

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO  
MAGISTRSKI ŠTUDIJ LABORATORIJSKA BIOMEDICINA

SARA VARGA

**NAPOVEDOVANJE ABSORBIRANE DOZE SEVANJA  $^{131}\text{I}$  PRI BOLNIKIHZ  
BASEDOWOVO BOLEZNIJO Z NELINEARNIM MODELIRANJEM MEŠANIH  
UČINKOV**

**PREDICTION OF ABSORBED RADIATION DOSE OF  $^{131}\text{I}$  IN PATIENS WITH  
BASEDOW`S DISEASE BY NONLINEAR MIXED-EFFECTS MODELING**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko, pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. in somentorja doc. dr. Edvarda Pirnata, dr. med.

### **Zahvala**

Mentorju izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm, da se je pred nekaj meseci odzval na mojo željo in mi omogočil opravljanje magistrske naloge. Hvala tudi za vse nasvete in pomoč pri načrtovanju in nastajanju magistrske naloge.

Nazadnje pa hvala mojim domačim in prijateljem za podporo in spodbudne besede pri nastajanju magistrske naloge.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Edvarda Pirnata, dr. med.

Ljubljana, junij 2013

Sara Varga

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Bojan Doljak, mag. farm.

# KAZALO

POVZETEK .....	III
ABSTRACT .....	V
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VII
SEZNAM SLIK IN PREGLEDNIC .....	X
1 UVOD.....	- 1 -
1.1 ŠČITNICA .....	- 1 -
1.2 PATOFIZIOLOGIJA ŠČITNIČNIH HORMONOV.....	- 2 -
1.2.1 Sinteza ščitničnih hormonov .....	- 2 -
1.2.2 Uravnavanje sproščanja ščitničnih hormonov.....	- 3 -
1.2.3 Prenos ščitničnih hormonov do tkiv.....	- 4 -
1.2.4 Presnova $T_4$ v $T_3$ .....	- 4 -
1.2.5 Učinki $T_3$ v celicah.....	- 4 -
1.2.6 Uravnavanje delovanja ščitnice.....	- 5 -
1.3 BASEDOWOVA BOLEZEN.....	- 7 -
1.3.1 Avtoimunska hipertiroza (Basedowova bolezen, Gravesova bolezen, basedovka, Perryeva bolezen).....	- 7 -
1.3.2 Patogeneza.....	- 8 -
1.3.3 Incidenca .....	- 8 -
1.3.4 Klinična slika.....	- 8 -
1.3.5 Diagnoza in diferencialna diagnoza .....	- 9 -
1.3.6 Zdravljenje .....	- 9 -
1.4 IONIZIRAJOČE SEVANJE.....	- 11 -
1.5 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA .....	- 15 -
2 NAMEN DELA.....	- 22 -
3 METODE .....	- 24 -
3.1 PACIENTI .....	- 24 -
3.2 ANALIZA PODATKOV .....	- 26 -
3.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA .....	- 27 -
3.3.1 Osnovni model .....	- 27 -
3.3.2 Izbira sočasnih spremenljivk.....	- 29 -

3.3.3 Ocena in validacija končnega modela.....	- 32 -
4 REZULTATI.....	- 34 -
4.1 PODATKI O PACIENTIH.....	- 34 -
4.2 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA .....	- 34 -
4.2.1 Osnovni model .....	- 34 -
4.2.2 Izbira sočasnih spremenljivk.....	- 43 -
4.2.3 Ocena modela za terapevtsko in diagnostično aktivnost.....	- 51 -
4.2.4 Napovedovanje terapevtske aktivnosti na podlagi diagnostične aktivnosti ...	- 65 -
5 RAZPRAVA.....	- 71 -
6 SKLEP.....	- 77 -
7 LITERATURA .....	- 78 -

## POVZETEK

Basedowova bolezen je avtoimunska bolezen ščitnice pri kateri se tvorijo stimulirajoča protitelesa proti receptorju za tirotropin (TSH). Ta povzročijo, da začne ščitnica proizvajati in sproščati velike količine ščitničnih hormonov in s tem hipertirozo. Basedowovo bolezen zdravimo s tirostatiki, radioaktivnim jodom ( $^{131}\text{I}$ ) in kirurško odstranitvijo ščitnice. Vedno pogosteje pa se ta namen uporablja  $^{131}\text{I}$ . Uspeh zdravljenja z  $^{131}\text{I}$  je odpraviti hipertirozo in je odvisen od absorbirane doze sevanja. Ni enotnega mnenja o tem ali je hipotiroidizem, ki sledi terapiji z  $^{131}\text{I}$  zaplet ali ne. Številni avtorji interpretirajo hipotiroidizem kot klinični uspeh in ne kot komplikacijo ter pri tem uporabijo standardne aktivnosti  $^{131}\text{I}$ . Nasprotno pa prevelike terapevtske doze pomenijo, da je pacient izpostavljen nepotrebnim količinam sevanja. Zato je optimalni koncept uporaba take aktivnosti, ki je specifična za pacienta. Z idealno prejeta dozo sevanja bi morale biti število hipertiroidnih in hipotiroidnih pacientov po zdravljenju z  $^{131}\text{I}$  nizko, večina pa bi morala imeti normalno ščitnično delovanje. V ta namen smo želeli razviti populacijski farmakokinetični model, ki bi nam omogočil napovedovanje uporabe terapevtskih aktivnosti na podlagi meritev diagnostičnih aktivnosti  $^{131}\text{I}$ . Z modelom smo želeli oceniti tudi vplive različnih sočasnih spremenljivk na kinetiko  $^{131}\text{I}$ .

V študijo smo zajeli podatke o 31 pacientih z Basedowovo boleznijo. Absorpcija  $^{131}\text{I}$  je bila merjena s scintilacijskim in plinskim detektorjem, v vnaprej določenih časovnih intervalih, in sicer do 48 ur po peroralnem zaužitju diagnostične aktivnosti med 6,3 in 7,9 MBq. Terapevtske aktivnosti so bile v razponu od 555 do 925 MBq, aktivnost v ščitnici pa je bila merjena s plinskim detektorjem v časovnih intervalih do 116 ur po aplikaciji. Te podatke ter še nekatere druge značilne parametre kot so: volumen ščitnice, starost, telesna masa, koncentracija tirotropina (TSH), trijodtironina ( $\text{T}_3$ ) in tiroksina ( $\text{T}_4$ ), spol, kajenje in ščitnično orbitopatijo (ŠO), smo nato uporabili v populacijski farmakokinetični analizi. S programom NONMEM smo razvili populacijski farmakokinetični model s katerim smo ocenjevali hitrostno konstanto absorpcije ( $K_a$ ), hitrostno konstanto eliminacije ( $K$ ) in obseg privzema aktivnosti  $^{131}\text{I}$  v ščitnico ( $F$ ) v preiskovani populaciji. Vrednost parametra  $K$  je znašala  $0,469 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ , njegova interindividualna variabilnost pa 21,4%. Vrednost parametra  $K_a$  je bila  $0,482 \text{ h}^{-1}$ , njegova interindividualna variabilnost pa 57,4%. Parameter  $F$  je znašal 0,841, njegova interindividualna variabilnost (SD) pa 0,232. Z uporabo populacijskega pristopa smo sistematično raziskovali vpliv sočasnih spremenljivk na

farmakokinetiko in pri tem ugotovili, da ima volumen ščitnice signifikanten vpliv na kinetiko  $^{131}\text{I}$ . Z večanjem le-tega se obseg privzema  $^{131}\text{I}$  v njo povečuje. Vrednosti parametrov končnega modela z vključeno sočasno spremenljivko so bili za K  $0,468 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ , Ka  $0,487 \text{ h}^{-1}$  in za F  $0,916 \times (1 - \exp(-0,094 \times \text{VOL}))$ , kjer je VOL volumen ščitnice (mL). Interindividualna variabilnost pa je znašala za parameter K 21,3%, Ka 57,5% in za F (SD) 0,114. Oceno modela z vključeno sočasno spremenljivko smo izdelali tudi za diagnostično in terapevtsko aktivnost skupaj. Tu smo poleg osnovnih ocen parametrov ocenjevali tudi razliko v vrednostih med parametri K, Ka in F pri diagnostičnih in terapevtskih meritvah. Ugotovili smo, da je vrednost K pri terapevtski aktivnosti za 17,2% manjša kot pri diagnostični aktivnosti, vrednost parametra Ka pri terapevtski aktivnosti za 54,0% večja v primerjavi s Ka pri diagnostični aktivnosti in vrednost parametra F pri terapevtski aktivnosti za 6,3% manjša v primerjavi z F pri diagnostični aktivnosti.

Končna napoved profilov terapevtskih aktivnosti, ki temeljijo na osnovi diagnostičnih se je izkazala kot dobra. Parametri diagnostičnih in terapevtskih aktivnosti pri posameznih pacientih so kazali visoko korelacijo, kar pomeni da lahko terapevtsko dozo sevanja napovemo na podlagi meritev diagnostične aktivnosti. Pokazalo se je tudi, da lahko napovemo kinetiko terapevtske aktivnosti z ustrežno natančnostjo že zgolj z dvema meritvama diagnostične aktivnosti. Natančnost napovedi absorbirane doze je 25% (RMSE).

## ABSTRACT

Basedow's disease is an autoimmune disease of thyroid gland in which the stimulating antibodies are formed against the receptor for thyrotropin (TSH). These cause the thyroid gland to produce and release large amount of thyroid hormones thus causing hyperthyrosis. Basedow's disease can be treated with thyrostatic medications, radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) or the gland can be surgically removed. More and more often the  $^{131}\text{I}$  is used for the purpose of treatment. The aim of the treatment with  $^{131}\text{I}$  is to eliminate hyperthyrosis and it depends on the absorbed dosage of radiation. There is no uniform opinion on whether the hypothyroidism that follows the therapy with  $^{131}\text{I}$  means a difficult medical state or not. Many authors interpret hypothyroidism as a clinical success and not a complication and use the standard activities of  $^{131}\text{I}$  to support that. On the other hand too high amount of therapeutic dosages imply that a patient is exposed to unnecessary amount of radiation. Therefore, the optimum concept is the usage of such activity that is specific for a certain patient. The dosage with the ideally amount of  $^{131}\text{I}$  administered should result in a low number of hyperthyroid and hypothyroid patients and the majority of them should have a normally active thyroid gland. We wished to develop a population pharmacokinetic model for this purpose that would enable us the forecast of the usage of therapeutic activities based on the diagnostics measurements of  $^{131}\text{I}$ . We wished to evaluate the influences of various simultaneous variables on the kinetics of  $^{131}\text{I}$  with using the model.

We have included the data of 31 patients that have Basedow's disease. The absorption of  $^{131}\text{I}$  has been measured with scintillation and gas detector in predetermined time intervals i.e. up to 48 hours after the oral consumption of diagnostic activity between 6.3 and 7.9 MBq. The therapeutic activities lie in the range from 555 to 925 MBq and the activity in the thyroid gland has been measured with a gas detector in the time intervals up to 116 hours after the application. These data as well as some other typical parameters such as: the volume of thyroid gland, age, body mass, concentration of thyrotropin (TSH), triiodothyronine ( $\text{T}_3$ ) and thyroxine ( $\text{T}_4$ ), sex, non-smokers or smokers, and thyroid gland orbitopathy (TO) have been used in the population pharmacokinetic analysis. We have developed a population pharmacokinetic model with the use of the NONEM programme with which we analysed the absorption speed constant ( $K_a$ ), elimination speed constant ( $K$ ) and the scale of the absorption activity of  $^{131}\text{I}$  into the thyroid gland ( $F$ ) in the population researched. The value of parameter  $K$  amounted to  $0.469 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$  and its interindividual

variability amounted to 21.4 %. The value of parameter  $K_a$  amounted to  $0.482 \text{ h}^{-1}$  and its interindividual variability amounted to 57.4 %. The parameter  $F$  amounted to 0.841 and its interindividual variability (SD) amounted to 0.232. With the use of the population approach we have systematically researched the influence of simultaneous variable on pharmacokinetic and found that the volume of the thyroid gland is significant influence on the kinetics of  $^{131}\text{I}$ . The scale of absorption of  $^{131}\text{I}$  into the thyroid gland gets more intense with the enlargement of the volume. The values of the parameters of the final model with the included simultaneous variable were as follows  $K$   $0.468 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ ,  $K_a$   $0.487 \text{ h}^{-1}$  and  $F$   $0.916 \times (1 - \exp(-0,094 \times \text{VOL}))$  where the VOL stands for volume of the thyroid gland (mL). Interindividual variability for the parameter  $K$  amounted to 21.3%, for  $K_a$  the variability amounted to 57.5% and for  $F$  (SD) the variability amounted to 0.114. We have also created the evaluation of the model with the simultaneous variable included for the diagnostic and therapeutic activity at the same time. Besides the basic evaluations of parameters we have also analysed the difference in values between parameters  $K$ ,  $K_a$  and  $F$  in diagnostic and therapeutic measurements. We have found that the value of  $K$  is lower by 17.2% at the therapeutic activity than at the diagnostic activity and that the value of the parameter  $K_a$  at the therapeutic activity is higher by 54.0% in comparison with  $K_a$  at diagnostic activity and that the value of  $F$  at the therapeutic activity is by 6.3% lower compared to  $F$  at the diagnostic activity.

The final prediction of the profiles of therapeutic activities based on the basis of diagnostic profiles proved to be a good one. The parameters of diagnostic and therapeutic activities showed a strong correlation, which means that we can predict the radiation dosage based on the measurements of diagnostic activity. The study has also shown that we can predict the kinetics of therapeutic activities with the appropriate accuracy with already two measurements of diagnostic activity. The accuracy of the prediction of the absorbed dosage is 25% (RMSE).



# SEZNAM OKRAJŠAV

$^{131}\text{I}$	radioaktivni izotop stabilnega jodida
<b>ADVAN 2/ TRANS 1</b>	enoprostorni model iz knjižnice PREDPP NONMEM
<b>AGE</b>	starost
$A_{\max}$	maksimalna aktivnost
$A_{\text{obs}}$	izmerjena aktivnost
$A_{\text{pred}}$	napovedana aktivnost
<b>ATP</b>	adenozin trifosfat
<b>AUC</b>	površina pod krivuljo aktivnost v ščitnici v odvisnosti od časa, ki je proporcionalna absorbirani dozi $^{131}\text{I}$
<b>AUC/A</b>	prejeta doza $^{131}\text{I}$ na 1 MBq aplicirane aktivnosti
<b>CT</b>	računalniška tomografija
<b>CV</b>	koeficient variabilnosti
<b>DIT</b>	3, 5 -dijodtirozin
<b>CWRES</b>	pogojno uteženi reziduali
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kislina
<b>ŠO</b>	ščitnična orbitopatija
<b>ŠTEVILO STANJA</b>	(ang. condition number) je razmerje med največjo in najmanjšo lastno vrednostjo kovariančne matrike. Vrednost, ki je večja od 1000, kaže na neidentifikabilnost modela, to je identifikacija parametrov modela z razpoložljivimi podatki ni mogoča.
<b>F</b>	obseg privzema $^{131}\text{I}$ v ščitnici
<b>FO</b>	metoda prvega reda (ang. First Order)
<b>FOCE</b>	metoda prvega reda s pogojem (ang. First Order Conditional Estimation)

<b>FOCE I</b>	metoda prvega reda s pogojem in $\eta$ - $\varepsilon$ interakcijo (ang. First Order Conditional Estimation with Interaction)
<b>HLA</b>	človeški levkocitni antigeni
<b>hTR</b>	jedrni receptor za tiroidne hormone
<b>IPRE</b>	napovedana aktivnost pri posameznem bolniku
<b>K</b>	hitrostna konstanta izločanja jodida iz ščitnice
<b>Ka</b>	hitrostna konstanta privzema jodida v ščitnico
<b>MIT</b>	3-monojodtirozin
<b>MPE</b>	statistični parameter točnosti napovedi (ang. Mean Prediction Value)
<b>NADP(H)</b>	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (ang. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)
<b>NaI(TI)</b>	natrijev jodid aktiviran s talijem
<b>NIS</b>	$\text{Na}^+ / \text{I}^-$ - simporter (ang. Sodium Iodide Symporter)
<b>OFV</b>	vrednost objektivne funkcije (ang. Objective Function Value)
<b><math>\Delta</math>OFV</b>	sprememba vrednosti objektivne funkcije
<b>P</b>	farmakokinetični parameter pri posameznem bolniku
<b>PRED</b>	povprečna napovedana aktivnost v populaciji bolnikov
<b>pT<sub>3</sub></b>	prosti trijodtironin
<b>pT<sub>4</sub></b>	prosti tetrajodtironin oz. tiroksin
<b>RIA</b>	radioimunski testi
<b>RMSE</b>	statistični parameter natančnosti napovedi (ang. Root Mean Squer Error)
<b>rT<sub>3</sub></b>	reverzni trijodtironin
<b>rT<sub>4</sub></b>	reverzni tetrajodtironin oz. tiroksin
<b>SD</b>	standardni odklon
<b>SE</b>	standardna napaka
<b>SEX</b>	spol

<b>T</b>	čas
<b><math>t_{1/2K}</math></b>	biološka razpolovna doba eliminacije
<b><math>t_{1/2Ka}</math></b>	biološka razpolovna doba absorpcije
<b>T<sub>3</sub></b>	trijodtironin
<b>T<sub>4</sub></b>	tetrajodtironin oz. tiroksin
<b>TBG</b>	tiroksin vežočni globulin
<b>TDM</b>	terapevtsko spremljanje koncentracije zdravil (ang. Therapeutic Drug Monitoring)
<b>Tg</b>	tiroglobulin
<b>TOB</b>	kadilec
<b>TPO</b>	encim tiroidna peroksidaza
<b>TRH</b>	tiroliberin
<b>TSH</b>	tirotropin
<b>TSH-R</b>	specifični receptor na površini ščitnične celice
<b>TSI</b>	protitelesa proti receptorjem za TSH na celični membrani tiroidnih celic (ang. Thyroid Stimulating Immunoglobulines)
<b>UZ</b>	ultrazvok
<b>VOL</b>	volumen ščitnice
<b>Z</b>	protoni
<b>WHO</b>	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organization)
<b>WRES</b>	uteženi rezidual
<b>WT</b>	telesna teža
<b><math>\varepsilon</math></b>	rezidualna napaka, ki je vzorčena iz $N(0, \sigma^2)$
<b><math>\eta</math></b>	odstopanje farmakokinetičnega parametra posameznika od srednje vrednosti parametra v populaciji, ki je vzorčena iz $N(0, \omega^2)$
<b><math>\theta</math></b>	srednja vrednost parametra v populaciji

# SEZNAM SLIK IN PREGLEDNIC

- Slika 1:** Položaj in oblika ščitnice.
- Slika 2:** Uravnavanje delovanja ščitnice z nekaterimi spodbujevalnimi in zaviralnimi dejavniki.
- Slika 3:** Mlada ženska z Basedowovo boleznijo.
- Slika 4:** Prehod alfa, beta in gama žarkov, glede na njihov domet.
- Slika 5:** Fizikalni razpad  $^{131}\text{I}$  preko metastabilnega  $^{131\text{m}}\text{Xe}$  do stabilnega  $^{131}\text{Xe}$ .
- Slika 6:** Enoprostorski model ščitnice.
- Slika 7:** Odvisnost napovedanih aktivnosti od izmerjenih aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE) .
- Slika 8:** Odvisnost povprečnih napovedanih od izmerjenih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED).
- Slika 9:** Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti.
- Slika 10:** Pogojno uteženi reziduali (CWRES) v odvisnosti od časa.
- Slika 11:** Pogojno uteženi reziduali (CWRES) v odvisnosti od populacijske napovedi PRED.
- Slika 12:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.
- Slika 13:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.
- Slika 14:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE).
- Slika 15:** Odvisnost povprečnih napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED).
- Slika 16:** Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti.
- Slika 17:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa
- Slika 18:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED.

- Slika 19:** Profili aktivnost-čas za terapevtske aktivnosti pri posameznih pacientih.
- Slika 20:** Profili aktivnost-čas za terapevtske aktivnosti pri posameznih pacientih.
- Slika 21:** Primerjava simuliranih z izmerjenimi terapevtskimi aktivnosti.
- Slika 22:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE).
- Slika 23:** Odvisnost povprečnih napovedanih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED), od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti.
- Slika 24:** Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti.
- Slika 25:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa.
- Slika 26:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED.
- Slika 27:** Profili aktivnost-čas za diagnostično aktivnost pri posameznih pacientih.
- Slika 28:** Profili aktivnost-čas za diagnostično aktivnost pri posameznih pacientih.
- Slika 29:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE) .
- Slika 30:** Odvisnost povprečnih napovedanih od izmerjenih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED).
- Slika 31:** Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti.
- Slika 32:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa.
- Slika 33:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED.
- Slika 34:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.
- Slika 35:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.

- Slika 36:** Korelacija napovedanih parametrov ( $K_a$ ,  $K$ ,  $F$ ,  $D$ ), določenih iz dveh diagnostičnih meritev opravljenih po 2 in 24 urah po zaužitju odmerka  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.
- Slika 37:** Korelacija napovedanih parametrov ( $K_a$ ,  $K$ ,  $F$ ,  $D$ ), določenih iz dveh diagnostičnih meritev opravljenih po 2 in 48 urah po zaužitju odmerka  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.
- Slika 38:** Korelacija napovedanih parametrov ( $K_a$ ,  $K$ ,  $F$ ,  $D$ ), določenih iz treh diagnostičnih meritev opravljenih po 2, 24 in 48 urah po zaužitju odmerka  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.
- Slika 39:** Rezultati zdravljenja ugotovljeni ob prvem (2-3 mesece) in drugem pregledu (po 6 mesecih).
- 

- Preglednica I:** Demografske in klinične značilnosti pacientov.
- Preglednica II:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FO.
- Preglednica III:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE.
- Preglednica IV:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.
- Preglednica V:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER in kovariančno matriko (omega block 3).
- Preglednica VI:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER in kovariančno matriko (omega block 2).
- Preglednica VII:** Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na parametre osnovnega modela ( $K$ ,  $K_a$  in  $F$ ) z linearnim, potenčnim in eksponentnim modelom.
- Preglednica VIII:** Parametri končnega modela po analizi s programom NONMEM ter po ponovljenem vzorčenju.
- Preglednica IX:** Parametri modela po analizi terapevtskih in diagnostičnih meritev s programom NONMEM.

- Preglednica X:** Razlike med vplivi aplicirane terapevtske in diagnostične aktivnosti na parametre  $K$ ,  $K_a$  in  $F$ .
- Preglednica XI:** Parametri končnega modela po analizi terapevtskih in diagnostičnih meritev z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.
- Preglednica XII:** Razlike med vplivom aplicirane terapevtske in diagnostične aktivnosti na parametre  $K$ ,  $K_a$  in  $F$ .
- Preglednica XIII:** Parametri končnega modela z vključeno sočasno spremenljivko po analizi meritev za terapevtsko in diagnostično aktivnost, določeni z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.
- Preglednica XIV:** Vrednosti MPE in RMSE za končni model z vključeno sočasno spremenljivko.
- Preglednica XV:** Izidi zdravljenja posameznih pacientov in izmerjene absorbirane doze sevanja.

# 1 UVOD

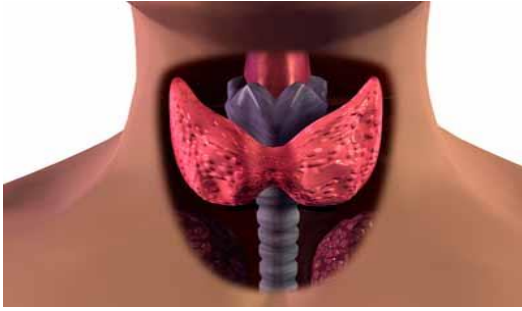
## 1.1 ŠČITNICA

Ščitnica izloča ščitnična hormona tiroksin in trijodtironin, ki pospešujeta presnovne procese v telesu. Ščitnična hormona v celicah spodbujata tvorbo beljakovin, ki so pod kontrolo ščitničnih hormonov ter zvečajo porabo kisika. Za tvorbo hormonov potrebuje ščitnica jod, ki se nahaja v hrani in vodi. Ščitnica jod v obliki jodida aktivno kopiči ter ga vgradi v ščitnične hormone. Ko hormoni opravijo svojo nalogo, se nekaj jodida ponovno uporabi za tvorbo novih hormonskih zalog. V telesu je raven ščitničnih hormonov skrbno nadzorovana. Tiroksin ( $T_4$ ) nastaja v ščitnici in le blago pospešuje presnovo v telesu. Kar 80% tiroksina se v jetrih in drugih organih spremeni v presnovno aktivnejšo obliko trijodtironin ( $T_3$ ), v 20% pa se trijodtironin tvori v ščitnici. Potrebe v telesu narekujejo obseg pretvorbe  $T_4$  v  $T_3$ . Za pravilno delovanje ščitnice morajo usklajeno delovati hipotalamus, hipofiza, ščitnica, beljakovine, ki v krvi vežejo ščitnične hormone ter pretvorba  $T_4$  v  $T_3$  v jetrih in drugih tkivih (1, 2).

### Anatomija z embriologijo

Ščitnična žleza leži na vratu pred sapnikom in sicer od spodnje tretjine tiroidnega hrustanca do 5. hrustančnega loka sapnika. Nastane v tretjem tednu embrionalnega razvoja iz ektodermalnega izrastka v dnu ustne votline in iz 5. škržnega žepa (celice C). Nato se spusti do svojega običajnega mesta na vratu. Ščitnica začne učinkovito delovati pri plodu v drugem trimesečju nosečnosti. Je majhna žleza, ki ima premer približno 5 cm. Pri odraslem tehta od 15 do 25 g in je sestavljena iz dveh režnjev, ki sta povezana z istmusom. Žlezo delijo fibrozni septumi v psevdolobuse, ki so sestavljeni iz mešičkov (foliklov), med njimi pa so živčna vlakna in krvne ter limfne žile. Stena foliklov je sestavljena iz folikularnih celic (tirocitov), svetlino pa izpolnjuje koloid, ki vsebuje pretežno tiroglobulin (Tg) in nanj vezane ščitnične hormone (1, 3).





**Slika 1:** Položaj in oblika ščitnice (4).

## 1.2 PATOFIZIOLOGIJA ŠČITNIČNIH HORMONOV

### *1.2.1 Sinteza ščitničnih hormonov*

Tirociti tvorijo in izločajo v kri ščitnična hormona tetrajodtironin ali tiroksin ( $T_4$ ) in trijodtironin ( $T_3$ ), ki imata vezane 4, oziroma 3 atome joda na aminokislino tirozin, po katerem sta tudi dobila ime. Pomanjkanje joda v hrani vodi v zmanjšano sintezo ščitničnih hormonov. Po priporočilu WHO naj bi odrasel človek zaužil 150 do 250  $\mu\text{g}$  joda dnevno. Jod, ki ga zaužijemo se absorbira iz prebavil kot jodid ( $\text{I}^-$ ). Preskrbljenost organizma z jodom ocenjujemo s količino z urinom izločenega joda. Pri normalnem človeku je 80  $\mu\text{g}$  jodida v telesu porazdeljenega v ščitničnih hormonih. Kinetično ravnotežje se normalno vzdržuje pri dnevnem vnosu 150  $\mu\text{g}$  jodida s hrano in pri 35% privzemu jodida v ščitnico. Majhne količine joda privzemajo tudi žleze slinavke, mlečne žleze, placenta, želodčna sluznica in horoidni pletež (1, 2, 3, 5).

Folikularne celice ščitnice so tiste, ki koncentrirajo jodid proti elektrokemijskemu gradientu z aktivnim transportom. Notranjost tirocita je elektronegativna, za razliko od zunajceličnega prostora (transmembranski potencial znaša približno  $-50\text{ mV}$ ). Pri fizioloških pogojih je koncentracija jodida v tirocitu od 20 do 30-krat večja kot v plazmi. Sam transport jodida poteka s pomočjo transportne beljakovine, imenovane  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simporter (angl. Sodium Iodide Symporter, NIS). Gre za kotransport natrija in jodida. Na NIS se najprej vežeta dva iona  $\text{Na}^+$ , temu pa sledi vezava  $\text{I}^-$ . Pogonska sila za prenos jodida je elektrokemijski gradient za natrij, ki ga ponovno vzpostavlja  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza. Ta ohranja nizko znotrajcelično koncentracijo natrija na račun hidrolize ATP. Metabolno energijo v obliki ATP, potrebno za aktivne procese celice, zagotavljata glikoliza in oksidativna fosforilacija. Simporter poleg jodida transportira še tiocianat ( $\text{SCN}^-$ ) in

pertehnetat ( $\text{TcO}_4^-$ ) ter nekatere druge anione. Po vstopu v ščitnično celico prehaja jodid transcelularno od bazolateralne (membrana, ki je v stiku z zunajceličnim prostorom) do apikalne membrane (membrana, ki meji na lumen oziroma je v stiku s koloidom), kjer poteka sinteza ščitničnih hormonov. Jodid se najprej pod vplivom encima tiroidna peroksidaza (TPO) in  $\text{H}_2\text{O}_2$  oksidira, nato se veže na tirozilne ostanke na tiroglobulinu (Tg), tako da nastaneta monojodtirozin (MIT) in diiodtirozin (DIT). Encim TPO nato katalizira povezavo dveh DIT v  $\text{T}_4$  in povezavo MIT in DIT v  $\text{T}_3$  (1, 2, 3, 5).

Sintezo ščitničnih hormonov zavirajo (5):

- Nekateri monovalentni ioni, ki zavirajo privzem jodida v ščitnico (kloratni, nitratni, perkloratni, pertehnetatni, tiocianatni ioni).
- Snovi, ki tekmujejo z jodidom za vezavo na tirozilne ostanke tiroglobulina (metimazol, propiltiouracil).
- Nekatera zdravila, pri katerih pa antitiroidni mehanizem še ni pojasnjen (npr. litij).

Zgoraj omenjene snovi, ki zavirajo sintezo ščitničnih hormonov zato lahko uporabljamo kot antitiroidna zdravila pri zdravljenju hipertiroidizma.

Organifikacijo jodida in oksidativno kondenzacijo MIT in DIT zavirajo tudi nekatere antitiroidne snovi v rastlinski hrani (nekatero stročnice, zelje), kar pri striktni vegetarijanski prehrani povečuje tveganje za nastanek golše. Manj pogoste so genetsko pogojene motnje v sintezi ščitničnih hormonov (5).

### *1.2.2 Uravnavanje sproščanja ščitničnih hormonov*

Ščitnica izloča  $\text{T}_3$  in  $\text{T}_4$  v krvni obtok, glede na potrebe organizma. Uravnavanje sproščanja poteka prek hipotalamo-hipofizno-ščitnične osi (3). Sproščanje glikoproteina tirotropina (TSH) iz adenohipofize uravnava hipotalamični tripeptid tiroliberin (TRH), ki se iz nevronov hipotalamusa sprošča v hipofizni portalni obtok. Tiroliberin s pospeševanjem glikolize TSH povečuje njegovo biološko aktivnost. Sproščanje TRH in TSH je uravnava predvsem preko negativne povratne zanke. Zvišanje koncentracije ščitničnih hormonov v krvi zavira, znižanje koncentracije pa pospešuje delovanje tirotropnega dela hipotalamo-hipofizne osi (5). Pod vplivom TSH prehajajo delci koloida najprej v tirocit z endocitozo. Sledi njihova povezava z lizosomi v fagolizosome, ter

sproščanje  $T_3$  in  $T_4$  iz tiroglobulina (proteoliza). Ščitnični hormoni prehajajo v kri preko bazalne membrane tirocita (3).

### *1.2.3 Prenos ščitničnih hormonov do tkiv*

Ščitnični hormoni se v več kot 99% prenašajo vezani na transportne beljakovine, to pa prispeva k vzdrževanju njihove zaloge ter k enakomernejši razporeditvi hormonov po celotnem organizmu, saj bi bila sicer bi bila v prednosti tkiva, ki so bolj prekrvljena. Ostali ščitnični hormoni so prosti in le ti hormoni so učinkoviti v tkivih. Visoko afiniteto do  $T_4$  imata plazemski beljakovini tiroksin vežočni globulin (TBG), ter prealbumin transtiretin. Transtiretin veže 10-15%, albumin pa 15-20% hormonov z najmanjšo afiniteto. Koncentracija TBG je povišana med nosečnostjo. V celice prehajajo ščitnični hormoni s pasivno difuzijo. Biološki razpolovni čas za  $T_4$  je 5-8 dni, za  $T_3$  1-1.5 dneva, za  $rT_3$  pa 4 ure. Osemdeset odstotkov razgradnje ščitničnih hormonov poteka z dejodiranjem. Dvajset odstotkov hormonov se izloča z žolčem po konjugiranju s sulfatom ali glukuronatom, lahko pa se tudi dekarboksilirajo ali deaminirajo (3, 5).

### *1.2.4 Presnova $T_4$ v $T_3$*

Ščitnica sintetizira ter sprošča v kri predvsem  $T_4$ , učinki ščitničnih hormonov pa so predvsem posledica delovanja  $T_3$ , ki nastaja po vstopu  $T_4$  v citoplazmo tarčnih celic. Ščitnični hormon  $T_3$  nastane z dejodacijo zunanjega tironinskega obroča  $T_4$  in sicer na mestu 5. V približno enaki meri nastaja z dejodacijo notranjega tironinskega obroča  $T_4$  na 5 mestu tudi reverzni  $T_3$  (3,5,3'-trijod-I-tironin,  $rT_3$ ), ki pa ni hormonsko aktiven. Presnovo katalizirajo dejodaze, ki imajo v svoji strukturi redek element selen, ta pa je nujen za njihovo encimsko aktivnost (selenoproteini) (5).

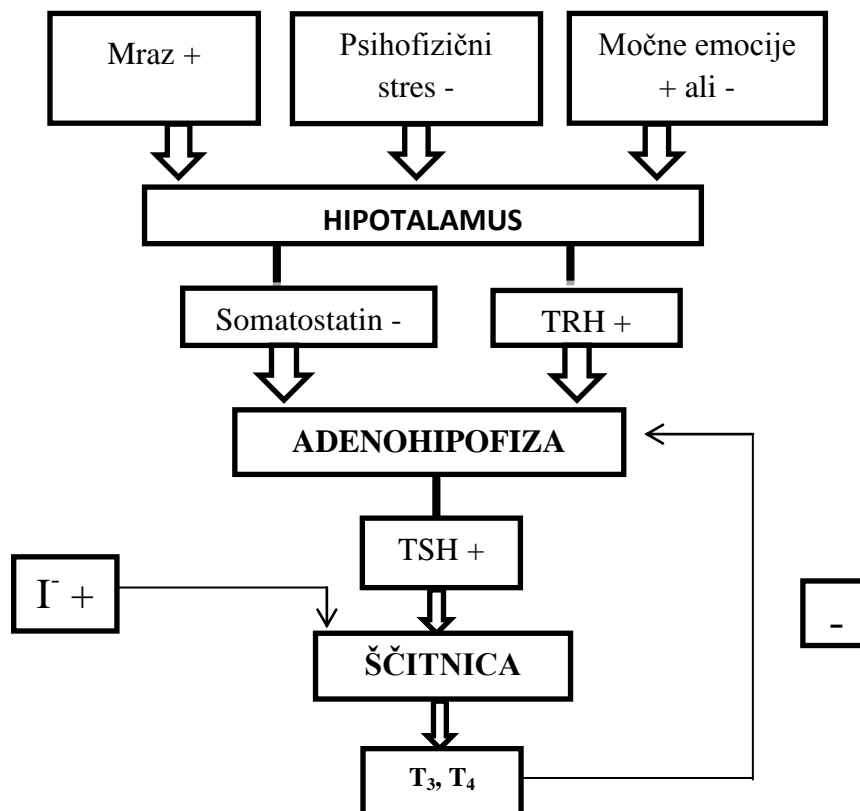
### *1.2.5 Učinki $T_3$ v celicah*

Receptorje za ščitnične hormone uvrščamo v skupino hormonsko aktiviranih transkripcijskih dejavnikov. V odsotnosti hormona so ti receptorji vezani na DNA, kar prepreči prepisovanje s  $T_3$  uravnanih genov. Njihovo prepisovanje navadno sproži vezava ščitničnih hormonov na receptor  $T_3$ . Poznamo dva tipa jedrnih receptorjev za tiroidne hormone, in sicer hTR- $\alpha$  in hTR- $\beta$ . S pomočjo poznavanja teh dveh tipov receptorjev lahko razložimo različno odzivnost posameznih organov na ščitnične hormone

in selektivno prizadetost posameznih organov pri nekaterih boleznih rezistence na ščitnične hormone (5).

### *1.2.6 Uravnavanje delovanja ščitnice*

Ščitnični hormoni so odgovorni za normalen potek različnih fizioloških procesov v organizmu in praviloma stimulirajo presnovo vseh snovi, tudi samih sebe. V času razvoja so odgovorni za normalen razvoj in rast možganov. Najpomembnejši mehanizem uravnavanja delovanja ščitnice je negativna povratna zanka hipotalamus-hipofiza-ščitnica, prikazana na sliki 2. Celice adenohipofize izločajo TSH, njegovo sproščanje pa uravnava TRH in koncentracija prostih ščitničnih hormonov v serumu. Fiziološki dražljaji ki vplivajo na sproščanje TRH so psihofizični stres (zavira) ter močne emocije (spodbujajo in zavirajo), pri otrocih pa tudi izpostavljenost mrazu (spodbuja) ali vročini (zavira) (5). Na sproščanje TRH pa lahko preko dopaminskih receptorjev v hipotalamusu vplivamo tudi z zdravili. Pri tem dopaminski antagonisti (npr. nevroleptiki) pospešujejo njegovo sproščanje, dopaminski agonisti pa ga zavirajo (npr. nekateri antiparkinsoniki). Trijodtironin se veže na jedrne receptorje za  $T_3$  v tirotropnih celicah v hipofizi. Zvišana koncentracija ščitničnih hormonov v serumu povzroči zmanjšanje izločanja TSH. Tudi somatostatin, dopamin in kortikosteroidi zavirajo izločanje TSH, estrogeni pa ga verjetno stimulirajo. Tirotropin se sprošča v pulzatilno, pomemben pa je njegov dnevni ritem. Najvišje koncentracije doseže TSH opolnoči, najnižje popoldan. Nihanja TSH so pri zdravih redko izven območja normalnih vrednosti. Tirotropin se na površini ščitnične celice veže na specifični receptor (TSH-R), ter nato preko dveh glavnih signalnih poti stimulira vse faze metabolizma jodida in sinteze hormonov. Koncentracija jodida v plazmi, znotrajcelični jodid ter organsko vezan jod v tirocitu so normalno v ravnotežju in vplivajo na privzem jodida v tirocitu ter na sintezo in izločanje ščitničnih hormonov (2, 3).



**Slika 2:** Uravnavanje delovanja ščitnice z nekaterimi spodbujevalnimi in zaviralnimi dejavniki.

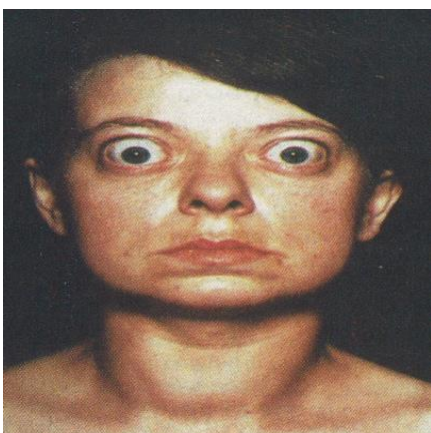
Drug način uravnavanja delovanja ščitnice, je avtoregulacija, ki omogoča normalno sintezo ščitničnih hormonov ne glede na samo oskrbo organizma z jodom. V primeru, da je v serumu presežek jodida, se poveča tudi koncentracija jodida v tirocitu. Presežek jodida zavira organifikacijo najverjetneje preko jodiranih organskih spojin, in sicer jodlipidov, ki zavirajo oksidazo NADPH. Zaradi tega je znižana sinteza  $H_2O_2$ , ki pa je eden ključnih substratov v sintezi ščitničnih hormonov. Sinteza ščitničnih hormonov je tako zmanjšana. Pojav imenujemo akutni Wolff-Chaikoffov učinek. Ščitnica se po približno 48 urah prilagodi zvišani koncentraciji jodida v serumu. Pojav so poimenovali beg iz akutnega Wolff-Chaikoffovega učinka. Pri tem se zmanjša količina proteina NIS, kar zmanjša privzem jodida v tirocit in vsebnost jodida v celici pod kritični inhibicijski nivo. To pa omogoči, da se vzpostavijo normalni procesi v sintezi hormonov. Avtoregulacija omogoča, da lahko dnevni vnos jodida pri človeku z normalno ščitnico variira med 30  $\mu\text{g}$  in nekaj mg, ne da bi se pri tem spremenila koncentracija ščitničnih hormonov (2, 3).

Na pomanjkanje jodida v prehrani pa se žleza odzove s povečanjem privzema jodida v tirocit. To se zgodi v največji meri na račun povečane ekspresije  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  - simporterja (NIS). Ukrep organizma je tudi, da tvori več  $\text{T}_3$  kot  $\text{T}_4$ , zato se zmanjšajo zaloge jodida v koloidu, zveča se proteoliza tiroglobulina, jodid pa se znotrajcelično bolj reciklira (2).

## 1.3 BASEDOWOVA BOLEZEN

### *1.3.1 Avtoimunska hipertiroza (Basedowova bolezen, Gravesova bolezen, bazedovka, Perryeva bolezen)*

Basedowova bolezen je avtoimunska bolezen ščitnice za katero so značilne hipertiroza z difuzno golšo in ščitnična orbitopatija (ŠO), redkeje pa pojav dermopatije. Zaradi avtoimunskega odziva se tvorijo protitelesa, ki stimulirajo receptorje za TSH na membrani tirocitov. Zato ščitnične celice povečajo tvorbo in izločanje ščitničnih hormonov in povzročajo hipertirozo. Pogosto najdemo pri bolnikih tudi protitelesa proti TPO in /ali proti Tg. Bolezen je povezana s človeškimi levkocitnimi antigeni HLA-DR3 in HLA-B8, z očitno družinsko nagnjenostjo k njenemu razvoju. Značilni so simptomi in znaki hipertiroze ter difuzno povečana ščitnica s hipoehogenim ultrazvočnim vzorcem. Bolniki imajo pogosto tudi znake očesne prizadetosti ali tako imenovano ščitnično orbitopatijo. Basedowova bolezen je lahko povezana tudi z drugimi avtoimunskimi boleznimi kot sta miastenija gravis in perniciozna anemija (Addisonova bolezen) (3, 6, 7, 8).



**Slika 3:** Mlada ženska z Basedowovo boleznijo (značilna golša in eksoftalmus) (6).

### *1.3.2 Patogeneza*

Okoli 90% bolnikov z avtoimunsko hipertirozo ima prisotna avtoprotitelesa proti TPO, 50% bolnikov pa proti Tg. Funkcionalne posledice prisotnosti protiteles proti Tg niso znane, za tiste proti TPO pa se je pokazalo, da ne igrajo vloge pri sami avtoimunski hipertirozi, najverjetneje pa delujejo citotoksično. Najpomembnejša protitelesa pri avtoimunski hipertirozi so tista proti receptorju za TSH, izraženim na celični membrani tiroidnih celic (imenujemo jih Thyroid Stimulating Immunoglobulines-TSI). Ločimo različne tipe omenjenih protiteles, med katerimi so najpomembnejša stimulirajoča, ki reagirajo z receptorjem za TSH in povzročajo stimulacijo ščitnice. Funkcijsko gre najverjetneje za enak učinek kot ga izzove TSH sam (8).

### *1.3.3 Incidenca*

Incidenca v Sloveniji je v zadnjih letih približno 30-35 primerov/100.000 prebivalcev. Pri ženskah se bolezen pojavlja 5 do 10-krat pogosteje kot pri moških in se lahko izrazi v vseh starostnih obdobjih, vrh pa doseže okrog 40. leta starosti. Redkeje se pojavlja v času nosečnosti, pogostejša je v poporodnem obdobju (3).

### *1.3.4 Klinična slika*

Čeprav se bolezen lahko pojavi kadarkoli v življenju, najpogosteje zbolevalo mlajše ženske (3). Za Basedowovo bolezen so značilni simptomi in klinični znaki hipertiroze, ki so enaki kot pri drugih vzrokih hipertiroze. Pojavijo se: prekomerno znojenje, hiperaktivnost, hujšanje ob povečanem apetitu, driska, palpitacije, intoleranca za vročino, iritativnost, oligomenoreja in druge motnje menstrualnega ciklusa, izguba libida, tahikardija, tremor, topla in vlažna koža, atrijska fibrilacija, mišična oslabeledost, nespečnost... (8). Hipertirozo pogosto spremlja ščitnična orbitopatija, zelo redko pa tudi tiroidna dermopatija (3). Pri ščitnični orbitopatiji gre za avtoimunsko obolenje retrobulbarne tkiva. Prisotna je pri približno 50% bolnikov z Basedowovo boleznijo, le približno 5% pa ima težko obliko ščitnične orbitopatije. Do orbitopatije prihaja najverjetneje zaradi navzkrižne reaktivnosti med ščitničnimi in retroorbitalnimi antigeni. Klinično se kaže s simptomi kot so: fotofobija, občutek tujka v očesu, občutek tiščanja za očmi, solzenje, bolečine pri premikanju zrkla, dvojne slike in poslabšanje vida,... Dermopatija se pojavlja pri manj kot 5% bolnikov in skoraj vedno v povezavi z orbitopatijo (8). Običajno je ščitnica difuzno

povečana (za dva do trikrat glede na normalno velikost). Redkeje je ščitnica normalne velikosti. Lahko je prisotno tudi brnenje (palpacija) ali šumenje (avskultacija), ki sta zanesljiva znaka Basedowove bolezni (3, 8).

### *1.3.5 Diagnoza in diferencialna diagnoza*

V značilnih primerih klinično sliko potrdimo z laboratorijskimi preiskavami. Z njimi ugotavljamo značilno sliko primarne hipertiroze: znižano koncentracijo TSH in zvišani plazemski koncentraciji prostega T<sub>3</sub> in T<sub>4</sub> (8). Zvišana so tudi protitelesa proti TSI, v 60 do 80% pa tudi protitelesa proti TPO ter v 20 do 40% protitelesa proti Tg (3). Diagnozo potrdimo z dokazom prisotnosti protiteles proti TSI, vendar pa njihova odsotnost bolezni še ne izključuje (6). Z ultrazvočnim pregledom opazimo pri 80% bolnikov difuzno povečano ščitnico, ki je hipoehogena in lisasta. Izrazito povečano prekrvavitev prikaže barvni Doppler (3, 8). Ščitnično orbitopatijo ugotavljamo s kliničnim oftalmološkim pregledom, z eksoftalmometrijo po Hertlu, pregledom vidnega polja, oceno barvnega vida, z ultrazvokom (UZ), računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MR) orbit (8). Diferencialna diagnoza obsega izključitev nekaterih, predvsem emocionalnih stanj, ki posnemajo klinične znake hipertiroze. Pomembno je razlikovanje med Basedowovo boleznijo in drugimi stanji in boleznimi, ki povzročajo hipertiroidizem (avtonomno tkivo ščitnice, subakutni tiroiditis, hipertirotična faza Hashimotovega tiroiditisa,...). Ker je večkrat zelo težko razlikovati med Basedowovo boleznijo in hipertirotično fazo Hashimotovega tiroiditisa, so nam v pomoč protitelesa proti TSI, ki so prisotna le pri avtoimunski hipertirozi (8).

### *1.3.6 Zdravljenje*

Danes so v uporabi trije načini zdravljenja Basedowove bolezni (8):

1. Blokiranje sinteze ščitničnih hormonov s tirostatskimi zdravili.
2. Zdravljenje z radioaktivnim jodom – <sup>131</sup>I.
3. Operativna odstranitev žleze.

#### ***Blokiranje sinteze ščitničnih hormonov s tirostatskimi zdravili***

Bolezen pričnemo zdraviti s tirostatiki. Uporabljamo derivate tiouree, najpogosteje tiamazol, redkeje propiltiouracil. Propiltiouracil pride v poštev v primerih alergije na tiamazol, ter med nosečnostjo in dojenjem, ker v manjšem obsegu prehaja placentno in v



mleko. Tirostatiki vstopajo v ščitnične celice in zavirajo procese, katere katalizira TPO. Tirostatiki tekmujejo v kompleksni reakciji z jodidom za aktivna mesta na TPO in so manj učinkoviti pri zdravljenju hipertiroze, ki je posledica obremenitve z jodom kot pri drugih oblikah hipertiroze. Oba omenjena tirostatika morda delujeta tudi imunosupresivno. Tiamazol ima daljšo razpolovno dobo v serumu kot propiltiouracil, zato ga apliciramo v enem ali dveh dnevni odmerkih, propiltiouracil pa v dveh ali treh (3, 8).

Neželeni učinki tirostatikov (3):

- Blagi: rdečica, urtikarija, prehodna granulocitopenija, artralgijske.
- Resni: agranulocitoza, zelo redko pa toksični hepatitis, aplastična anemija, holestaza in vaskulitis.

### Prognoza

Zdravljenje s tirostatiki navadno traja približno leto dni. Pri večini bolnikov uspemo s tirostatiki doseči remisijo bolezni. Bolezen se žal ponovi v več kot 70% in takrat se odločimo za zdravljenje z radioaktivnim jodom ali operativno odstranimo ščitnico (3).

### ***Zdravljenje z radioaktivnim jodom – $^{131}\text{I}$***

Radioaktivni jodid  $^{131}\text{I}$  se tako kot elementarni jodid kopiči v aktivnih tirocitih. Navadno se  $^{131}\text{I}$  aplicira peroralno v obliki kapsul. Običajna uporabljena aktivnost  $^{131}\text{I}$  je 185-555 MBq, lahko pa je tudi večja 550-950 MBq. Natančneje se aktivnost določa glede na velikost žleze in privzem  $^{131}\text{I}$ . Pri mlajših pacientih (otroci, adolescenti) terapevtsko aktivnost določimo glede na telesno težo oziroma površino. Če bolnik prejema tirostatik, moramo nekaj dni pred terapijo z  $^{131}\text{I}$  zdravljenje z njim prekiniti. Po zaužitju kapsule se  $^{131}\text{I}$  naglo in popolnoma absorbira iz prebavil, ter se nakopiči v aktivnih folikularnih ščitničnih celicah. Tu oksidira in organificira. Ob razpadu, v več kot 90% oddaja žarke  $\beta$ , ki imajo v tkivu doseg le nekaj mm. Približno 10% pa je žarkov  $\gamma$ , ki so prodornejši in imajo doseg nekaj metrov. Ti predstavljajo glavni vir sevalne obremenitve za bolnika in okolico. Zaradi tega je potrebno osebe, ki za zdravljenje prejmejo večje aktivnosti  $^{131}\text{I}$ , hospitalizirati. S tem zavarujemo populacijo pred sevanjem. Neprivzeti  $^{131}\text{I}$  se izloči relativno hitro (po 2-3 dneh) z urinom, nekaj pa se ga odstrani tudi z blatom, potem, slino in dihanjem. Sevanje povzroči propad ščitničnih celic, zmanjšata se sinteza in izločanje ščitničnih hormonov in hipertiroza izzveni. Zaradi uničenja fibroze ščitničnega tkiva pa se zmanjša tudi volumen ščitnice (3, 8, 9, 12, 13).

Učinek zdravljenja je odvisen od prejete doze sevanja, to je energija, ki jo  $^{131}\text{I}$  pri svojem razpadu preda tkivu. Uspeh zdravljenja se navadno pokaže v 6 do 8 tednih po aplikaciji. Aplikacija  $^{131}\text{I}$  že po nekaj dneh povzroči značilno znižanje ravni ščitničnih hormonov. Zelo pogosto se po aplikaciji  $^{131}\text{I}$  pri Basedowovi bolezni pojavi hipotiroza in to ne kot neželeni učinek, temveč kot pričakovani izhod zdravljenja. Bolnika je potrebno pred aplikacijo radioaktivnega jodida natančno seznaniti z namenom in potekom zdravljenja, podpisati pa mora tudi pisno soglasje. Zavedati se mora, da pa zaužitju  $^{131}\text{I}$  postane vir sevalne obremenitve za okolico, zato mora prejeti natančna pisna navodila glede ravnanja. Posebej pomembno je, da se bolnik v prvih dneh po aplikaciji izogiba predvsem majhnim otrokom (2-3 krat večjo tveganje v primerjavi z ostalimi) in nosečnicam. Zdravljenje je varno, ne povzroča karcinomov ščitnice ali karcinomov drugje v organizmu ter nima škodljivih dolgoročnih učinkov na potomstvo (8, 9, 10, 11, 12, 13).

#### Prognoza

Zdravljenje Basedowove bolezni s terapevtskimi odmerki  $^{131}\text{I}$  je zelo učinkovit, enostaven in varen način zdravljenja.

#### ***Operativna odstranitev dela žleze (tiroidektomija)***

Kirurška odstranitev ščitnice (tiroidektomija) prihaja v poštev pri bolnikih z Basedowovo boleznijo in zelo veliko golšo. Prav tako se tiroidektomija uporablja v primerih hitre ponovitve bolezni in pri pacientih, ki zavračajo zdravljenje z radioaktivnim jodom. Potrebno je opraviti t.i. subtotalno tiroidektomijo pri kateri se odstrani več kot 90% ščitničnega tkiva. Nekateri priporočajo operacijo pri mlajših pacientih, posebej pri zelo povečani ščitnici. Po tiroidektomiji zaradi Basedowove bolezni je potrebno trajno nadomeščanje ščitničnih hormonov (8, 14).

## 1.4 IONIZIRAJOČE SEVANJE

Sevanje je pojav, pri katerem se energija iz vira širi v obliki delcev ali valovanja. Se pravi je sevanje oddajanje in razširjanje valovanja ali delcev in s tem energije v prostor. Od energije valovanja ali delcev, ki jih vir oddaja, je odvisno, kakšen učinek bo sevanje imelo na snov, skozi katero gre, ali pa jo zadene na svoji poti. V primeru da je ta energija dovolj velika bo sevanje pri prehodu skozi snov iz atomov izbilno elektrone. In ker se v snovi pojavijo ioni, taka sevanja imenujemo ionizirajoča sevanja (15).

Snovi, ki radioaktivno razpadejo imenujemo radioaktivne snovi. Radioaktivnost je pojav pri katerem atomsko jedro spontano, brez prisile, razpade. Radioaktivni razpad je možen pri skoraj vseh kemijskih elementih, kajti večina teh elementov je sestavljena iz dveh ali več izotopov. Izotopi enega elementa so skupina nuklidov, ki imajo enako število protonov v jedru oziroma elektronov okoli jedra, razlikujejo pa se po številu nevtronov in včasih po energijskih nivojih jedra. Primer za to je tudi izotop joda. Jod ima skupno 23 izotopov, od katerih je stabilen le  $^{127}\text{I}$ . V medicini se največ uporabljajo  $^{131}\text{I}$  (klinična medicina),  $^{125}\text{I}$  (testi RIA) in  $^{123}\text{I}$  (novejši, ciklotronski, kratkoživi izotop joda). Pri nuklidih, katerih število protonov in nevtronov ni v optimalnem razmerju pride do radioaktivnega razpada. Bolj se dejanska masa razlikuje od optimalne, bolj je nuklid nestabilen in bo z večjo verjetnostjo (prej) razpadel. Ob razpadu jedro izseva višek energije v obliki elektromagnetnega valovanja ali pa jo v obliki kinetične energije odnese oddani delec. Hitrost razpadanja istovrstnih nuklidov je konstantna in specifična za vsakega od njih, ter popolnoma neodvisna od kemijskih, fizikalnih in drugih pogojev. Po razpadu nastane nov izotop istega elementa ali drug element s stabilnim ali nestabilnim jedrom. Nestabilna jedra imenujemo tudi radioaktivna jedra ali radionuklidi, izsevanje presežene energije pa radioaktivni razpad. To potem še naprej razpada vse dokler ne doseže stabilne oblike. Take izotope imenujemo radioaktivni izotopi (15, 16).

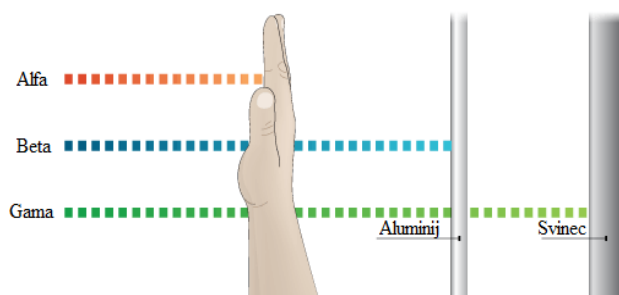
Radioaktivna snov lahko oddaja samo eno vrsto sevanja (v primeru da vsebuje le eno vrsto radioaktivnih jeder z enim samim karakterističnim razpadom), lahko pa oddaja več vrst sevanj hkrati (sevanje alfa, beta, gama), če vsebuje izotope, ki razpadajo z različnimi razpadi (15). Način razpada jeder radioaktivnih izotopov in posledično sevanje delimo na:

Sevanje alfa: Največja jedra so že po naravi nestabilna (radioaktivna) in se bližajo stabilnosti v več korakih in sicer z razpadom alfa oziroma z emisijo delca alfa. Delec alfa je jedro atoma helija, njegova emisija pa zmanjša atomsko maso za 4, atomsko število pa za 2. Kinetična energija delca alfa, ki je specifična za dani nuklid, znaša nekje od 3 do 8 MeV. Domet delcev alfa je kratek in znaša v zraku nekaj cm, v vodi ali tkivu pa le nekaj mikrometrov. Kratka pot je posledica njihove zelo goste ionizacije snovi in hitrega oddajanja kinetične energije. Sevanje alfa ima zelo močan radiobiološki učinek, zato se mu v nuklearni medicini (razen izjemoma za terapijo) izogibamo (15, 16).

Sevanje beta: Jedra, ki so nestabilna, bodo poskušala svojo stabilnost doseči z radioaktivnim razpadom. Pri razpadu beta se v jedru en nevtron spremeni v proton ali

obratno glede na to ali je nevtronov preveč ali premalo. Jedro odda elektron ali pozitron, vrstno število se ustrezno poveča ali pomanjša za 1, masno število pa se ne spremeni. Vsi delci beta nimajo enake kinetične energije čeprav izvirajo iz popolnoma enakih jeder. Maksimalno kinetično energijo doseže le njihov majhen del, preostali pa imajo nižjo. Povprečna energija delcev beta je približno 1/3 maksimalne. Na svoji poti ti delci beta izgubljajo kinetično energijo z ionizacijo snovi. Njihov skrajni domet znaša v zraku nekaj metrov, v vodi in tkivu pa le nekaj milimetrov. Pri tem velja, da se z večanjem gostote snovi, pot delcev beta krajša. Njihova maksimalna energija je specifična za vsak nuklid in lahko preseže 2 MeV. Sevanje beta je torej precej bolj prodorno od sevanja alfa, vendar nosi manj energije (15, 16).

Sevanje gama: del energijske razlike med radioaktivnim in stabilnim jedrom se uporabi za emisijo delca ali za ujetje elektrona, preostanek pa izseva jedro v obliki elektromagnetnega sevanja (foton gama) z značilno energijo. Pri razpadu gama se zmanjša njegova notranja energija, sama sestava jedra pa se ne spremeni. Sevanje gama je elektromagnetno valovanje z določeno valovno dolžino (zelo kratkih valovnih dolžin), in z dovolj veliko energijo, da lahko ionizira atome ali molekule snovi, v kateri se absorbirajo. Žarki gama imajo zelo velik domet v zraku in tkivu, na svoji poti pa povzročajo najmanjšo gostoto poškodb (15, 16).



**Slika 4:** Prehod alfa, beta in gama žarkov, glede na njihov domet.

#### Radiofarmakologija in radiofarmacija

V nuklearni medicini odkrivamo in zdravimo bolezni z odprtimi viri ionizirajočih sevanj v obliki radiofarmakov. To so elementi ali spojine, ki so radioaktivne oziroma vsebujejo enega od atomov v radioaktivni obliki. Po vnosu v bolnika se razporedijo oziroma presnovijo v posamezne organe in tkiva glede na biološka dogajanja v telesu. V diagnostiki

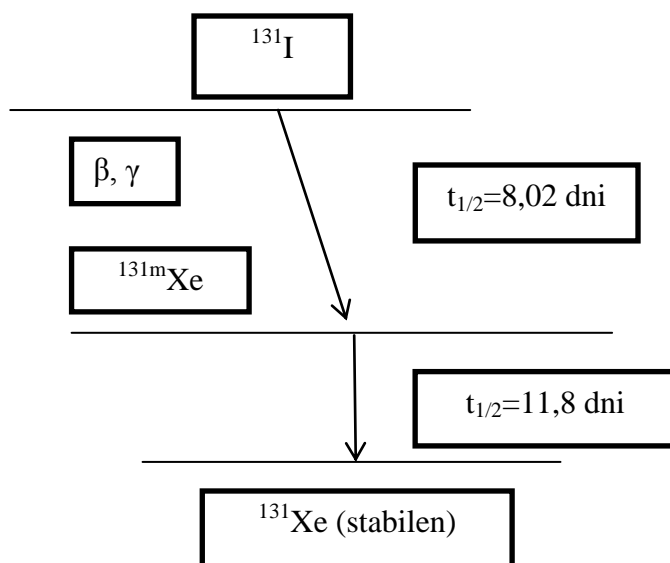
uporabljamo tiste, ki oddajajo sevanje gama, in nam prikažejo delovanje in zgradbo organov. Za zdravljenje (metabolno radioterapijo) pa uporabljamo sevalce žarkov beta, ki od blizu obsevajo tkiva, v katerih se ti nakopičijo. Radionuklide pridobivamo v jedrskem reaktorju (reaktorski nuklidi, fisijski nuklidi), s ciklotronom (ciklotronski radionuklidi) in s pomočjo generatorjev (kratkoživi nuklidi;  $t_{1/2}$  manj kot 24 ur). Pri izboru radionuklidov za diagnostiko in terapijo naletimo na številne fizikalne (sevanje delcev, fizikalna razpolovna doba) in biološke omejitve. Večino preiskav izvedemo z radioizotopi elementov, ki niso naravne sestavine telesa, uporabljamo pa jih zaradi ugodnih fizikalnih lastnosti. Radionuklide teh elementov s posebnimi kemijskimi postopki uvajamo v molekule spojin, ki se na določen način vključijo v biološke procese v telesu. Za diagnostiko so najpomembnejši nizkoenergetski kratkoživi ali ultrakratkoživi čisti sevalci žarkov gama (100-200 keV) (16).

Uporaba nekaterih pojmov v radiomedicini:

- Radioaktivnost: število razpadov jeder v časovni enoti.
- Energija sevanja: sevanje, ki nastane pri radioaktivnem razpadu in ima energijo.
- Elektronvolt (eV): enota s katero merimo energijo sevanja.
- Specifična radioaktivnost: radioaktivnost v enoti mase (MBq/g) ali volumna (MBq/ml).
- Becquerel (Bq): osnovna enota radioaktivnosti, ki pomeni en radioaktivni razpad v sekundi.
- Curie (Ci): druga enota radioaktivnosti (1 mCi = 37 MBq).
- Grey (Gy): enota za absorbirano dozo (1 Gy = 1 J/kg).
- Sievert (Sv): enota za ekvivalentno dozo (1 Sv = 1 J/kg).
- Absorbirana doza: količina energije sevanja, ki se absorbira na kilogram snovi.
- Ekvivalentna doza: absorbirana doza kateregakoli ionizirajočega sevanja, ki ima enak biološki učinek kot absorbirana doza 1 Gy žarkov gama, ki jih seva  $^{60}\text{Co}$ .
- Razpolovna doba ( $t_{1/2}$ ): čas, v katerem razpade polovica jeder, pri čemer se jakost sevanja zmanjša na polovico.

V diplomski nalogi se bomo srečali z  $^{131}\text{I}$ , ki je radioaktivni izotop stabilnega joda 127;  $^{131}\text{I}$  nastaja s fisijo urana 235 ali z obstreljevanjem stabilnega telurja v nuklearnem reaktorju z nevtroni. Ta radiofarmak je srednježivi fisijski radionuklid, ki razpada s sevanjem delcev

beta in žarkov gama in katerega  $t_{1/2}$  je 8,02 dni. Razpade v metastabilni  $^{131m}\text{Xe}$ , ta pa nato naprej v stabilni  $^{131}\text{Xe}$  (slika 5) (16).



**Slika 5:** Fizikalni razpad  $^{131}\text{I}$  preko metastabilnega  $^{131m}\text{Xe}$  do stabilnega  $^{131}\text{Xe}$ .

Glavna energija sevanja gama znaša 365 keV, sevanja beta pa 610 keV. Sevanje gama nam omogoča testiranje kopičenja  $^{131}\text{I}$  v ščitnici pred radioterapijo. Radioaktivni jod kot sevalec beta v ščitničnem tkivu selektivno povzroča visoko gostoto poškodb v zelo kratkem dometu, kar je ugodno za terapijo (16). Količino sevanja, ki jo, vgrajeno v farmacevtsko obliko (kapsulo), zaužije bolnik imenujemo aktivnost. Količini energije sevanja, ki jo ščitnica absorbira pa pravimo doza. Beseda doza ima torej v nuklearni medicini drug pomen kot običajno pri zdravljenju z zdravili. Absorbirana doza je proporcionalna površini pod krivuljo odvisnosti aktivnosti v tkivu od časa (AUC), volumna in vrste tkiva ter vrste sevanja. Enota za absorbirano dozo je Grey (Gy).

## 1.5 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA

Populacijska farmakokinetika temelji na preučevanju vzrokov za variabilnosti koncentracij učinkovine v telesu, v našem primeru je to aktivnost  $^{131}\text{I}$  v ščitnici, in sicer pri reprezentativnih posameznikih ciljne skupine uporabnikov zdravila, ki se pojavijo kljub enakemu načinu odmerjanja zdravila. Razmerje med koncentracijo (aktivnostjo) in odmerkom lahko spremenijo bolnikove demografske, patofiziološke in klinične

značilnosti. Populacijska farmakokinetika poskuša identificirati merljive patofiziološke dejavnike, ki povzročajo spremembe razmerja med odmerkom in koncentracijo (aktivnostjo) učinkovine v telesu, prav tako pa poskuša ugotoviti tudi v kolikšni meri omenjeni dejavniki vplivajo na te spremembe. Glavni cilj populacijskih farmakokinetičnih študij je opredelitev tistih skupin bolnikov, ki so zaradi drugačne kinetike podvrženi tveganju vnosa previsokih ali prenizkih odmerkov in zanje opredeliti priporočen režim odmerjanja zdravila glede na vplivnost dejavnikov, ki so vzrok za variabilnost. Populacijska farmakokinetika je doživela razmah po letu 1980, ko sta Beal in Sheiner razvila programski paket za nelinearno modeliranje mešanih učinkov (NONMEM), ki ga še danes veliko uporabljajo v klinični farmakologiji (17).

#### Tradicionalna in populacijska farmakokinetika

Upoštevanje dejstva, da se posamezni bolniki različno odzivajo na zdravilo, je bilo že v preteklosti deležno največje pozornosti. Spremenjeno odzivanje zaznavata tako tradicionalna kot populacijska farmakokinetika, seveda vsaka s svojimi pristopi. Tradicionalne farmakokinetične študije običajno preučujejo selektivno izbrane bolnike ali zdrave prostovoljce, pri čemer dajejo največji poudarek na povprečni plazemski profil koncentracije učinkovine v odvisnosti od časa. Ker pa je pri potrditvenih študijah želena čim manjša interindividualna variabilnost, se v ta namen velikokrat uporabljajo zelo restriktivni vključitveno/izključitveni kriteriji. Informacije o variabilnosti, ki jih zberemo med klinično uporabo vsakega zdravila so kritične, so pa lahko zaradi prej omenjenih restrikcij v okviru tradicionalnih študij zamegljene. Težave pri tradicionalnih farmakokinetičnih študijah je tudi njihova osredotočenost na eno samo spremenljivko, zato je interakcije med posameznimi spremenljivkami na ta način zelo težko preučevati (17).

Populacijska farmakokinetika pa, v primerjavi s tradicionalnim farmakokinetičnim vrednotenjem, upošteva naslednje dejavnike in dejstva (18):

- farmakokinetične informacije pridobiva iz populacije bolnikov, torej reprezentativnih predstavnikov ciljne skupine, ki se bodo zdravili s preiskovanim zdravilom;
- variabilnost pojasnjuje s tem, da prepozna posamezne dejavnike (okolje, demografski, patofiziološki in klinični dejavniki), ki vplivajo na farmakokinetične parametre;

- tisti del variabilnosti, ki ne sodi v zgoraj navedeno skupino kvantitativno ovrednoti kot nepojasnen del variabilnosti populacije.

Bistvena značilnost populacijske farmakokinetike je, da takoj preide na populacijo, ne da bi predhodno ovrednotila posameznika. Podatke tako dobiva iz razmeroma velikega števila vključenih posameznikov. Študije te vrste niso rigidne in število meritev opravljenih na posamezniku je običajno majhno. Ker lahko informacije pridobivamo iz rutinskih kliničnih analiz ki jih financira osnovno zdravstveno zavarovanje bolnika, ti podatki niso dragi. Analiza tako dobljenih številnih podatkov, pa je statistično zahtevna in poteka s posebnimi statističnimi programskimi paketi. Podatki o časovnem spremljanju koncentracije pa pogosto zaradi interindividualne in intraindividualne variabilnosti dajo nejasno sliko. Analizo takih podatkov je omogočil t.i. nelinearni model mešanih učinkov (NONMEM). Izdelan je bil z namenom analize rutinsko pridobljenih kliničnih podatkov, še posebej pa za določanje individualnih farmakokinetičnih parametrov (17).

Populacijski farmakokinetični pristop poteka na naslednji način (17):

- Zbiranje vseh podatkov o koncentracijah učinkovine, ki so na razpolago, in o dodatnih opisih vzorcev (čas odvzema, podatki o bolniku,..), ter njihovo urejanje.
- Postavitev osnovnega farmakokinetičnega modela, s katerim določamo odnos med neodvisnima spremenljivkama (odmerek in čas) in odvisno spremenljivko (koncentracija). Tak model opiše odnos med koncentracijo in časom za posameznika v populaciji in obsega dva dela. Prvi del predstavlja strukturni model, npr. enoprostorski, ki lahko vsebuje tudi sočasne spremenljivke (spol, starost, telesna masa,...), drugi pa je model variance, ki opisuje razlike med napovedanimi in dejansko izmerjenimi koncentracijami pri posamezniku.
- Modeliranje mešanih učinkov, ki je najbolj običajno za populacijski pristop, saj upošteva vpliv različnih dejavnikov na meritve koncentracij učinkovine: vpliv fizioloških dejavnikov, razlik med posamezniki, razlik znotraj posameznika, napak analizne metode ter drugih nepojasnjenih vplivov na variabilnost meritev.
- Končno pridobivanje ocen povprečnih vrednosti farmakokinetičnih parametrov in njihove interindividualne variabilnosti, skupaj z oceno natančnosti.



V primerjavi z tradicionalno je prednost populacijske farmakokinetike v tem, da lahko uporabimo tako redke kot pogoste vzorčne profile. Zaradi tega nam populacijska farmakokinetika omogoča tudi izdelavo napovedi v posebnih populacijah (npr. bolnikov z rakom, novorojenčkov,..), kjer je število vzorcev na posameznika zaradi etičnih ali povsem praktičnih vzrokov omejeno (17).

### Model mešanih učinkov

Pri populacijski farmakokinetiki se poslužujemo nelinearnega modela mešanih učinkov. To pomeni kombinacijo stalnih in naključnih učinkov. Vsak strukturni model vsebuje opisovalnike procesa (npr. farmakokinetične parametre), ti pa so seveda med posamezniki spremenljivi. Znane, opazne značilnosti posameznika, ki so vzrok spremenljivosti farmakokinetičnih parametrov v populaciji, pa imenujemo stalni učinki. Naključnih učinkov ne moremo predvideti vnaprej. V splošnem poznamo pri bioloških podatkih dva vira naključne variabilnosti. Prvi je interindividualna variabilnost, ki opisuje razlike med enim in drugim posameznikom, drugi pa rezidualna napaka ali »šum«. Ta opisuje razliko med napovedjo uporabljenega modela za posameznika in dejansko izmerjeno vrednostjo, kar označujemo tudi kot intraindividualno napako. Ta vključuje tudi napake analizne metode, napake v odmerjanju in napake v času vzorčenja (19).

Če vzamemo, da je  $P$  parameter farmakokinetičnega modela (npr. hitrostna konstanta absorpcije ali hitrostna konstanta eliminacije), lahko njegovo vrednost pri posamezniku  $i$  povežemo s tipično vrednostjo parametra  $P$  v populaciji, in sicer na sledeč način:

$$P_i = \theta_p + \eta_i \quad \text{Enačba 1}$$

Pri tem je  $P_i$  vrednost parametra  $P$  za posameznika  $i$ , ki za  $\eta_i$  odstopa od stalnega učinka  $\theta_p$ , ta pa predstavlja povprečno vrednost parametra  $P$  v populaciji. Za naključno interindividualno variabilnost ( $\eta$ ) predpostavimo normalno porazdelitev v populaciji s povprečjem 0 ter varianco ( $\omega^2$ ). Se pravi, da parameter  $\omega^2$  predstavlja interindividualno varianco parametra  $P$ . V bioloških sistemih veliko parametrov sledi logaritemsko normalni porazdelitvi, zato lahko zvezo med parametrom  $P$  pri posamezniku  $i$  in njegovo tipično vrednostjo zapišemo tudi drugače:

$$P_i = \theta_p \times e^{\eta_i}$$

Enačba 2

V tem primeru je torej porazdelitev parametra  $P$  logaritemsko normalna,  $\theta_p$  je geometrična sredina,  $\eta_i$  pa je še vedno vzorčena iz normalne porazdelitve s povprečjem 0 in varianco  $\omega^2$ . V tem primeru je  $\omega^2$  varianca  $\eta$  v logaritemski domeni,  $\omega$  pa je torej standardna deviacija v logaritemski domeni, ki je podana kot koeficient variacije (CV) v standardni domeni. Čeprav so vrednosti parametrov za posameznika znane in jih uporabljamo za napoved aktivnosti pri istem posamezniku v določenem času, pa se pojavi razlika med izmerjeno ( $A_{\text{obs},ij}$ ) in napovedano aktivnostjo ( $A_{\text{pred},ij}$ ). Ta razlika je rezidualna napaka ( $\varepsilon_{ij}$ ), ki zajema nepojasnjeno intraindividualno variabilnost, napake meritev, itd. Omenjeno povezavo nam prikaže naslednja enačba:

$$A_{\text{obs},ij} = A_{\text{pred},ij} + \varepsilon_{ij}$$

Enačba 3

Tudi za  $\varepsilon$  predpostavljamo normalno porazdelitev s povprečjem 0 ter varianco  $\sigma^2$ . Enačba 3 predstavlja model aditivne rezidualne napake. Model rezidualne napake pa je lahko tudi proporcionalen ali logaritemski.

Pri proporcionalnem modelu so napake normalno porazdeljene, kar ponazarja enačba:

$$A_{\text{obs},ij} = A_{\text{pred},ij}(1 + \varepsilon_{ij})$$

Enačba 4

Logaritemski normalni model napake pa nam opiše ta enačba:

$$A_{\text{obs},ij} = A_{\text{pred},ij} \times e^{\varepsilon_{ij}}$$

Enačba 5

Največkrat napako zadovoljivo opiše aditivni model, ki le v primeru, ko je razpon podatkov zelo velik, zanemari manjše koncentracije. V tem primeru pa uporabimo tudi proporcionalni ali logaritemski model.

Na populacijski farmakokinetični model lahko gledamo kot na sestav dveh podmodelov, in sicer strukturnega in statističnega. Strukturni podmodel z uporabo parametrov stalnih učinkov opisuje trend podatkov (npr. enoprostorski model), vključuje pa lahko tudi

sočasne spremenljivke. Statistični podmodel pa opisuje interindividualno in intraindividualno variabilnost, torej naključne učinke (17, 18).

#### Izbira sočasnih spremenljivk

Sočasne spremenljivke (spol, teža, starost, telesna višina,..) oziroma kovariate (ang. covariates) so tiste, ki nam pomagajo pojasniti interindividualno variabilnost farmakokinetičnih parametrov znotraj določene populacije. Če hočemo v model vključiti sočasne spremenljivke, pa moramo sprejeti vsaj tri pomembne odločitve:

- za katero izmed številnih sočasnih spremenljivk se bomo odločili in jih vključili v model,
- kakšen naj bo odnos, ki ga bomo uporabili med spremljanim parametrom in sočasno spremenljivko,
- kakšni bodo kriteriji za sprejem ali zavrnitev vključitve sočasnih spremenljivk v model.

Vključitev sočasnih spremenljivk v farmakokinetični ali farmakodinamični model temelji običajno na biološki smiselnosti relacije, klinični pomembnosti in statistični značilnosti povezave (17).

Poznamo dve vrsti sočasnih spremenljivk:

- **kategorične:** tu so posamezniki razdeljeni na več skupin (npr. moški/ženske, kadilci/nekadilci itd.),
- **zvezne:** to pomeni, da je farmakokinetični parameter izražen kot funkcija sočasne zvezne spremenljivke (starost, teža itd.).

Ko določamo odnos med sočasno spremenljivko in farmakokinetičnim parametrom igra pomembno vlogo grafična analiza, ki pa je lahko nenatančna le v primeru, da so ocene parametrov nepravilne, ko se parametri ali sočasne spremenljivke s časom spreminjajo ali ko obstaja korelacija med posameznimi spremenljivkami. Zaradi tega jo moramo podpreti s statističnim testom. Najpogosteje se v ta namen uporablja test razmerja verjetja (ang. likelihood ratio test). Ta temelji na razliki minimalnih vrednosti objektivne funkcije (OFV) med hierarhičnimi modeli (modeli z vključenimi sočasnimi spremenljivkami in taki brez njih). Vrednost OFV je v primeru uporabe programa NONMEM enaka dvakratniku negativne vrednosti logaritma verjetja ( $-2\log L$ ). Porazdelitev razlike OFV med dvema

modeloma je skladna s teoretično porazdelitvijo  $\chi^2$  porazdelitvijo, zato lahko z izboljšanjem prilaganja modela določimo s stopnjo statistične značilnosti. Razlike v OFV 3,84; 6,63 in 10,83 tako ustrezajo verjetnostim 0,05; 0,01 in 0,001 pri eni stopnji prostosti (en dodaten parameter v modelu).

Polni (ang. full) model dosežemo tako, da predhodno testiramo vsako sočasno spremenljivko in dobljeno vrednost OFV primerjamo z OFV osnovnega (ang. base) modela. Sočasne spremenljivke, ki značilno zmanjšajo vrednost OFV nato vključimo v polni model. Iz tega nato v naslednjem koraku eno za drugo odvezemamo sočasne spremenljivke in pri tem ugotavljamo značilnost njihovega vpliva, v primerjavi s polnim modelom.

Ko na koncu iz polnega modela izločimo vse neznačilne vplive sočasnih spremenljivk, dobimo končni (ang. final) model (17).

## 2 NAMEN DELA

Peroralna aplikacija radioaktivnega joda  $^{131}\text{I}$  je metoda prvega izbora pri zdravljenju Basedowove bolezni, saj lahko na ta način kar 80-95% pacientov ozdravimo že z eno samo terapijo (20). Zaradi interindividualne variabilnosti v privzemu jodida v ščitnico je cilj mnogih raziskav določiti optimalno aktivnost  $^{131}\text{I}$ . Pojavlja se dilema, kako določiti najprimernejšo aktivnost za posameznega pacienta. Nekateri zdravniki uporabljajo stalne aktivnosti, medtem ko nekateri drugi bolj podpirajo pacientu prilagojeno določitev aktivnosti. Stalne aktivnosti so se uporabljale predvsem v začetku, ker pa se je pri tem po terapiji pogosto pojavil hipotiroidizem, so poskušali zdravljenje modificirati. Kljub modifikacijam s katerimi so v glavnem zniževali stopnjo zgodaj inducirane hipotiroidizma, pa je stopnja hipotirotičnih pacientov na dolgi rok ostala enaka. Prav tako je ostajalo nesprejemljivo število pacientov po zdravljenju še naprej hipertirotičnih. To je bil vzrok, da so nato zopet prešli na stalne aktivnosti, ki so bile celo nekoliko višje, da so lahko zagotovili hitro in dokončno odstranitev bolezni. Ta pristop se še danes uporablja v številnih klinikah in ambulantah. Glede na izsledke študij, pa nekateri avtorji, med njimi tudi Peters H. s sodelavci, strogo priporočajo individualno odmerjanje aktivnosti  $^{131}\text{I}$  za zdravljenje Basedowove bolezni, pri čemer naj bi bila optimalna doza 200 Gy (21). Mnenja o tem so deljena, vsekakor pa je individualen pristop zdravljenja bolj etičen, žal pa tudi zahtevnejši in precej nepraktičen v smislu spremljanja pacienta skozi daljše časovno obdobje, po aplikaciji diagnostične aktivnosti. Naš končni cilj je bil razviti model, ki bi ga lahko uporabljali v kombinaciji z rutinskimi meritvami absorpcije  $^{131}\text{I}$  po aplikaciji diagnostične aktivnosti, in sicer za napoved časovnega poteka aktivnosti  $^{131}\text{I}$  v ščitnici po aplikaciji terapevtske aktivnosti ter za napovedovanje absorbirane doze sevanja. Na podlagi te napovedi bi namreč lahko določili potrebno terapevtsko aktivnost  $^{131}\text{I}$  za posameznega pacienta.

V ta namen bomo:

- v študijo vključili 31 pacientov z Basedowovo boleznijo;
- na podlagi meritev privzema  $^{131}\text{I}$  v ščitnico razvili nelinearni model mešanih učinkov;
- z omenjenim modelom ovrednotili vplive različnih biokemijskih, demografskih in kliničnih dejavnikov na privzem  $^{131}\text{I}$  v ščitnico in ocenili absorbirano dozo sevanja;

- ovrednotili Bayesove ocene absorbirane doze na osnovi redkih meritev aktivnosti po aplikaciji nizke diagnostične aktivnosti  $^{131}\text{I}$ ;
- primerjali absorbirano dozo sevanja s kliničnimi izidi zdravljenja.

## 3 METODE

### 3.1 PACIENTI

V študijo smo vključili 31 pacientov z diagnosticirano Basedowovo boleznijo, podatke o njih pa smo pridobili z diplomskega dela, ki ga je leta 2006 opravil Pušnar J. (22). V skupini je bilo 26 žensk in 5 moških, starih med 25 in 75 let. Njihova telesna masa je bila v razponu med 53 do 145 kg, volumen ščitnice med 10 in 140 mL, koncentracija TSH pa med 0,00 mE/L in 4,25 mE/L. Podatki, ki smo jih uporabili za analizo so obsegali še naslednje parametre: kajenje, ščitnično orbitopatijo (ŠO), hormone (pT<sub>3</sub> in pT<sub>4</sub>) in diagnostično aktivnost. Vsi pacienti so prenehali s terapijo s tirostatiki tri dni pred sprejemom na oddelek, oziroma pet dni pred aplikacijo <sup>131</sup>I. Ob prihodu na kliniko so najprej popili diagnostične odmerke <sup>131</sup>I, sestre so jim odvzele kri ter izmerile krvni tlak, oddelčni zdravnik pa jih je nato še pregledal. Naslednji dan so jim z ultrazvokom izmeril volumen ščitnice ter naredil scintigram ščitnice, ki prikaže morfološko zgradbo in funkcijsko stanje žleze. Pacienti s ščitnično orbitopatijo so bili napoteni še k okulistu. Po pregledu in vrednotenju vseh preiskav so zdravniki vsakemu posameznemu pacientu določili kakšno terapevtsko aktivnost bo prejel. Po enem tednu so bili pacienti odpuščeni z oddelka (22).

#### Aplikacija in merjenje diagnostične ter terapevtske aktivnosti <sup>131</sup>I

Količino <sup>131</sup>I, ki jo trenutno sprejme ščitnica, lahko ocenimo z meritvijo kopičenja diagnostične aktivnosti <sup>131</sup>I v ščitnici.

Kot je opisal Pušnar J. v svojem diplomskem delu je postopek priprave standarda in diagnostičnih aktivnosti za paciente zajemal redčenje standardizirane raztopine <sup>131</sup>I. Diagnostični odmerek je bil brezbarvna vodna raztopina (0,5 dl) brez okusa. Aktivnost, ki so jo pacienti prejeli je bila med 6,34 in 7,90 MBq, kar predstavlja standard. Po peroralni aplikaciji (pacient raztopino spiže nemoteno na tešče) se predpostavlja takojšen 100% privzem iz prebavnega trakta v sistemski krvni obtok. Zato so kmalu za tem začeli meriti privzem <sup>131</sup>I v ščitnico. Meritve so izvajali po 2, 4, 6, 12, 21, 24, 30, 36 in 48 urah z dvema merilcema, od katerih je imel eden plinski, drugi pa scintilacijski detektor. V naši nalogi smo uporabili le tiste meritve, ki so opravili s scintilacijskim detektorjem (19).

Ustrezno terapevtsko aktivnost določimo na podlagi izmerjenega volumna ščitnice, privzema I v ščitnico, stanja hormonov in še nekaterih drugih parametrov (kajenje,

ščitnična orbitopatija, spol,...). Terapevtski odmerek, ki so ga pacienti prejeli je bil v obliki želatinastih kapsul v treh različnih aktivnostih, in sicer 555 MBq, 750 MBq in 925 MBq. Terapevtske meritve so bile opravljene po 2, 4, 6, 10, 18, 24, 30 34, 48, 72, 96 in 116 urah, in sicer na popolnoma enak način kot v primeru diagnostičnih. Pri tem so bile meritve opravljene le s plinskim detektorjem (22).

Za razvoj modela smo uporabili rezultate merjenja privzema  $^{131}\text{I}$ , navedene v prej omenjeni diplomski nalogi. Najprej smo razvili model za terapevtsko aktivnost in na njem preučili vplive različnih sočasnih spremenljivk, nato pa izvedli še oceno modela z vključeno sočasno spremenljivko in brez nje, in sicer za terapevtsko in diagnostično aktivnost hkrati, ter pri tem ugotavljali za koliko se parametri K, Ka in F razlikujejo med njima. Ocenili smo tudi variabilnost tega razmerja med različnimi osebami. V naslednjem koraku smo poskušali napovedovati terapevtske na podlagi diagnostičnih aktivnosti. Opazovali smo ujemanje parametrov Ka, K, F in D pri napovedani terapevtski aktivnosti, določeni iz meritev diagnostične aktivnosti v različnih časih ter, glede na dejansko opaženo terapevtsko aktivnost. Na koncu smo ocenili tudi točnost oziroma natančnost, s katero lahko napovedujemo z našim končnim modelom, ter primerjali prejete doze s kliničnimi izidi pri posameznih pacientih. Klinične izide smo vrednotili na podlagi izmerjenih koncentracij hormonov v serumu, pri čemer smo paciente glede na vrednosti TSH, prostega  $T_3$  in prostega  $T_4$  razdelili na hipertirotične (znižan TSH, zvišana  $pT_3$  in  $pT_4$ ), hipotirotične (zvišan TSH, znižana  $pT_3$  in  $pT_4$ ) in evtirotične (normalno delovanje ščitnice in s tem normalne vrednosti TSH,  $pT_3$  in  $pT_4$ ).

Orientacijske referenčne vrednosti, ki jih navajamo spodaj so enake tistim, ki jih uporabljajo na Kliniki za nuklearno medicino, kjer so bile izvedene meritve in ki smo jih uporabili za interpretacijo kliničnih izidov.

- TSH: 0,35 - 5,50 mE/L
- Prosti  $T_3$  ( $pT_3$ ): 3,5 – 6,5 pmol/L
- Prosti  $T_4$  ( $pT_4$ ): 11,5 - 22,7 pmol/L

Absorbirano dozo sevanja pa smo izračunali z enačbo:

$$D = \frac{F \times Akt [MBq]}{K [h^{-1}]} \times 3600 [s/h] \times 1,57 \times 10^{-6} [Gy/MBq] \times \frac{20,7 [ml]}{Vol_{\text{ščitnice}} [ml]} \quad \text{Enačba 6}$$



## 3.2 ANALIZA PODATKOV

Za analizo farmakokinetičnih podatkov smo uporabili program NONMEM (ang. Nonlinear Mixed Effects Modeling), ki je najbolj uporabljan za populacijsko farmakokinetično analizo. Prva izdaja programa sega v leto 1979, razvili pa so ga na Kalifornijski univerzi v San Franciscu (UCSF).

Programski paket je sestavljen iz treh komponent (23):

- NONMEM: osnovni regresijski program, uporaben tako za ocenjevanje parametrov kakor tudi za napovedovanje,
- PREDPP: zbirka farmakokinetičnih modelov, kar nam omogoča enostavnejše delo, saj uporabniku ni potrebno vsakega od njih opisovati z diferencialnimi enačbami, ampak samo izbere tistega, ki ga želi uporabiti,
- NM-TRAN: predprocesor, ki omogoča vpis ukazov na uporabniku prijaznejši način, pri čemer lahko morebitne napake hitro prepoznamo.

Za analizo rezultatov ter za numerične in grafične analize smo uporabili računalniška programa Xpose4 (<http://xpose.sourceforge.net/>) in Microsoft Excel. Pri delu smo uporabljali tudi vmesnik za NONMEM PSN3.5 (<http://psn.sourceforge.net>).

### Ocenjevanje parametrov z NONMEM

Za izračunavanje parametrov uporablja NONMEM metodo največjega verjetja (ang. maximum likelihood). Parametri modela so izračunani tako, da je verjetje kar največje. To pa pomeni, da je verjetnost, da se bo določena vrednost parametra modela pojavila med izmerjenimi podatki, skladno s spodnjo enačbo, največja:

$$L = F(Y, \text{Model}) = \{p[y_i, \text{parametri modela } (x_i)]\} \quad \text{Enačba 7}$$

Večje kot je verjetje (L), boljše je ujemanje modela s podatki. Program NONMEM uporablja verjetje kot objektivno funkcijo, na podlagi katere izračunava parametre modela, ki predstavljajo dvakratnik negativnega logaritma verjetja (-2logL). Iz tega sledi, da nižja vrednost objektivne funkcije OFV (ang. Objective Function Value) pomeni boljše ujemanje modela s podatki. Se pravi, da je največje verjetje dosežemo takrat, ko je dosežen minimum vrednosti objektivne funkcije. Program NONMEM sodi med tiste programe, ki uporabljajo parametrično metodo, ki predpostavlja specifično porazdelitev (normalno ali

logaritemsko normalno) farmakokinetičnih modelov. Z njegovo pomočjo izračunamo srednje vrednosti, variance in kovariance posameznih parametrov. Funkcijo verjetja je zelo težko oceniti zaradi nelinearnega vstopa naključnih učinkov v model. Program NONMEM reši to tako, da uvede aproksimacijo, ki vključuje linearizacijo naključnih učinkov. Prva in hkrati najuporabnejša je aproksimacijska metoda prvega reda FO (ang. First Order), ki temelji na razširitvi v Taylorjevo vrsto. Omogoča nam le ocene populacijskih parametrov, individualne parametre pa lahko pridobimo posteriorno, kot empirične Bayesove (posthoc) ocene. Aproksimacijska metoda FOCE je bolj izpopolnjena (ang. First Order Conditional Estimation). Od metode FO se razlikuje v tem, da linearizacijo izvede glede na oceno interindividualnih ocen vrednosti  $\eta$ . Še bolj izpopolnjena je metoda FOCE INTER (ang. First Order Conditional Estimation with Interaction), ki vključuje interakcijo med interindividualnimi in intraindividualnimi naključnimi učinki. Ta metoda se od FOCE razlikuje v načinu obravnavanja rezidualne napake. Zaradi vključene interakcije, se tekom računanja OFV ohrani odvisnost modela od intraindividualne napake na  $\eta$  vrednostih. To pa pomeni, da rezidualno napako ovrednoti na podlagi napovedi, ki temelji na oceni parametrov. Ocena parametrov je boljša v primeru ko so vključene interakcije, kot pa takrat ko interakcij ne upoštevamo. Metoda je primerna za obdelavo bogatih profilov, z vključeno interakcijo med  $\eta$  in  $\varepsilon$  (23, 24, 25, 26).

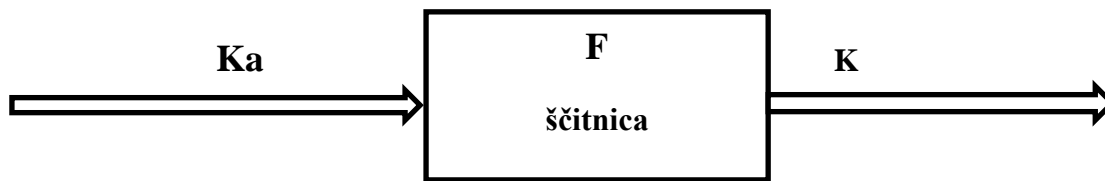
### 3.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA

#### 3.3.1 Osnovni model

Pri razvoju populacijskega farmakokinetičnega modela je prvi korak razvoj osnovnega strukturnega modela ki ga navadno izberemo med prostorskimi modeli. Pri našem delu smo predpostavili enoprostorski model ščitnice kot prostora (slika 6) in 1. red absorpcije. Ta je sestavni del farmakokinetičnega modela ADVAN2/TRANS1 iz zbirke PREDPP, pri čemer je ADVAN2 enoprostorski model peroralne aplikacije; TRANS1 pa vključuje parametre K,  $K_a$  in F. Uporabljena enačba za privzem (U) v ščitnico ob času t, pa se je glasila:

$$U(t) = F \times (\exp(-K \times t) - \exp(-K_a \times t))$$

Enačba 8



**Slika 6:** Enoprostorski model ščitnice.

Za opis interindividualne variabilnosti hitrostne konstante absorpcije ( $K_a$ ) in hitrostne konstante eliminacije ( $K$ ) smo uporabili eksponentni model napake. Pri obsegu privzema v ščitnico ( $F$ ) pa smo morali vrednosti pred tem transformirati, saj je vrednost  $F$  omejena med 0 in 1. Zato smo uporabili transformacijo logit. Pri uporabi tega modela smo za opis rezidualne intraindividualne variabilnosti aktivnosti  $^{131}\text{I}$  preverili, kateri model napake je najustreznejši – aditivni ali proporcionalni. Tako se je osnovni model za privzem  $^{131}\text{I}$  za pacienta  $j$ , ob času  $t$ , glasil:

*Za aditivni model:*

$$U_{ij} = F \times (\exp(-K \times t) - \exp(-K_a \times t)) + \varepsilon_i \quad \text{Enačba 9}$$

*Za proporcionalni model:*

$$U_{ij} = F \times (\exp(-K \times t) - \exp(-K_a \times t)) \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad \text{Enačba 10}$$

$$K = \theta_1 \times \exp(\eta_{Kj}) \quad \text{Enačba 11}$$

$$K_a = \theta_2 \times \exp(\eta_{K_{aj}}) \quad \text{Enačba 12}$$

$$F = \theta_3 \times \exp(\eta_{Fj}) \quad \text{Enačba 13}$$

Najustreznejši model smo izbrali na podlagi minimalne vrednosti objektivne funkcije (OFV). Model z najnižjo vrednostjo OFV namreč najboljše opisuje izmerjene vrednosti. Ocenjevanje parametrov modela smo nato izvedli z aproksimacijsko metodo FOCE INTER. Najboljši model pa smo izbrali tudi s pomočjo grafične analize, s katero smo

preverili ujemanje izmerjenih in napovedanih vrednosti. Vsakega od preiskušanih modelov smo ovrednotili tudi glede na število signifikantnih mest, gradiente, 95% interval zaupanja in glede na število stanja (ang. condition number), ki je razmerje med največjo in najmanjšo lastno vrednostjo kovariančne matrike. Vrednost, ki je večja od 1000, kaže na neidentifikabilnost modela, to je, da identifikacija parametrov modela z razpoložljivimi podatki ni mogoča. Pri tem smo postavili naslednje pogoje: število signifikantnih mest  $> 3$ , gradienti med  $1 \times 10^{-3}$  in  $1 \times 10^2$ , ter 95% interval zaupanja, ki smo ga izračunali s formulo:

$$95\% \text{ CI} = \theta \pm 1,96 \times \text{SE} \quad \text{Enačba 14}$$

kjer sta  $\theta$  ocena tipične vrednosti parametra v populaciji in SE standardna napaka ocene, ki ne sme biti 0. Koeficient korelacije med parametri strukturnega modela ( $\theta$ ) pa mora biti manjši od 0,95.

### 3.3.2 Izbira sočasnih spremenljivk

V prvem koraku smo torej določili osnovni strukturni model, v drugem pa začeli postopno ocenjevati in dodajati sočasne spremenljivke, dejavnike, ki pojasnjujejo variabilnost določenih parametrov strukturnega modela.

Poznamo zvezne in kategorične spremenljivke, vključevanje enih in drugih v sam model pa se razlikuje:

**Kategorične spremenljivke:** so tiste, ki zajemajo le dve kategoriji, npr. spol: moški/ženski, kajenje: da/ne in jih obravnavamo tako, da npr. bolnika, ki ne kadi označimo z 0, bolnika ki kadi pa z 1. Enačba za oceno ustreznega parametra (P) je torej v tem primeru sledeča:

$$P = \theta_p + \theta_2 \times \text{kajenje} \quad \text{Enačba 15}$$

Pri tem je  $\theta_p$  tipična vrednost za farmakokinetični parameter (P) bolnika, ki ni kadilec,  $\theta_2$  pa predstavlja zvečanje/zmanjšanje vrednosti parametra P zaradi kajenja. Ta model lahko pretvorimo tako, da nam  $\theta_2$  predstavlja proporcionalno spremembo vrednosti P.

$$P = \theta_p \times [1 + \theta_2 \times \text{kajenje}] \quad \text{Enačba 16}$$

Če ima sočasna spremenljivka več kategorij, vsako od njih označimo kot indikatorsko (COV=1, 2, 3...). Model postavimo tako, da ima vsaka kategorija svojo oceno parametra:

$$P = \begin{cases} \theta_1; & \text{če je COV} = 1 \\ \theta_2; & \text{če je COV} = 2 \\ \theta_3; & \text{če je COV} = 3 \end{cases} \quad \text{Enačba 17}$$

**Zvezne spremenljivke:** najenostavnejši primer take spremenljivke je takrat, ko je parameter v linearnem odnosu s sočasno spremenljivko. Oglejmo si primer s telesno težo (WT), ki nam ga kaže enačba:

$$P = \theta_p + \theta_2 \times WT \quad \text{Enačba 18}$$

pri čemer je  $\theta_p$  tipična vrednost za farmakokinetični parameter (P) bolnika, ki ima telesno težo 0,  $\theta_2$  pa predstavlja zvečanje/zmanjšanje vrednosti parametra P za vsako enoto spremembe v sočasni spremenljivki. Vrednost  $\theta_p$  dobi smiseln pomen, če enačbo preoblikujemo tako, da upoštevamo mediano vrednosti sočasnih spremenljivk:

$$P = \theta_p \times [1 + \theta_2 \times (WT - \text{mediana WT})] \quad \text{Enačba 19}$$

V tem primeru predstavlja  $\theta_p$  oceno P pri posamezniku, ki ima tipično telesno maso,  $\theta_2$  pa je sprememba P za vsak kg razlike med telesno težo in mediano teže. V veliko primerih, še posebej, če imajo vrednosti sočasne spremenljivke velik razpon, podatkov ne moremo ustrezno opisati z linearnim modelom. Nelinearna razmerja med parametrom P in sočasno spremenljivko pa lahko opišemo s potenčnim, sigmoidnim (E-max) ali eksponentnim modelom. Primer potenčnega modela predstavlja enačba:

$$P = \theta_1 \times [WT/\text{mediana WT}]^{\theta_2} \quad \text{Enačba 20}$$

Primer eksponentnega modela pa matematični izraz:

$$P = \theta_1 \times (1 - e^{-\theta_2 \times WT}); \quad [0 < P < \theta_1] \quad \text{Enačba 21}$$

Med podatki, ki smo jih dobili o bolnikih, smo preizkusili vplive sledečih sočasnih spremenljivk:

- Kategorične:
  - spol (SEX)
  - kajenje (TOB)
  - ščitnična orbitopatija (ŠO)
  
- Zvezne:
  - starost (AGE)
  - aktivnost (AT)
  - volumen ščitnice (VOL)
  - telesna masa (WT)
  - TSH (TSH)
  - prosti T<sub>4</sub> (pT<sub>4</sub>)
  - prosti T<sub>3</sub> (pT<sub>3</sub>)

Vsako sočasno spremenljivko smo v osnovni model vstavili posebej. Pri dodajanju sočasnih spremenljivk smo se posluževali potenčnega modela, nato pa smo primerjali OFV osnovnega modela brez vključene sočasne spremenljivke z OFV modela z vključeno sočasno spremenljivko. Kadar se je vrednost objektivne funkcije znižala za več kot 3,84, kar ustreza stopnji tveganja ( $\alpha$ ) 0,05, smo sočasno spremenljivko vključili v model. V prvi stopnji smo v model vključili spremenljivko, ki je najbolj znižala vrednost objektivne funkcije. Nato pa smo v isti model ponovno vstavljali vsako od sočasnih spremenljivk posebej in primerjali OFV novega osnovnega modela z modelom z dodano spremenljivko. Tisto spremenljivko, ki je najbolj znižala vrednost OFV, smo nato zopet dodali v naš model. Pri tem pa je bil seveda pogoj, da se je vrednost objektivne funkcije zmanjšala za vsaj 3,84. Ta postopek smo izvajali toliko časa, dokler nobena od sočasnih spremenljivk ni več znižala vrednosti OFV za več kot 3,84, v primerjavi z modelom brez nje. Iz tako oblikovanega polnega modela pa smo nato postopoma odstranjevali po eno sočasno spremenljivko, pri čemer smo upoštevali stopnjo tveganja 0,01. Vsako odvzeto sočasno spremenljivko, ki je povzročila značilno zvišanje vrednosti OFV, smo ponovno vrnil nazaj v model. Kadar je bilo zvišanje neznačilno oz. manjše od 6,63, pa smo sočasno

spremenljivko izločili iz modela. Poleg upoštevanja znižanja vrednosti OFV smo bili pozorni tudi na zmanjšanje variabilnosti določenega parametra, na izboljšanje ujemanja modela (ocenjeno s pomočjo diagnostičnih diagramov) ter na biološko smiselnost povezave med sočasno spremenljivko in farmakokinetičnim parametrom. Po upoštevanju vseh naštetih kriterijev smo dobili končni model, ki je vseboval le spremenljivke z značilnim vplivom na farmakokinetiko učinkovine (27, 28).

### *3.3.3 Ocena in validacija končnega modela*

#### Grafična ocena modela

Po postopnem dodajanju sočasnih spremenljivk in po kasnejšem odvzemanju tistih od njih, ki ne pripomorejo k statistično značilnemu izboljšanju modela, dobimo končni model. Preverjanje predpostavk modeliranja in oceno prileganja (ang. goodness-of-fit) izvedemo z grafično analizo. Diagrami, ki ponazorijo prileganje, so: odvisnost napovedanih aktivnosti pri posameznemu bolniku (IPRE) od izmerjenih aktivnosti, odvisnost povprečnih napovedanih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED) od izmerjenih aktivnosti, odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti, pogojno uteženi reziduali v odvisnosti od časa ter populacijske napovedi in profili aktivnost-čas za posamezne paciente (29).

#### Metoda ponovljivega vzorčenja "bootstrap"

Točnost in natančnost določitve vrednosti parametrov ter sočasne spremenljivke v končnem modelu smo določili z metodo ponovljivega vzorčenja "bootstrap". Izvedemo jo tako, da iz reprezentativnega vzorca naključno vzorčimo enako število posameznikov, kot jih zajema in tako ustvarimo večje število novih vzorcev. Na teh vzorcih s programom NONMEM ponovno izvedemo določitve parametrov in sočasnih spremenljivk. Za vse te na novo določene parametre in sočasne spremenljivke ter ocene napak izračunamo srednje vrednosti, intervale zaupanja in druge statistične pokazatelje, ki nas zanimanja. Vrednosti intervalov zaupanja, ki jih določimo z analizo modela NONMEM se razlikujejo od vrednosti, ki jih dobimo z metodo "bootstrap". V primeru, da vsebujejo tudi vrednost nič, razmislimo o njihovi ustreznosti in morebitni izločitvi iz modela (29).

### Grafično vrednotenje napovedi (ang. Visual predictive check)

Simulacijo končnega populacijskega farmakokinetičnega modela izvedemo tako, da uporabimo enake parametre stalnih in naključnih učinkov (interindividualna in rezidualna variabilnost), kot smo jih dobili v končnem modelu. Na vseh podatkih izvedemo 1000 ponovitev, to pa pomeni, da imamo  $31 \times 1000 = 31000$  posameznikov. Za meritve opravljene ob določenem času izračunamo mediano napovedanih aktivnosti (50. centil) in 90% napovedni interval (5. in 95. centil). Naslednji korak je grafična primerjava mediane in 90% napovedanega intervala opaženih in simuliranih podatkov (27).

### Napovedna moč

Merila za ugotavljanje napovedne moči so:

- *povprečna napaka napovedi-MPE* (ang. Mean Prediction Error), ki je mera točnosti.

$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N PE_i; \quad PE_i = \frac{P_p - P_o}{P_o}$$

Enačba 22

$P_o$ -opazovana vrednost

$P_p$ -pričakovana vrednost

Da je model ustrezen, mora 95% interval zaupanja za MPE vključevati vrednost 0.

- *standardni odklon napake napovedi-RMSE* (ang. Root Mean Square Error), ki je mera natančnosti. Manjši kot je RMSE, natančnejša je napoved.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N PE_i^2}$$

Enačba 23



## 4 REZULTATI

### 4.1 PODATKI O PACIENTIH

V našo študijo smo vključili 31 pacientov z diagnosticirano Basedowovo boleznijo. Nekateri od njihovih demografskih in kliničnih značilnosti so zbrane v preglednici I.

**Preglednica I:** Demografske in klinične značilnosti pacientov.

	Okr.	N	Mediana	Območje
<b>Spol</b> Ženske Moški	SEX	26 5		
<b>Starost</b>			47	(25 - 75)
<b>Ščitnična orbitopatija</b> Da: Ne:	ŠO	13 18		
<b>Kajenje</b> Kadilci Nekadilci	TOB	12 19		
<b>Telesna masa (kg)</b>	WT		70	(53 - 145)
<b>Volumen ščitnice (ml)</b>	VOL		29,10	(10 - 140)
<b>TSH (mE/L)</b>	TSH		0,04	(0,00 - 4,25)
<b>pT<sub>4</sub> (pmol/L)</b>	FT4		21,62	(10,67 – 57,02)
<b>pT<sub>3</sub> (pmol/L)</b>	FT3		10,40	(3,78 - 21,01)

### 4.2 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA

#### 4.2.1 Osnovni model

S programsko opremo NONMEM smo preizkušali različne možnosti za izdelavo osnovnega modela. Izhajali smo iz enoprostorskega modela, oceno modela pa smo izvedli z aproksimacijsko metodo FOCE INTER. Vsak model smo vrednotili glede na število signifikantnih mest, gradienta, 95% interval zaupanja, število stanja (ang. condition number) in zmanjšanje empiričnih Bayesovih ocen (ang. shrinkage). Poskušali smo ocenjevati tudi kovarianco med  $\eta$ . Izkazalo se je, da je statistično značilna kovarianca Ka-F

(koeficient korelacije med parametroma Ka in F), saj se je razlikovala od 0 in je znašala 0,788. Parametri osnovnega modela so podani v preglednicah II do VI.

**Preglednica II:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FO.

MODEL	Osnovni (RUN 1)			
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska aktivnost			
Aproksimacijska metoda	FO			
Število signifikantnih mest	3,8			
OFV	2979,502			
Število stanja	109,6			
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI
Strukturni model				
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,478 \times 10^{-2}$	6,2	$0,4 \times 10^{-2} - 0,5 \times 10^{-2}$
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,493	7	0,426-0,560
$\theta_3$	F (SD)	0,739	5,7	0,656-0,822
Interindividualna variabilnost				
$\omega_1$	K (%)	24,57	40,3	11,1-33,2
$\omega_2$	Ka (%)	49,23	31,8	29,2-64,9
$\omega_3$	F (SD)	0,235	20,1	0,127-0,193
Rezidualna variabilnost				
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	17,6	28,8	7,682-27,52
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	1,54	167,5	0*-6,6

\*spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

**Preglednica III:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE.

MODEL	Osnovni (RUN 2)				
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska aktivnost				
Aproksimacijska metoda	FOCE				
Število signifikantnih mest	5				
OFV	2912,723				
Število stanja	67,937				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,466 \times 10^{-2}$	4	$0,4 \times 10^{-2}$ - $0,5 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,494	10,1	0,399-0,588	
$\theta_3$	F	0,845	5,3	0,759-0,931	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	21,67	45,7	10,5-29,0	9,55
$\omega_2$	Ka (%)	58,12	26,1	37,6-75,4	0,82
$\omega_3$	F (SD)	0,24	34,2	0,169-0,295	5,66
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>0</sub> )	14,9	47	5,414-24,386	11,49
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	1,87	45	0*- 4,6	

\*spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

**Preglednica IV:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.

MODEL	Osnovni (RUN 3)				
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska aktivnost				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	3,8				
OFV	2884,056				
Število stanja	19,437				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					/
$\theta_1$	K (h <sup>-1</sup> )	0,467×10 <sup>-2</sup>	4,0	0,4×10 <sup>-2</sup> - 0,5×10 <sup>-2</sup>	
$\theta_2$	Ka (h <sup>-1</sup> )	0,49	9,8	0,396-0,584	
$\theta_3$	F	0,84	5,2	0,754-0,926	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	21,0	41,1	9,2-28,5	7,1
$\omega_2$	Ka (%)	58,2	27,7	37,7-75,4	0,76
$\omega_3$	F (SD)	0,235	28,3	0,157-0,293	5,43
Rezidualna variabilnosti					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	10,3	15,3	7,20-13,4	11,39
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	3,11	21,4	1,8-4,4	

**Preglednica V:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER in kovariančno matriko (omega block 3).

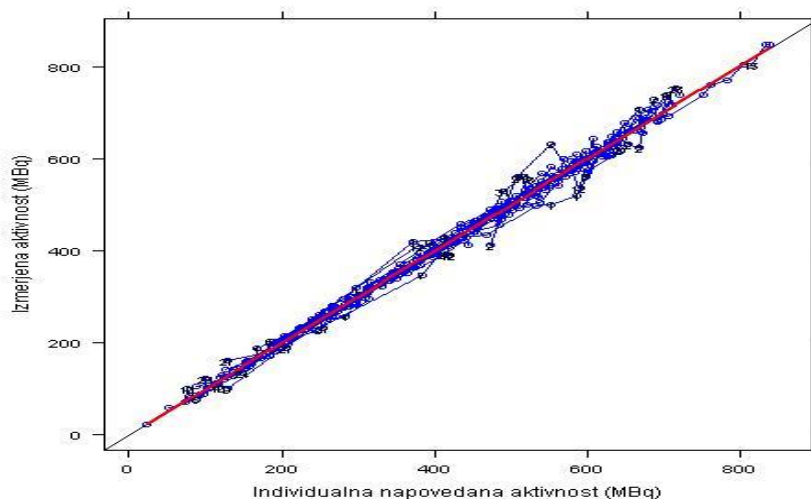
MODEL	Osnovni (RUN 4)				
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska aktivnost, omega block 3				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	4,3				
OFV	2856,645				
Število stanja	210,952				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,464 \times 10^{-2}$	3,9	$0,4 \times 10^{-2}$ - $0,5 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,484	9,4	0,394-0,574	
$\theta_3$	F	0,843	5,5	0,753-0,933	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	21,31	42,1	8,8-29,1	6,66
$\omega_2$	Ka (%)	56,84	27,6	37,0-73,5	0,77
$\omega_3$	F (SD)	0,235	27,6	0,160-0,292	3,71
$\eta_1$	K-Ka	0,386	79,1	0*-0,586	
$\eta_2$	K-F	0,339	86,6	0*-0,545	
$\eta_3$	Ka-F	0,788	28,1	0,773-0,792	
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	10,8	15,2	7,59-14,01	10,98
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	3,02	22,2	1,7-04,3	

\*spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

**Preglednica VI:** Parametri osnovnega modela po analizi meritev terapevtskih aktivnosti z aproksimacijsko metodo FOCE INTER in kovariančno matriko (omega block 2).

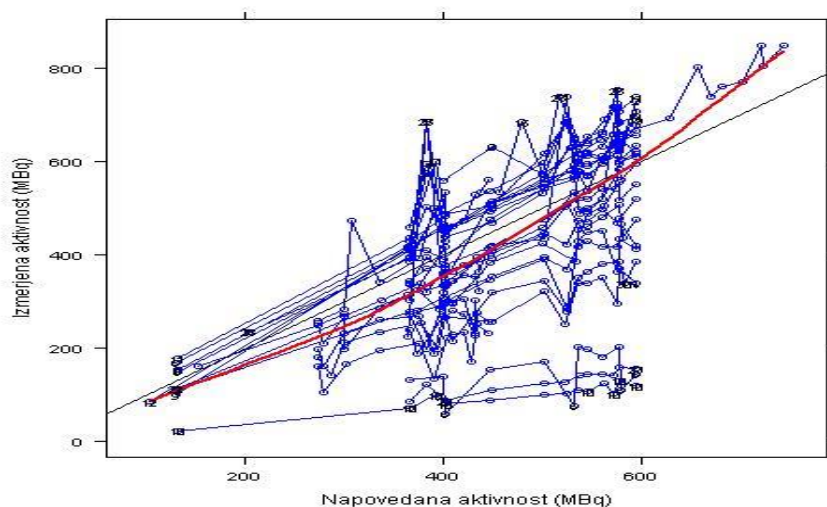
MODEL	Osnovni (RUN 5)				
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska aktivnost, omega block 2				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	3,2				
OFV	2860,291				
Število stanja	124,3446				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					/
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,469 \times 10^{-2}$	4,0	$0,43 \times 10^{-2} - 0,51 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,482	9,8	0,389 - 0,574	
$\theta_3$	F	0,841	5,3	0,754 - 0,928	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	21,4	41,7	9,0 - 29,1	6,7
$\omega_2$	Ka (%)	57,4	27,9	37,1 - 74,4	0,5
$\omega_3$	F (SD)	0,232	27,7	0,157 - 0,289	3,3
$\eta_3$	Ka-F	0,788	26,5	0,831-0,744	NA
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	10,7	15,5	7,4 - 13,6	11,1
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	3,02	22,0	1,72 - 4,32	

S pomočjo diagnostičnih diagramov smo ugotavljali kako dobro izbrani model opisuje izmerjene terapevtske aktivnosti. Slika 7 prikazuje odvisnost napovedanih aktivnosti od izmerjenih aktivnosti pri posamezniku (IPRE).



**Slika 7:** Odvisnost napovedanih aktivnosti od izmerjenih aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE). Črta predstavlja premico enakosti ( $y=x$ ), rdeča krivulja pa lokalno regresijo (LOESS).

Slika 8 predstavlja odvisnost populacijskih napovedanih aktivnosti (PRED) od izmerjenih aktivnosti.



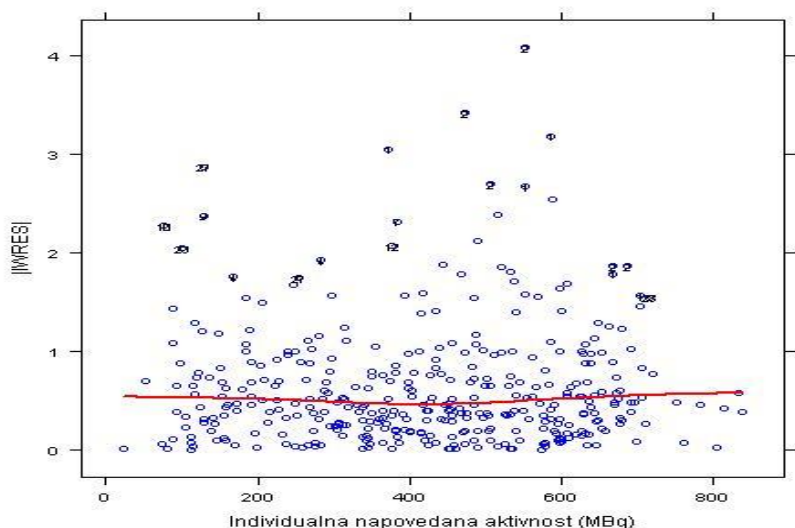
**Slika 8:** Odvisnost povprečnih napovedanih aktivnosti od izmerjenih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED). Črta predstavlja premico  $y=x$ , rdeča krivulja pa lokalno regresijo (LOESS).

Vse podatkovne točke so enakomerno razporejene po premici enakosti in ni videti nekega trenda (odklona). V primeru odvisnosti izmerjenih aktivnosti od IPRED so točke bližje premici enakosti kot v primeru odvisnosti izmerjene aktivnosti od PRED-a. V log-log

diagramih lahko boljše vidimo distribucijo podatkovnih točk okoli premice enakosti, kot pri normalnih skalah in lahko potrdimo enakomernost distribucije točk na obeh straneh premice enakosti.

V obeh primerih želimo, da se točke čim boljše prilegajo premici  $y=x$  oziroma naj so vsaj enakomerno porazdeljene okoli nje. Običajno se napovedane aktivnosti pri posameznikih (IPRE) boljše prilegajo kot napovedane aktivnosti v populaciji (PRED), kajti IPRED vsebuje še nepojasnjeno interindividualno variabilnost.

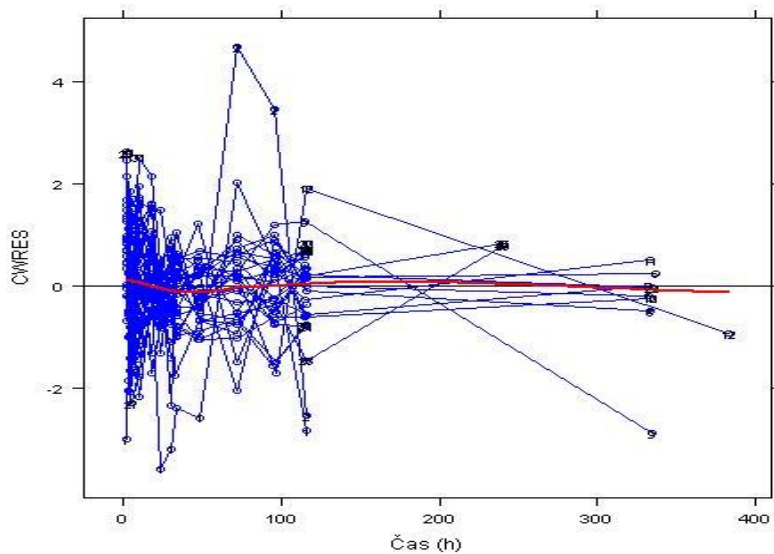
Slika 9 predstavlja odvisnost uteženih rezidualov (razlika med napovedano in izmerjeno aktivnostjo) od napovedanih aktivnosti. V primeru tega diagrama se ujemanje modela s podatki kaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi  $y=0$  in kadar ni opaznega trenda.



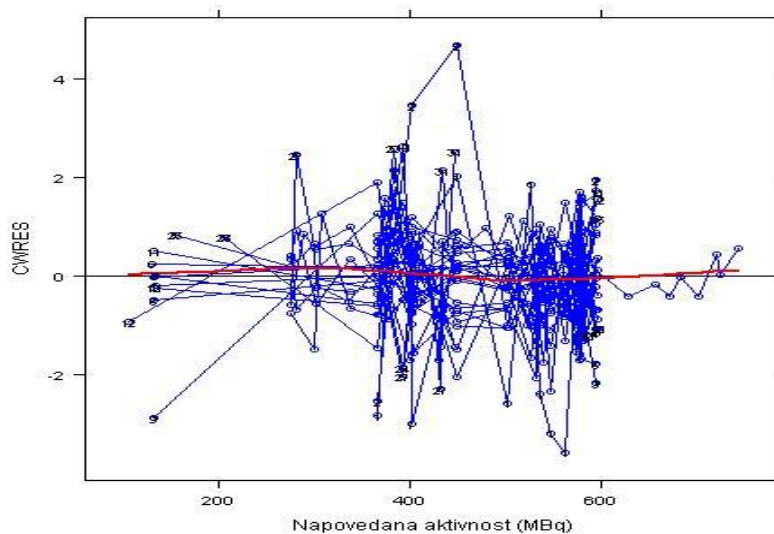
**Slika 9:** Odvisnost uteženih rezidualov  $|WRES|$  od individualnih napovedanih aktivnosti. Rdeča krivulja predstavlja lokalno regresijo (LOESS).

Sliki 10 in 11 prikazujeta še eno vrsto diagramov GOF, in sicer pogojno utežene rezidualne (CWRES) v odvisnosti od časa in CWRES v odvisnosti od PRED. Na obeh diagramih leži večina točk (95%) med vrednostima 2 in -2, premica LOESS je brez trenda, prav tako skoraj da ni nobene deviacije od premice  $y=0$ . Poleg tega pa so podatkovne točke homogeno razporejene na obeh straneh premice  $y=0$ .



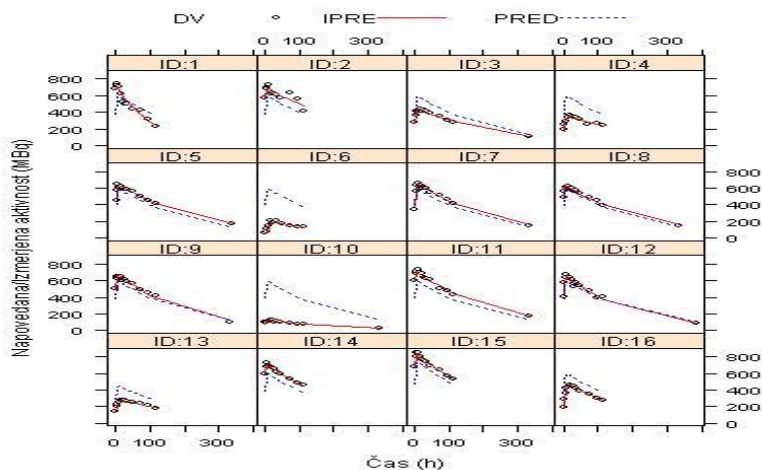


**Slika 10:** Pogojno uteženi reziduali (CWRES) v odvisnosti od časa. Rdeča premica je premica LOESS.

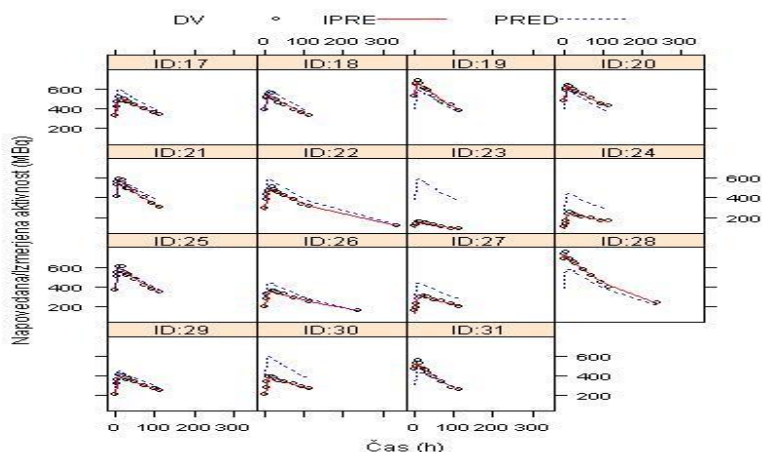


**Slika 11:** Pogojno uteženi reziduali (CWRES) v odvisnosti od populacijske napovedi PRED. Rdeča premica je premica LOESS.

Posamezni grafi na slikah 12 in 13 prikazujejo, kako dobro se prilega ta populacijska in individualna napoved modela za vsakega posameznika. Na nivoju posameznika se je model dobro ujemal z izmerjeno terapevtsko aktivnostjo.



**Slika 12:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.



**Slika 13:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.

#### 4.2.2 Izbira sočasnih spremenljivk

V naslednjem koraku smo s pomočjo programa NONMEM izbirali sočasne spremenljivke. V osnovni model (ang. base model) smo po vrsti vnašali po eno časovno spremenljivko in preučevali, kako vsaka od njih vpliva na spremembo vrednosti OFV osnovnega modela. V kolikor se je pri tem vrednost objektivne funkcije znižala za več kot 3,84, kar ustreza stopnji tveganja  $\alpha=0,05$ , smo tako sočasno spremenljivko vključili v model. V prvi stopnji smo v model vključili le tisto spremenljivko, ki je najbolj znižala vrednost objektivne funkcije. Nato pa smo v isti model ponovno vstavljali vsako sočasno spremenljivko posebej in primerjali vrednost OFV novega osnovnega modela in modela z dodano spremenljivko. Tisto spremenljivko, ki je najbolj znižala vrednost OFV, smo nato ponovno

dodali v naš model. Pogoji za to pa je bil seveda še vedno, da se je morala vrednost objektivne funkcije zmanjšati za vsaj 3,84. Ta postopek smo nadaljevali toliko časa, dokler nobena sočasna spremenljivka ni več znižala vrednosti OFV za več kot 3,84, v primerjavi z modelom brez nje. Določen parameter je lahko s sočasno spremenljivko v linearnem ali pa v nelinearnem odnosu, kar opišemo s potenčnim, sigmoidnim ali eksponentnim modelom. Na koncu smo izbrali tistega, ki je najbolje opisal odnos med določenim parametrom in sočasno spremenljivko. Sočasni spremenljivki, ki sta značilno znižale vrednosti OFV v našem modelu, so bile starost, z vplivom na Ka ( $\Delta\text{OFV}=6,387$ ) ter spol, prav tako s vplivom na Ka ( $\Delta\text{OFV}=4,943$ ), kar je najbolje opisal linearni model. Značilen vpliv v eksponentnem modelu pa je pokazal volumen ščitnice, in sicer na F ( $\Delta\text{OFV}=5,262$ ). Tudi vpliva volumna ščitnice na Ka ( $\Delta\text{OFV}=4,968$ ) in starosti na F ( $\Delta\text{OFV}=4,162$ ) sta bila značilna, najbolje pa smo jih opisali s potenčnim modelom. Iz tako oblikovanega polnega modela (ang. full model) smo nato postopoma odstranjevali po eno sočasno spremenljivko, pri čemer smo vedno upoštevali stopnjo tveganja 0,01. Vsako odvzeto sočasno spremenljivko, ki je povzročila značilno zvišanje vrednosti OFV ( $> 6,63$ ), smo nato vrnili nazaj v model. V našem primeru je bil to le vpliv volumna ščitnice na F ( $\Delta\text{OFV}=8,801$ ). V kolikor pa je bilo zvišanje neznačilno (manjše od 6,63), smo sočasno spremenljivko izločili iz modela. Kot lahko vidimo v preglednici VII smo izločili vplive spola na Ka ( $\Delta\text{OFV}=3,688$ ), volumna ščitnice na Ka ( $\Delta\text{OFV}=3,778$ ), ter starosti na F ( $\Delta\text{OFV}=5,173$ ), in Ka ( $\Delta\text{OFV}=4,283$ ). Poleg upoštevanja znižanja vrednosti OFV smo bili pozorni tudi na zmanjšanje variabilnosti posameznih parametrov, na izboljšanje ujemanja modela (diagnostični diagrami) ter na biološko smiselnost povezave med sočasno spremenljivko in spremljanim farmakokinetičnim parametrom. Po sprejetju vseh naštetih kriterijev smo dobili končni model (ang. final model), ki je vseboval le tiste spremenljivke, ki značilno vplivajo na kinetiko  $^{131}\text{I}$ . V našem primeru je bil to vpliv volumna ščitnice na obseg privzema  $^{131}\text{I}$  vanjo (F).

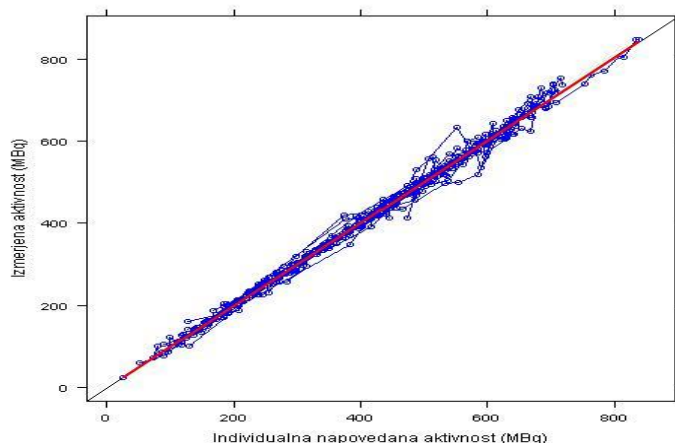
**Preglednica VII:** Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na parametre osnovnega modela (K, Ka in F) z linearnim, potenčnim in eksponentnim modelom.

MODEL	Opis	MODEL	OFV	ΔOFV	P	Število stanja
<b>Osnovni model (Base model)</b>	(vključevanje sočasnih spremenljivk/ dograjevanje modela)		2860,291	/	/	126,316
Model 1	Starost na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50))$	2853,904	6,387	0,0115	123,948
Model 2	Spol na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50)) \times (1 + \theta_7 (SEX))$	2848,961	4,943	0,0262	185,167
Model 3	Volumen na F	$F = \theta_3 \times (1 - \exp(\theta_8 \times VOL))$	2843,699	5,262	0,0218	156,109
Model 4	Volumen na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50)) \times (1 + \theta_7 \times (SEX)) \times (VOL/20,7)^{\theta_9}$	2838,731	4,968	0,0258	119,495
Model 5	Starost na F	$F = \theta_3 \times (1 - \exp(\theta_8 \times VOL)) \times (1 + \theta_{10} (AGE-50))$	2834,568	4,162	0,0413	102,973
<b>Polni model (Full model)</b>	(redukcija/ izključevanje sočasnih spremenljivk)		2834,568	/	/	101,069
Model 1	Spol na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50)) \times (1 + \theta_7 (SEX))$	2838,256	3,688	0,0548	117,186
Model 2	Volumen na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50)) \times (1 + \theta_7 \times (SEX)) \times (VOL/20,7)^{\theta_9}$	2842,034	3,778	0,0519	138,117
Model 3	Starost na F	$F = \theta_3 \times (1 - \exp(\theta_8 \times VOL)) \times (1 + \theta_{10} (AGE-50))$	2847,207	5,173	0,0229	155,575
Model 4	Starost na Ka	$Ka = \theta_2 \times (1 + \theta_6 (AGE-50))$	2851,491	4,283	0,0385	147,514
<b>Končni model (Final model)</b>			2851,491	/	/	146,608
Model 1	Volumen na F	$F = \theta_3 \times (1 - \exp(\theta_8 \times VOL))$	2860,291	8,801	0,003	122,993

**Preglednica VIII:** Parametri končnega modela po analizi s programom NONMEM ter po ponovljivem vzorčenju (ang. bootstrap).

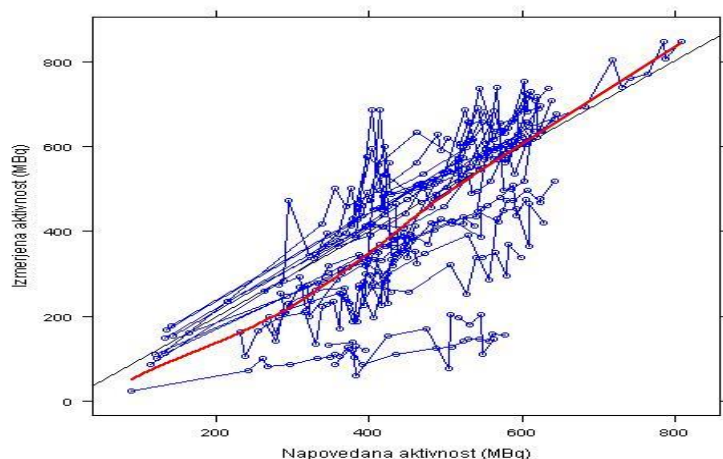
MODEL		FINAL MODEL				Ponovljivo vzorčenje (ang. bootstrap)				
Opis modela		enoprostorski model, terapevtska aktivnost								
Aproksimacijska metoda		FOCE INTER								
Število signifikantnih mest		3,6				Aritmetična sredina	Pri stranost (ang. bias)	RSE	Neparametrični 95% CI	
OFV		2851,491				2832,432	-19,0586	72,93488	2678,063 - 2969,686	
Število stanja		146,608								
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje					
Strukturni model										
$\theta_1$	K (h <sup>-1</sup> )	0,468×10 <sup>-2</sup>	4,0	0,43×10 <sup>-2</sup> - 0,50×10 <sup>-2</sup>		0,469×10 <sup>-2</sup>	0,00001	0,0019	0,43×10 <sup>-2</sup> - 0,51×10 <sup>-2</sup>	
$\theta_2$	Ka (h <sup>-1</sup> )	0,487	9,8	0,394 - 0,580		0,491	0,004	0,0482	0,407 - 0,595	
$\theta_3$	F	0,916	3,9	0,846 - 0,986		0,918	0,002	0,0400	0,835 - 0,996	
$\theta_4$	Vol F	-0,0937	-26,5	-0,142 - (-)0,045		-0,115	-0,021	0,1462	-0,247 - (-) 0,058	
Interindividualna variabilnost										
$\omega_1$	K (%)	21,286	42,1	8,797 - 29,031	6,7	20,623	-0,663	0,13842	10,987 - 29,418	
$\omega_2$	Ka (%)	57,546	27,9	37,245 - 74,573	0,7	56,338	-1,208	0,28705	39,355 - 75,906	
$\omega_3$	F (SD)	0,114	29,8	0,074 - 0,144	3,2	0,111	-0,003	0,03215	1,031 - 3,864	
$\eta_3$	Ka-F	0,795	28,1	0,820 - 0,788	NA	0,794	-0,001	0,74086	0,301 - 1,012	
Rezidualna variabilnost										
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	10,7	22,6	7,317 - 14,091	11	10,9	0,2	1,706	7,862 - 14,418	
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	3,04	16,1	1,691 - 4,390		2,92	-0,12	0,0071	1,42 - 4,23	

S pomočjo grafičnih diagramov smo ugotavljali kako dobro izbrani model opisuje izmerjene terapevtske aktivnosti. Slika 14 prikazuje odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti pri posamezniku (IPRE).



**Slika 14:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE). Črta predstavlja premico  $y=x$ , rdeča krivulja pa lokalno regresijo (LOESS).

Na sliki 15 je predstavljena odvisnost populacijskih napovedanih (PRED) od izmerjenih terapevtskih aktivnost.



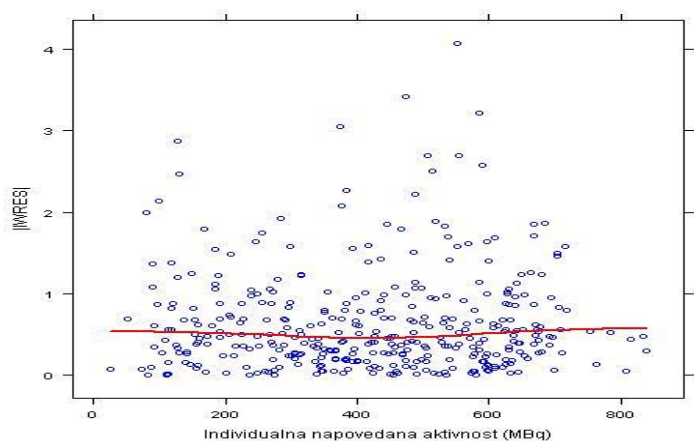
**Slika 15:** Odvisnost povprečnih napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnost v populaciji bolnikov (PRED). Črta predstavlja premico  $y=x$ , rdeča krivulja pa lokalno regresijo (LOESS).

Vidimo, da so vse podatkovne točke enakomerno razporejene po premici enakosti  $y=x$ . Prav tako ni bistvenih odstopanj.

Če primerjamo oba diagrama, vidimo, da so v primeru odvisnosti izmerjenih terapevtskih aktivnosti od IPRED, točke bližje premici enakosti, kot v primeru odvisnosti izmerjenih

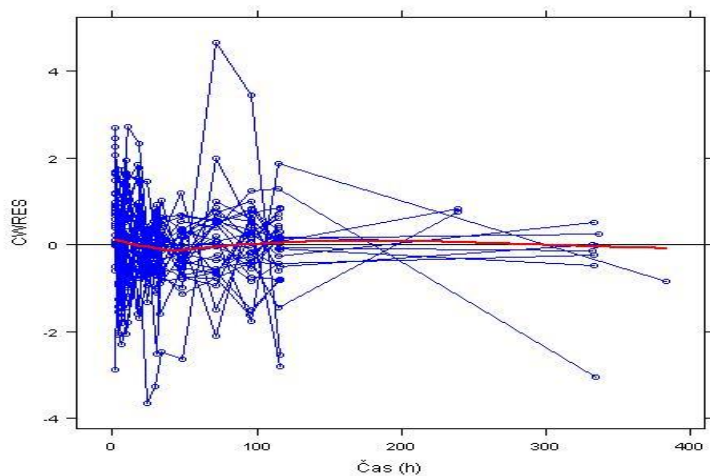
terapevtskih aktivnosti od PRED. Seveda pa je pomembno, da se točke čim bolj prilegajo premici  $y=x$  oziroma, da so vsaj enakomerno porazdeljene okoli nje.

Slika 16 prikazuje odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od napovedanih terapevtskih aktivnosti. Pri uporabi tovrstnega diagrama se ujemanje modela s podatki kaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi  $y=0$ , pri čemer ni nobenega opaznega trenda.

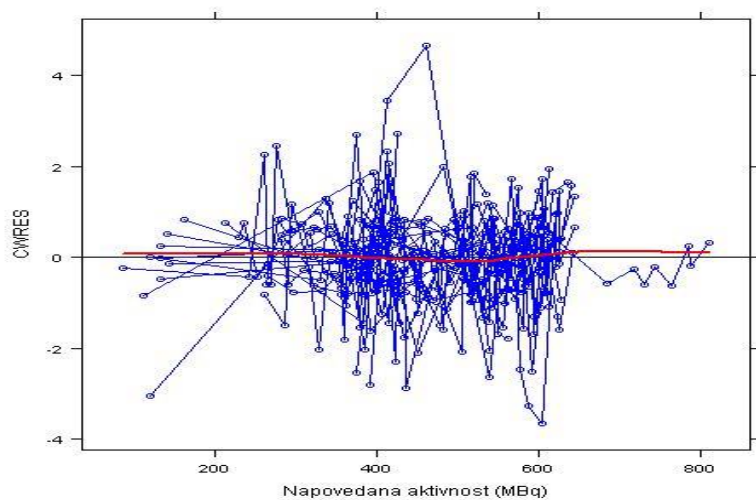


**Slika 16:** Odvisnost uteženih rezidualov |WRES| od individualnih napovedanih aktivnosti. Rdeča krivulja predstavlja lokalno regresijo (LOESS).

Sliki 17 in 18 predstavljata še eno vrsto rezidualnih grafov, ki prikazujejo odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa in od PRED. Večina točk (95%) na obeh grafih leži pod vrednostjo 2, premica LOESS je brez trenda, deviacija osi  $y=0$  je majhna, podatkovne točke so pa dokaj homogeno razporejene na njenih obeh straneh.

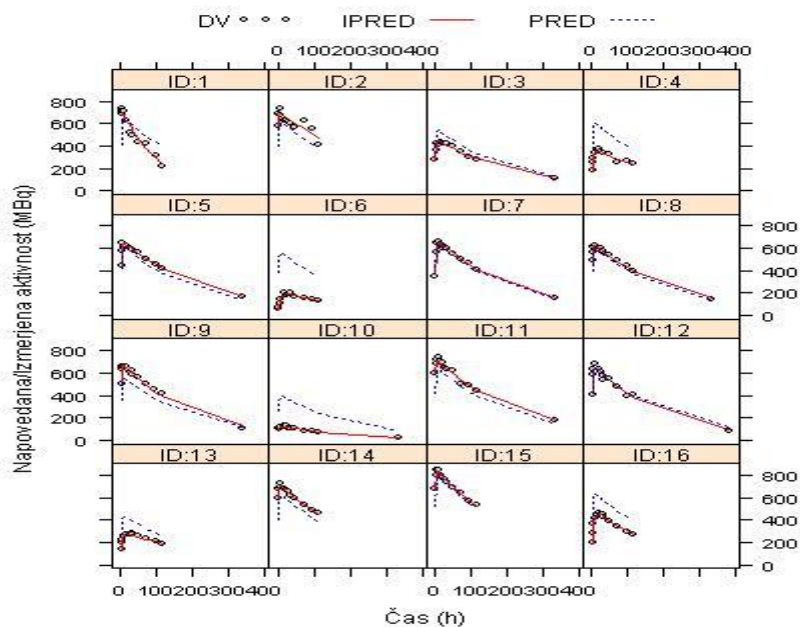


**Slika 17:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa. Rdeča premica je premica LOESS.



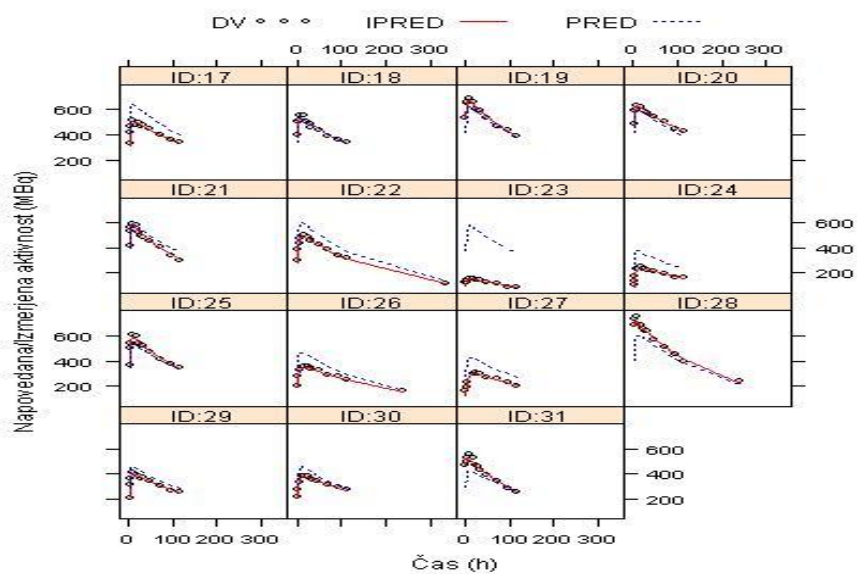
**Slika 18:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED. Rdeča premica je premica LOESS.

Grafi na slikah 19 in 20 prikazujejo, kako dobro se prilegata populacijska in individualna napoved modela za vsakega posameznika. Vidimo, da se je naš izbrani model na nivoju posameznika dobro ujema z izmerjeno terapevtsko aktivnostjo.



**Slika 19:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.





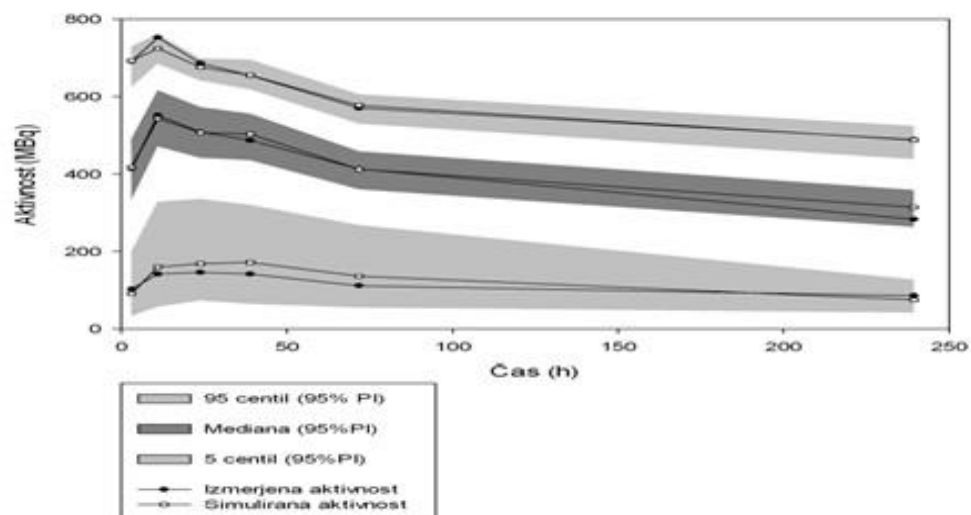
**Slika 20:** Profili aktivnost-čas za terapevtske aktivnosti pri posameznih pacientih.

#### Vrednotenje napovedi

S stimulacijo smo ovrednotili napovedi modela. Da pa je model zanesljiv, mora ustrezati naslednjim pogojem (27):

- stalni učinki dobljeni s simulacijo morajo biti znotraj meje  $\pm 5\%$  stalnih učinkov končnega modela;
- naključni učinki dobljeni s simulacijo pa morajo biti znotraj območja  $\pm 10\%$  naključnih učinkov končnega modela.

Slika 21 prikazuje grafično vrednotenje napovedi VPC (ang. Visual Predictive Check) za končni model z vključenimi kovariatami, kjer so predstavljeni grafična ocena mediane in 95% intervali izmerjenih in simuliranih aktivnosti.



**Slika 21:** Primerjava simuliranih z izmerjenimi terapevtskimi aktivnostmi. S polnimi krožci so označene izmerjene, s praznimi pa simulirane vrednosti aktivnosti. Prikazani sta mediani ter 5. in 95. centil. S senčenimi polji smo označili 95% intervale napovedovanja.

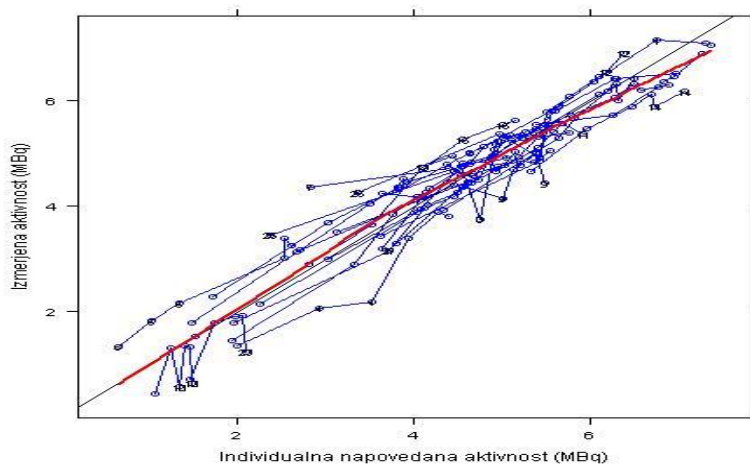
#### 4.2.3 Ocena modela za terapevtsko in diagnostično aktivnost

Enako kot prej za terapevtsko aktivnost, smo izvedli tudi oceno modela za diagnostično in terapevtsko aktivnost. Poleg osnovnih parametrov modela, smo poskušali ocenjevati tudi kovarianco med  $\eta$ . Izkazalo se je, da je bila statistično značilna kovarianca Ka-F, saj ni imela vrednosti 0, pač pa 0,679. Parametre osnovnega modela smo podali v preglednici IX.

**Preglednica IX:** Parametri modela po analizi terapevtskih in diagnostičnih meritev s programom NONMEM.

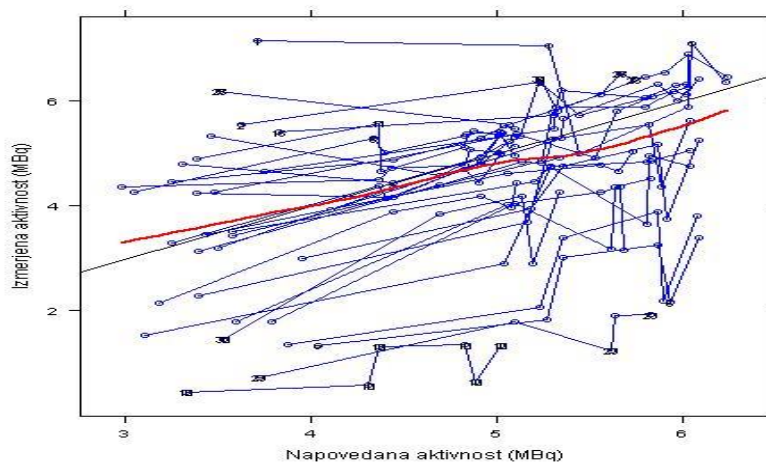
MODEL	Osnovni				
Opis modela	enoprostorski model, terapevtska + diagnostična aktivnost				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	3,2				
OFV	2933,184				
Število stanja	82,253				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,471 \times 10^{-2}$	3,9	$0,43 \times 10^{-2}$ - $0,50 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,482	9,1	0,396-0,568	
$\theta_3$	F	0,819	5,2	0,735-0,902	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	21,11	39,6	9,92-28,40	NA
$\omega_2$	Ka (%)	54,61	28,9	34,62-71,06	NA
$\omega_3$	F (SD)	0,227	22,3	0,170-0,272	NA
$\eta_3$	Ka-F	0,679	30,1	0,565-0,719	NA
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ ( $MB_q$ )	0,575	9,7	0,466-0,684	NA
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	4,81	8,8	3,97-5,64	

S pomočjo diagnostičnih diagramov nato smo ugotavljali kako dobro izbrani model opisuje izmerjene diagnostične aktivnosti. Slika 22 prikazuje odvisnost napovedanih od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti pri posamezniku (IPRE)



**Slika 22:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti pri posameznem bolniku (IPRE). Črta predstavlja premico enakosti  $y=x$ . Rdeča premica je premica LOESS.

Slika 23 pa predstavlja odvisnost populacijskih napovedanih aktivnosti (PRED), od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti.

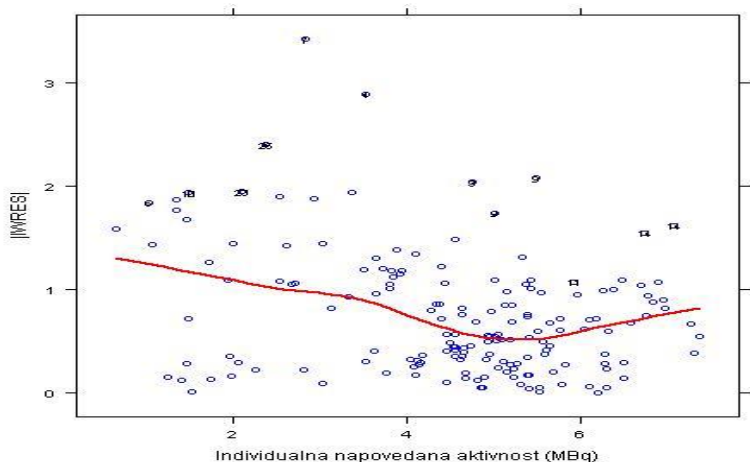


**Slika 23:** Odvisnost povprečnih napovedanih aktivnosti v populaciji bolnikov (PRED), od izmerjenih diagnostičnih aktivnosti. Črta predstavlja premico  $y=x$ . Rdeča premica je premica LOESS.

Vidimo, da so vse podatkovne točke enakomerno razporejene po premici enakosti in da ni videti kakšnega večjega trenda (odklona). V primeru odvisnosti izmerjenih diagnostičnih aktivnosti od IPRED so bile točke bližje premici enakosti, v primerjavi z odvisnostjo izmerjene diagnostične aktivnosti od PRED. V obeh primerih seveda želimo, da bi se točke

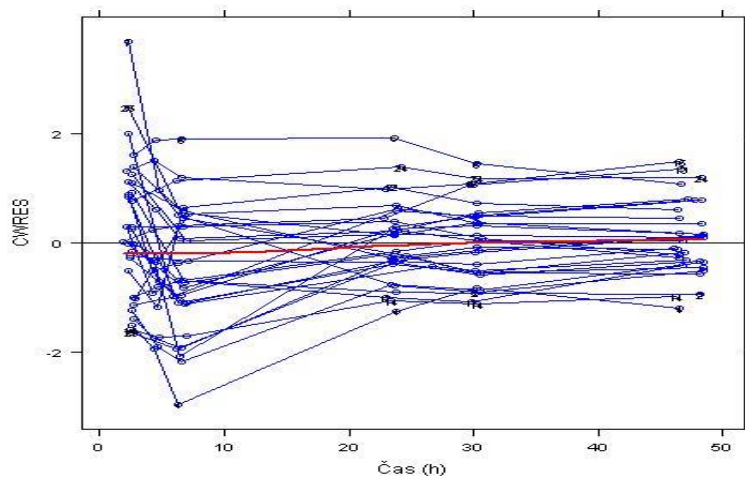
čim boljše prilagale premici  $y=x$  oziroma naj bi bile vsaj enakomerno porazdeljene okoli nje.

Slika 24 predstavlja odvisnost utežnih rezidualov (WRES) od napovedanih aktivnosti. Ujemanje modela z realnimi podatki se kaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi  $y=0$  in kadar ni opaznega odklona.

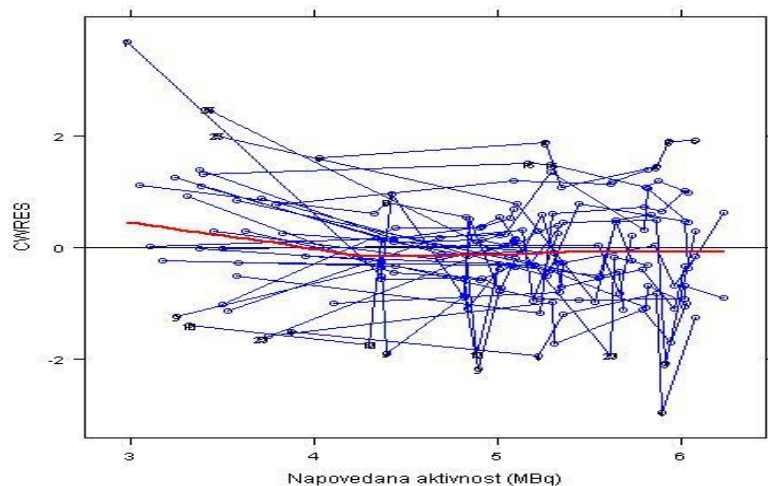


**Slika 24:** Odvisnost utežnih rezidualov  $|WRES|$  od individualnih napovedanih aktivnosti. Rdeča premica je premica LOESS.

Sliki 25 in 26 prikazujeta še eno vrsto grafov GOF, in sicer rezidualne grafe, ki prikazujejo vrednosti CWRES v odvisnosti od časa in od PRED. Na obeh grafih leži večina točk (95%) med vrednostima 2 in -2, premica LOESS je brez trenda, prav tako pa skoraj ni nobene deviacije od osi  $y=0$ . Poleg tega so podatkovne točke homogeno razporejene na obeh straneh osi  $y=0$ .

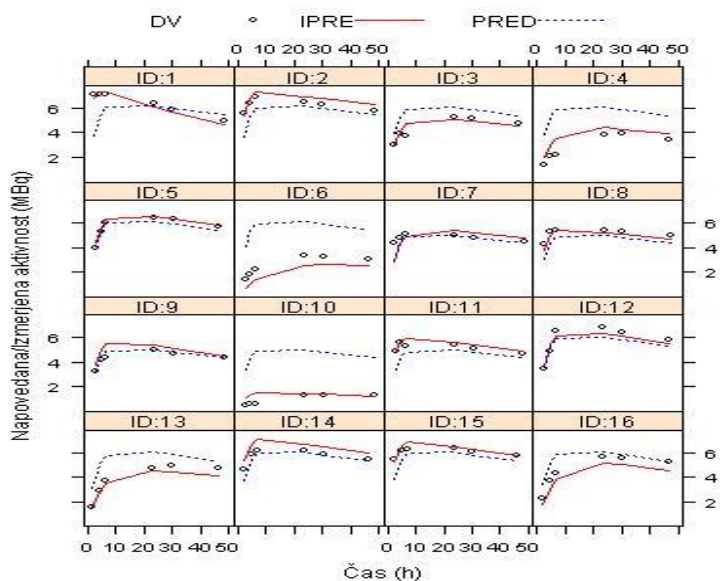


**Slika 25:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa. Rdeča premica je premica LOESS.

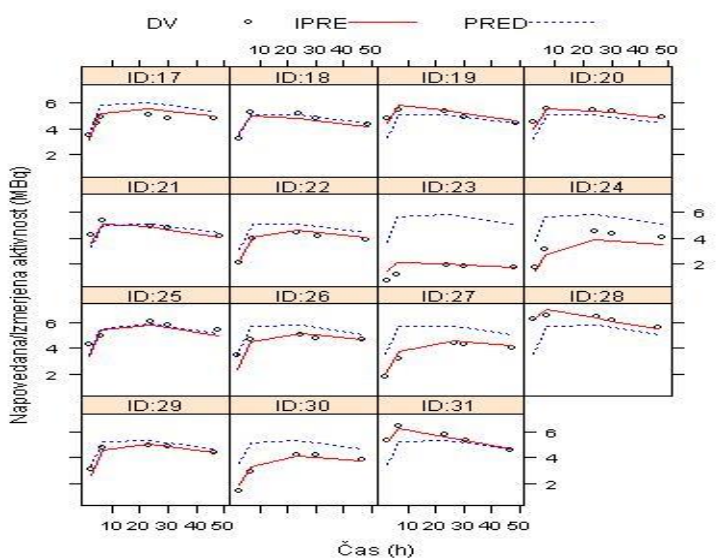


**Slika 26:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED. Rdeča premica je premica LOESS.

Posamezni grafi na slikah 27 in 28 prikazujejo kako dobro se prilega ta populacijska in individualna napoved modela za vsakega posameznika. Vidimo, da se je na nivoju posameznika model dobro ujema z izmerjeno diagnostično aktivnostjo.

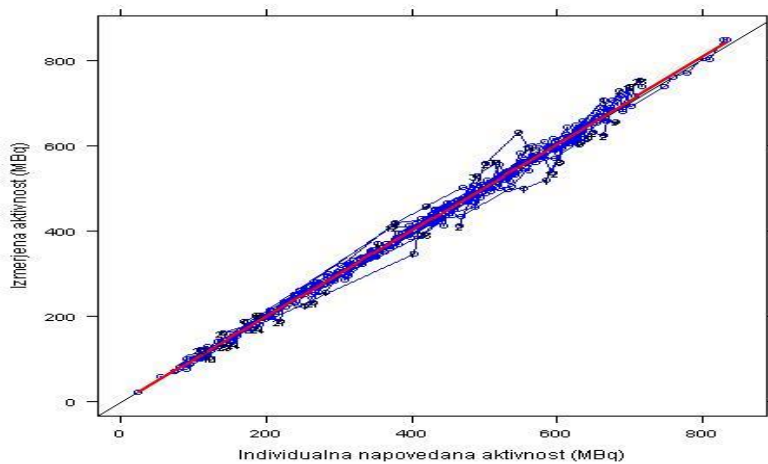


**Slika 27:** Profili aktivnost-čas za diagnostično aktivnost pri posameznih pacientih.



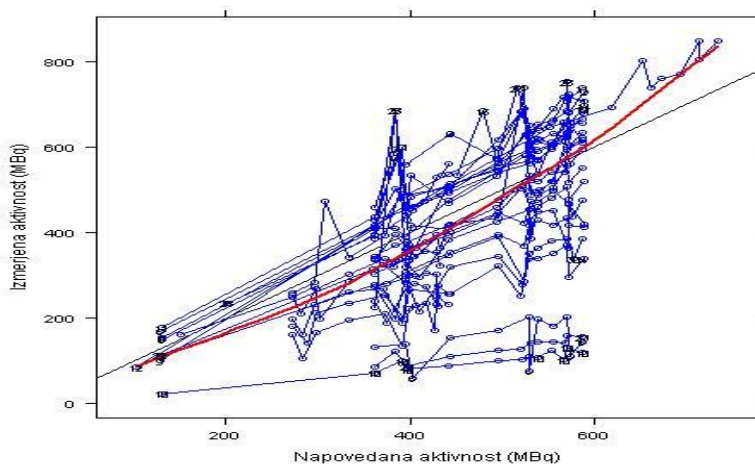
**Slika 28:** Profili aktivnost-čas za diagnostično aktivnost pri posameznih pacientih.

S pomočjo diagnostičnih diagramov smo tudi ugotavljali, kako dobro izbrani model opisuje izmerjene terapevtske aktivnosti. Slika 29 prikazuje odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti pri posamezniku (IPRE).



**Slika 29:** Odvisnost napovedanih od izmerjenih terapevtskih aktivnosti, pri posameznem bolniku (IPRE). Črta predstavlja  $y=x$ . Rdeča premica je premica LOESS.

Slika 30 prikazuje odvisnost populacijskih napovedanih aktivnosti (PRED) od izmerjenih terapevtskih.



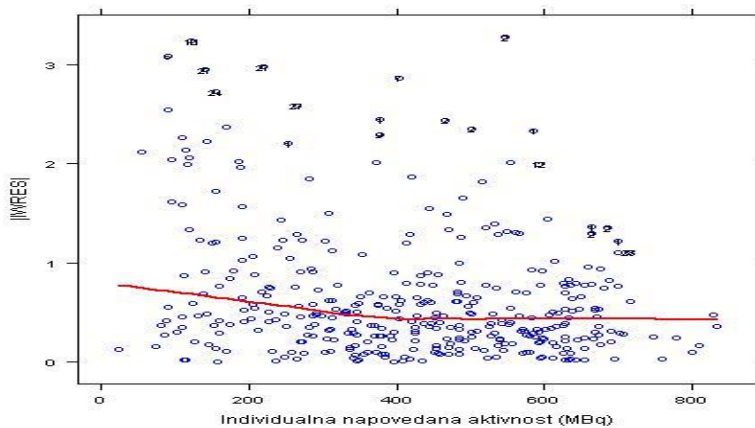
**Slika 30:** Odvisnost povprečnih napovedanih od izmerjenih aktivnosti, v populaciji bolnikov (PRED). Črta predstavlja premico  $y=x$ , rdeča premica pa je premica LOESS.

Ugotovimo lahko, da so vse točke enakomerno razporejene po premici enakosti, pri čemer tudi ne opažamo nekega trenda. V primeru odvisnosti izmerjenih terapevtskih aktivnosti od IPRED, so bile točke bližje premici enakosti kot pa v primeru njihove odvisnosti od PRED-a.



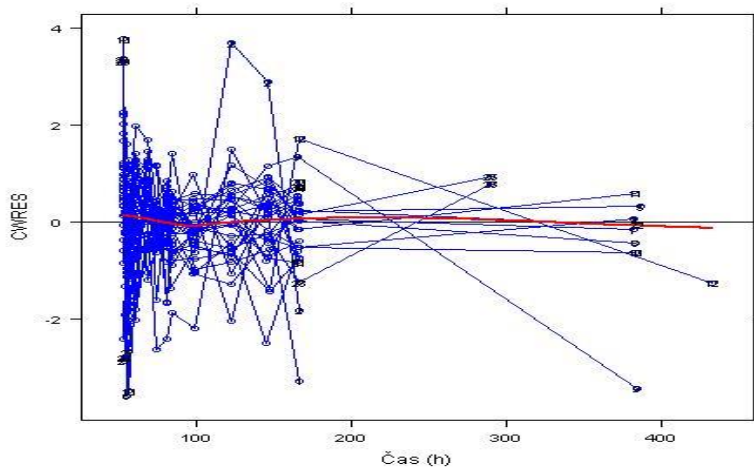
Cilj je, da se točke čim bolj prilegajo premici  $y=x$  oziroma, da so vsaj enakomerno porazdeljene okoli nje. Model se torej bolj prilega napovedanim aktivnostim pri posameznikih (IPRE) kot v populaciji (PRED).

Slika 31 predstavlja odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od individualnih napovedanih aktivnosti. Ujemanje modela z našimi podatki se pokaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi  $y=0$  in kadar ni opaznega trenda (odklona).

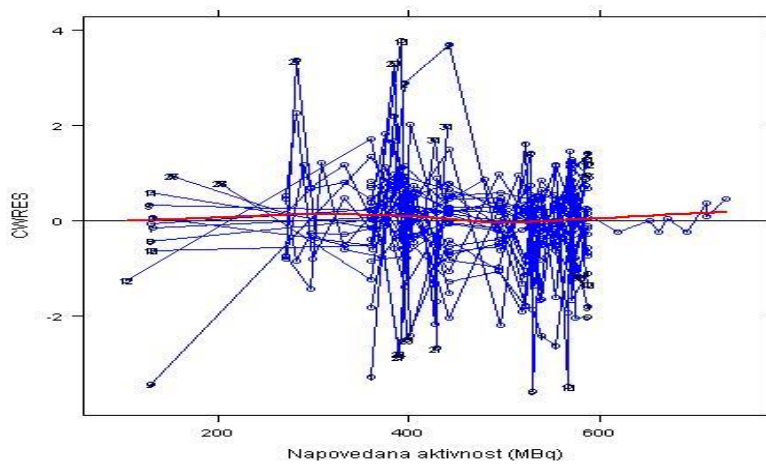


**Slika 31:** Odvisnost uteženih rezidualov  $|WRES|$  od individualnih napovedanih aktivnosti. Polna rdeča premica je LOESS premica.

Sliki 32 in 33 prikazujeta odvisnost uteženih rezidualov (CWRES) od časa in od PRED. Večina točk (95%) leži na obeh grafih med vrednostima 2 in -2, premica LOESS pa je brez trenda. Podatkovne točke so homogeno razporejene na obeh straneh osi  $y=0$ .

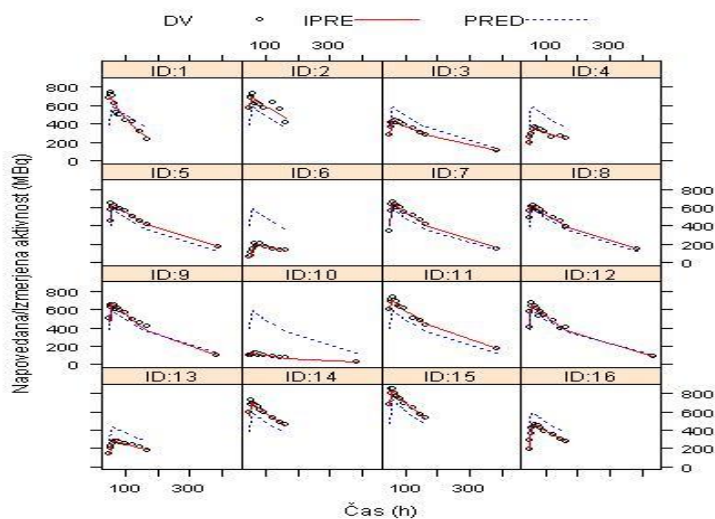


**Slika 32:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od časa. Rdeča premica je premica LOESS.

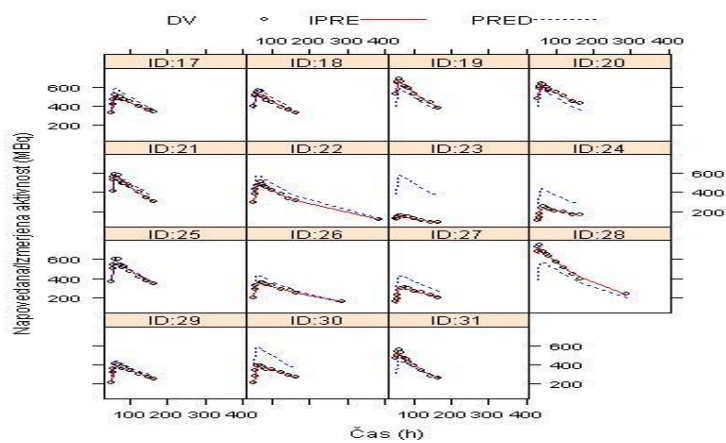


**Slika 33:** Odvisnost pogojno uteženih rezidualov (CWRES) od populacijske napovedi PRED. Rdeča premica je premica LOESS.

Posamezni grafi na slikah 34 in 35 prikazujejo kako dobro je prileganje populacijske in individualne napovedi modela za vsakega posameznika. Na nivoju posameznika se je torej izbrani model dobro ujemal z izmerjeno oz. dejansko terapevtsko aktivnostjo.



**Slika 34:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.



**Slika 35:** Profili aktivnost-čas za terapevtsko aktivnost pri posameznih pacientih.

Ocenjevali smo tudi razlike v vrednostih parametrov za terapevtsko in diagnostično aktivnost, kar prikazuje preglednica X.

**Preglednica X:** Razlike med vplivi aplicirane terapevtske in diagnostične aktivnosti na parametre K, Ka in F.

MODEL	OPIS	OFV	$\Delta$ OFV	P
1	OSNOVNI MODEL	2933,184	/	/
2	Vpliv aplicirane aktivnosti na izločanje ( $\Delta K(t-d)$ )	2927,203	5,981	0,1446
3	Vpliv aplicirane aktivnosti na absorpcijo ( $\Delta K_a(t-d)$ )	2922,681	10,503	0,0012
4	Vpliv aplicirane aktivnosti na obseg privzema ( $\Delta F(t-d)$ )	2905,115	28,069	p<0,001 (1,17E-07)
	POLNI MODEL			
5	Vpliv aplicirane aktivnosti na K, Ka in F	2848,102	/	/
6	Vpliv aplicirane aktivnosti na K	2853,610	5,508	0,0189
7	Vpliv aplicirane aktivnosti na Ka	2905,099	56,997	p<0,001 (4,36E-14)
8	Vpliv aplicirane aktivnosti na F	2916,565	68,463	p<0,001 (1,29E-16)

Razlika vrednosti objektivne funkcije  $\Delta$ OFV se je pri vseh znižala za več kot 3,84 ( $\alpha = 0,05$ ), kar pomeni, da jih bomo vključili v končni model.

Oceno modela brez vključene sočasne spremenljivke za diagnostično in terapevtsko aktivnost, smo izvedli z aproksimacijsko metodo FOCE INTER. Poleg osnovnih parametrov smo ocenjevali tudi kovarianco med Ka-F, ter razlike v vrednostih med parametri K, Ka in F za terapevtsko in diagnostično aktivnost.

**Preglednica XI:** Parametri končnega modela po analizi terapevtskih in diagnostičnih meritev, z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.

MODEL	FINAL model				
Opis modela	enoprostorski model, terapevtska + diagnostična aktivnost				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	3,6				
OFV	2848,102				
Število stanja	235,417				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,559 \times 10^{-2}$	8,4	$0,47 \times 10^{-2} - 0,65 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,339	10,7	0,268-0,409	
$\theta_3$	F	0,887	3,8	0,820-0,954	
$\theta_4$	$\Delta K_t - K_d$ (%)	-16,1	-46,3	-30,72 – (-) 1,479	
$\theta_5$	$\Delta Ka_t - Ka_d$ (%)	44,8	21,8	25,670 – 63, 929	
$\theta_6$	$\Delta F_t - F_d$ (%)	-7,27	-28,5	-11,327 – (-) 3,213	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	20,94	41,3	9,07-28,40	5,66
$\omega_2$	Ka (%)	54,49	28,7	34,71-70,79	0,48
$\omega_3$	F (SD)	0,160	23,6	0,117-0,194	3,62
$\eta_3$	Ka-F	0,701	29,3	0,617-0,729	NA
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	0,431	9,4	0,353-0,510	7,53
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	4,790	8,7	3,9-5,6	

Podatki v preglednici XI kažejo, da ima terapevtska K za 16,1% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostično, terapevtska Ka za 44,8% višjo vrednost, v primerjavi z diagnostično, in terapevtski F za 7,27% nižjo vrednost, v primerjavi z diagnostičnim F. Koeficient korelacije med Ka in F pa je bil 0,701.

Odločili smo se, da bomo ocenili tudi model z vplivom voluma ščitnice na parameter F, in sicer tako za diagnostično kot terapevtsko aktivnost. Poleg osnovnih parametrov smo tako ocenjevali tudi kovarianco Ka-F in K-F, ter vpliv volumna ščitnice na F. Za slednjega smo izbrali eksponentni model napake. Zanimala nas je tudi razlika v vrednostih med parametri F, K in Ka pri terapevtski in diagnostični aktivnosti.

**Preglednica XII:** Razlike med vplivom aplicirane terapevtske in diagnostične aktivnosti na parametre K, Ka in F.

MODEL	OPIS	OFV	$\Delta$ OFV	P
1	OSNOVNI MODEL	2923,0687	/	/
2	Vpliv aplicirane aktivnosti na izločanje ( $\Delta K(t-d)$ )	2917,0163	6,0525	0,013886
3	Vpliv aplicirane aktivnosti na absorpcijo ( $\Delta K_a(t-d)$ )	2912,7656	20,9810	0,000005
4	Vpliv aplicirane aktivnosti na obseg privzema ( $\Delta F(t-d)$ )	2902,0878	10,3032	0,001328
	POLNI MODEL			
5	Vpliv aplicirane aktivnosti na K, Ka in F	2844,3484		
6	Vpliv aplicirane aktivnosti na K	2850,6813	-6,3329	0,011852
7	Vpliv aplicirane aktivnosti na Ka	2902,0877	-57,7393	2,99E-014
8	Vpliv aplicirane aktivnosti na F	2906,5785	-62,2300	3,06E-015

**Preglednica XIII:** Parametri končnega modela z vključeno sočasno spremenljivko po analizi meritev za terapevtsko in diagnostično aktivnost, določeni z aproksimacijsko metodo FOCE INTER.

MODEL	FINAL model				
Opis modela	Enoprostorski model, terapevtska + diagnostična aktivnost				
Aproksimacijska metoda	FOCE INTER				
Število signifikantnih mest	3,2				
OFV	2714,928				
Število stanja	580,974				
Parametri	Opis	Ocena parametra	RSE (%)	95% CI	Krčenje
Strukturni model					
$\theta_1$	K ( $h^{-1}$ )	$0,563 \times 10^{-2}$	7,0	$0,485 \times 10^{-2} - 0,641 \times 10^{-2}$	
$\theta_2$	Ka ( $h^{-1}$ )	0,329	11,3	0,257 - 0,402	
$\theta_3$	F	0,878	3,6	0,816 - 0,940	
$\theta_4$	VolF	- 0,393	-33,2	-0,648 - (-) 0,137	
$\theta_5$	$\Delta K_t - K_d$ (%)	- 17,2	- 33,6	-28,5 - (-) 5,88	
$\theta_6$	$\Delta K_a - K_{ad}$ (%)	54,0	25,7	26,8 - 81,2	
$\theta_7$	$\Delta F_t - F_d$ (%)	- 6,3	- 25,3	-9,43 - (-) 3,18	
Interindividualna variabilnost					
$\omega_1$	K (%)	18,8	46,1	5,78 - 26,1	11,6
$\omega_2$	Ka (%)	62,9	20,4	47,1 - 77,1	0,3
$\omega_3$	F (SD)	0,151	23,7	0,111 - 0,183	1,5
$\omega_4$	$\Delta K$ (%)	11,9	52,3	0* - 17,1	14,3
$\omega_5$	$\Delta K_a$ (%)	45,1	41,1	19,1 - 63,0	3,9
$\omega_6$	$\Delta F$ (%)	56,7	42,2	22,3 - 81,5	13,6
$\eta_3$	$\Delta K_a - \Delta F$	0,869	24,3	1,53 - 0,896	
$\eta_4$	$\Delta K - \Delta F$	0,943	51,2	0* - 0,982	
Rezidualna variabilnost					
Aditivni del	$\sigma_a$ (MB <sub>q</sub> )	0,068	33,8	0,023 - 0,113	12,1
Proporcionalni del	$\sigma_p$ (%)	4,85	7,53	4,14 - 5,57	

\* spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

Kot je razvidno iz preglednice ima terapevtski K za 17,2% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostično, variabilnost tega razmerja pa je bila 11,9%. Terapevtski Ka ima za 54,0% višjo vrednost v primerjavi z diagnostično, variabilnost razmerja pa je znašala 45,1%. Pri terapevtskem F pa se je izkazalo, da ima ta za 6,3% nižjo vrednost v primerjavi z

diagnostičnim, njegova variabilnost pa je bila 56,7%. Koeficient korelacije med Ka in F je bil 0,869, med K in F pa 0,943.

#### *4.2.4 Napovedovanje terapevtske aktivnosti na podlagi diagnostične aktivnosti*

Ocenjevali smo, kako lahko z izbranim modelom opišemo kinetiko terapevtske aktivnosti na podlagi meritev diagnostičnih aktivnosti. Preiskovali smo, kako nabor meritev vpliva na napovedno vrednost.

Terapevtske parametre posameznika smo napovedovali tako, da smo:

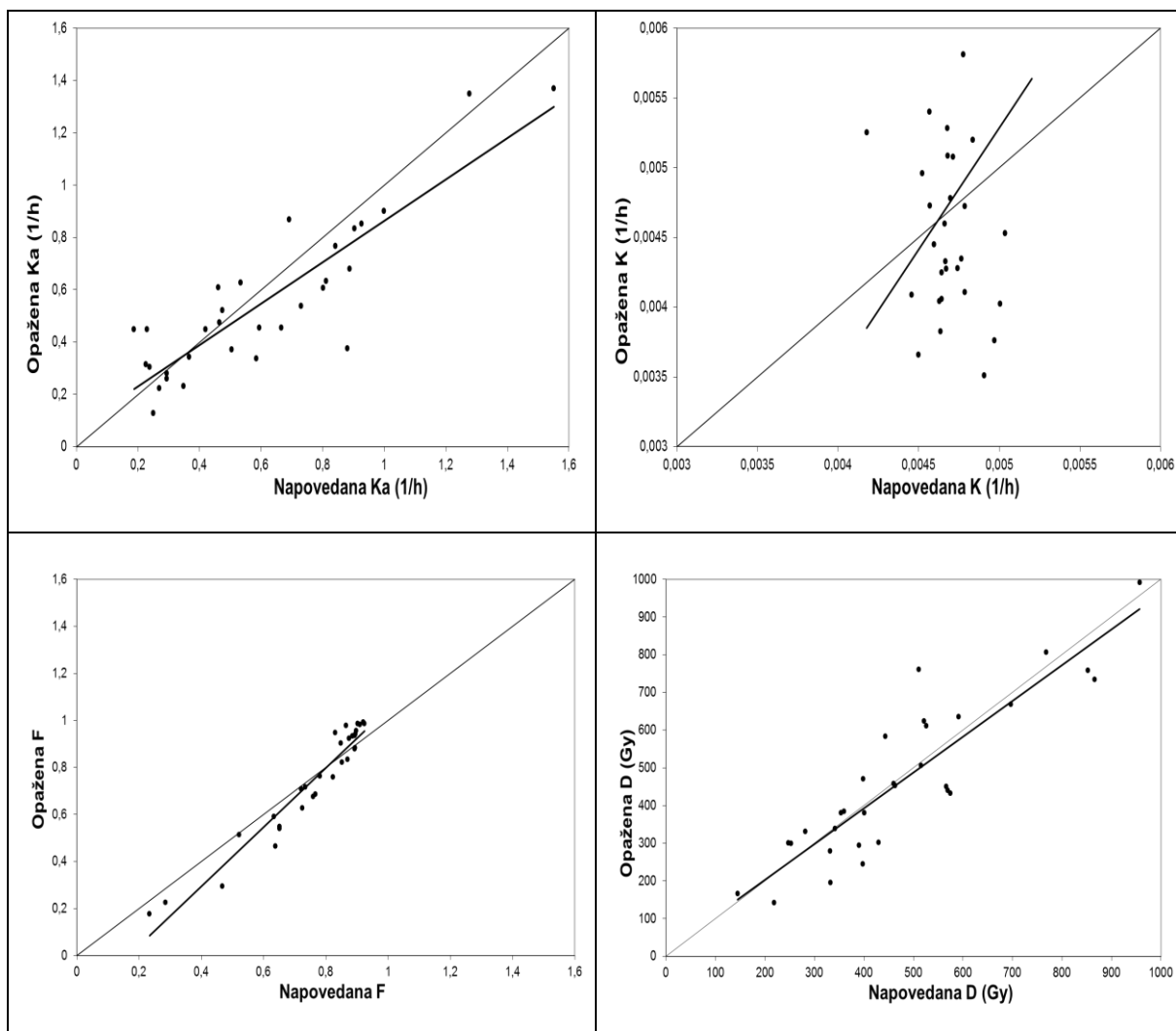
- uporabili končni populacijski model z vključeno sočasno spremenljivko (srednje vrednosti parametrov in njihove variabilnosti) za vrednotenje terapevtske aktivnosti ter dve meritvi dejanske diagnostične aktivnosti, opravljene po 2 in 24 urah po zaužitju <sup>131</sup>I;
- uporabili končni populacijski model z vključeno sočasno spremenljivko (srednje vrednosti parametrov in njihove variabilnosti) za vrednotenje terapevtske aktivnosti ter dve meritvi dejanske diagnostične aktivnosti, opravljene po 2 in 48 urah po zaužitju <sup>131</sup>I.
- uporabili končni populacijski model z vključeno sočasno spremenljivko (srednje vrednosti parametrov in njihove variabilnosti) za vrednotenje terapevtske aktivnosti ter tri meritve dejanske diagnostične aktivnosti, opravljene po 2, 24 in 48 urah po zaužitju <sup>131</sup>I.

Parametre smo nato pomnožili z vrednostimi razlik med terapevtskimi in diagnostičnimi aktivnostmi, ki smo jih ocenili predhodno (Preglednica XIII) ter preverili ujemanje med napovedano ter opaženo terapevtsko aktivnostjo.

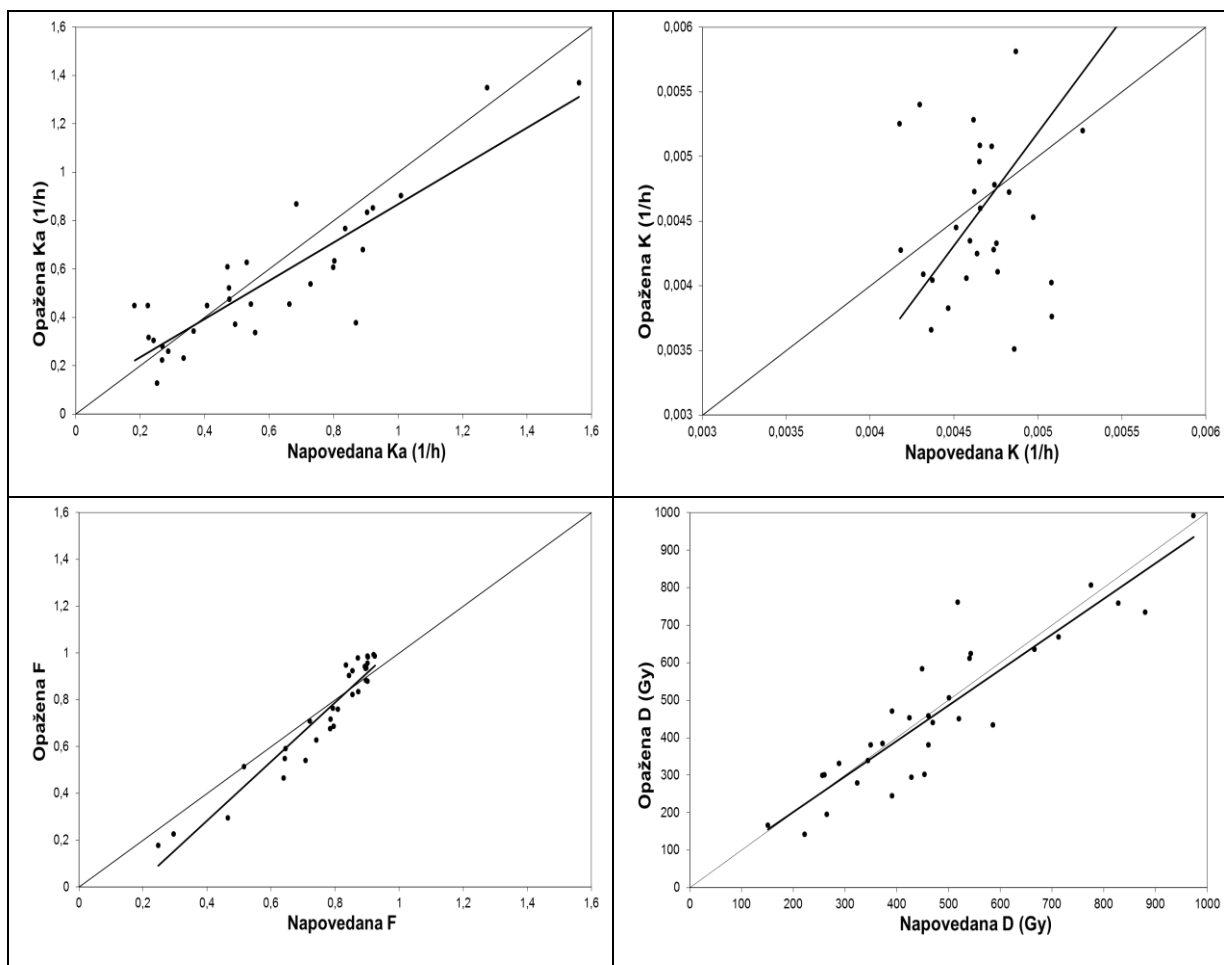
#### Ujemanje parametrov

Opazovali smo ujemanje parametrov Ka, K, F in D pri napovedani terapevtski aktivnosti, ki smo jo določili iz meritev diagnostične aktivnosti v različnih časih, in dejanski opaženi terapevtski aktivnosti, kar prikazujejo slike 36, 37 in 38.

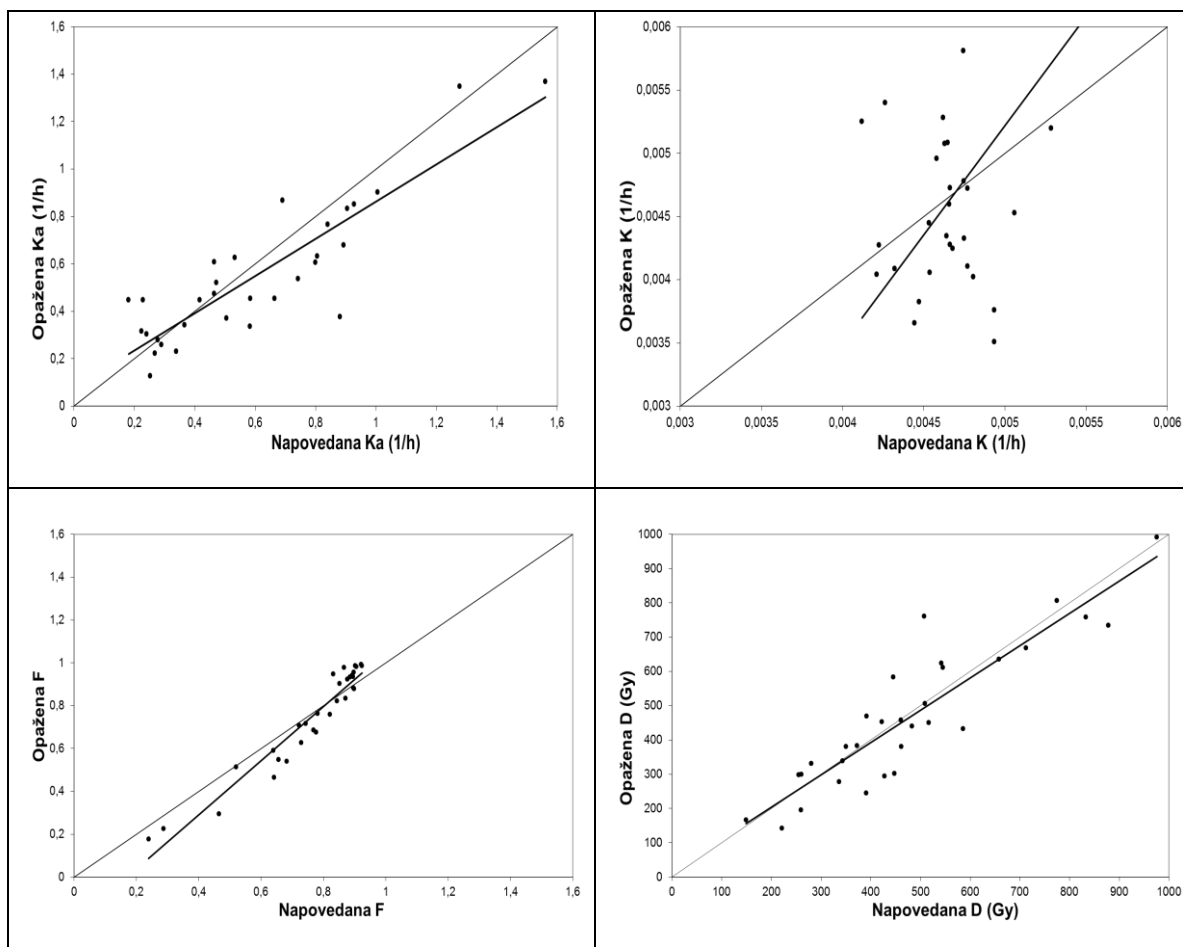




**Slika 36:** Korelacija napovedanih parametrov (Ka, K, F, D), določenih iz dveh diagnostičnih meritev opravljenih po 2 in 24 urah po zaužitju  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.



**Slika 37:** Korelacija napovedanih parametrov (Ka, K, F, D), določenih iz dveh diagnostičnih meritev opravljenih po 2 in 48 urah po zaužitju  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.



**Slika 38:** Korelacija napovedanih parametrov (Ka, K, F, D), določenih iz treh diagnostičnih meritev opravljenih po 2, 24 in 48 urah po zaužitju  $^{131}\text{I}$  in opaženih terapevtskih parametrov.

Tanjša črta na grafih predstavlja premico enakosti ( $y=x$ ), debelejša pa linearno regresijo. Ocena parametrov F in Ka je bila vedno enako dobra, ne glede na to katere časovne meritve smo upoštevali, za zanesljivo oceno parametra K pa bi potrebovali še meritve opravljene po 48 h.

### Napovedna moč

Napovedno točnost oz. natančnost našega končnega modela s vključenimi sočasnimi spremenljivkami, opredelimo s statističnima parametroma MPE (ang. Mean Prediction Value) in RMSE (ang. Root Mean Squer Error). Ocene napovedne moči so predstavljene v preglednici XIV.

**Preglednica XIV:** Vrednosti MPE in RMSE za končni model z vključeno sočasno spremenljivko.

Meritve (ure)	Ujemanje MPE v % (95% CI)				Ujemanje RMSE v % (95% CI)			
	Ka	K	F	Doza	Ka	K	F	Doza
2, 24	<b>14,5</b>	<b>2,2</b>	<b>5,9</b>	<b>7,2</b>	<b>41,4</b>	<b>18,0</b>	<b>16,8</b>	<b>26,3</b>
	0,0 – 28,9	- 4,5 – 8,8	0,1 – 11,8	- 2,3 – 16,6	20,2 – 54,9	12,3 – 22,2	5,9 – 23,1	16,2 – 33,4
2, 48	<b>13,2</b>	<b>2,5</b>	<b>7,2</b>	<b>7,0</b>	<b>40,2</b>	<b>15,7</b>	<b>18,3</b>	<b>24,3</b>
	- 1,0 – 27,4	- 3,3 – 8,3	0,9 – 13,5	1,7 – 15,6	18,9 – 53,7	10,6 – 19,5	8,9 – 24,4	15,4 – 30,7
2, 24, 48	<b>14,0</b>	<b>2,0</b>	<b>6,4</b>	<b>6,8</b>	<b>41,4</b>	<b>15,6</b>	<b>17,4</b>	<b>24,2</b>
	- 0,5 – 28,5	- 3,7 – 7,8	0,4 – 12,5	- 1,8 – 15,5	19,9 – 55,0	10,6 – 19,3	7,4 – 23,5	15,6 – 30,5

Ugotovili smo, da ne glede na to ali upoštevamo dve diagnostični meritvi, in sicer bodisi po 2 in 24 urah ali po 2 in 48 urah, ali pa tri, po 2, 24 in 48 urah, vedno dobimo precej dobro napoved za to, kakšna bo kinetika privzema terapevtske aktivnosti pri posamezniku. Tako parameter za ocenjevanje točnosti (MPE), kot tudi tisti za opredelitev natančnosti (RMSE), sta bila znotraj zelo ozkega intervala, in sicer ne glede na to koliko meritev smo opravljenih v različnih časih upoštevali v končnem populacijskem modelu z vključeno sočasno spremenljivko. Kljub temu pa se je natančnost napovedovanja med parametri razlikovala. Parameter Ka smo tako lahko napovedali s približno 41%, parameter K s približno 16%, parameter F s približno 17%, parameter D (absorbirano dozo) pa s približno 25% natančnostjo.

Zaradi lažje in natančnejše interpretacije nas je zanimal tudi klinični pomen individualnega prilagajanja terapevtske aktivnosti. Podatke o rezultatih zdravljenja vključenih pacientov smo zbrali v preglednici XV.

**Preglednica XV:** Izid zdravljenja posameznih pacientov in izmerjene absorbirane doze sevanja.

<b>ID pacienta</b>	<b>Doza (Gy)</b>	<b>Prvi pregled po zdravljenju (po približno 2-3 mesecih)</b>	<b>Drugi pregled (po približno 3-6 mesecih po zdravljenju)</b>
1	195,695	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
2	760,915	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
3	668,367	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
4	380,659	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
5	611,107	EVTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
6	245,181	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
7	330,586	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
8	635,813	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
9	806,565	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
10	301,647	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
11	469,898	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
12	278,402	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
13	379,981	HIPERTIROIDIZEM	HIPERTIROIDIZEM (tudi po enem letu pacient hipertirotičen, zato je prejel <sup>131</sup> I še enkrat)
14	583,467	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
15	166,505	HIPERTIROIDIZEM	HIPERTIROIDIZEM (pacient po enem letu še vedno hipertirotičen, zato je prejel <sup>131</sup> I še enkrat)
16	293,756	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
17	299,971	EVTIROIDIZEM	EVTIROIDIZEM
18	758,623	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
19	452,951	EVTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
20	623,543	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
21	449,715	HIPOTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
22	457,952	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
23	142,181	HIPERTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
24	432,982	EVTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM
25	734,683	EVTIROIDIZEM	HIPOTIROIDIZEM

Priporočena doza, ki naj bi jo pacient prejel je 200 Gy (18), kar pomeni, da je bila večina preiskovancev preveč izpostavljenih sevanju (predozirani), kar pomeni, da so prejeli previsoke aktivnosti. Med preiskovanci so bili tudi trije taki, ki so prejeli manjšo dozo od priporočene, pri čemer dva od njih nista dosegla želenih učinkov zdravljenja (poddozirani).

## 5 RAZPRAVA

Terapija z radioaktivnim jodom je ena izmed treh glavnih strategij zdravljenja hipertiroidizma, ki se uspešno uporablja že več kot 50 let. Druga dva načina pa sta operativna odstranitev dela žleze in aplikacija tirostatskih zdravil (30). Vse pogosteje je metoda prvega izbora prav zdravljenje z radioaktivnim jodom, in sicer zaradi njene enostavnosti, nizke cene, razmeroma malo zapletov, in predvsem zaradi dejstva, da lahko 80-95% pacientov ozdravimo že z eno samo terapijo (20). To potrjujejo številne raziskave med njimi tudi študija Zhenga s sodelavci, v kateri so dokazali visoko uspešnost zdravljenja z  $^{131}\text{I}$  s samo eno terapijo. Trdijo, da je uspešnost takega zdravljenja večja v primeru večjega privzema radioaktivnega joda v ščitnico in/ali njegovo daljšo biološko razpolovno dobo (31). Sztal-Mazer s sodelavci je paciente z Basedowovo boleznijo razdelil v tri skupine, pri čemer je vsaka od njih prejela različno aktivnost radioaktivnega joda. Prišli so do zaključka, da je uspešnost zdravljenja dosežena prej pri tistih pacientih ki so dobili višje aktivnosti radioaktivnega joda. Zato priporočajo, da se ta podatek upošteva pri samem načrtovanju zdravljenja (32). Mnenja o tem ali je boljša uporaba stalnih aktivnosti ali takih, ki so prilagojena posamezniku, pa so deljena. Številni še vedno zagovarjajo uporabo stalnih aktivnosti. Priporočajo jih tudi v številnih raziskavah, med drugimi tudi Metso s sodelavci, ki trdijo, da je zdravljenje z  $^{131}\text{I}$  sicer uspešno, da pa se hipotiroidizem vseeno lahko ponovno pojavi nekje v 25 letih po terapiji, in sicer pri 82% pacientih. Pri tem svetujejo uporabo stalnih aktivnosti, in sicer naj bi se uporabljala aktivnost 259 MBq, pri kateri je uspešnost zdravljenja 80% (33). Spet drugi, npr. Peters s sodelavci, pa zagovarjajo uporabo posamezniku prilagojene aktivnosti, kar je nedvoumno bolj etičen pristop, vendar pa žal tudi bolj zahteven in nepraktičen, ter prinaša večje stroške. Kar večkrat odtehta koristi individualnega odmerjanja (21). Se pa poleg teh dveh pristopov zadnje čase omenja tudi nov pristop. Traino in sodelavci so namreč ugotovili, da se s poznavanjem mase ščitnice pri posamezniku lahko izognemo uporabi previsokih ali prenizkih aktivnosti, poleg tega pa na ta način privarčujemo še pri času in denarju (36). V primeru individualnega odmerjanja moramo pacienta spremljati skozi daljše časovno obdobje. Zato moramo za potrebe klinične prakse ugotoviti za kakšnega posameznika gre, in sicer na podlagi ustreznih meritev. Nekatere študije so pokazale velik pomen kasnejših meritev, ki naj bi dobro korelirale s stanjem ščitnice pri posamezniku. Jösön in sodelavci so opravljali meritve privzema  $^{131}\text{I}$  v treh različnih časih, in sicer po 24 urah, 48 urah in

nato še enkrat nekje med 3. in 8. dnevom po aplikaciji zdravila.. Rezultati so pokazali, da meritev po 24 urah ne prikaže dejanskega stanja, in da dobimo dobro korelacijo če merimo privzem nekje po 4. dnevu od aplikacije (34). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Bockisch in sodelavci, ki so prav tako poudarili pomen poznejših meritev, in sicer po 96 oziroma 192 urah (35). Težava v primeru kasnejših meritev je, da se mora pacient vrniti v bolnišnico, problem pri zgodnejših pa predvsem njihova nezanesljivost.

Poznavanje vseh teh dejstev in različnih pristopov je ključ za napoved takšne aktivnosti, ki jo posameznik potrebuje, da terapija uspe. Pacient pa pri tem ne sme biti izpostavljen previsokim ali prenizkim odmerkom. Težava je torej v tem, kako definirati uspeh terapije. Številne študije uspeh terapije povezujejo že s samim nastopom hipotiroidizma. To pa lahko dosežemo tudi z uporabo visokih fiksnih aktivnosti, ki omogočajo dokaj hitro indukcijo omenjenega stanja. Prednost takega pristopa je tudi v tem, da pacienta ni potrebno pogosto spremljati, temveč mu takoj predpišemo nadomestno terapijo s sintetičnimi ščitničnimi hormoni. Ker so ti hormoni poceni in je njihova uporaba varna, hipotiroidizem s tega stališča ne predstavlja težave. Razlog za optimizacijo uporabljenih aktivnosti je tako predvsem etičnost, in sicer do samega pacienta, njegovih bližnjih in osebja v bolnišnici. Nenazadnje je sevanje invaziven proces, zato moramo poskrbeti, da absorbirana doza ni brez potrebe previsoka.

Namen našega dela je bil vplivati na zdravljenje Basedowove bolezni z interdisciplinarnim farmakokinetičnim pristopom, ki bi omogočil optimizacijo dosedanjih praks. Individualno odmerjanje sicer poznamo že okrog 25 let, vendar ga žal ne uporabljamo prav pogosto v praksi. Populacijska farmakokinetika predstavlja enega izmed načinov reševanja tega problema, kar so pokazali tudi rezultati naše študije. Vanjo smo vključili 31 pacientov z diagnosticirano Basedowovo boleznijo. Primerljivo študijo, v kateri so prav tako uporabili program NONMEM, so opravili Areberg in sodelavci, s to razliko, da so vanjo vključili, kar 442 pacientov, vendar pa je bilo med njimi le 219 takih z Basedowovo boleznijo (37). Prednost naše študije je homogenost vključenih bolnikov, kajti iz literature lahko razberemo, da so multinodozne golše ali na primer samostojni gomolji bolj radiorezistentni kot pa ščitnica v primeru Basedowove bolezni, kar bi seveda lahko vplivalo na kinetiko <sup>131</sup>I. Vsi pacienti, vključeni v našo študijo, so prejeli tako diagnostične kot terapevtske aktivnosti. Diagnostična aktivnost, ki so jo posamezniki prejeli je zanašala med 6,34 in 7,90 MBq. V omenjeni referenčni študiji pa je bila ta aktivnost nižja, in sicer 1,85 MBq. Meritve diagnostične aktivnosti so bile v naši študiji izvedene po 2, 4, 6, 12, 21, 24, 30, 36,

48 urah, v referenčni študiji pa po 3, 24, 48 urah ter nekje v intervalu med 3 in 9 dnevi po aplikaciji  $^{131}\text{I}$  (37). Prav zadnja, zakasnela meritev pa je prednost referenčne študije. O prednostih zakasnelih meritev se lahko prepričamo tudi v drugih študijah, v katerih so ugotovili, da so take meritve ključnega pomena za določitev eliminativnega dela krivulje. Sicer pa niso tako pomembne za spremljanje kinetike. Razlog za to pomanjkljivost v naši študiji je bil logistične narave. Slabost referenčne študije je tudi v tem, da niso izvajali terapevtskih meritev (37). V naši študiji pa smo jih izvedli, in sicer po 2, 4, 6, 10, 18, 24, 30, 34, 48, 72, 96 in 116 urah. Tako smo lahko primerjali kinetiki diagnostične in terapevtske aktivnosti, Areberg in sodelavci pa so lahko preučevali kinetiko  $^{131}\text{I}$  v ščitnici samo na nivoju diagnostične aktivnosti in s predpostavko, da je kinetika enaka tako za diagnostično kot za terapevtsko aktivnosti, kar pa, glede na rezultate naše študije, ne drži. Tako kot avtorji referenčne študije, smo tudi mi s programsko opremo NONMEM preizkušali različne možnosti za izdelavo osnovnega modela, pri čemer smo oboji izbrali enoprostorski model s prvim redom absorpcije (37). Oceno modela smo izvedli z aproksimacijsko metodo FOCE INTER, za opis interindividualne variabilnosti parametrov Ka, F in K pa smo uporabili eksponentni model napake. Z našim modelom smo preverili tudi, kateri model napake najbolje opisuje intraindividualno oz. rezidualno variabilnost. Izkazalo se je, da sta pomembni tako proporcionalna, kot aditivna napaka. Vrednost parametra K je v osnovnem modelu znašala  $0,469 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ , vrednost parametra Ka  $0,482 \text{ h}^{-1}$ , parametra F pa 0,841. Koeficienti variabilnosti so bili: za parameter K 21,4%, za parameter Ka 57,4%, za parameter F pa 0,232. Koeficient korelacije med Ka in F je bil statistično značilen in je znašal 0,788. Aditivna napaka modela je znašala 10,7 MBq, proporcionalna pa 3,02%. Kako dobro lahko z izbranim modelom opišemo izmerjene terapevtske aktivnosti, smo ugotavljali tudi s pomočjo diagnostičnih diagramov. Ugotovili smo, da izbrani model dobro opisuje izmerjene terapevtske aktivnosti, saj se je na nivoju posameznika dobro ujema z izmerjeno aktivnostjo.

Z uporabo populacijskega pristopa smo sistematično raziskovali vplive sočasnih spremenljivk na farmakokinetiko radioaktivnega joda  $^{131}\text{I}$  in ugotavljali ali lahko na podlagi ocene absorbirane doze, na osnovi redkih meritev aktivnosti po aplikaciji nizke diagnostične aktivnosti, ustrezno napovemo terapevtsko aktivnost. Tako smo v osnovni model najprej vstavljali različne sočasne spremenljivke in pri tem ugotovili, da ima značilen vpliv na obseg privzema  $^{131}\text{I}$  v ščitnico njen volumen, kar smo tudi pričakovali. S pomočjo sočasnih spremenljivk lahko v manjši meri pojasnimo tudi zakaj se

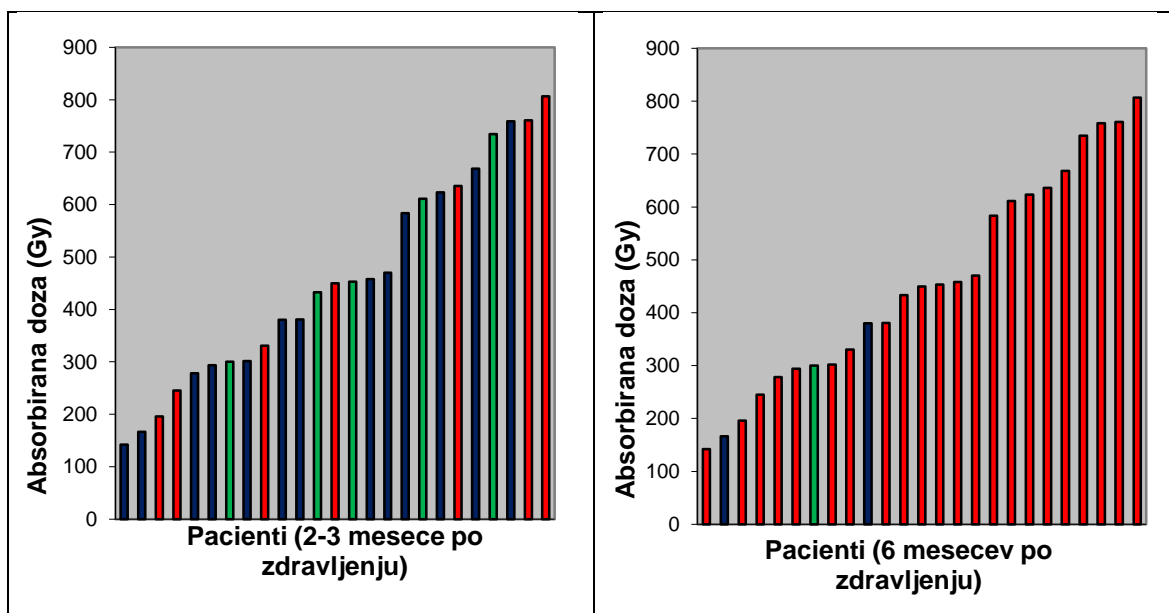


farmakokinetika in farmakodinamika zdravila razlikujeta med posamezniki. Za optimalni model smo izbrali tistega z vrednostjo parametrov  $K$   $0,468 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ ,  $K_a$   $0,487 \text{ h}^{-1}$  in  $F$   $0,916 \times (1 - \exp(-0,094 \times \text{VOL}))$ , kjer je VOL volumen ščitnice (mL). Relativna standardna napaka za te parametre je bila v območju med 3,9 in 26,5 %. Interindividualna variabilnost končnega modela je znašala za parameter  $K$  21,3 (CV%),  $K_a$  57,5 (CV%) in  $F$  0,114 (SD). Koeficient korelacije  $K_a$ - $F$  je bil 0,795. Aditivna napaka končnega modela je znašala 10,7 MBq, proporcionalna pa 3,04%. V referenčni študiji so v končni model vključili vpliv volumna ščitnice na parametra  $F$  in  $K_a$  ter vpliv starosti na  $K_a$  in  $K$  (37). Razlog za to razliko bi lahko bil v majhnem številu vključenih pacientov v naši študiji, ali pa v bolj heterogeni populaciji bolnikov v primerjalni študiji. Oceno modela smo izvedli tako za diagnostično kot terapevtsko aktivnost hkrati. Pri tem smo poleg osnovnih ocen parametrov ocenjevali tudi kovarianci  $K_a$ - $F$  ter  $K$ - $F$ , vpliv volumna ščitnice na  $F$  ter razlike v vrednostih med parametri  $K$ ,  $K_a$  in  $F$  pri diagnostični in terapevtski aktivnosti. Ugotovili smo, da ima terapevtski  $K$  za 17,2% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostično, njena variabilnost pa je bila 11,9%. Terapevtska  $K_a$  ima za 54,0% višjo vrednost od diagnostične, ob 45,1% variabilnosti. Terapevtski  $F$  pa je imel za 6,3% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostičnim, njegova variabilnost pa je bila 56,7%. Koeficient korelacije med  $K_a$  in  $F$  je bil 0,869, med  $K$  in  $F$  pa 0,943. Na podlagi naših ugotovitev lahko sklepamo, da je največja variabilnost med posamezniki v parametru  $F$ , sledita pa mu  $K_a$  in  $K$ . To pa pomeni, da je največja razlika med pacienti v privzemu  $^{131}\text{I}$  v ščitnico, temu pa sledi razlika med pacienti v absorptivni fazi. Najmanjšo razliko med pacienti pa smo zasledili v eliminativni fazi. Glede razlik med diagnostičnimi in terapevtskimi aktivnostmi  $^{131}\text{I}$ , pa smo dokazali, da se nekoliko razlikujeta.

Na koncu smo z Bayesovim postopkom napovedovali profile terapevtskih aktivnosti na osnovi meritev diagnostičnih aktivnosti, in sicer tako, da smo vzeli priorno verjetnost parametra populacijskega modela, jo zmnožili z verjetjem izračunanim iz diagnostičnih meritev in tako določili individualne parametre pacienta. Korelacija med posameznimi parametri, ob upoštevanju različnih časov diagnostičnih meritev se je izkazala kot dobra, razen za parameter  $K$ , kjer je bila kot malo slabša. Vzrok za to bi lahko bil v pomanjkanju kasnejših meritev, vendar pa po drugi strani, korelacija parametra  $K$  izmerjena po 2 in 24 urah ni bila nič slabša kot pri upoštevanju meritev po 2, 24 in 48 h. Zato lahko trdimo, da na korelacijo napovedanih in opaženih meritev ne vpliva toliko število kot pa verjetno čas meritev. Ocenili smo tudi točnost oziroma natančnost, s katero lahko napovedujemo

terapevtsko meritev z našim modelom. Izkazalo se je, da, ne glede na to ali upoštevamo le dve ali pa tri diagnostične meritve, dobimo precej dobro napoved za to, kakšna bo kinetika  $^{131}\text{I}$  pri posamezniku. Parametra za točnost (MPE) in natančnost (RMSE) sta bila namreč znotraj zelo ozkega intervala in to neodvisno od tega, koliko meritev smo upoštevali v končnem populacijskem modelu z vključeno sočasno spremenljivko in ob katerih časih so bile te izvedene. Se pa je natančnost napovedi razlikovala od parametra do parametra. Tako lahko z našim modelom parameter Ka napovedujemo s približno 41% natančnostjo, parameter K s 16%, parameter F s 17%, in parameter D (absorbirano dozo sevanja) s približno 25% natančnostjo. To pa seveda ni slabo, saj so interindividualne razlike med pacienti zelo velike.

V literaturi je navedena priporočena absorbirana doza sevanja 200 Gy (18). Naši podatki kažejo, da je bila večina preiskovanih pacientov preveč izpostavljenih sevanju (Slika 39). Takih je bilo takih 22 pacientov, med njimi pa je bilo 11 takih, ki so bili po treh mesecih po terapiji še vedno hipertirotični, 5 jih je bilo evtirotičnih in 6 hipotirotičnih. Po šestih mesecih je bil hipertirotičen 1 pacient, 1 evtirotičen, ostali pa so bili vsi hipotirotični. Trije pacienti so prejeli manjše absorbirane doze od priporočene. Od teh sta bila 2 po prvem pregledu še vedno hipertirotična, 1 pa hipotirotičen. Po šestih mesecih je bil 1 od omenjenih pacientov še vedno hipertirotičen.



**Slika 39:** Rezultati zdravljenja ugotovljeni ob prvem (2-3 mesece) in drugem pregledu (po 6 mesecih) (Legenda: modra-hipertiroidizem; rdeča-hipotiroidizem; zelena-evtiroidizem).

Na podlagi naših rezultatov zato priporočamo individualni izračun aktivnosti  $^{131}\text{I}$  pri pacientih z Basedowovo boleznijo. Zaključimo lahko, da so pri večini pacientov, ki so na radioaktivnem zdravljenju, aplicirane aktivnosti previsoke. Model, ki smo ga razvili, se lahko uporablja tako za oceno absorbirane doze radioaktivnega joda pri TDM kot tudi za napoved terapevtske aktivnosti, in sicer na podlagi že samo dveh meritev aktivnosti po vnosu diagnostične aktivnosti.

## 6 SKLEP

- Razvili smo model kinetike  $^{131}\text{I}$  v ščitnici, s katerim smo ocenjevali hitrostno konstanto absorpcije ( $K_a$ ), hitrostno konstanto eliminacije ( $K$ ) in obseg privzema aktivnosti radioaktivnega joda v ščitnico ( $F$ ). Ugotovili smo, da na njegov privzem statistično značilno vpliva volumen ščitnice.
- Pri ocenjevanju modela za sočasno ugotavljanje diagnostične in terapevtske aktivnosti smo ugotovili, da ima terapevtski  $K$  za 17,2% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostično, terapevtska  $K_a$  za 54,0% višjo vrednost od diagnostične in terapevtski  $F$  za 6,3% nižjo vrednost v primerjavi z diagnostičnim.
- Kinetiko terapevtske aktivnosti smo lahko napovedali z ustrezno natančnostjo (RMSE) in točnostjo (MPE) že na osnovi dveh meritev diagnostične aktivnosti, pri čemer je bila natančnost napovedi absorbirane doze 25%.
- Po pregledu kliničnih izidov zdravljenja smo prišli do ugotovitev, da je bil med 3 pacienti, ki so prejeli nižje absorbirane doze sevanja od priporočene (200 Gy), 1 tak, ki je bil 6 mesecev od zdravljenja še vedno hipertirotičen. Med 22 pacienti, ki so prejeli višje doze od priporočene, pa je bil 1 evtrotičen in 1 hipertirotičen, vsi ostali pa hipotirotični. Na podlagi teh rezultatov priporočamo individualni izračun aktivnosti  $^{131}\text{I}$  za zdravljenje pacientov z Basedowovo boleznijo, saj so pri večini bolnikov, ki so na radioaktivnem zdravljenju, aplicirane aktivnosti previsoke.

## 7 LITERATURA

1. Kocijančič A: Endokrinologija, Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1987: 77-116.
2. Gaberšček S, Zaletel K, Hojker S: Fiziologija ščitnice: Vloga  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -simporterja in metabolizem jodida. Zdravstveni vestnik 2000; 69: 261-265.
3. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: Interna medicina, tretja izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2005: 824-850.
4. <http://health.howstuffworks.com/human-body/systems/endocrine/why-thyroid-important.htm>
5. Živin M: Temelji patološke fiziologije, MF Inštitut za patološko fiziologijo, Littera picta, Ljubljana, 2009: 253-261.
6. Porth C: Essentials of Pathophysiology: concepts of altered health states, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 31: 673-697.
7. Topalovič M, Glogovšek M, Puklavec L: Iz prakse za prakso: zbornik predavanj in paktikum, UKC Maribor, Maribor, 2011: 203-213
8. Hojker S, Puklavec L, Topalovič M: Iz prakse za prakso: Zbornik predavanj in praktikum, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, 2002: 9-45
9. Shapiro B: Optimization of Radioiodine Therapy of Thyrotoxicosis: What Have Learned After 50 Years?, The Journal of Nuclear Medicine 1993; 34: 1638-1641
10. <http://www.goriskalekarna.si/domov/zdravljenje-motenj-v-delovanju-itnice.html>
11. <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=radioiodine>
12. <http://www.drugs.com/cons/sodium-iodide-i-131.html>
13. Radiation protection: Radiation protection following iodine-131 therapy, European Commission 1998.
14. [http://www.medicinenet.com/thyroid\\_disease/page6.htm#what\\_is\\_the\\_treatment\\_for\\_thyroid\\_disease](http://www.medicinenet.com/thyroid_disease/page6.htm#what_is_the_treatment_for_thyroid_disease)
15. <http://www.arao.si/uploads/datoteke/raopis-14.pdf>
16. Šuštaršič J: Nuklearna medicina: odkrivanje in zdravljenje bolezni z odprtimi viri ionizirajočih sevanj, Tehnična založba Slovenije, Ljubljana, 1999: 12-48
17. Kozjek F, Manček B: Populacijska farmakokinetika. Farmaceutski vestnik 1998; 49: 153-166.

18. Ette EI, Williams PJ: Population pharmacokinetics I: background, concepts and models, *Ann pharmacother*, 2004; 38: 1702-6
19. Shafer SL, Fisher D: *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis with NONMEM: Basic concepts*, 2005.
20. Aktay R, Rezai K, Seabold E: Four- to twenty- four – hour uptake ratio: An index of rapid iodine-131 turnover in hyperthyroidism, *The Journal of Nuclear Medicine* 1996; 37: 1815-1819.
21. Peters H, Fischer C, Bogner U: Radioiodine therapy of Graves` hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *European Journal of Clinical Investigation* 1995; 25: 186-193.
22. Pušnar J: Modeliranje kinetike aktivnosti 131I-jodida pri bolnikih z Basedowovo boleznijo. *Diplomsko delo*, Ljubljana, 2006.
23. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN: Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin ResRegul Aff*, 1995; 12: 1-21
24. Wählby U: *Methodological Studies on Covariate Model Building in Population Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Analysis*. Acta Univ. Ups. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, 2002
25. Ette EI, Williams PJ: Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 1707-15
26. Mould DR, Upton RN: Basic concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development, *Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, advance online publication 26 September 2012.
27. Areberg J, Jönsson H: Population Biokinetic Modeling of Thyroid Uptake and Retention of Radioiodine. *Marry Annliebert*, 2005; 20: 1
28. Wählby U, Thomson AH, Milligan PA, Karlsson MO: Models for time –varying covariates in population pharmacokinetic – pharmacodynamic analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004; 58: 4: 367-377.
29. Ette EI, Williams PJ, Lane JR: Population pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 2136-44.
30. Jönsson H, Mattsson S: Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiation Protection Dosimetry (Oxf.)*, 2004; 108: 2: 107-114.

31. Zheng W, Jian T, Guizhi Z: Analysis of  $^{131}\text{I}$  therapy and correlation factors of Graves` disease patients: a 4-year retrospective study. Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, 2012; 33: 1: 97-101.
32. Sztal-Mazer S, Nakatani VY, Bortolini LG: Evidence for higher success rates and successful treatment earlier in Graves` disease with higher radioactive iodine doses. Official journal of the American Thyroid Association, 2012; 22: 10: 991-5.
33. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H: Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clinical Endocrinology (Oxf.), 2004; 61: 5: 641-8.
34. Jönsson H, Mattsson S: Single Uptake Measurement for Absorbed Dose Planning for Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. Cancer biotherapy & Radiopharmaceuticals, Mary Ann Liebert, 2003; 18: 3.
35. Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R: Optimized Dose Planning of Radioiodine Therapy of Benign Thyroidal Diseases. Klinik für Nuklearmedizin Universität Bonn, Germany, 1993; 34: 1632-1638.
36. Traino AC, Grosso M, Mariani G: Possibility of limiting the un-justified irradiation in ( $^{131}\text{I}$ ) therapy of Graves` disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. Physica medica, 2010; 26: 2: 71-9.
37. Areberg J, Jönsson H, Mattsson S: Population biokinetic modeling of thyroid uptake and retention of radioiodine. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 2005; 20: 1-10.