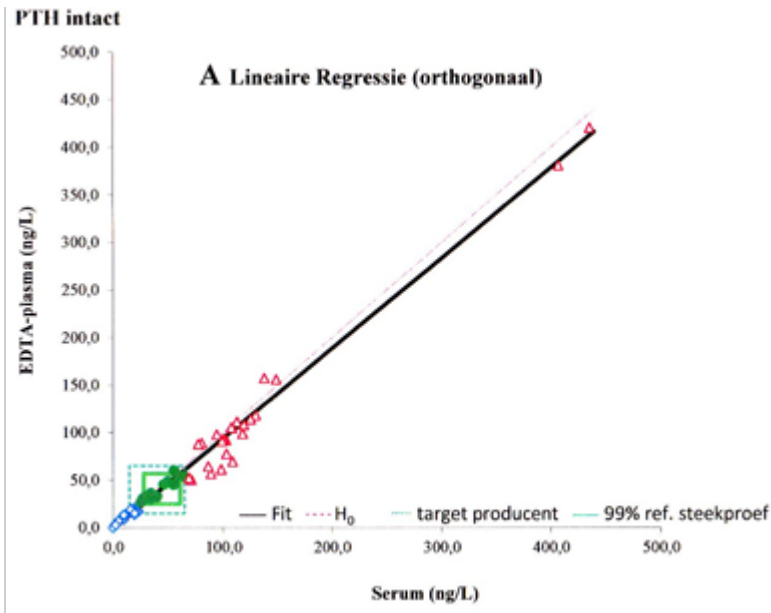
- *English et al. (2007)*
- *Teal et al. (2003)*
- *Holmes et al. (2005)*
- *Anderson et al. (2003)*
- *Cavalier et al. (2007)*

### ▶ Conclusies

- PTH is stabiel in EDTA
- EDTA werkt als protease-inhibitor
- Vals hoge waarden ? (Holmes et al.)

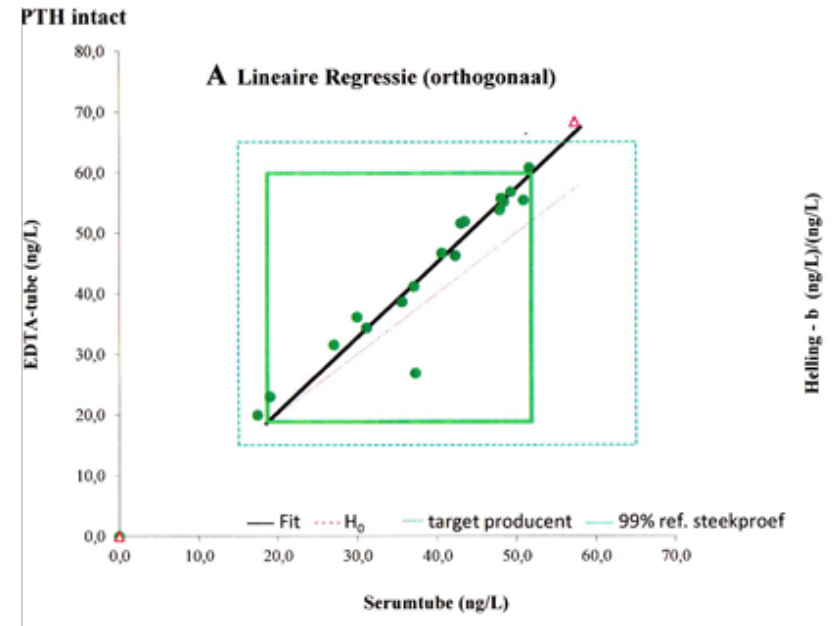
# Voor/Nadelen van IO PTH (5)

## Serum tov EDTA (30 oudere stalen)



▶  $r^2 = 0,9811$

## Serum tov EDTA (21 verse stalen)



➤  $r^2 = 0,9128$

# Voor/Nadelen van IO PTH (6)

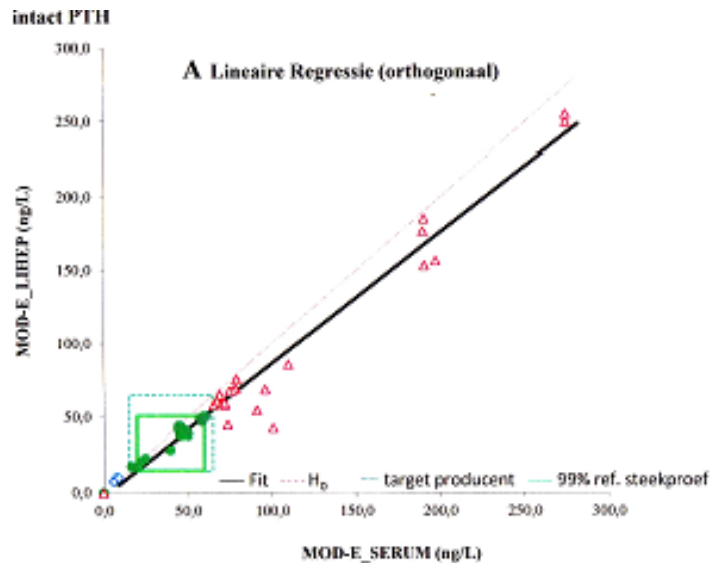
---

- ▶ Serum tov lithiumheparine
  - ▶ Literatuur
    - Scharnhorst et al. (2004): onverklaarde *outliers*



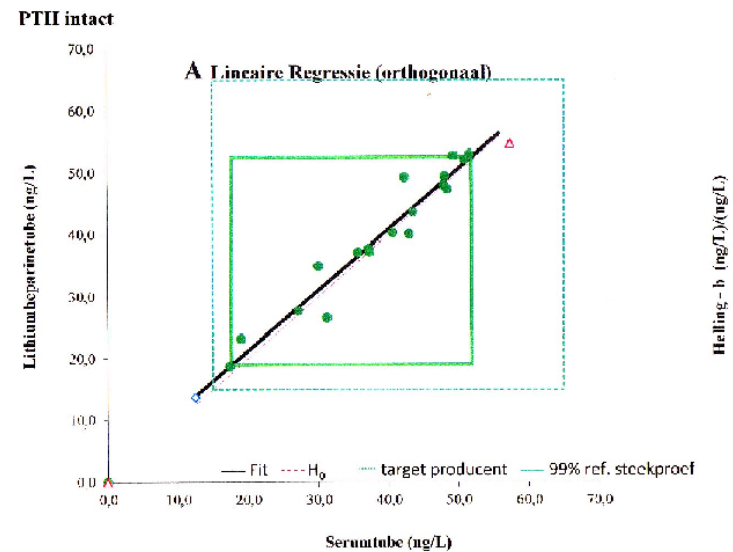
# Voor/Nadelen van IO PTH (7)

Serum tov lithiumheparine  
(30 oudere stalen)



▶  $r^2 = 0,9672$

Serum tov lithiumheparine  
(21 verse stalen)




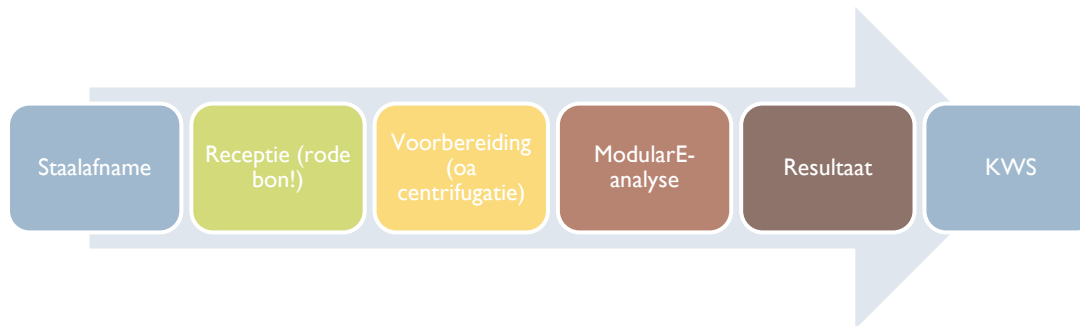
▶  $r^2 = 0,9526$

# Voor/Nadelen van IO PTH (8)

---

## ▶ TAT verbeteren door :

- Serum  plasma
- Correcte urgente procedure :
  - ▶ Stalen niet laten liggen in OK
  - ▶ Juiste bon
  - ▶ Telefonisch verwittigen medisch verantwoordelijke/hoofdlaborant
  - ▶ Staal direct centrifugeren
  - ▶ Staal in handen geven van MLT
  - ▶ Staal direct op analyzer plaatsen
  - ▶ Correcte overdracht van informatie bij wissel MLT's



- POCT ?

# Voor/Nadelen van IO PTH (9)

---

## ▶ POCT

### ❖ Carneiro et al. (2002) :

- ▶ 51 parathyroïdectomieën
- ▶ ICMA (Future Diagnostics) vs iPTH-assay (Nichols Institute Diagnostics) ( $r = 0,98$ )
- ▶ **TAT van 8 minuten**

### ❖ Terris et al. (2011) :

- ▶ 66 stalen
- ▶ ICMA (Future Diagnostics) en Immulite 1000 Turbo-PTH assay (Siemens) ( $r = 0,880$ )
- ▶ gemiddeld **16 minuten sneller**

### ❖ Jarrige et al. (2011) :

- ▶ Philips handheld magnotech systeem
- ▶ **TAT < 10 min**, 25  $\mu$ L volbloed
- ▶ In ontwikkeling ???

### ❖ O'Connell et al. (2008) :

- ▶ 50 parathyroïdectomieën
- ▶ Elecsys (Roche) vs QuiCK intact PTH-assay (Nichols Institute Diagnostics)
- ▶ **129 dollar vs 551 dollar**



# Voor/Nadelen van IO PTH (10)

---

## Kostenplaatje

- ▶ Intact PTH <sub>(B400)</sub> € 2,1844/test
- ▶ Bio-intact PTH <sub>(B400)</sub> € 2,2758/test

### ▶ UZ Leuven :

- |                                 |        |         |
|---------------------------------|--------|---------|
| ✓ 4x IO PTH-bepaling            | € 10   | verlies |
| ✓ 30 minuten langer opereren    | € 500  | verlies |
| ✓ 1 dag minder ziekenhuisopname | € 1500 | winst   |



=> Tot ongeveer € 1000 winst !

# Voor/Nadelen van IO PTH (11)

---

## ► Kosten-effectiviteit ?



⇒ Overweeg om IO PTH-monitoring te verlaten bij :

⇒ Concorderende beeldvorming

⇒ Bilaterale ingrepen

# Conclusies

---

1. Miami-criterium = meest gebruikt + aanbevolen
2.  $\text{Miami}_{\text{UZ Leuven}} = \text{Miami}_{\text{literatuur}}$
3. Strenger? PTH-daling van 60% na 10 minuten
4. Nadeel : toegenomen OK-duur (TAT !)
5. IO PTH heeft nut, ook bij gekende locatie.
  - ⇒ Overweeg afschaffing bij concorderende beeldvorming en eventueel bij bilaterale exploraties

# Actiepunten

---

- ▶ Serum => plasma
- ▶ Procedure urgent PTH herbekijken met alle betrokkenen
- ▶ Resultaten van deze CAT verspreiden onder de clinici om discussie op te wekken over :
  - de behoefte aan een strenger criterium
  - het nut van IO PTH bij concorderende beeldvorming en bilaterale exploratie
- ▶ Invloed slechte nierfunctie op Elecsys iPTH-assay en verband lage vitamine D-status en FN<sub>(Miami)</sub> onderzoeken

# Dank voor uw aandacht !

