

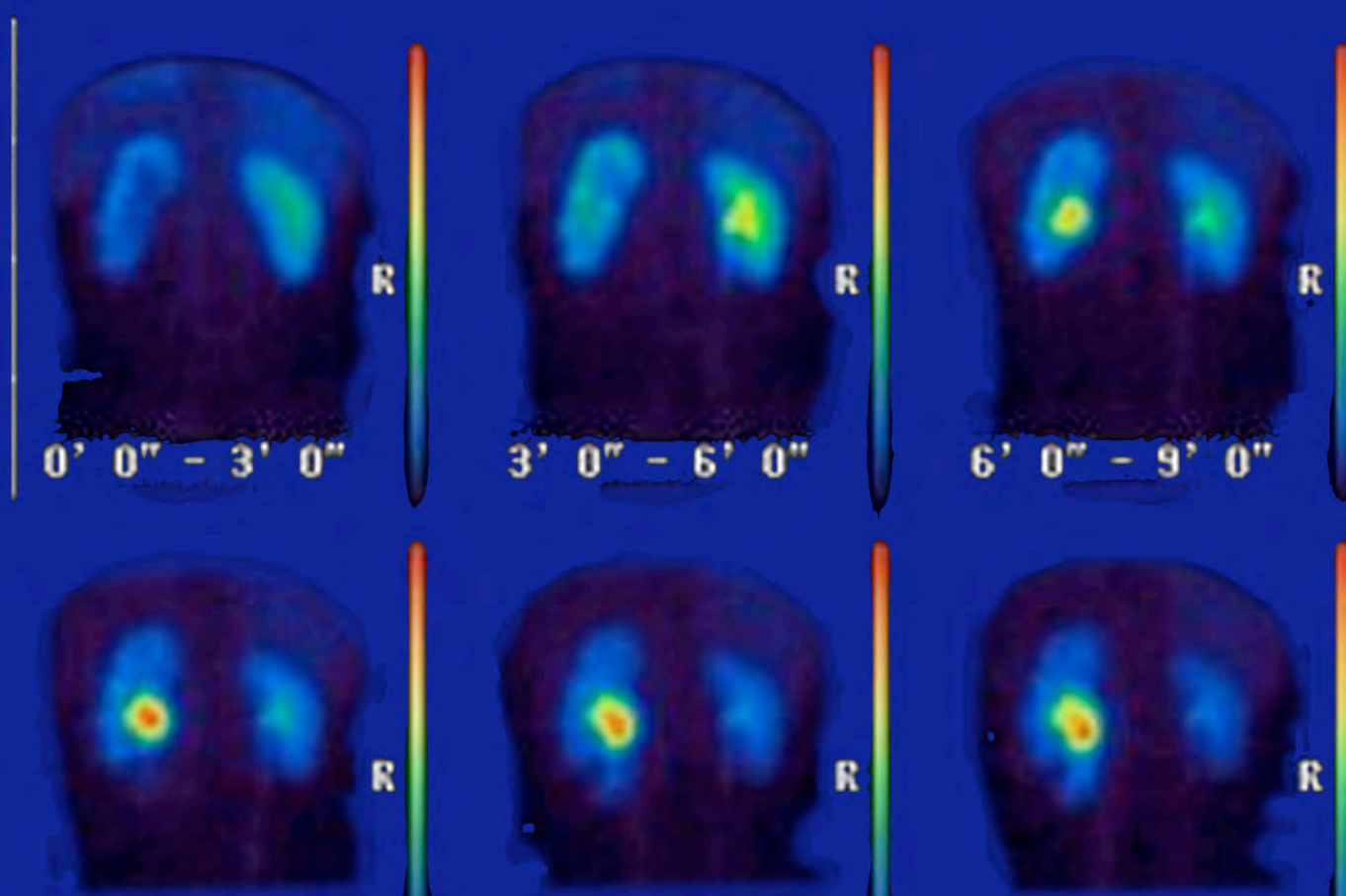
29e jaargang 2007 nummer 3 issn 1381-4842

T I J D S C H R I F T

V O O R

N U L E A I R E

G E N E E S K U N D E



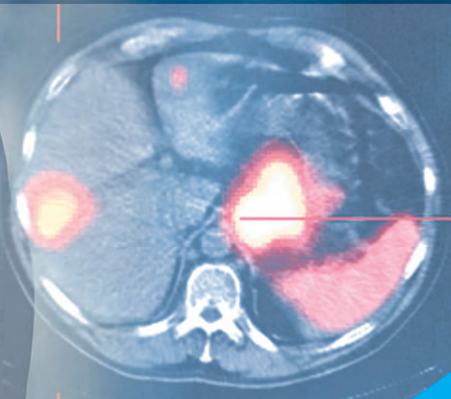
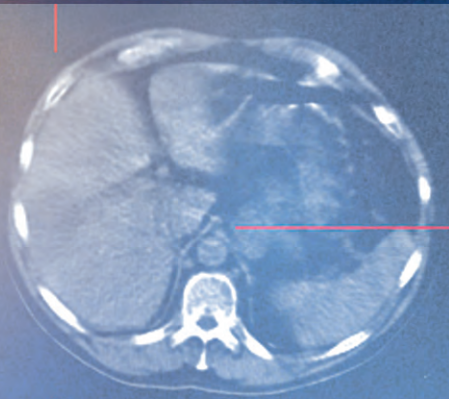
CBO-richtlijn niercelcarcinoom

Presentatie adviescommissie

Forumdiscussie: The White Paper

OctreoScan™

Your reliable diagnostic tool for diagnosis and staging of Neuro Endocrine Tumours
Experience the high impact on your clinical patient management



- >> When a primary has been resected, SSRS may be indicated for follow up (grade D)¹
- >> For assessing secondaries, SSRS is the most sensitive modality (grade B)

1: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, J K Ramage et al, UKNET work for neuroendocrine tumours, GUT 2005, 54 (Suppl IV):iv1-iv16

Please contact our local representative or:

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
The Netherlands
Phone +31 (0) 224 567 890
Fax +31 (0) 224 567 008
E-mail info.nuclear@emea.tycohealthcare.com

TM Trademark of Tyco Healthcare Group LP or an affiliate.
© 2006 Tyco Healthcare Group LP. All rights reserved.
G/NM/A/OCTREOSCAN/INT-02/2006

The product licence situation and approved indications may vary from country to country.

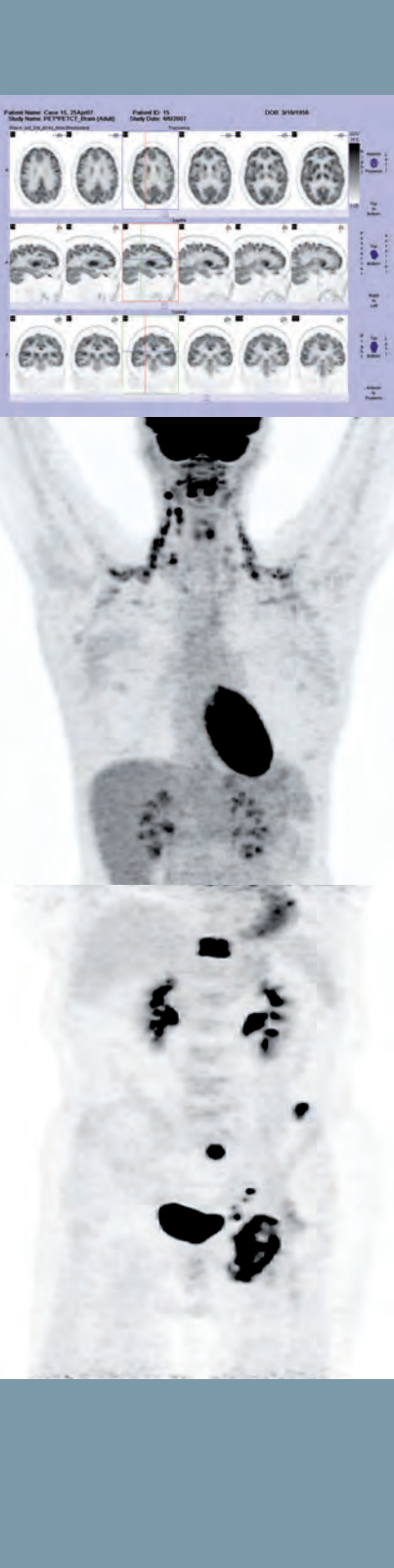
tyco / Healthcare / **Mallinckrodt**

TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: OctreoScan™
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: OctreoScan™ is supplied as two vials which cannot be used separately. 1 vial 4920/A with 1.1 ml solution contains at activity reference time: (¹¹¹In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. **INDICATIONS:** ¹¹¹In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin. OctreoScan™ is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear receptors will not be visualised. **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravasal deposition of activity. For single photon emission tomography the dose depends on the available equipment. In general, an activity dose of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. No special dosage regimen for elderly patients is required. There is limited experience on administrations in paediatric patients, but the activity to be administered in a child should be a fraction of the adult activity calculated from the body-weight. **CONTRAINDICATIONS:** No specific contraindications

have been identified. **SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE:** Because of the potential hazard of the ionizing radiation ¹¹¹In-pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation. Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents. In patients with significant renal failure administration of ¹¹¹In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Positive scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid-tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas,

medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mamma-carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered. Radiopharmaceutical agents should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorization for the use and manipulation of radionuclides. **INTERACTION WITH OTHER MEDICAMENTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION:** No drug interactions have been reported to date. **EFFECTS ON THE ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:** ¹¹¹In-pentetreotide does not affect the ability to drive or to use machines. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Adverse effects attributable to the administration of OctreoScan™ are uncommon. Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects.

MANUFACTURED AND RELEASED BY:
Mallinckrodt Medical B.V., Westerdunweg 3,
1755 LE Petten, The Netherlands



HD•PET

Een revolutie in PET resolutie



Met HD•PET ontketent Siemens wederom een revolutie in Positron Emissie Tomografie beeldvorming. Als enige in de wereld biedt HD•PET een uniforme spatiële resolutie van 2 mm in het gehele field of view op basis van het gebruik van FDG als radiofarmacon. Het levert messcherpe beelden tot in het kleinste detail zonder vervorming, ook niet aan de uiteinden van het beeld. De kleinste laesies kunnen worden gevisualiseerd, met een ongekend contrast en helderheid, zelfs op moeilijke plaatsen zoals lymfeklieren, het abdomen, hersenen en het hoofd-halsgebied. Hierdoor is een nog nauwkeurigere diagnose en therapie mogelijk.

High Definition PET is gebaseerd op TruePoint technologie – de unieke combinatie van innovatieve techniek, optimale workflow en uitgebalanceerde bedrijfs-economische kenmerken, die bijdragen aan een betere diagnose, behandeling en zorg voor patiënten. HD is een optie voor alle nieuwe, en een upgrade voor alle al geïnstalleerde Biograph TruePoint HD•PET systemen.

CBO-richtlijn niercelcarcinoom <i>Dr. V. Bongers en Dr. A.H. Brouwers</i>	104
--	-----

Accreditatie op de schop <i>Dr. R.J. Bennink</i>	108
---	-----

Het omgaan met de pers, een vak apart <i>Mevr. J. van der Laan-Jenniskens</i>	110
--	-----

PROEFSCHRIFT

Oesophagical cancer: novel diagnostic and therapeutic modalities <i>Dr. M. Westerterp</i>	113
--	-----

Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy <i>Dr. E.J. Rolleman</i>	115
--	-----

Tumor targeting $\alpha_v\beta_3$ integrin binding peptides and peptidomimetics: synthesis and biological evaluation <i>Dr. Ir. I. Dijkgraaf</i>	117
---	-----

FORUM

The white paper <i>Dr. F. Verzijlbergen</i>	120
--	-----

Presentatie adviescommissie	123
-----------------------------	-----

DIENST IN DE KIJKER

Het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis het beste ziekenhuis (volgens de consumentenbond); de afdeling nucleaire geneeskunde CWZ de beste afdeling? <i>Drs. E. Schoenmakers</i>	127
---	-----

MOET JE NOU EENS KIJKEN!

Hemiagenesie van de schildklier bij een patiënt met M. Graves <i>Drs. S. Jap-A-Joe, Prof. Dr. B. van Eck-Smit</i>	129
--	-----

MEDEDELING UIT DE VERENIGING

Bureau NVNG	131
NVMBR	132

BOEKBESPREKING

Molecular Anatomic Imaging <i>Drs. F. Celik</i>	133
--	-----

Cursus- en congresagenda	134
--------------------------	-----

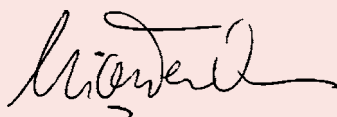
Als rijpe appels...

De herfst valt vroeg in, dit jaar. Hoewel pas eind augustus wanneer ik dit schrijf reageert de natuur op grillige wijze en kost het me geen moeite om me in te leven in het moment dat dit 3e nummer bij u op de mat valt. In dit nummer dan ook een aantal 'bewogen' onderwerpen. Zo schrijft mevrouw Van der Laan over de veelomvattende gevolgen van een kleine lekkage in een leiding van de reactor te Petten, waarbij zij vanuit haar expertise als communicatie adviseur inzoomt op de turbulente omgang met de media. Nu viel deze calamiteit uiteindelijk gelukkig mee, maar wat te denken als er werkelijk iets ernstigs gebeurt? Heel goed dat er dan deskundigheid bestaat en ook hier protocollen voorhanden zijn om in voorkomende gevallen één en ander in goede banen te leiden.

Misschien niet stormachtig, maar wel weer een belangrijke stap voorwaarts in het verder professionaliseren van ons tijdschrift is de presentatie op pagina 123 van onze adviescommissie. Van deze hooggeleerden verwachten wij in de nabije toekomst ondersteuning in onze visieontwikkeling. Omdat zij verschillende aandachtsgebieden hebben, kunnen zij ons alert maken op zaken die binnen hun specifieke kennisveld spelen. Ook zullen wij bij het peer-reviewed proces dankbaar van hun expertise gebruik maken.

Dat brengt ons bij het onderwerp accreditatie. U weet het waarschijnlijk al, maar sinds enige tijd is ons tijdschrift peer-reviewed, waardoor u als auteur accreditatie kunt verdienen! Op pagina 108 leest u alle details over de digitale ontwikkeling ook op dit gebied, want het GAIA systeem is inmiddels niet meer weg te denken. En mocht u dan toch al in de pen geklommen zijn om wetenschappelijke bespiegelingen op papier te zetten, neemt u dan vooral ook de gelegenheid te reageren op ons forum. Ditmaal kiezen wij het ons allen bezighoudende onderwerp 'The White Paper', dat wij u graag voorleggen in de verwachting dat u wederom uw mening met ons allen deelt.

Onstuimig is zeker te noemen het verschijnen van de definitieve richtlijn Niercelcarcinoom, waar lang naar is uitgekeken. Om u te ontlasten dit 100 pagina's tellende document geheel zelf te bestuderen, hebben we de experts, die als vertegenwoordigers namens onze beroepsgroep zitting namen in de werkgroep, bereid gevonden een samenvatting te geven van de voor ons relevante aspecten. Tenslotte wijs ik u op onze volgende Thema-uitgave die geheel zal worden gewijd aan Nucleaire Cardiologie. Maar eerst ontmoeten wij elkaar tijdens de halfjaarlijkse bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde die in het kader zal staan van de standaardisatie van PET. Op pagina 132, schrijft Prof. Dr. O.S. Hoekstra alvast een inleiding, getiteld 'E Pluribus Unum', waarin het belang van uniformering met betrekking tot kwantificatie belicht wordt en waarbij inhoudelijk verwezen wordt naar de tekst van de Nederlandse FDG PET(-CT)-Standaard oftewel NEDPAS. Wij wensen u veel leesplezier tijdens de donker wordende avonden of bij mooi herfstweer overdag.



Lioe-Fee de Geus-Oei,
Hoofdredacteur



CBO-richtlijn niercelcarcinoom

Dr. V. Bongers, Diaconessenhuis Utrecht en
Dr. A.H. Brouwers, UMC Groningen



Dr. V. Bongers



Dr. A.H. Brouwers

Onder auspiciën van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en de Vereniging van Integrale Kankercentra is van 2003 tot 2006 gewerkt aan het tot stand komen van de ‘Richtlijn Niercelcarcinoom’. Een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers van diverse medisch-specialistische disciplines, verpleegkundigen en van de patiëntenvereniging, bereidde deze richtlijn voor. Zoals gebruikelijk bij oncologische richtlijnen werd ook voor de richtlijn niercelcarcinoom de diagnostiek, behandeling en follow-up van het niercelcarcinoom zoveel mogelijk volgens evidence based literatuur vastgesteld. Vanwege de zeer recente, positieve resultaten op therapeutisch gebied met monoclonale antilichamen en tyrosine kinase remmers voor patiënten met niercelcarcinoom, die ten tijde van het schrijven van de richtlijn nog niet gepubliceerd waren, is de richtlijn op het moment van verschijnen eigenlijk al weer aan een update toe. Aangezien dit probleem door de werkgroep werd onderkend, komt er bij het artikel over de verschijning van de richtlijn in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, een tweede artikel met de laatste ontwikkelingen op dit gebied, die buiten het bereik van de richtlijn bleven. De werkwijze van de werkgroep en de volledige richtlijn zijn na te lezen op het internet, in zowel een Nederlands- als Engelstalige versie, zie www.oncoline.nl. Momenteel wordt er in een kleiner comité van de werkgroep nog gewerkt aan de ontwikkeling en implementatie van een aantal kwaliteitsindicatoren voortkomend uit deze richtlijn.

Wat betreft de nucleair geneeskundige rol ten aanzien van de diagnostiek en follow-up bij het niercelcarcinoom is deze inherent aan de evidence in de literatuur: op het gebied van skeletscintigrafie en ^{18}F -FDG-PET was deze beperkt ten tijde van de richtlijn ontwikkeling. Ook hier gaat de ontwikkeling in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk sneller dan al zichtbaar is in publicaties: alle studies over ^{18}F -FDG-PET bij het niercelcarcinoom beoordeeld voor het tot stand komen van de richtlijn, zijn uitgevoerd op stand-alone PET camera's. Echter, de meeste PET camera's die in Nederland ondertussen operationeel zijn, zijn dual-modality PET/CT scanners.

In het navolgende zullen een aantal algemene aspecten van het niercelcarcinoom worden belicht en zal worden ingegaan op de specifieke onderdelen van dit ziektebeeld relevant voor nucleair geneeskundigen, zoals verwoord in de richtlijn.

Algemeen:

Niertumoren bij volwassenen betreffen in circa 90% niercelcarcinomen. De incidentie van het niercelcarcinoom toont een geleidelijke toename. Op dit moment maakt deze maligniteit met ruim 1500 nieuwe patiënten per jaar slechts 2% van alle oncologische tumoren uit. De behandelingsmogelijkheden voor het

gevorderde niercelcarcinoom zijn beperkt en er bestaat onzekerheid over de keuze van behandelingsmodaliteiten (chirurgie en systemische immunotherapie) en het therapeutisch effect van deze kostbare behandelingen. De kans op een succesvolle behandeling en verbetering van de overleving wordt positief beïnvloed door vroege detectie met behulp van moderne beeldvormende technieken gevolgd door een vroege chirurgische interventie. Dergelijke vooruitgang in zorg zal de vraag naar beeldvorming voor deze patientengroep ook geleidelijk doen stijgen.

Diagnostiek:

Algemeen:

De klinische presentatie van het niercelcarcinoom varieert van de klassieke verschijnselen (hematurie, flankpijn, palpabele massa in het abdomen), symptomen veroorzaakt door metastasen en para-neoplastische verschijnselen, tot zelfs de afwezigheid van symptomen bij een per toeval gevonden niercelcarcinoom.

Beeldvorming:

Bij de initiële stadiëring van het niercelcarcinoom wordt routinematig een meervase CT-scan van de nieren vervaardigd, bestaande uit een blanco opname en een arteriële en veneuze

fase. Een multislice spiraal CT-scan heeft ten opzichte van de MRI voordelen voor de chirurgische planning doordat er reconstructies in meerdere richtingen gemaakt kunnen worden. Een MRI heeft daarentegen een hoger detectie vermogen (83%-100%) voor het vaststellen van vena cava trombose. Verder is een MRI van het abdomen een goed alternatief bij allergie voor jodiumhoudend contrast.

Zowel pre-operatief als gedurende de follow-up wordt een thoraxfoto uitgevoerd om te screenen voor longmetastasen. Bij een verdenking op of bewezen longmetastasen wordt een CT-thorax verricht. Voor overige afstandsmetastasen wordt onderzoek verricht op geleide van de aanwezige symptomatologie, zoals een MRI van de hersenen bij neurologische verschijnselen. Zowel voor het skeletscintigram als voor de ^{18}F -FDG-PET scan geldt dat er geen plaats is voor het routinematig uitvoeren van deze onderzoeken bij de initiële stadiëring van patiënten met een niercelcarcinoom (zie ook bijlage 1 met de weergegeven tekst uit de richtlijn niercelcarcinoom). De sensitiviteit van een skeletscintigram voor het detecteren van ossale metastasen van een niercelcarcinoom komt niet boven de 60% uit, doordat ossale metastasen van een niercelcarcinoom een predominant osteolytisch groeipatroon laten zien. Voor initiële stadiëring zijn met ^{18}F -FDG-PET slechts een gering aantal studies verricht met kleine patiënten aantallen. De sensitiviteit en specificiteit van ^{18}F -FDG-PET wisselt sterk (32-90% en 70-100%) en ^{18}F -FDG-PET heeft een lagere sensitiviteit dan de CT en MRI.

De studies betreffende ^{18}F -FDG-PET voor restadiëring van patiënten met een niercelcarcinoom (detectie van lokaal recidief en/of metastasen op afstand) zijn uitgevoerd bij grotere aantallen patiënten. In de meeste studies is de sensitiviteit van ^{18}F -FDG-PET lager in vergelijking met de CT, echter de specificiteit van ^{18}F -FDG-PET is hoger dan die van CT. Vanwege de (zeer) hoge specificiteit van de ^{18}F -FDG-PET scan kan dit onderzoek in individuele patiënten van aanvullende waarde zijn bij inconclusief ander (CT) onderzoek en wanneer dit een verandering van beleid met zich mee brengt. PET heeft dan zowel waarde voor de detectie van een lokaal recidief als voor de detectie van metastasen op afstand (zie bijlage 2 met de weergegeven tekst "Diagnostiek recidief niercelcarcinoom en therapie monitoring" uit de richtlijn niercelcarcinoom).

De hoge specificiteit van ^{18}F -FDG-PET doet winst van een PET/CT onderzoek vermoeden. Eerste studies moeten echter nog worden uitgevoerd, voordat de plaats van een dergelijke modaliteit een definitieve plaats in een richtlijn kan krijgen.

Tot slot:

Hierboven zijn de meest relevante onderdelen van de richtlijn niercelcarcinoom voor nucleair geneeskundigen beschreven. Een kanttekening bij de slechts beperkte plaats voor nucleair geneeskundige onderzoeken voor het niercelcarcinoom is de beperkte omvang of matige kwaliteit van de beschikbare studies. De aanbeveling voor de toepassing van zowel het skeletscintigram als het FDG-PET onderzoek hebben niveau 3, dat wil zeggen dat de conclusie gebaseerd is op literatuuranalyse van één gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie of gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd,

vergelijkend cohort-onderzoek, patiënt-controle-onderzoek) of zelfs op niet-vergelijkend onderzoek. Het is de bedoeling om de richtlijn niercelcarcinoom over 5 jaar te herzien. Wellicht is er in de literatuur dan ook meer bewijsvorming van voldoende kwaliteit om ^{18}F -FDG-PET/(CT) aan te bevelen in het diagnostische en/ of follow-up traject van het niercelcarcinoom. Wellicht blijkt de accuratesse van de combinatie ^{18}F -FDG-PET/CT hoger dan de beide modaliteiten afzonderlijk omdat hiermee de hoge sensitiviteit van de CT wordt gecombineerd met de hoge specificiteit van ^{18}F -FDG-PET. Ook valt te denken aan een rol voor ^{18}F -FDG-PET/CT bij de selectie en monitoring van response op de recent ontwikkelde effectievere, maar wel kostbare, systemische therapieën bij het niercelcarcinoom.

Bijlage 1: teksten uit de richtlijn niercelcarcinoom betreffende skeletscintigrafie en positron emissie tomografie met ^{18}F -FDG bij de initiële stadiëring van het niercelcarcinoom:

Skeletscintigrafie

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de initiële stadiëring van het niercelcarcinoom bestaan afstandsmetastasen, waaronder veelal ossale metastasen, bij een hoog percentage patiënten. Ossale metastasen van een niercelcarcinoom worden gekenmerkt door een osteolytisch groeipatroon. Skeletscintigrafie is sensitiever dan routine radiologische onderzoekstechnieken voor de detectie van osteoblastische ossale metastasen. Skeletscintigrafie onderschat echter de metastatische verspreiding van zich primair osteolytisch verspreidende ossale metastasen, zoals voor het niercelcarcinoom het geval is.

Conclusie

Niveau 3

De sensitiviteit van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen van een niercelcarcinoom is laag, gezien het osteolytische groeipatroon van deze metastasen. Er bestaat dan ook geen plaats voor het routinematig uitvoeren van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen van het niercelcarcinoom, ook niet nadat een pre-selectie van patiënten met een verhoogd serum alkalisch fosfatase, botpijnen of extra-ossale metastasen heeft plaatsgehad.

C Staudenherz, A. 1999

Overige overwegingen

De sensitiviteit van het skeletscintigram (uitgevoerd met Technetium-99m gelabeld difosfonaat) voor de detectie van ossale metastasen van het niercelcarcinoom is relatief laag vanwege het dominante osteolytische groeipatroon van het niercelcarcinoom. De opbrengst van een skeletscintigram verbetert ook niet bij patiënten met een hoge pretest probability voor botmetastasen op grond van botpijnen, afwijkende biochemie (met name een verhoogd alkalisch fosfatase) of de aanwezigheid van extra-ossale metastasen.

Fout-positieve uitslagen ontstaan bovendien, doordat een skeletscintigram onvoldoende betrouwbaar kan differentiëren tussen tumorinvasie en andere condities, zoals degeneratieve botziekten, die met een verhoogd botmetabolisme gepaard gaan.

Aanbeveling

Er bestaat geen plaats voor het routinematig uitvoeren van een skeletscintigram voor de detectie van ossale metastasen bij de initiële stadiering van patiënten met een niercel carcinoom, enkel op individuele basis.

Literatuur

Staudenherz A, Steiner B, Puig S, et al. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? *Cancer* 1999;85:153-155.

Fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET)

Wetenschappelijke onderbouwing

Beeldvorming m.b.v. ^{18}F -FDG PET is een inmiddels gevestigde onderzoekstechniek in de oncologische zorg voor een divers aantal tumoren. De toepassing van ^{18}F -FDG is gebaseerd op de verhoogde stapeling van het glucoseanalogon FDG door neoplastisch weefsel en berust op de verhoogde glucose opname van maligne cellen in vergelijking met de meeste benigne weefsels, inflammatoire processen uitgezonderd. De verhoogde doorbloeding van maligne weefsels, het verhoogde glucose transport en de verhoogde enzym activiteiten, in het bijzonder van hexokinase, dragen alle bij aan de verhoogde stapeling van FDG in maligne cellen.

De stralenbelasting van een onderzoek met ^{18}F -FDG bedraagt 4-8 mSv afhankelijk van de toegediende dosis FDG (ICRP publication 80).

De sensitiviteit van ^{18}F -FDG-PET voor primaire stadiering ligt tussen de 80 en 90%, de specificiteit tussen de 70 en 100%. (Een studie van slechts 15 patiënten toonde zelfs een sensitiviteit van ^{18}F -FDG PET voor de detectie van het primaire niercelcarcinoom van 60%, Kang 2004). Derhalve heeft PET geen superieure waarde boven de conventionele diagnostische modaliteiten (CT en MRI). PET wordt routinematig toegepast als een whole-body imaging techniek, waardoor PET van potentiële waarde is gebleken voor het opsporen van afstandsmetastasen, met name ook op die locaties die met conventionele diagnostiek zonder orgaanspecifieke klachten niet routinematig in beeld gebracht worden. Daarnaast is ^{18}F -FDG PET superieur gebleken t.o.v. skeletscintigrafie voor de diagnostiek van ossale metastasen bij patiënten met niercel carcinoom (Wu 2002).

Conclusie

Niveau 3

Voor ^{18}F -FDG PET is op dit moment geen standaard plaats in de stadiering van het primaire niercelcarcinoom.

B Wu, HC. 2002

A2 Kang, DE. 2004

Overige overwegingen

^{18}F -FDG PET toont in de tot nu toe beschikbare, kleine studies wel aanvullende waarde op conventionele beeldvorming voor het opsporen van afstandsmetastasen. Gezien de tot op heden beperkt beschikbare studies met kleine patiënten aantallen over ^{18}F -FDG PET voor de stadiering van het niercel carcinoom zou dit diagnosticum verder onderzoek verdienen alvorens een definitieve plaats voor ^{18}F -FDG PET in de richtlijn te bepalen.

Aanbeveling

Er is geen standaard plaats voor ^{18}F -FDG PET bij de primaire stadiering van het niercelcarcinoom.

Literatuur:

ICRP publication 80. Pergamon Press.

Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body ^{18}F -2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002 Sep;128(9):503-6.

Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 171: 1806-1809.

Bijlage 2: teksten uit de richtlijn niercelcarcinoom betreffende positron emissie tomografie met ^{18}F -FDG bij recidief niercelcarcinoom en therapie monitoring van het niercelcarcinoom:

Fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie (FDG-PET)

Wetenschappelijke onderbouwing

Beeldvorming m.b.v. ^{18}F -FDG PET is een inmiddels gevestigde onderzoekstechniek in de oncologische zorg voor een divers aantal tumoren. De toepassing van ^{18}F -FDG is gebaseerd op de verhoogde stapeling van het glucoseanalogon FDG door neoplastisch weefsel en berust op de verhoogde glucose opname van maligne cellen in vergelijking met de meeste benigne weefsels, inflammatoire processen uitgezonderd. De verhoogde doorbloeding van maligne weefsels, het verhoogde glucose transport en de verhoogde enzym activiteiten, in het bijzonder van hexokinase, dragen alle bij aan de verhoogde stapeling van FDG in maligne cellen.

De stralenbelasting van een onderzoek met ^{18}F -FDG bedraagt 4-8 mSv afhankelijk van de toegediende dosis FDG (ICRP publication 80).

Een lokaal recidief in het nierbed treedt bij ca. 5% van de behandelde patiënten op, maar is potentieel curabel. CT heeft potentiële problemen met differentiatie tussen littekenweefsel na eerdere operatieve ingrepen en recidief tumor weefsel. FDG-PET heeft deze beperking niet.

Hoh en Ramdave toonden een superieure waarde van FDG-PET boven CT in de follow-up van het niercelcarcinoom (Hoh 1998, Ramdave 2001). De detectie van een lokaal recidief in de fossa renalis werd met FDG-PET met een hogere accuratesse aangetoond dan met CT (100% versus 88%). Majhail en Kang komen met hun studies in resp. 2003 en 2004 echter tot een beduidend lagere sensitiviteit van FDG-PET voor de detectie van een recidief niercelcarcinoom (64%). Majhail correleert de sensitiviteit duidelijk aan tumorgrootte.

Conclusie

Niveau 1

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om een vaste plaats aan ^{18}F -FDG PET toe te kennen voor de detectie van een lokaal tumor recidief in de follow-up van het niercelcarcinoom. Hetzelfde geldt momenteel voor monitoring van therapie respons. In de toekomst kan ^{18}F -FDG PET wel een bruikbaar diagnosticum worden voor therapie respons metingen. Hiervoor moeten

echter allereerst effectievere behandelingen voor het niercelcarcinoom beschikbaar komen.

- A1 Schöder, H. 2004
B Brouwers, AH. 2002
B Hoh, CK. 1998
B Majhail, NS. 2003
B Ramdave, S. 2001
A2 Kang, DE. 2004

Overige overwegingen

FDG-PET heeft geen meerwaarde boven anatomische beeldvorming voor het detecteren van afstandsmetastasen bij patiënten met een recidief niercelcarcinoom (Majhail 2003, Brouwers 2002). Bovendien worden met name metastasen < 1 cm frequent gemist met ¹⁸F-FDG PET. Mede gezien de beperkte anatomische informatie van een FDG-PET scan kan deze een CT-scan niet vervangen in de follow-up van niercelcarcinoom patiënten. Een gecombineerde FDG-PET/CT scan is noodzakelijk wanneer belangrijke beleidsbeslissingen genomen worden op grond van de testresultaten. Er kan dan geprofiteerd worden van de hoge sensitiviteit van CT en de hoge specificiteit van FDG-PET bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom. Daarnaast kan PET een mogelijke oplossing bieden wanneer een CT-scan of skeletscintigram inconclusief is (schöder 2004).

Aanbeveling

Gezien de hoge specificiteit van ¹⁸F-FDG-PET en de mogelijkheid van de detectie van tumor onafhankelijk van aanwezig littekenweefsel of anatomische veranderingen t.g.v. voorafgaande behandelingen kan ¹⁸F-FDG PET van aanvullende waarde zijn op CT onderzoek.

Literatuur

- ICRP publication 80. Pergamon Press
Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, et al. Positron emission tomography in urological oncology. J Urol 1998;159:347-356.
Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU et al. Clinical role of F-18 deoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol, 2001;166:825-830.
Majhail NS, Urbain JL, Albani JM et al. F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2003;21:3995-4000.
Brouwers AH, Dörr U, Lang OC, et al. ¹³¹I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy versus ¹⁸F-FDG-PET imaging in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study. Nucl Med Comm 2002;23:229-236.
Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Sem Nuc Med 2004;34:274-292.
Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004; 171: 1806-1809.



Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk

ISBN: 978-90-78876-01-4

Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Omvang 480 pagina's

Uitvoering garengenaaid

Prijs € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten)

€ 74,20 (exclusief verzendkosten)

Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl

Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapieën die op een afdeling Nucleaire Geneeskunde kunnen worden uitgevoerd. De nadruk ligt op de kwaliteit van de procedures en de daarvoor noodzakelijke apparatuur en radiofarmaca.

Het merendeel van de patiëntonderzoeken betreft diagnostische verrichtingen, maar ook therapeutische handelingen met behulp van radioactieve stoffen worden besproken. Verder komen in de Aanbevelingen fysische en farmaceutische aspecten aan de orde.

Het boek is vooral bedoeld als handboek en naslagwerk op een afdeling Nucleaire Geneeskunde en voor degenen die nog in opleiding zijn. Het is echter geen leerboek en het is niet gebaseerd op evidence based medicine methodiek omdat daarvoor te weinig tijd en onderzoek beschikbaar was.

De in deze Aanbevelingen opgenomen protocollen zijn onder regie van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) opgesteld door leden van de NVNG met medewerking van de NVKF (Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica) en NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers).

De Aanbevelingen werden vastgesteld op een algemene ledenvergadering van de NVNG. Met deze publicatie worden de huidige inzichten binnen de Nucleaire Geneeskunde met betrekking tot kwalitatief goede patiëntenzorg vastgelegd.

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007



Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde

Commissie
Kwaliteitsbevordering

Accreditatie op de schop

Recent hebben er op accreditatiegebied enkele veranderingen plaatsgevonden. De KNMG heeft in samenwerking met de Wetenschappelijke Verenigingen de accreditering in Nederland gestroomlijnd wegens de grote variatie aan reglementen van verschillende Medisch Specialistenverenigingen en de daaruit voortvloeiende complexiteit van het aanvragen van accreditatie.

- Per 1/1/2005 accrediteert de Accreditatiecommissie (AC) van de NVNG volgens het beoordelingskader opgesteld in het Accreditatie Overleg van de KNMG (voor meer informatie zie www.knmg.nl/accreditation).

- Per 1/1/2006 heeft de NVNG zich aangesloten bij het delegatie-principe. Dit betekent dat de accreditatie van de algemene (niet-vakinhoudelijke) bij- en nascholing beoordeeld zal worden door het ABMS (Accreditatiebureau Medisch Specialisten) per cluster (huisartsen, medisch specialisten of sociaal geneeskundigen) en automatisch zal gelden voor het gehele cluster. De accreditatie van vakinhoudelijke bij- en nascholing voor nucleair geneeskundigen gebeurt door de AC van de NVNG volgens de Beleidsregel Accreditatie NVNG (zie www.nvng.nl/reglementen-en-richtlijnen). Voor herregistratie heeft de ledenvergadering van de NVNG in 2006 de norm voor bij- en nascholing van 200 uur per 5 jaar bevestigd, waarbij maximaal 40 uur per 5 jaar (20%) algemene bij- en nascholing mogen worden meegeteld.

Het GAIA-project

De Wetenschappelijke Verenigingen hebben afgesproken te gaan werken met één geautomatiseerd systeem voor accreditatie van bij- en nascholing. Het gaat om één applicatie die zowel gebruikt kan worden door de Wetenschappelijke Verenigingen, als door artsen (deelnemers aan nascholing) en aanbieders van nascholing. In samenwerking met de KNMG heeft softwareleverancier Xaurum de applicatie, intussen bekend onder de naam GAIA (Gemeenschappelijke Accreditatie Internet Applicatie), ontwikkeld.

Het streven is dat de meeste Wetenschappelijke Verenigingen gebruik zullen maken van het GAIA-systeem. In GAIA is te zien welke Wetenschappelijke Verenigingen al met dit nieuwe systeem werken. Ook Registratiecommissies hebben baat bij deze applicatie, omdat artsen voor hun herregistratie de behaalde accreditatiepunten voor bij- en nascholing digitaal en uniform bij de Registratiecommissies zullen kunnen aanleveren.

Het project bestaat uit twee fasen waarin de functionaliteit wordt ontworpen, ontwikkeld, getest en na een pilot geïmplementeerd. Fase 1 bestaat uit het volledig digitaal aanvragen en accrediteren van bij- en nascholingen en het tonen van het cursusaanbod in het nascholingsoverzicht. Deze fase is gestart in 2006 en de NVNG heeft zich hierbij aangesloten per 1/1/2007. Fase 2, het bijschrijven van punten in het persoonlijk dossier van de arts, wordt per 1/1/2007 gedaan door organisatoren van binnenlandse bij- en nascholing. In het geval van buitenlandse activiteiten of bij- en nascholing ter accreditatie aangevraagd door individuele leden dient u zelf de punten (verzameld vanaf 1-1-2007) in uw persoonlijk dossier bij te schrijven nadat u uw persoonlijk dossier heeft geactiveerd (mogelijk vanaf 1/7/2007). Hierbij zal gevraagd worden het aanwezigheidscertificaat als .pdf te uploaden. Ook

presentaties op geaccrediteerde bij- en nascholing (hiervoor komen ook de NVNG cursussen in aanmerking) kunnen worden opgegeven (max 2 per congres/symposium/onderwijsdag). Ten slotte is het mogelijk om punten aan te vragen voor auteurs van artikels in peer-reviewed tijdschriften (*waaronder sinds kort ook het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde*) of hoofdstukken in leerboeken. In alle gevallen zal gevraagd worden een bewijs in de vorm van de titelpagina of het programma als .pdf of wordbestand te uploaden.

NVNG live met GAIA

De NVNG maakt vanaf 1 januari 2007 gebruik van GAIA. Dit betekent dat u per 1 december 2006 alleen nog maar accreditatieaanvragen kan indienen via dit systeem. Zodra u de aanvraag heeft verstuurd zal de aanvraag in behandeling worden genomen en heeft u binnen maximaal 4 weken een reactie. De status van de aanvraag kunt u altijd in het systeem volgen. Deze procedure geldt voorlopig zowel voor organisatoren van na- en bijscholing als voor individuele leden, die een nog niet geaccrediteerde activiteit alsnog ter accreditatie willen aanbieden (u dient dus ook eenmalig een aanvraagaccount aan te laten maken). Check eerst of de accreditatie niet al eerder is aangevraagd (<https://www.pe-online.org/public/?pid=69>).

Klik (<https://www.pe-online.org/edu/?taalid=7&orgid=19>) om uw aanvraag in te dienen.

Nadere informatie over GAIA o.a.

- handleiding, bedoeld voor aanbieders van bij- en nascholing

- lijst veelgestelde vragen voor aanbieders

<http://www.knmg.nl/accreditation>

Enkele belangrijke wetenswaardigheden voor aanbieders van bij- en nascholing.

1. Er is zoveel mogelijk naar gestreefd om aanbieders met meerdere contactpersonen te voorzien van identieke logingegevens. Hierdoor heeft u altijd een compleet overzicht van bij- en nascholingen van uw hele organisatie. De nieuwe logingegevens ontvangt u als u voor de eerste keer online een accreditatie-aanvraag uitvoert. Een aantal aanbieders heeft inmiddels inloggegevens ontvangen omdat enkele Wetenschappelijke Verenigingen al met GAIA werken. De logingegevens zijn uniek en kunnen voor elke aanvraag bij elke willekeurige Wetenschappelijke Vereniging (elke deelnemende vereniging) worden gebruikt. Met deze logingegevens kunt u direct nascholingen ter accreditatie aanbieden. U hoeft geen autorisatie meer aan te vragen.

2. U hoeft de accreditatieaanvraag slechts eenmaal in te dienen voor meerdere beroepsgroepen.

Het ABMS (Accreditatie Bureau Medisch Specialisten) is het centrale loket voor het aanvragen van algemene bij- en nascholing voor medisch specialisten. De algemene nascholing betreft de niet-medisch inhoudelijke nascholing op het gebied van gezondheidsrecht, communicatie, medische ethiek, zorgstelsel etc. Via GAIA is toegang te verkrijgen tot het ABMS (ABMS aanvinken). Hier is ook te zien welke verenigingen allemaal deelnemen aan het ABMS.

1. Alle correspondentie over de door u ter accreditatie aange-

- boden nascholing verloopt via het systeem, dus niet meer via uw gewone mailbox. Wanneer er in het systeem een bericht voor u klaarstaat, ontvangt u automatisch een bericht per e-mail. Zo kunt u het proces makkelijk volgen.
2. U ontvangt geen beschikkingsbrief meer, wel een bericht via het systeem wanneer de door u aangevraagde nascholing is geaccrediteerd.
 3. Het accreditatienummer vervalt: in plaats daarvan is uw nascholing wel herkenbaar door een uniek ID.

Wat verandert er niet?

1. De eisen en voorwaarden voor aanvragen bij de NVNG blijven gewoon zoals ze zijn.
2. De algemene voorwaarden accreditatie en het beoordelingskader blijven van toepassing.
3. De aanvraagtermijn: deze blijft 6 weken.

Wat verandert er voor artsen?

Artsen houden hun accreditatie-uren per 1/1/2007 bij in een persoonlijk dossier. Het persoonlijk dossier is voor artsen toegankelijk per 1/7/2007. De toegangscode hiervoor is per brief door de KNMG verstrekt.

Over de wijze waarop de punten voor artsen kunnen worden bijgeschreven kunt u uitgebreide informatie vinden op www.knmg.nl/accreditatie.

Vragen?

Voor inhoudelijke vragen kunt u terecht bij de Accreditatiecommissie van de NVNG.

Voor algemene informatie over het project raadpleegt u de website van de KNMG www.knmg.nl/accreditatie.

Namens de accreditatiecommissie:

Dr. R.J. Bennink
r.bennink@amc.uva.nl



i Scan ... The smart instrument for Thin-Layer Chromatography

Featuring:

- ✓ Fully software-controlled TLC scanner
- ✓ Compact, small footprint scanner includes data acquisition electronics
- ✓ Thin-Layer Chromatography using high-resolution NaI detector
- ✓ **Performs both Chromatographic and Energy spectrum (PHA) analysis**
- ✓ Protocol-driven measurements with database storage of the results
- ✓ Complete and comprehensive software package, including QC/QA data review



For more information, please contact us



Canberra nv/sa
 Z1 Researchpark 80
 B1731 Zellik
 Tel: +32 2 481 85 30
 Fax: +32 2 481 85 50
 e-mail: info.be@canberra.com
www.canberra.com/be

Het omgaan met de pers, een vak apart

Juliette van der Laan-Jenniskens
NRG Communications



Juliette van der Laan-Jenniskens

Nog geen halve minuut nadat ik op 7 mei jl., in het kader van ons proactief mediabeleid, een kort bericht op onze website publiceerde met de mededeling dat de Hoge Flux Reactor in Petten buiten bedrijf was gesteld vanwege een kleine lekkage in een drukvereffeningsleiding, was er al een journalist van Business News Radio aan de lijn. Slechts vijf minuten later gaf ik live in de uitzending een toelichting en beantwoordde vragen over de consequenties voor ons onderzoeksprogramma en voor de productie van medische isotopen. Vele interviews en mediacontacten volgden nog die dag en de dagen erop; reactorexploitant NRG in Petten stond plotseling in het centrum van de media aandacht.

Een week later, het onderzoek naar de oorzaak van de lekkage was in volle gang, maar wij konden nog geen duidelijkheid geven wanneer de reactor herstart zou worden. De telefoon bleef echter onverminderd rinkelen. Journalisten wilden weten of patiënten de dupe zouden worden.

Hoe te handelen onder tijdsdruk, met onvoldoende informatie en met zo'n gevoelig onderwerp?

Voor goede mediacontacten is er een aantal basisregels. Het begint met een helder persprotocol waarin is vastgelegd wie namens de organisatie het woord voeren. Deze woordvoerders hebben mediatraining gevolgd en weten hoe op een overtuigende, rustige en verantwoordelijke wijze persvragen te beantwoorden. Zij spreken 'jip en janneke' taal, gebruiken dus geen jargon en zijn zich bewust van de gevoelens en gedachten in de

Niet genoeg isotopen door stop reactor

PETTEN - Op de wereldmarkt van medische isotopen is een tekort ontstaan doordat de nucleaire onderzoeksreactor in Petten nog altijd buiten bedrijf is. Dit heeft een woordvoerder van de Nuclear Research & consultancy Group (NRG), beheerder van 'Petten', gisteren bekendgemaakt.

Volgens de woordvoerder wordt het tekort deels opgevangen door reactoren in Canada en Frankrijk. Met deze concurrenten zijn werkafspraken gemaakt. Daarmee wordt het grootste gat gevuld. Voor een aantal patiënten betekent het echter dat hun behandeling moet worden uitgesteld als de reactor in Petten langer dan nog een paar dagen buiten bedrijf blijft. Die produceert onder meer medische isotopen, die worden gebruikt voor diagnostiek, bijvoorbeeld door middel van het maken van scans. Ook worden ze gebruikt voor de behandeling van kankerpatiënten.

NHD, 15/5/07

'buitenwereld'. In dit geval verbonden de telefonistes, secretaresses en anderen die benaderd werden de journalisten direct door naar mij als persvoorlichter, zodat er een eenduidige boodschap naar buiten werd gegeven, waarmee het eerste nut van een goed, algemeen in de organisatie bekend, persprotocol al blijkt.

Als altijd was het van belang, journalisten hebben altijd haast, snel te reageren om iedereen zo adequaat mogelijk te informeren en daarmee onjuiste berichtgeving zoveel mogelijk te voorkomen. Daarvoor is ook nauw contact met het verantwoordelijke management en het voor specifieke vragen doorverwijzen naar de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde noodzakelijk.

Waar heb ik op gelet bij de interviews met journalisten van kranten, radio en televisie? Hoeveel druk er ook is, neem toch even de tijd om je voor te bereiden. Dat begint met op basis van de beschikbare informatie, de kernboodschap te formuleren, in dit geval dat een groot deel van de productie kon worden overgenomen door andere reactoren, maar dat wij van artsen te horen hadden gekregen dat het helaas

HNG103

WOENSDAG 23 MEI 2007

Reactor Petten na twee weken weer in bedrijf

PETTEN - Na ruim twee weken buiten bedrijf te zijn geweest, is de onderzoeksreactor in Petten gisteren weer opgestart. Gistermiddag 12.30 uur werd de productie van medische isotopen hervat. De reactor was op 7 mei uitgeschakeld na lekkage in een drukvereffeningsleiding.

Het defecte onderdeel is vervangen en er zijn maatregelen getroffen die de trillingen in de leiding, die de lekkage veroorzaakten, tegengaan. Vorige week meldde de Nuclear Research & consultancy Group, die de reactor beheert, dat op de wereldmarkt van medische isotopen een tekort was ontstaan doordat Petten buiten bedrijf was. Het tekort werd deels opgevangen door concurrerende reactoren in Canada en Frankrijk. De isotopen worden gebruikt in ziekenhuizen voor de behandeling van patiënten.

NHO 23-5

niet te voorkomen was dat er in individuele gevallen voor patiënten uitstel van behandeling zou kunnen optreden.

Zorg ervoor dat voordat de journalist te woord wordt gestaan, de volgende informatie bekend is:

- Wat is de achtergrond van de journalist, het medium en wie is zijn doelgroep
- Is het interview live of wordt het opgenomen
- Hoe en op welke wijze vindt het gesprek plaats
- Wie worden er nog meer geïnterviewd

Wees tijdens de interviews alert op de volgende, overigens standaard, punten:

- Uitstralen van rust, denk aan lichaamstaal
- Begin met de kernboodschap
- Vermijd jargon
- Geef geen antwoord buiten eigen deskundigheid
- Weerspreek suggestieve opmerkingen
- Neem geen negatieve woorden over

Tenslotte houd goed in het hoofd dat niets "off the record" is en dat het interview pas is afgelopen als de journalist weg is.

Natuurlijk waren we erg benieuwd naar wat er geschreven en uitgezonden werd over deze kwestie en dat viel dit keer niet tegen. De berichtgeving was over het algemeen feitelijk en correct (jammer genoeg is dat niet altijd het geval). Op 22 mei werd de reactor opgestart en was deze media 'hype' weer voorbij!





I.D.B. Holland B.V.
I.D.B. België B.V.B.A

Lu-177

P-32

Xe-133

Cr-51

I-131 HSA

I-125

I-124

I-131 Curicap

Schillingtest



I.D.B. Holland B.V. - Weverstraat 17 - 5111 Baarle-Nassau
Tel. +31(13) 507 9558 - info@idb-holland.com

I.D.B. België B.V.B.A. - Koningsstraat 35 - 2380 Weelde België
Tel. +32 (0)14 635 170 - info@idb-belgie.com

Oesophageal cancer: novel diagnostic and therapeutic modalities

M. Westerterp
16 juni 2006
Universiteit van Amsterdam

Promotor
Prof. J.J.B. van Lanschot

Copromotores
Dr. R. Boellaard
Dr. J. Th. Plukker
Dr. G.W. Sloof



M. Westerterp

Het carcinoom van de distale slokdarm en maag-cardia is een agressieve ziekte met een slechte prognose. Operatieve behandeling is op dit moment de beste curatieve optie, maar zelfs na een in opzet curatieve chirurgische resectie is de vijfjaarsoverleving slechts ongeveer 30%-40%. Bovendien gaat een slokdarmresectie gepaard met een aanzienlijke kans op morbiditeit en mortaliteit. Patiënten met uitzaaiingen (metastasen) op afstand (M1) en/of ingroei van de tumor in omliggende organen (T4) komen niet meer in aanmerking voor een slokdarmresectie, omdat bij deze patiënten geen curatie bereikt kan worden. Minder belastende en minder invasieve behandelingsopties zoals het plaatsen van een stent, uitwendige radiotherapie of brachytherapie zijn beschikbaar om voor deze patiënten palliatie te bereiken.

De preoperatieve stadiëring is van groot belang voor een goede selectie van de patiënten die in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling van het slokdarmcarcinoom. De endoscopische ultrasonografie (EUS) is de meest betrouwbare techniek voor het vaststellen van de mate van ingroei van de tumor in de diverse lagen van de slokdarmwand. Tevens is deze techniek belangrijk voor het detecteren van locoregionale en truncus coeliacus lymfkliermetastasen, alsmede bij het verkrijgen van cytologie van deze klieren middels dunne naald biopsie (fine needle aspiration=FNA). De computer tomografie (CT) van thorax en abdomen is al jarenlang het onderzoek van keus voor het opsporen van metastasen op afstand. Daarnaast wordt echografisch onderzoek van de hals verricht om metastasen in de hals uit te sluiten. Echter ondanks deze technieken worden er tijdens of kort na de operatie toch bij een aantal patiënten alsnog metastasen gevonden. Mogelijk is een nieuwe techniek, de 18F-fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (FDG-PET), van aanvullende waarde voor het aantonen van metastasen op afstand.

Dit proefschrift bestaat uit drie delen; deel I is getiteld: “nieuwe diagnostische modaliteiten”, deel II “meting van tumorreactie” en deel III “nieuwe therapeutische modaliteiten”.

Deel I

In **hoofdstuk 1** is de literatuur betreffende de stadiëring van het slokdarmcarcinoom met behulp van FDG-PET systematisch gereviewed. FDG-PET had een matige sensitiviteit en specificiteit voor het detecteren van locoregionale lymfklieren, met een aanzienlijke heterogeniteit van de verschillende studies. Voor de detectie van lymfkliermetastasen op afstand, alsmede voor hematogene metastasen, heeft FDG-PET een redelijke sensitiviteit en specificiteit met een mindere mate van heterogeniteit van de verschillende studies. Omdat de keuze van behandeling met name wordt bepaald door de aanwezigheid van metastasen op afstand (M stadium), zijn wij van mening dat de keuze om FDG-PET te implementeren als standaard onderzoek bij de preoperatieve stadiëring van het slokdarmcarcinoom meer wordt bepaald door de waarde van FDG-PET voor de detectie van metastasen op afstand dan voor de detectie van metastasen in locoregionale klieren (N stadium). In **hoofdstuk 2** werd een prospectief

onderzoek uitgevoerd in twee centra met 199 patiënten om de toegevoegde waarde van de FDG-PET na een hoogwaardige conventionele stadiëring en de additionele kosten die hieraan verbonden zijn, te onderzoeken. FDG-PET verbeterde de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor een potentieel curatieve resectie, met name bij patiënten met een stadium III-IV slokdarmcarcinoom. Echter, de toegevoegde waarde na een uitgebreide conventionele stadiëring o.a. middels EUS-FNA en multidetector CT was beperkt. De additionele kosten na toevoeging van FDG-PET werden niet gecompenseerd door de gemaakte kosten in het voorkómen van onnodige chirurgische exploraties.

In **hoofdstuk 3** wordt de klinische relevantie beschreven van synchrone tumoren die gedetecteerd werden m.b.v. FDG-PET. Deze was vervaardigd ter initiële stadiëring van patiënten met een carcinoom van de slokdarm en detecteerde bij 5,5% van de patiënten onverwachte synchrone tumoren. Op grond hiervan

dienen voor metastase verdachte afwijkingen op FDG-PET histologisch bevestigd te worden alvorens een behandeling gekozen wordt, omdat een synchrone tumor ten onrechte geduid kan worden als een metastase van het slokdarmcarcinoom. In **hoofdstuk 4** is onderzocht waarom het ene slokdarmcarcinoom meer FDG opneemt dan het andere slokdarmcarcinoom. Meer opname bleek gecorreleerd te zijn met een hogere expressie van glucosetransporters en met een grotere afmeting van de tumor. Tevens bleek een hogere opname van FDG gecorreleerd te zijn aan een slechtere prognose. **Hoofdstuk 5** beschrijft hoe patiënten de preoperatieve stadiëringsonderzoeken ervaren. De FDG-PET werd als minder belastend ervaren dan de EUS, maar als een grotere belasting dan de CT scan.

Deel II

In **hoofdstuk 6** wordt een systematic review beschreven waarin de CT, EUS en FDG-PET worden vergeleken bij het bepalen van respons (tumorreactie) op neoadjuvante therapie bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. Single slice CT is niet accuraat voor de responsbepaling en wordt daarom niet aanbevolen. EUS en FDG-PET hebben gelijkwaardige kwaliteiten t.a.v. responsbepaling. EUS is goed in staat patiënten met een histopathologische respons te identificeren, echter de betrouwbaarheid is beperkt tijdens en kort na de chemoradiotherapie en daarom niet geschikt voor een tussentijdse responsmeting tijdens chemoradiotherapie. FDG-PET meet veranderingen in weefsel metabolisme en is daarom een veelbelovende niet invasieve techniek voor responsbepaling bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. De hoop is, dat FDG-PET eerder dan EUS in staat is eventuele tumorrespons betrouwbaar vast te stellen.

De mate van FDG opname in een tumor wordt berekend met de "standardised uptake value" (SUV). Om bij multicenter trials data uit de verschillende centra met elkaar te kunnen vergelijken is standardisatie van acquisitie en analyse protocollen nodig. Daarom is in **hoofdstuk 7** onderzocht of SUVs uit drie verschillende centra direct met elkaar vergeleken kunnen worden na correctie voor calibratie en inter-instituut verschillen. De conclusie van deze studie is dat specifieke fantoom studies gedaan moeten worden om die factoren te identificeren die correctie behoeven, zodat een goede vergelijking tussen verschillende centra mogelijk is. In **Hoofdstuk 8** wordt een pilot onderzoek beschreven, waarin is bestudeerd of FDG-PET gebruikt kan worden voor het meten van de vroege respons op preoperatieve chemoradiotherapie in combinatie met hyperthermie bij patiënten met een carcinoom van de slokdarm. Hieruit bleek dat FDG-PET een veelbelovende techniek is voor vroege responsmeting. Voordat FDG-PET geïmplementeerd kan worden is echter een prospectieve studie nodig met een groter aantal patiënten. Een dergelijk onderzoek wordt momenteel in ons ziekenhuis uitgevoerd.

Deel III

Nieuwe therapeutische mogelijkheden voor het slokdarmcarcinoom zijn onder andere neoadjuvante therapie en endoscopische resectie. In deel III van dit proefschrift wordt beschreven wat de invloed van neoadjuvante therapie is op de immuunrespons. Bovendien wordt geëvalueerd welke tumoren in aanmerking komen voor endoscopische therapie. **Hoofdstuk 9** beschrijft

de immunologische respons op neoadjuvante therapie. Het bleek dat chemoradiotherapie immunosuppressie veroorzaakte met gereduceerde aantallen T-, NK- en B-cellen. Tevens werd een verschil in herstel waargenomen tussen de cytotoxische en helper T-cellen.

Om te identificeren welke patiënten in aanmerking zouden kunnen komen voor lokale endoscopische behandeling wordt in **Hoofdstuk 10** de nauwkeurigheid van de preoperatieve detectie van lymfkliermetastasen door de echo-endoscopie (EUS) beschreven. Daarnaast worden de histopathologische karakteristieken van hooggradige dysplasie en vroege adenocarcinomen (onderverdeeld in zes stadia) gerelateerd aan de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. De resultaten suggereren dat de EUS-techniek betrouwbaar vroege afwijkingen zonder lymfkliermetastasen kan detecteren. Ook werd gezien dat m1-, m2-, m3- en sm1-lesies in aanmerking kunnen komen voor endoscopische behandeling als ze kleiner zijn dan 3 cm, een goede of matige differentiatiegraad hebben en er geen lymfangio-invasie is. Echter, voor de patiënt met een sm2- of sm3-lesie moet altijd een chirurgische resectie overwogen worden omdat het risico op uitzaaiingen in de lymfklieren hoog is (47%) voor deze tumoren. Een lokale behandeling zou daarom de kans op lange termijn-overleving verkleinen voor deze patiënten. In **Hoofdstuk 11** wordt de uitkomst van deze vroege lesies na een transhiatale oesophagus cardia resectie geëvalueerd. Gebaseerd op deze data wordt geconcludeerd dat T1sm2-sm3 tumoren met een grote kans op lymfkliermetastasen (44%) het best behandeld kunnen worden met een chirurgische resectie en vanwege de grote kans op een recidief wellicht zelfs met een uitgebreide resectie in combinatie met neoadjuvante therapie.



Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy

E.J. Rolleman
14 juni 2007
Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotores
Prof.Dr. E.P. Krenning
Prof.Dr.Ir. M. de Jong



E.J. Rolleman

Patiënten met een neuro-endocriene tumor hebben een aantal behandelingsopties: chirurgische resectie, ongelabelde somatostatine analoga, arteria hepatica embolisatie, Radio Frequency Ablation, chemotherapie en interferon-alfa, maar deze therapeutische opties resulteren zelden in genezing van de ziekte. Recent is een nieuwe therapievorm ontwikkeld die ernaar streeft om selectief therapeutische doses radioactiviteit op de tumor te richten: peptide receptor radionuclide therapie (PRRT).

De eerste PRRT-studies werden op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus MC te Rotterdam uitgevoerd met hoge doses [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide. Deze studies lieten bemoedigende resultaten zien, hoewel slechts in een klein aantal patiënten een objectieve respons werd gemeten. Diverse onderzoeksgroepen, waaronder de onze, voerden daarna PRRT studies uit met [$^{90}\text{Y-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide, daarbij profiterend van de beta-emitter ^{90}Y . Dit radionuclide heeft een langere dracht waardoor omgevende cellen die geen somatostatine receptoren bezitten toch ook aanzienlijke stralingsdoses ontvangen. Betere objectieve respons is gemeld in studies met [$^{90}\text{Y-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide in vergelijking tot [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide. Recent zijn studies met het somatostatine gelabeld analogon [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide uitgevoerd. Hiermee werd een vergelijkbare objectieve respons verkregen als in studies met [$^{90}\text{Y-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide en ook werd een aanzienlijke verbetering in kwaliteit van het leven gemeld.

Naast de zeer specifieke opname van radioactief gelabelde somatostatine analoga in somatostatine receptor-positieve tumorcellen, wordt ook in de nieren radioactiviteit opgenomen. Hoewel dit een klein percentage is, resulteert dit in een aanzienlijke stralingsbelasting voor de nieren. De consequentie hiervan is dat de maximale activiteit die aan patiënten, en dus aan tumoren kan worden toegediend, gelimiteerd is.

Diverse auteurs hebben nierschade na PRRT gemeld, meestal na behandeling met [$^{90}\text{Y-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide. De studies in dit proefschrift hadden tot doel om nieuwe methoden te vinden voor nierbescherming zodat de totale hoeveelheid radioactiviteit die toegediend kan worden aan de patiënt op een veilige manier verhoogd kan worden.

Hoofdstuk 2 beschrijft studies waarin ratten een hoge dosis nierbestraling (35 and 70 Gy) kregen door toediening van [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0$,Tyr 3]octreotide. Dit resulteerde in proteïnurie

en verhoogde creatinine en ureum waarden, vanaf ongeveer honderd dagen na injectie. De histologische schade was voornamelijk tubulair: tubulus dilatatie, verdikking van de basaal-membraan en eiwitcilinders in het tubulaire lumen. De omvang van de schade was sterk afhankelijk van de dosis die werd toegediend. Het verdelen van de totale dosis over twee of drie giften had een reducerend effect op functionele nierschade. Bovendien hadden drie ratten die met het aminozuur lysine waren geïnjecteerd, lagere creatinine waarden en minder proteïnurie. De histologische schade werd niet significant beïnvloed door het fractioneren van de dosis of door het toedienen van lysine.

Nierbescherming kan onder andere bereikt worden door de nieropname van de radioactief gelabelde somatostatine analoga te verminderen. **Hoofdstuk 3** beschrijft de verschillende strategieën die voor dit doeleinde getest zijn.

Hoofdstuk 3.1 laat studies naar de effecten van positief geladen aminozuren (lysine en arginine) zien. Toediening van lysine en arginine verminderde de opname van [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide in rattennieren aanzienlijk. Deze twee aminozuren staan bekend om het verhinderen van de proximale tubulaire reabsorptie van peptiden en laag-moleculaire eiwitten. Dit suggereert dat dit mechanisme belangrijk is voor de opname van somatostatine analoga in de nieren. Ook kon de nieropname van [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide aanzienlijk verminderd worden door maleaat. Eerder gepubliceerde data over ernstige toxiciteit van maleaat maken deze stof minder geschikt voor klinische toepassing.

Hoofdstuk 3.2 beschrijft studies waarin het effect op de nieropname van [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide door vijf verschillende aminozuuroplossingen werd getest in patiënten met neuro-endocriene tumoren. Infusie van een in de handel verkrijgbare aminozuur oplossing verminderde de nieropname met 21%. Infusie van 25, 50 en 75 gram lysine resulteerde in opnamereducties van respectievelijk 17%, 15% en 44%. Wanneer 25 gram lysine gecombineerd

werd met 25 gram arginine, werd een reductie van 33% behaald. Binnen deze studie werden twee tekenen van toxiciteit gezien. Patiënten hadden soms last van misselijkheid en braken, en er ontstond hyperkaliëmie. De combinatie van 25 gram lysine en 25 gram arginine had de beste verhouding tussen bijwerkingen en effectiviteit: deze combinatie wordt nu in onze kliniek gebruikt als standaard nierbescherming tijdens PRRT.

Het proces van reabsorptie van peptiden en laag-moleculaire eiwitten in de proximale tubulus via carrier moleculen zoals het megalin/cubulin complex is afhankelijk van de microtubulus functie zoals beschreven door diverse auteurs. In **hoofdstuk 3.3** tonen we aan dat de microtubulusfunctie ook belangrijk is voor de nieropname van somatostatine analoga. Colchicine, een remmer van microtubuli, remde de nieropname van [¹¹¹In-DTPA^o]octreotide met ongeveer 62% in ratten. De combinatie van lysine en colchicine was aanzienlijk effectiever dan lysine alleen. Dit toont aan dat de nieropname van radioactief gelabeld somatostatine analoga afhankelijk is van goed functionerende microtubuli. De in deze studie gebruikte doses waren behoorlijk hoog met levertoxiciteit tot gevolg.

Recent werk is ontdekt dat de infuusvloeistof Gelofusine, dat bestaat uit gesuccinylerde runder gelatine moleculen, de nieropname van [¹¹¹In-DTPA^o]octreotide in ratten en mensen even effectief kan remmen als lysine. In **hoofdstuk 3.4** beschrijven we het effect van de combinatie van Gelofusine en lysine op de nieropname van [¹¹¹In-DOTA^o, Tyr³]octreotaat en [¹⁷⁷Lu-DOTA^o, Tyr³]octreotaat in ratten. De nieropname van deze twee radioactief gelabelde somatostatine analoga werd gereduceerd door Gelofusine of lysine met ongeveer 40%. Gecombineerde toediening van Gelofusine en lysine remde de nieropname van radioactiviteit significant beter (ongeveer 65%). Klinische studies zijn nodig voordat deze combinatie geïmplementeerd kan worden in de routine nierbescherming gedurende PRRT.

Diverse auteurs hebben beschreven dat de somatostatine subtype-2 receptor (sst2) op sommige celtypen van de humane nier tot expressie wordt gebracht. Dit zou kunnen betekenen dat de opname van radioactief gelabelde somatostatine analoga in nieren van mensen gedeeltelijk gemedieerd wordt door sst2 receptoren. In **hoofdstuk 3.5** zijn [¹¹¹In-DTPA^o]octreotide scans van 10 patiënten, die zijn gemaakt tijdens behandeling met hoge doses ongelabeld (koud) octreotide, vergeleken met de scans die bij dezelfde patiënten werden gemaakt zonder deze behandeling. Bij 8 van de 10 patiënten was de opname van [¹¹¹In-DTPA^o]octreotide in de nieren duidelijk gereduceerd, resulterend in een over-all reductie van 18% ($P < 0.01$). Verrassend genoeg was de opname in de tumor bij deze patiënten niet significant gereduceerd tijdens behandeling met koud octreotide. Dit betrof echter een retrospectieve studie met grote intervallen tussen de twee scans, een goede verklaring voor deze bevinding is nog niet voorhanden.

Naast methoden om de nieropname van radioactiviteit te verminderen, kan nierbescherming tijdens PRRT ook worden verkregen door reductie van de schadelijke bestralingseffecten. In **hoofdstuk 4** zijn twee van deze methoden beschreven: het gebruik van het stralingsbeschermende middel amifostine en

het gebruik van het geneesmiddelen die de werking van angiotensine II belemmeren.

Amifostine is een stralingsbeschermer dat gebruikt wordt bij conventionele bestraling, o.a. om de speekselklieren te beschermen als deze organen binnen het bestralingsgebied vallen. Het medicijn wordt toegediend als een pro-drug dat gedefosforyleerd wordt tot WR-1065. Deze actieve metabooliet wordt snel opgenomen in de gezonde cellen en oefent ter plaatse zijn beschermende werking uit door het vangen van vrije zuurstof radicalen en door herstel van DNA. De concentratie in gezond weefsel is ongeveer 100 keer groter dan in tumorweefsel.

In **hoofdstuk 4.1** hebben we de effecten van amifostine en lysine op de nierschade door injectie van hoge doses [¹⁷⁷Lu-DOTA^o, Tyr³]octreotaat bestudeerd. Ratten die behandeld waren met amifostine of lysine hadden veel minder proteïnurie, minder gewichtsverlies en lagere serum creatinine concentraties. De histologische schade was echter alleen lager in ratten die behandeld waren met 278 MBq plus amifostine en niet in ratten die behandeld waren met 555 MBq [¹⁷⁷Lu-DOTA^o, Tyr³]octreotaat plus amifostine. Recente data suggereren dat amifostine de tumoren niet beschermt.

Uit de literatuur is bekend dat angiotensine II een pro-inflammatoir molecuul is dat de cascade van schadelijke effecten na bestraling aanjaagt. We bestudeerden het effect van de angiotensine II receptor blokker L158,809 met of zonder lysine op het ontstaan van radiatie nefropathie door een hoge dosis van [¹⁷⁷Lu-DOTA^o, Tyr³]octreotaat in **hoofdstuk 4.2**. L158,809 alleen reduceerde de histologische nierschade niet. De combinatie van lysine en L158,809 verlaagde de proteïnurie, verbeterde de serum creatinine en ureum concentraties en verminderde de histologische schade.

Conclusies

Hoge doses radioactief gelabelde somatostatine analoga kunnen late en ernstige nierschade veroorzaken: proteïnurie, hoge serum creatinine en ureum concentraties en histologisch beschadiging van tubuli en in mindere mate van glomeruli.

De opname van radioactief gelabelde somatostatine analoga kan succesvol worden gereduceerd door positief geladen aminozuren zoals lysine en arginine. De combinatie van 25 gram lysine en 25 gram arginine is een veilige en krachtige methode, en wordt tegenwoordig routinematig gebruikt tijdens PRRT bij patiënten. De bijwerkingen zijn minimaal en in de meeste gevallen goed te hanteren.

Andere strategieën om de opname van radioactief gelabelde somatostatine analoga te reduceren omvatten het gebruik van Gelofusine en colchicine. De veilige en effectieve dosis van colchicine bij patiënten moet nog nader worden bepaald. Tevens moet uitgesloten worden dat tumoropname van radioactiviteit wordt gereduceerd door colchicine. De behandeling met de combinatie van lysine en Gelofusine lijkt erg aantrekkelijk en effectief. Klinische studies hieromtrent worden momenteel uitgevoerd. Functionele nierschade die veroorzaakt wordt door hoge doses radioactief gelabelde somatostatine analoga, kan worden voorkomen door lysine en het celbeschermende middel amifostine. Remming van het renine – angiotensine – aldosteron systeem kan effectief zijn bij lagere bestralingsdoses of in combinatie met lysine.



Tumor targeting $\alpha_v\beta_3$ integrin binding peptides and peptidomimetics: synthesis and biological evaluation

I. Dijkgraaf

22 maart 2007

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotores

Prof. dr. F.H.M. Corstens

Prof. dr. R.M.J. Liskamp

Prof. dr. W.J.G. Oyen

Copromotor

Prof. dr. O.C. Boerman



I. Dijkgraaf

Radioactief gelabelde peptides, die met hoge affiniteit binden aan receptoren op het celoppervlak van tumorcellen, vormen een nieuwe groep van radiofarmaca die gebruikt kan worden voor detectie en behandeling van tumoren. De $\alpha_v\beta_3$ integrine receptor komt tot expressie op de celmembraan van tumorcellen van verschillende typen tumoren, zoals bijvoorbeeld eierstokkanker, neuroblastoom, borstkanker en melanoom. Bovendien komt de $\alpha_v\beta_3$ integrine receptor tot expressie op de endotheelcellen van nieuw gevormde bloedvaten.

Om te kunnen groeien moeten in een tumor constant nieuwe bloedvaten worden aangemaakt, ook wel angiogenese genoemd. De $\alpha_v\beta_3$ integrine receptor op endotheelcellen regelt tijdens angiogenese de celmigratie en overleving van de endotheelcellen. De $\alpha_v\beta_3$ integrine receptor die tot expressie komt op tumorcellen speelt een belangrijke rol bij invasie en de migratie (metastasering). Radioactief gelabelde liganden voor deze integrine receptor kunnen gebruikt worden om de expressie van $\alpha_v\beta_3$ in tumoren zichtbaar te maken. Het bepalen van $\alpha_v\beta_3$ -expressie zou gebruikt kunnen worden voor het bepalen van het effect van angiogenese remmende stoffen en mogelijk het selecteren van patiënten voor behandeling met geneesmiddelen die de angiogenese remmen.

Het $\alpha_v\beta_3$ integrine gaat een specifieke interactie aan met de aminozuursequentie arginine-glycine-asparaginezuur, afgekort RGD. Deze RGD sequentie is aanwezig in extracellulaire matrixeiwitten zoals bijvoorbeeld vitronectine, fibrinogeen en laminine [1]. Er zijn verschillende kleine, RGD bevattende peptides gesynthetiseerd die specifiek en met hoge affiniteit binden aan de $\alpha_v\beta_3$ integrine receptor.

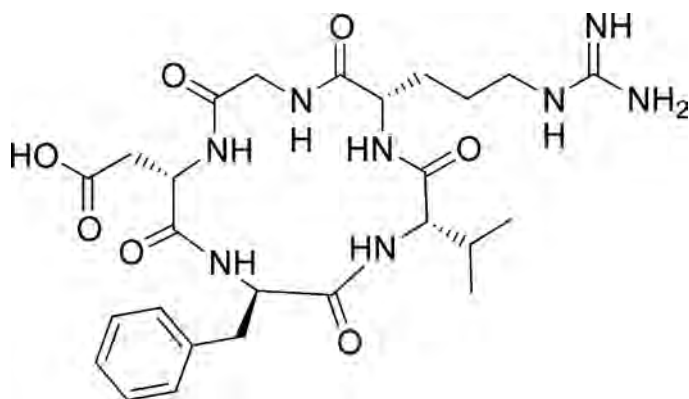
Enkele onderzoeksgroepen hebben op systematische wijze de $\alpha_v\beta_3$ -bindende eigenschappen van peptides met de RGD sequentie getest. Het bleek dat lineaire RGD peptides een relatief lage affiniteit voor $\alpha_v\beta_3$ hebben in vergelijking met cyclische RGD peptides. Bovendien worden lineaire RGD peptides in serum relatief snel door proteases afgebroken. Daarom zijn lineaire RGD peptides niet optimaal voor targeting van $\alpha_v\beta_3$. Cyclische RGD peptides daarentegen hebben een over het algemeen hogere selectiviteit en affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine. Met name de cyclische RGD peptides die bestaan uit vijf aminozuren hebben een hoge en selectieve affiniteit voor $\alpha_v\beta_3$. Verder is gebleken dat naast de essentiële RGD sequentie, een hydrofoob

aminozuur op positie 4 leidt tot een verhoogde affiniteit [2]. Het door Kessler en medewerkers ontwikkelde cyclo[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val] (c[RGDFV]) is één van de meest actieve en selectieve $\alpha_v\beta_3$ integrine antagonisten (Figuur 1) [3]. Structuur-activiteit relatie studies van dit cyclische pentapeptide toonden aan dat vervanging van het aminozuur valine (V) door lysine (K), geen significante invloed had op de activiteit en selectiviteit. Aangezien de ϵ -amino groep van c[RGDFK] gemakkelijk gemodificeerd kan worden, is het cyclische pentapeptide c[RGDFK] een veel bestudeerd RGD peptide.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een overzicht gegeven van verschillende gelabelde peptides die ontwikkeld zijn voor medische toepassing. De volgende aspecten die van belang zijn bij het ontwikkelen van een radiopeptide worden besproken: de noodzakelijke eigenschappen van het peptide ligand, de selectie van het radionuclide, de chelator en de chemische aspecten die van belang zijn bij het ontwikkelen van een radiopeptide. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk de klinische toepassing van enkele radiopeptiden voor diagnose en therapie van tumoren beschreven.

In **hoofdstuk 2** is geprobeerd om RGD analoga met verbeterde $\alpha_v\beta_3$ -bindende eigenschappen te ontwikkelen. Daarvoor zijn, naast de referentie stof c[RGDFK], drie verschillende analoga gesynthetiseerd: (I) een cyclisch hybride van een peptoid en een peptide, waarvan het arginine residu is vervangen door het overeenkomstige peptoid residu, (II) een peptoid waarin alle aminozuur residuen zijn vervangen door de overeenkomstige peptoid residuen, en (III) een peptidomimeticum. Alle verbindingen werden geconjugeerd met DOTA en radioactief gelabeld met ^{111}In . Vervolgens werden in vitro en in vivo de $\alpha_v\beta_3$ -bindende eigenschappen van de gelabelde liganden bepaald.

In deze studie bleek het omzetten van het cyclische RGD peptide



Figuur 1. Structuurformule van het cyclische RGD peptide c(RGDfV)

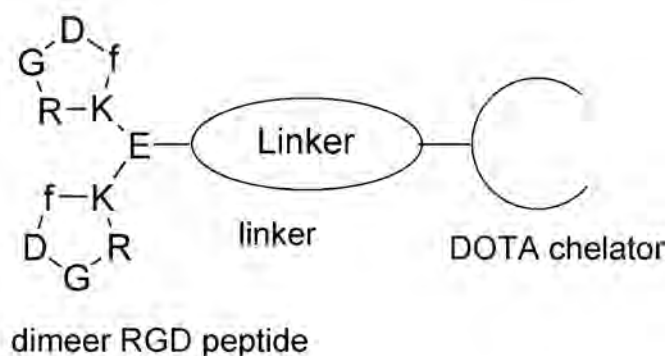
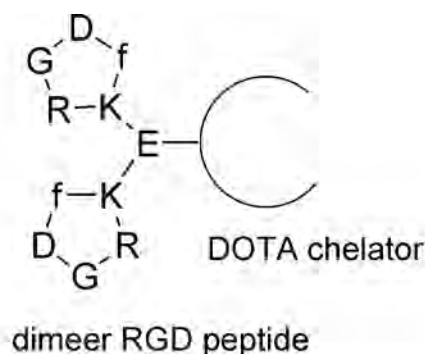
in een hybride te leiden tot een sterk verlaagde affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine en een lagere opname van de verbinding in de tumor. Het peptoid had geen affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine en vertoonde dan ook geen specifieke opname in de tumor. In vitro vertoonden het peptidomimeticum en het cyclische RGD peptide de hoogste affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine. Het natieve cyclische RGD peptide en het peptidomimeticum vertoonden ook in het muizenmodel de hoogste opname in de tumor. Beide verbindingen vertoonden echter ook een hoge opname in verschillende normale weefsels zoals dunne darm, dikke darm, lever en milt. Coinjectie van de radioactief gelabelde stof met een overmaat niet-radioactief gelabelde stof resulteerde in een significant lagere opname van het betreffende ligand in deze normale weefsels, waaruit blijkt dat de opname van deze liganden in deze weefsels $\alpha_v\beta_3$ -gemedieerd is. De nieropname van het ^{111}In -gelabelde natieve RGD peptide en het peptidomimeticum bleek niet $\alpha_v\beta_3$ -gemedieerd.

Multivalente interacties zouden de affiniteit van een ligand voor zijn receptor kunnen verhogen. Mogelijk zouden multivalente RGD peptiden een hogere affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine kunnen hebben en daardoor $\alpha_v\beta_3$ -expresserende tumoren efficiënter kunnen targeten. Het doel van de studies beschreven in **hoofdstuk 3** was door multimerisatie van RGD peptiden de tumoropname van RGD peptiden te verbeteren. Daarvoor werden een DOTA-geconjugeerd monomeer, dimeer en tetrameer RGD peptide gesynthetiseerd en radioactief gelabeld met ^{111}In . In vitro bleek dat multimerisatie van c(RGDfK) resulteerde in een verhoogde affiniteit voor het $\alpha_v\beta_3$ integrine. In naakte muizen met subcutane $\alpha_v\beta_3$ -positieve tumoren was de opname van het tetramere RGD peptide in de tumor hoger dan dat van het dimere en monomere RGD peptide. De afstand tussen de RGD eenheden is te kort om te veronderstellen dat meerdere RGD eenheden van een multivalent construct gelijktijdig aan verschillende $\alpha_v\beta_3$ integrine receptoren binden. De meest voor de hand liggende verklaring voor de verhoogde affiniteit van multimere RGD peptiden voor $\alpha_v\beta_3$ is derhalve dat de multivalente constructen een verhoogde kans hebben dat het ligand opnieuw bindt aan de $\alpha_v\beta_3$ receptor. Met andere woorden: de binding aan de $\alpha_v\beta_3$ receptor van één RGD eenheid zal de lokale concentratie van RGD eenheden aan het celoppervlak verhogen. Dit resulteert in een hogere associatiesnelheid van het RGD multimeer.

Multimere RGD peptiden kunnen ook op een andere manier gesynthetiseerd worden. In **hoofdstuk 4** wordt de synthese van een serie multimere RGD peptiden op basis van dendrimeren beschreven. Dendrimeren zijn macromoleculen die opgebouwd zijn uit volledig vertakte monomeren.

In dit hoofdstuk wordt de synthese van een monomeer, dimeer en een tetrameer c(RGDfK) dendrimeer beschreven. Deze dendrimeren zijn gesynthetiseerd via een magnetron-geïnduceerde 1,3-dipolaire cycloadditie reactie van dendrimeren alkynen met het N- ϵ -azido derivaat van c(RGDfK). Deze reactie wordt ook wel een „click reactie“ genoemd. In vitro vertoonde het tetramere dendrimeer een verhoogde affiniteit voor $\alpha_v\beta_3$ integrine ten opzichte van het monomere en dimere dendrimeer. Zowel 2 als 24 uur na injectie vertoonde het tetramere RGD dendrimeer in muizen met subcutane SK-RC-52 tumoren een significant hogere opname in de tumor dan het monomere en dimere dendrimeer.

In **hoofdstuk 5** is op systematische wijze het effect van de linker tussen de twee RGD eenheden en de DOTA chelator op de in vitro en in vivo eigenschappen van een dimeer RGD peptide onderzocht. Het dimere RGD peptide werd óf direct met DOTA (natieve ligand) óf via verschillende linkers (PEG4, glutaminezuur of lysine) geconjugeerd (Figuur 2). De in vivo kinetiek van



Figuur 2. Schematische weergave van het dimere RGD peptide geconjugeerd met de DOTA chelator (boven) en het dimere RGD peptide geconjugeerd met de DOTA chelator via een linker (onder).

het dimere RGD peptide bleek afhankelijk van de aard van de linker, terwijl de affiniteit voor $\alpha_v\beta_3$ niet afhankelijk bleek van de linker. Het RGD peptide met de lysine linker had een significant hogere opname in de nieren vergeleken met het natieve ligand en het RGD peptide met de glutaminezuur linker. Deze laatste vertoonde echter een significant hogere opname in de lever vergeleken met het natieve ligand en het RGD peptide met de lysine linker.

De linker tussen het peptide en de chelator, kan de retentie van het radiofarmacon in de normale organen beïnvloeden, hetgeen belangrijk is voor peptide receptor radionuclide therapie. Hierbij is niet alleen een hoge opname van een radiofarmacon in de tumor essentieel, maar is ook van belang dat het radiofarmacon weinig retentie in de nieren vertoont. In deze studie hadden het natieve peptide en het peptide met de PEG4 linker de meest gunstige eigenschappen.

In **hoofdstuk 6** werd de tumortargeting van een ^{111}In -gelabeld cyclisch RGD peptide bestudeerd in een model van intraperitoneaal (i.p.) groeiende ovariumtumoren in naakte muizen. Het ^{111}In -gelabelde RGD peptide bleek na i.p. toediening zeer efficiënt te accumuleren in i.p. groeiende OVCAR-3 tumoren.

Uit deze studies bleek dat de toedieningsroute van radioactief gelabelde peptiden een belangrijke invloed heeft op het targeten van i.p. groeiende tumoren. Twee uur na i.p. injectie was de accumulatie van het peptide in de tumor meer dan 30 keer hoger dan na intraveneuze (i.v.) toediening. Bovendien accumuleerde het peptide efficiënter in i.p. groeiende tumoren dan in subcutaan (s.c.) groeiende tumoren: na i.p. toediening van het peptide was de accumulatie in i.p. groeiende tumoren meer dan 15 keer hoger dan in s.c. groeiende tumoren. Vanwege de efficiënte tumortargeting door dit peptide, zijn de therapeutische mogelijkheden van dit peptide onderzocht. De overleving van de muizen met het i.p. groeiende ovariumcarcinoom verbeterde inderdaad door behandeling met het ^{177}Lu -gelabelde RGD peptide.

Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met $\alpha_v\beta_3$ -bindende peptiden zou een alternatief kunnen zijn voor radioimmunotherapie (RIT) met behulp van antilichamen, omdat peptiden voor het targeten van tumoren betere eigenschappen hebben dan antilichamen: ze zijn over het algemeen niet immunogeen, accumuleren snel in tumoren en klaren snel uit de circulatie en normale weefsels.

In de afgelopen jaren zijn een aantal goede radiofarmaca voor de visualisatie van $\alpha_v\beta_3$ -expressie in tumoren met behulp van SPECT (single photon emission computed tomography) of PET (positron emission tomography) ontwikkeld. ^{18}F Galacto-RGD was het eerste $\alpha_v\beta_3$ -bindende radiofarmacon dat in klinische studies is toegepast.

Potentiële toepassingsgebieden van radioactief gelabelde $\alpha_v\beta_3$ -bindende liganden zijn het visualiseren van angiogenese in tumoren, het detecteren van snel groeiende en metastaserende tumoren en wellicht ook het selecteren van patiënten die baat zouden kunnen hebben bij de behandeling met antiangiogene geneesmiddelen.

Referenties

1. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J, Smith JW. Ligands binding to integrins. *J Biol Chem* 2000; 275:21785-8.
2. Haubner R, Gratias R, Diefenbach B, Goodman SL, Jonczyk A, Kessler H. Structural and functional aspects of RGD-containing cyclic pentapeptides as highly potent and selective integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonists. *J Am Chem Soc* 1996;118:7461-7472.
3. Aumailley M, Gurrath M, Muller G, Calvete J, Timpl R, Kessler H. Arg-Gly-Asp constrained within cyclic pentapeptides. Strong and selective inhibitors of cell adhesion to vitronectin and laminin fragment P1. *FEBS Lett* 1991;291:50-4.



Skiweekend

Naar aanleiding van het succes van vorig jaar willen we wederom een skiweekend organiseren voor Nucleair Nederland!

Voor wie? Artsen Nucleaire Geneeskunde
Wat? Skieën en alles wat daarbij hoort
Wanneer? Van donderdagmiddag 7 februari t/m maandagochtend 11 februari 2008
Waar? Val Thorens, Frankrijk

Ook dit keer zal het skiweekend een groot succes worden, waar meningen nog lang over zal napraten.
Echter niet zonder jouw aanwezigheid:

Dus laat ons voor 20 oktober as weten of je mee wilt en we regelen het!

Maarten Vinken en Jan-Willem Postema, AIOS nucleaire geneeskunde, UMC Nijmegen

m.vinken@nucmed.umcn.nl
en
j.postema@nucmed.umcn.nl

Hernieuwde OPROEP voor ingezonden stukken ten behoeve van de discussierubriek "Forum"

In het vorige nummer is deze rubriek gestart als discussiepodium voor lezers van ons tijdschrift. In deze rubriek plaatsen wij reacties van u als lezer op controversiële maar vooral actuele onderwerpen. Zo werd in ons vorige nummer gediscussieerd over het ZonMW rapport "PET-capaciteit groot in Nederland". In het huidige nummer is Dr. F.J. Verzijlbergen uitgenodigd zijn mening te geven over "the White Paper". Ook U hebt hier

ongetwijfeld een visie op. Wij nodigen u van harte uit deze visie op papier te zetten. Op beide onderwerpen kunt u tot eind 2007 reageren. Indien U daarnaast onderwerpen wilt aandragen voor ons forum, dan houden wij ons zéér aanbevolen.

De redactie

Mail uw reactie naar redactie@sbnng.nl

The white paper

Aan het eind van dit jaar zijn er in Nederland ca. 27 PET/CT systemen permanent of als mobiele opstelling operationeel. In 2002 waren deze hybride systemen nog nauwelijks bekend, de verspreiding ervan heeft in een onwaarschijnlijk tempo plaatsgevonden. Er zijn voldoende argumenten om aan te nemen dat het met SPECT/CT dezelfde kant op zal gaan.

In elk van de betrokken ziekenhuizen is de nucleair geneeskundige verantwoordelijk voor de uitvoering en voor de beoordeling van de PET scan en één van de radiologen voor de CT. Dit is logisch, want geen van beiden is bevoegd en bekwaam om verantwoordelijkheid te dragen voor "het andere deel" van het onderzoek. Er is een boeiend palet ontstaan van samenwerkingsvormen, resulterend in een soort gefuseerd verslag. Er is dringend behoefte aan een "multimodality specialist".

Zittend nucleair geneeskundigen volgen PET en PET/CT scholing bij de EANM, SNM of VUMC, voor de radiologen is er nog nauwelijks gestructureerde scholing voorhanden.

Meer en meer nucleair geneeskundigen en radiologen (heel in het bijzonder geldt dit voor diegenen die nu in opleiding zijn) hebben behoefte aan gestructureerd onderwijs in CT/MRI resp. PET. Deze behoefte wordt ingegeven door de wens het gefuseerde beeld zelf te kunnen interpreteren met als achterliggende gedachte dat beoordeling van de beelden door een nucleair geneeskundige of radioloog die geschoold is in de beide technieken (multimodality imaging) beter is dan de som van twee losse interpretaties.

Steeds meer AIOS van beide specialismen pleiten voor aansluitende scholing in het andere specialisme. Sommigen blijken zelfs bereid te zijn om de volledige tweede opleiding te volgen.

Het is vooral de noodzaak tot het "opzetten van gestructureerd onderwijs met een duidelijke omschrijving van de noodzakelijke competenties ten behoeve van multimodality imaging aan instituten die daarvoor geaccrediteerd zijn" die de beide wetenschappelijke verenigingen dwingt tot samenwerking. De behoefte aan het vastleggen van verantwoordelijkheden, richtlijnen, wijze van praktijkvoering, vergoedingsstructuur etc. is veel minder urgent.

De besturen van EANM en ESR erkennen de noodzaak om competentie en accreditatie te verwerven ten behoeve van multimodality imaging en hebben een aantal gemeenschappelijke

uitgangspunten vastgelegd in "The white paper of EANM and ESR on multimodality imaging"

Na een overzicht te hebben gegeven van de op dit moment gangbare indicaties voor PET/CT wordt een belangrijk deel van de white paper gereserveerd voor uitgangspunten op het gebied van scholing. Volledige scholing in beide specialismen wordt als politiek en economisch ongewenst beschouwd. In het document wordt gepleit voor een aangepaste trainingsperiode in aanvulling op de oorspronkelijke opleiding. De gewenste competenties worden in zeer algemene termen beschreven, maar dienen te worden afgesloten met een opleidingscertificaat. Voor de toekomst wordt gepleit voor een geïntegreerde opleidingsvorm.



In het document wordt bij herhaling betoogd dat dit alles alleen mogelijk is wanneer de regelgeving in de betrokken landen wordt gerespecteerd.

Meer staat er niet!

Een werkgroep namens de besturen van de NVNG en NVvR bereidt een document voor met dezelfde strekking, maar hierin zijn de opleidingsstappen verder uitgewerkt. Na goedkeuring door de besturen zal het document aan de beide ledenvergaderingen worden voorgelegd. Hoeveer de samenwerking tussen de beide verenigingen in de toekomst zal gaan weet niemand, maar voor dit moment is kristalhelder dat de schitterende beeldvormende techniek die ons ten deel staat alleen door samenwerking en scholing optimaal aan onze patiënten ten goede komt.

De white paper is een belangrijke stap voorwaarts om de kwaliteit van multimodality imaging op een hoger niveau te brengen. Elk van de geformuleerde standpunten wordt door ons onderschreven, niet alleen omdat het document aanzet tot kwaliteitsverbetering, maar ook omdat het gebeurt in een sfeer die respect uitdraagt voor het gedachtegoed van de afzonderlijke specialismen nucleaire geneeskunde en radiologie.

¹. EJNMMI (2007) 34: 1147-1151.

Dr. J. Fred Verzijlbergen.
Nucleair geneeskundige
Sint Antoniusziekenhuis Nieuwegein



SYMPOSIUM

Symposium ter gelegenheid van de openbare verdediging van de proefschriften van Wouter Vogel en Lioe-Fee de Geus-Oei

Datum: Maandag 19 november 2007
Plaats: Aula van de Radboud University Nijmegen
Inschrijving: In verband met de te reserveren lunch en met het oog op de aan U toe te kennen accreditatiepunten dient U zich uiterlijk 5 november te hebben opgegeven via een e-mailbericht aan het secretariaat van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het UMC-St Radboud (Mevr. Jacqueline van Rens, tel. 024-3610972, e-mail j.vanrens@nucmed.umcn.nl). Aan deelname zijn geen kosten verbonden.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde van het UMC-St Radboud nodigt U van harte uit dit Symposium en de bijzondere gebeurtenis van de verdediging van twee nucleair geneeskundige proefschriften op één middag bij te wonen.

Prof. Dr. F.H.M. Corstens
Prof. Dr. W.J.G. Oyen

Program

- 9.30 *Registration and welcome*
- 10.00 Opening of the symposium
- 10.05 Prof. dr. H. Kaanders
Dept. of Radiation Oncology, Radboud University Nijmegen Medical Center
Molecular imaging in radiation oncology
- 10.30 Prof. dr. W. van der Graaf
Dept. of Medical Oncology, Radboud University Nijmegen Medical Center
Molecular imaging of targeted therapies in oncology
- 10.55 *Coffee break*
- 11.15 Prof. dr. S. Stroobants
Dept. of Nuclear Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium
Advances in PET imaging: monitoring the response to therapy
- 11.40 Dr. B. Pichler
Dept. of Radiology, University Hospital Tübingen, Germany
PET/MRI: a new multimodality imaging approach to combine function and morphology
- 12.05 Closure of the symposium
- 12.15 *Lunch*
- 13.30 PhD thesis defense W. Vogel
“Advances in PET and multimodality imaging (with emphasis on cancer of the head and neck and liver metastases from colorectal cancer)”
- 15.30 PhD thesis defense L-F de Geus-Oei
“Characterization of malignancy with FDG-PET”





Eenvoud is de kortste weg naar een goede diagnose.

De **BrightView SPECT-gammacamera** met CloseUp-technologie maakt een hogere beeldresolutie mogelijk dankzij slimmere software, nieuwe elektronica en een minimale afstand tussen detector en patiënt. Tel bij deze verbeteringen ook nog eens de mogelijkheden van de Astonisch-reconstructiefunctie op en we hebben het over een systeem waarbij eenvoudigweg alles om u en uw patiënten draait.

PHILIPS
sense and simplicity

Presentatie adviescommissie

Hierbij presenteren wij met trots de adviescommissie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. In deze commissie heeft een aantal prominente hoogleraren (Nucleair Geneeskundigen, Chemici, Fysici én een Biologe) zitting genomen en wij zijn hen daarvoor zeer erkentelijk. Wij vragen hen in de nabije toekomst ons te ondersteunen in onze visieontwikkeling op diverse terreinen van ons vak. Omdat zij verschillende aandachtsgebieden hebben, kunnen zij ons alert maken op belangrijke ontwikkelingen en aangelegenheden die binnen hun specifieke kennisveld spelen. Wij hopen dat zij ons willen ondersteunen, inspireren en ons willen voeden met hun kennis en ideeën. Door

hun participatie wordt naast betrokkenheid ook verwacht dat zij als klankbord willen fungeren en ons in de breedste zin des woords kritisch willen volgen. Wij verwachten dat zij gevraagd én ongevraagd voorstellen zullen doen voor verbetering of verandering. Tenslotte hopen wij gebruik te mogen maken van hun expertise en/of hun netwerk en zullen wij hen actief benaderen bij het peer-reviewed proces. Als redactie stellen wij ons ten doel alle kennis te verzamelen, uit te wisselen en tenslotte te verspreiden. En met het in leven roepen van deze commissie hopen wij daar meer en meer in te zullen slagen.

Lioe-Fee de Geus-Oei

Prof. Dr. O. C. Boerman

Afd. Nucleaire Geneeskunde
UMC St. Radboud
Nijmegen



Prof. Dr. Otto Boerman studeerde Scheikunde met als hoofdvak Biochemie in Nijmegen en promoveerde in 1990 op een onderzoek getiteld: "Development and application of monoclonal antibodies against ovarian cancer". Daarna werkte hij 2 jaar als fellow van de Nederlandse Kankerbestrijding MKB-KWF op achtereenvolgens het CMMI (Center for Molecular Medicine and Immunology) in Newark, het NIH-NCI in Frederick, MD en op de afdeling Klinische Immunologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen. In 1992 startte hij als senior-onderzoeker de preklinische research groep van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het UMC St. Radboud. Kortgeleden werd hij benoemd tot hoogleraar op de profileringsleerstoel Radiochemie.

Boerman is hoofd van het laboratorium. Hij begeleidde reeds 15 promovendi. Hij is zeer succesvol gebleken in het verwerven van externe onderzoekssubsidies. Daarnaast is hij betrokken bij verschillende onderwijsmodules van medisch studenten, waarvoor hij hoor- en responsiecolleges verzorgt. Als auteur/co-auteur publiceerde hij zo'n 250 artikelen in "peer-reviewed" internationale tijdschriften.

De onderzoeksgroep is internationaal toonaangevend op het terrein van oncologie en infectieuze / inflammatoire aandoeningen. De afdeling beschikt over een PET/CT scanner voor dieren. Begin 2008 wordt een eigen Cyclotron faciliteit in gebruik genomen. In het kader van een Universiteit- en UMC-breed project wordt gewerkt aan een geïntegreerd Animal Imaging Center en een eigen GMP laboratorium voor de synthese van klein-moleculaire stoffen.

Prof. Dr. E. F. I. Comans

Nucleair geneeskundige met specialisatie PET/waarnemend opleider
VU Medisch Centrum, Amsterdam



Emile Comans heeft geneeskunde gestuurd aan de Vrije Universiteit Amsterdam, en is daar ook na voltooiing van deze oplei-

ding gepromoveerd bij de afdelingen fysiologie en cardiologie. Daarna heeft hij de opleiding nucleaire geneeskunde gedaan bij Jaap Teule in het VUmc. Nadien werd hij staflid van de afdeling nucleaire geneeskunde (de huidige afdeling nucleaire geneeskunde & PET research). Zijn interesse heeft de afgelopen decade vooral gelegen in de klinische oncologie en het ontwikkelen van studies waarmee de klinische waarde van PET werd onderzocht. Samen met (mede-) opleider Prof Otto Hoekstra is hij initiatiefnemer van diverse na- en bijscholingsactiviteiten aan diagnosten en poortspecialisten op het terrein van PET-CT. Op landelijk niveau heeft hij (als bestuurslid/secretaris van de NVNG met als portefeuille onderwijs en wetenschappelijke zaken) bijgedragen aan de modernisering van de opleiding nucleaire geneeskunde conform het format van het centraal college van medisch specialisten. Tevens is hij lid van de werkgroep integratie van de NVNG en de NVvR.

Prof. Dr. F. H. M. Corstens

Hoofd Afd. Nucleaire Geneeskunde
UMC St. Radboud
Nijmegen



Prof. Dr. Frans Corstens, MD, FRCP studeerde Geneeskunde in Nijmegen. Hij werd opgeleid tot internist en raakte toen betrokken bij de Nucleaire Geneeskunde. Hij zette zijn postuniversitaire opleiding voort aan Harvard Medical School en Johns Hopkins Institutions in de USA. De afdeling Nucleaire Geneeskunde van het UMC St. Radboud ging onder zijn leiding van start in 1985. De afdeling groeide gestaag en telt inmiddels zo'n 55 medewerkers waaronder 5 medisch specialisten en 6 arts-assistenten in opleiding. De afdeling heeft twee PET, PET/CT scanners.

Naast de kernleerstoel Nucleaire Geneeskunde beschikt de afdeling over een strategische leerstoel Experimentele Nucleaire Geneeskunde (Prof. Dr. W. Oyen) en een profileringsleerstoel Radiochemie (Prof. Dr. O. Boerman). Corstens publiceerde als auteur/co-auteur meer dan 275 artikelen in "peer-reviewed" internationale tijdschriften. Hij is Associate Editor van het Journal of Nuclear Medicine (USA).

Corstens is één van de grondleggers van de Nederlandse Nucleaire Geneeskunde als zelfstandig specialisme binnen de geneeskunde. Tezamen met enkele collegae werd hij in 1985 als eerste

geregistreerd als medisch specialist Nucleaire Geneeskunde. Naast zijn werk als medisch specialist, hoogleraar en afdelingshoofd bekleedde Corstens tal van posities binnen de Nijmeegse Universiteit en het Academisch Ziekenhuis. Hij maakte 3 jaar deel uit van het Bestuur van de Faculteit en was 9 jaar lang voorzitter van het Stafconvent van het UMC St. Radboud.

Binnen de European Association of Nuclear Medicine (EANM) speelde hij een prominente rol. Zo was hij twee keer Congres President, in 1998 in Berlijn en in 2002 in Wenen. Als President van de Association veranderde hij in zijn bestuursperiode van bijna 4 jaar de Europese Vereniging van een vrijwilligersorganisatie in een professioneel bedrijf met een eigen "Educational Facility" voor het snel groeiende ledental.

Koningin Beatrix benoemde hem in 2006 tot Ridder in de orde van de Nederlandse Leeuw vanwege zijn vele verdiensten.

Prof. Dr. Ir. M. de Jong

Afdeling Nucleaire Geneeskunde,
Erasmus MC Rotterdam

Prof. Dr. Marion de Jong is verantwoordelijk voor het preklinisch onderzoek en onderwijs van de afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Erasmus MC in Rotterdam. Ze is sinds 1985 werkzaam in de research, aanvankelijk op het gebied van schildklierhormoontransport en -activiteit en daarna op het gebied van molecular imaging en therapie van tumoren met verschillende tracers, in het bijzonder gelabelde peptiden. Focus van het meest recente onderzoek is molecular imaging met behulp van microPET en -SPECT, ook in combinatie met andere imaging modaliteiten, en therapie.

Marion is onder andere bestuurslid van radiochemie.nl en lid van de EANM taskgroup Molecular Imaging. Ze is lid van verschillende Editorial Boards en ze is Guest Editor geweest voor Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.



Prof. Dr. R.A.J.O. Dierckx

Afd. Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire
Beeldvorming
Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof. Dr. Rudi Dierckx promoveerde in 1994 aan Universitaire Instellingen Antwerpen op een onderzoek getiteld: "Contribution of single photon emission computerised tomography in neurology: clinical and methodological studies" en een presentatie over de "Role of nuclear medicine in oncology".

Dierckx is per 1 januari 2005 begonnen als hoogleraar Nucleaire Geneeskunde bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Hij houdt zich bezig met onderwijs, onderzoek en patiëntenzorg in de nucleaire geneeskunde. Zijn onderzoek richt zich op de ontwikkeling van nieuwe methoden en radiofarmaca, en de evaluatie van bestaande methoden. Dierckx is afdelingshoofd van de vroegere afdeling nucleaire geneeskunde



en het PET-centrum, die samen zijn gevoegd in een nieuwe afdeling nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming. Dierckx was voor zijn benoeming in Groningen afdelingshoofd/hoogleraar Nucleaire Geneeskunde bij het Universitair Ziekenhuis Gent, België. Hij is tevens neuropsychiater en master in business administration.

Prof. Dr. O.S. Hoekstra

Dept. of Nuclear Medicine & PET research
VU University Medical Centre
Amsterdam

Otto Sies Hoekstra heeft geneeskunde gestudeerd aan de Vrije Universiteit Amsterdam, en is daar ook gepromoveerd tijdens zijn opleiding tot internist. Na voltooiing van deze opleiding heeft hij de opleiding nucleaire geneeskunde gedaan bij Jaap Teule in het VUmc. Nadien werd hij stafid van de afdelingen nucleaire geneeskunde en klinische epidemiologie & biostatistiek. In die laatste hoedanigheid rondde hij in 1998 de opleiding tot epidemioloog af.

In 2004 ontstond uit de afdeling nucleaire geneeskunde, het klinisch PET project en het radionuclidencentrum van de VU de huidige afdeling nucleaire geneeskunde & PET research waaraan hij met Prof. Dr. Adriaan Lammertsma sinds 2005 leiding geeft. Zijn fascinatie voor het vakgebied is sinds de fusie verder gegroeid door de intensievere contacten met radiochemici en klinisch fysici, naast de al langer bestaande vruchtbare contacten met vooral oncologische specialisten in het kader van de VUmc-onderzoeksschool V-ICI/CCA.

Zijn interesse heeft de afgelopen decade vooral gelegen in het ontwikkelen van studies waarmee de klinische waarde van PET werd onderzocht. Vanuit de functionele imaging is hij op een aantal plaatsen actief in de EORTC (translationele advies commissie, PAMM). Daardoor, en versterkt door ervaringen in een rits ZON-MW projecten is zijn belangstelling voor standaardisatie en nascholing verder gegroeid. Hij is namens de NVNG lid geweest van diverse CBO richtlijncommissies, alsook van een aantal KWF- en ZON-MW commissies die zich deels met toekomst-scenario's van beeldvorming in Nederland bezighielden. Samen met mede-opleider Prof. Emile Comans is hij initiatiefnemer van diverse na- en bijscholingsactiviteiten aan diagnosten en poortspecialisten op het terrein van PET-CT.



Prof. Dr. E.P. Krenning, FRCP

Head of the Dept. of Nuclear Medicine
Erasmus MC University Medical Center
Rotterdam

Prof. Dr. Eric Krenning completed his MD in 1972 and achieved a PhD by thesis at the Erasmus University of Rotterdam in 1983. He has at present positions as Head of Department of Nuclear Medicine at the Erasmus MC, Rotterdam (since 1985), Professor of Nuclear Medicine (since 1990), and was made a Fellow of the Royal College of Physicians, London, UK, in 1999.



Krenning has participated in the educational responsibilities at the Erasmus MC, lecturing in Internal Medicine, Nuclear Medicine and Endocrinology throughout his career. He has been involved in research since 1975. His main interests include thyroidology and radioactive labelled peptides with their introduction into peptide receptor imaging and therapy.

Krenning has been the (co)author of more than 350 peer-reviewed articles since 1975, more than 150 chapters and proceedings, and more than 400 abstracts in the field of thyroidology and peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. In these fields he also received awards and invitations to give honourable lectures.

Prof. Dr. A. A. Lammertsma

Afd. Nucleaire Geneeskunde
& PET Research
VU Medisch Centrum
Amsterdam



Prof. Dr. Adriaan Lammertsma is, samen met Prof. Dr. Otto Hoekstra, hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research van het VU Medisch Centrum, waar hij met name verantwoordelijk is voor onderzoek en onderwijs. Hij is sinds 1979 werkzaam op het gebied van PET research, waar hij zich vooral gericht heeft op het ontwikkelen van tracer kinetische modellen ten behoeve van kwantitatieve PET studies voor diverse toepassingen (neurologie, psychiatrie, oncologie, cardiologie en ontwikkeling nieuwe medicijnen).

Lammertsma is bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF) en voorzitter van de toetsingscommissie NVKF. Namens de NVNG is hij bestuurslid van de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie.

Hij is lid van diverse Editorial Boards, Deputy Chief-Editor van Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism en International Associate Editor van Molecular Imaging and Biology. Tevens heeft hij de rol van guest editor vervuld voor Journal of Nuclear Medicine en Drug Discovery Today.

In het belang van standaardisatie van PET methodologie is hij lid geweest van zowel de EORTC als NCI commissies, die richtlijnen hebben gepubliceerd voor respons monitoring met behulp van FDG PET. Ook was hij lid van de ad hoc expert commissie, die onlangs consensus heeft bereikt over een uniforme nomenclatuur voor in vivo neuroreceptor studies.

Prof. Dr. L. Mortelmans

Division of Nuclear Medicine
University Hospital Gasthuisberg
Leuven, Belgium



Prof. Dr. Luc Mortelmans studied electrical engineering at the KU Leuven (1969). Afterwards he obtained an MD degree (1975) and specialised in internal medicine cardiology (1980) and nuclear medicine (1982). He obtained a PhD degree in medical sciences with a thesis about scintigraphic

evaluation of infarct size. Nowadays he is head of the nuclear medicine department and full professor of nuclear medicine at the KU Leuven.

He was the founder of the PET centre at the KU Leuven in 1989 equipped nowadays with two PET cameras (one PET CT), one in house cyclotron and an animal PET system (2004). Together with his group consisting of an experienced medical staff, a highly skilled radiopharmacy lab and a high level medical imaging group a lot of experience was obtained in clinical PET, development of new SPECT and PET tracers and the introduction of new techniques for reconstruction and image fusion. This research was supported by several university, national and international grants.

Prof. Mortelmans is chairman of the small animal imaging lab (MOSAIC) provided with micro PET, SPECT, NMR, CT, ultrasound and optical imaging. In this context he stimulates translational research linking basic research with clinical applications. Together with the department of Radiology, Medical Imaging and Radiopharmacy, a center for drug development was created for the preclinical and clinical testing of new drugs in cooperation with several pharmaceutical and radiopharmaceutical companies (MIRACLE: Molecular Imaging Research and Application Center Leuven).

Prof. Mortelmans is passed president of the Belgian Society of Nuclear Medicine, vice president of the medical council of the university hospital Gasthuisberg (1800 beds) and co-editor of the European Journal of Nuclear Medicine and the European Journal of Cardiology.

Prof. Dr. W. J. G. Oyen

Afd. Nucleaire Geneeskunde
UMC St. Radboud
Nijmegen



Prof. Dr. Wim J. G. Oyen studeerde Geneeskunde in Nijmegen. Hij werd opgeleid tot nucleair geneeskundige en promoveerde in 1992 op een onderzoek getiteld:

“Detection of infection and inflammation with indium-111 labeled human nonspecific immunoglobulin G”. In 1995 trad hij toe tot de staf van de afdeling Nucleaire Geneeskunde, waar hij in 2001 benoemd werd tot hoogleraar op de strategische leerstoel Experimentele Nucleaire Geneeskunde.

Wim Oyen publiceerde als auteur/co-auteur meer dan 325 artikelen in “peer-reviewed” internationale tijdschriften. Hij maakt deel uit van diverse commissies en besturen, zowel nationaal als internationaal en is lid van het Bestuur Stafconvent in het UMC St. Radboud. Mede onder zijn leiding voltooiden 14 promovendi hun proefschrift.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde telt 6 arts-assistenten in opleiding, die mede onder zijn supervisie werken. De afdeling beschikt over zowel een PET als een PET/CT scanner en sinds kort over een PET/CT scanner voor dieren. Begin 2008 wordt een eigen Cyclotron faciliteit in gebruik genomen.

Prof. Dr. A. M. J. Paans

Afd. Nucleaire Geneeskunde en
Moleculaire Beeldvorming
UMC Groningen



Prof. Dr. Anne Paans heeft experimentele natuurkunde aan de Universiteit van Utrecht gestudeerd met als specialisaties plasma fysica en numerieke wiskunde. Hij heeft daarna enige jaren in de kernfysica en kernfysische instrumentatie gewerkt op het Kernfysisch Versneller Instituut in Groningen. Sinds eind 1974 is hij werkzaam in de Nucleaire Geneeskunde van het UMCG.

Zijn interesse kan misschien wel het best worden weergegeven met de titel van zijn proefschrift: "Imaging in Nuclear Medicine with Cyclotron Generated Radionuclides".

Hij is lid geweest van EEC Concerted Actions op het gebied van PET, van de EANM task group on PET and NMR. Hij was betrokken als lecturer/organisator bij twee CERN zomerscholen (CERN Accelerator School, CAS) op het gebied van versnellers en hun toepassingen. Hij was als voorzitter van de instrumentatie commissie van de Graduate School Behavioural and Cognitive Neuroscience (mede) verantwoordelijk voor de inrichting van het Neuro Imaging Center in Groningen. Hij is reviewer voor een aantal tijdschriften. Als lid van het ontwerp team is hij (mede) verantwoordelijk voor ontwerp en inrichting van het PET Centrum in Groningen. Hij is (mede) organisator van cursussen en symposia op het gebied van Nucleaire Geneeskunde en PET. Hij is opleider klinische fysica met als aandachtsgebied nucleaire geneeskunde en coördineert de opleiding klinische fysica in de OOR N&O Nederland voor het UMCG. Hij is bestuurslid van de NVNG sinds 2002, eerst als vice-voorzitter en nu als secretaris maatschappelijke zaken. Hij is Adviserend Stralings Deskundige en lid van de METc UMCG. Sinds de oprichting van de afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming binnen het UMCG is hij hoofd klinische fysica. Daarnaast is hij als bijzonder hoogleraar "Biomedische Technologie: i.h.b. Nucleaire Geneeskunde en PET" betrokken bij het onderwijs in de BMT/Life Sciences.

Prof. Dr. G. J. J. Teule

Hoofd afd. Nucleaire Geneeskunde
Academisch Ziekenhuis Maastricht



Prof. Dr. G. J. J. Teule is momenteel verbonden aan het azM als afdelingshoofd en opleider Nucleaire Geneeskunde. Van 1988 tot 2004 werden deze functies uitgeoefend in het VUmc in Amsterdam. In 1979 als internist, met grote belangstelling voor de bloedsomloop tijdens shock, begonnen aan een promotieonderzoek en zoals meerdere collegae op die manier terecht gekomen in de nucleaire geneeskunde.

Onderzoeksmatig betrokken bij de introductie van de schildklier procedures (1994) en de introductie van de PET-technologie via doelmatigheidsprojecten (1996). Vanaf die tijd blijvende belangstelling voor medical technology assessment, mede

ook omdat een deel van de TA methodes goed bruikbaar zijn in het onderwijs.

Ervan overtuigd dat de mogelijkheden van de PET technologie nog steeds sterk onderbelicht zijn, ook binnen de eigen beroepsgroep. In het azM in 2005 begonnen met diverse toepassingen van de $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ generator en met ^{124}I bij het schildkliercarcinoom. Gestreefd wordt naar de opzet van multicentre studies, ook in Europees verband.

Prof. Dr. A. A. M. S. van Dongen

Afd. Radiochemie
VU Medisch Centrum
Amsterdam

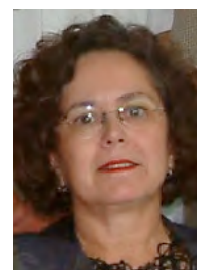


Prof. Dr. Guus van Dongen promoveerde aan de Rijksuniversiteit Utrecht, afdeling Moleculaire Celbiologie, op het proefschrift "Effect of hyperthermia on mammalian cells".

Hij werkte na zijn promotie als post-doc bij de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het AZVU. In 1989 werd hij hoofd van de sectie Tumorbiologie van die afdeling. Sinds 1998 was Van Dongen UHD bij de afdeling KNO. Binnen zijn leerstoelgebied richt Van Dongen zich op het ontwikkelen van immunologische en moleculair biologische technieken voor detectie van kleine tumorhaarden die na operatie van hoofd-halskankerpatiënten kunnen achterblijven.

Prof. Dr. B. L. F. van Eck-Smit

Hoofd afd. Nucleaire Geneeskunde
Academisch Medisch Centrum
Amsterdam



Na haar studie geneeskunde en opleiding tot nucleair geneeskundige, beide in Utrecht, was Prof. Dr. Berthe van Eck van 1990 tot 1998 als staflid verbonden aan de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het LUMC.

Zij promoveerde in 1996 op het proefschrift getiteld: "Myocardial perfusion and viability: assessment with thallium-201 immediate reinjection scintigraphy".

Vanaf 1998 is zij als staflid en opleider verbonden aan het AMC en werd zij in 2002 benoemd tot hoogleraar.

Daarnaast is zij lid van de Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC) en secretaris Onderwijs en Wetenschap van het Bestuur van de NVNG. Modernisering van de opleiding is hierbij een van de belangrijkste aandachtspunten. Uit hoofde van haar functie als bestuurslid en opleider is zij ook lid van de Onderwijscommissie, de Accreditatiecommissie en het Concilium.

Em. Prof. Dr. P. P. van Rijk
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Ede



Sinds 1973 is Van Rijk full-time aan de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Utrecht verbonden geweest.

Twee belangrijke onderzoekslijnen vormen de rode draad in Van Rijk's carrière, te weten enerzijds de ontwikkeling van een nieuw radiofarmacon (holmium-166-polymelkzuur microsferen, voor de behandeling van levermetastasen) en anderzijds de instrumentatie- en software-ontwikkeling met als thema 'kwantitatieve emissietomografie'. Wereldfaam kreeg hij met zijn groep door de ontwikkeling van een multi-pinhole kleine-

dieren-SPECT-systeem met de trotse naam "U-SPECT" – een apparaat waarvan inmiddels de derde generatie het licht heeft gezien.

Bij vele dissertaties op het gebied van radionuclidentherapie was Van Rijk promotor of co-promotor.

Van Rijk heeft binnen en buiten de NVNG talloze commissies en besturen voorgezeten. Als voorzitter van de NVNG heeft hij met grote voortvarendheid een ingrijpende herstructurering van onze vereniging weten door te voeren. Met instemming van de ledenvergadering werden de disciplinegebonden secties opgeheven, en werden de Kamers Opleidingen, Beroepsaspecten en Kwaliteit ingesteld.

De wetenschappelijke vergadering van de NVNG op 10 maart 2007 stond in het teken van het emeritaat van Van Rijk, na een carrière van meer dan 30 jaar in de nucleaire geneeskunde. 

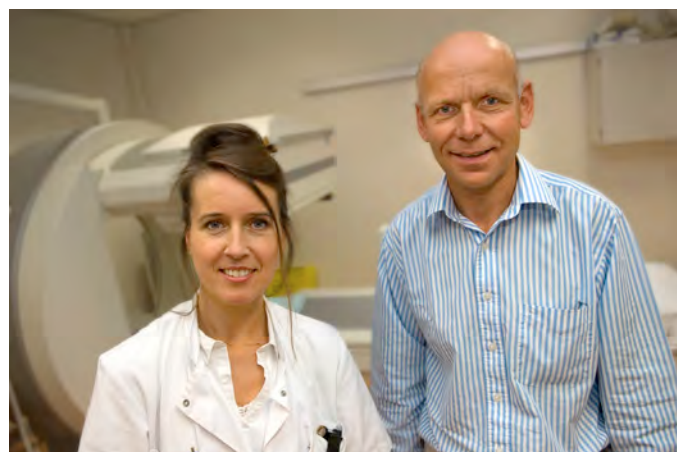
DIENT IN DE KIJKER

Het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis het beste ziekenhuis (volgens de consumentenbond); de afdeling nucleaire geneeskunde CWZ de beste afdeling?

Elisabeth Schoenmakers

In 1850 wordt in de Nijmeegse binnenstad het Canisiusziekenhuis gesticht door het R.K. Parochiaal Armbestuur om het lot van de armen en de zieken te verzachten. In 1974 fuseert het Canisiusziekenhuis met het protestantse Wilhelminaziekenhuis en ontstaat de combinatie naam. In 1992 verhuist het CWZ naar zijn huidige locatie, Weg door Jonkerbos in Nijmegen.

Medio jaren zestig is in het ziekenhuis reeds een goed functionerend isotoopenlaboratorium aanwezig. Uit dit laboratorium, dat later werd geleid door de radiologen Dr. Beelen en Dr. Engelen, ontstond in 1982 de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Als nucleair geneeskundige werd Mw. Dr. Turek-Maischeider aangesteld. Zij ging in 1995 met vervroegd pensioen en nam afscheid. De praktijk werd overgenomen door Mw. Drs. E. Schoenmakers. Zij is naast nucleair geneeskundige ook hoofd van de afdeling en is momenteel nog in beide hoedanigheden op de afdeling werkzaam. Verder is Mw. Dr. C. Bavelaar-Croon als nucleair geneeskundige op de afdeling werkzaam. Management ondersteuning wordt geboden door Drs. T. Litjes, en als fysicus is Dr. F. Bastin



Management team: Elisabeth Schoenmakers en Ton Litjes
Foto afd. medische fotografie R. Martens

aan de afdeling verbonden. Het secretariaat wordt door een full-time secretaresse adequaat gerund. Op de afdeling werken in totaal tien medisch nucleair werkers, waarvan de meesten part-time. Bijzonder is dat drie van deze laboranten een zogenaamde



MNW-er Silvia Kessler aan het werk achter het bedieningsconsole van de dubbelkops E.Cam.

duo-baan hebben waarbij ze tevens op de afdeling radiologie werkzaam zijn. Verschillende laboranten hebben recente CT-expertise.

In 1995 was de afdeling in het bezit van een enkelkops Siemens Orbiter gammakamera. Met de komst van een nieuwe nucleair geneeskundige werd de afdeling gemoderniseerd: protocollen werden naar de laatste stand der wetenschap bijgewerkt, er werd volop bijgeschoold, en ook de sociale activiteiten van de afdeling werden geactiveerd. Al snel vond er een vlotte groei van verrichtingen plaats en werd de aanschaf van een tweede kamera noodzakelijk. De keuze viel op een dubbelkops E.Cam van Siemens. Na een verbouwing werd in 1997 de kamera geplaatst. Na verdere gestage toename van de verrichtingen werd in 2005 opnieuw verbouwd en werd een derde gammakamera aangeschaft, wederom een dubbelkops E.Cam. Bij de verbouwing werd ervoor gekozen om de bedieningsconsolen van de twee dubbelkops kamera's niet langer in de onderzoeksruimten zelf te plaatsen, maar erbuiten zoals gebruikelijk is bij radiologische onderzoekskamers. In praktijk wordt het werken op deze manier als zeer prettig ervaren.

Op de afdeling staat het optimaal verrichten van patiëntonderzoek en de zorg van de patiënt hieromheen, centraal. Hierbij wordt nooit uit het oog verloren dat het CWZ een belangrijke regionale functie heeft met weliswaar topklinische zorg, maar zonder academische ambities. Een breed scala van routine nucleair geneeskundige onderzoeken worden dus naar de laatste state-of-the-art verricht. Ook wordt op aanvraag onderwijs verzorgd, en ondersteuning bij research geboden. Aandacht voor goed patiëntonderzoek is echter de rode draad door de jaren heen gebleken. Een gemotiveerd en enthousiast team stond en staat hiervoor klaar. Er werd intensief meegedacht over verbeteringen op de afdeling en deze werden ook ter sprake gebracht en bediscussieerd. Dit resulteerde uiteindelijk in een zelfsturend team als organisatievorm. Hierbij kan een laborant

een aandachtsgebied onder zijn hoede nemen en op deze wijze een expert functie vervullen. Om die reden ontbreekt op de afdeling een hoofdlaborant. Dit wordt niet als een gemis ervaren. Op dit moment is er wel weer een parttime teamleidster op de afdeling werkzaam, omdat dit toch voor verschillende praktische zaken zoals werkroosterindelingen en ziekmeldingen handig bleek.

Het team op de afdeling vormt de spil waaromheen alles draait. Een goed functionerend team waarin goed met elkaar wordt gecommuniceerd is derhalve een enorme pre voor het goed functioneren van een afdeling. Op onze afdeling is aandacht voor het team dus belangrijk en hierbij spelen sociale activiteiten ook een rol. Jaarlijkse uitstapjes, kerst/ nieuwjaarsborrels, aandacht voor persoonlijke belangrijke gebeurtenissen van individuele werknemers, kraamvisites, bloemen bij speciale gelegenheden, verjaardagsgebak; het vindt allemaal plaats en maakt het werken een stuk aangenamer. Maar ook de formele kanten van de arbeidsrelatie, zoals functioneringsgesprekken, werkoverleggen, bijscholing en congresbezoeken krijgen aandacht.

Op de afdeling werd in 1997 een vlotte samenwerking met de apotheek gerealiseerd. Dit hield in dat 's ochtends twee apothekers assistenten de radiofarmaca bereidingen kwamen doen in het radionuclidelaboratorium van de afdeling nucleaire geneeskunde. Hierdoor was de verantwoordelijkheid van de apotheker voor de radiofarmaca niet meer louter een formele, maar ook een zeer praktische. Na een periode met milde kinderziekten, verliep de samenwerking voorspoedig. Toen de eisen voor een radionuclide laboratorium door de overheid werden verhoogd, bleek uitbesteding van de radiofarmaca uiteindelijk goedkoper dan aanpassing van het laboratorium. In 2005 werd de samenwerking met de apotheek, niet zonder pijn bij beide partijen, beëindigd, en sedertdien vindt levering plaats door GE Healthcare. Ook deze samenwerking verloopt soepel en naar tevredenheid.

De PET/CT revolutie heeft ook het CWZ aangedaan. Sedert enkele jaren is er een ferme stijging van het aantal PET/CT onderzoeken zichtbaar. De onderzoeken worden momenteel uitbesteed en door het UMC St Radboud verricht, waarbij er sprake is van een hoog service niveau. Met het stijgen van het aantal onderzoeken nadert het punt waarop het zelf in huis halen van de PET/CT kamera reëel wordt. In het CWZ wordt momenteel hieromtrent een besluit genomen. Het behoeft geen betoog dat de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het CWZ een positieve beslissing vanuit vakinhoudelijk standpunt zeer toejuicht.

En of we de beste afdeling zijn? Wellicht dragen we ons steentje bij, verder laat ik de beoordeling over aan de lezer!



Hemiagenesie van de schildklier bij een patiënte met M. Graves.

S.M.E.A.A. Jap-A-Joe, R.J. Bennink, B.L.F. van Eck-Smit.
Afdeling Nucleaire Geneeskunde,
Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Een 50 jarige vrouw met in de voorgeschiedenis hyperthyroidie op basis van aantoonbare antistoffen, onderging gedurende anderhalf jaar block- en replacement therapie. Kort na het staken van de medicatie, presenteerde patiënte zich met recidiverende klachten van hyperthyreoidie. Bij lichamelijk onderzoek wordt een asymmetrische, rechts vergrote schildklier zonder nodi gevonden. De schildklierfunctie was als volgt: TSH 0.09 mE/L; FT4 10.8 pmol/L; T3 2.20 nmol/L; TB II 3.8 E/L; anti-TPO 3000 kU/L. Dit bevestigde de eerder gestelde diagnose Morbus Graves. Zij werd verwezen naar de afdeling Nucleaire Geneeskunde voor schildklierscintigrafie, een uptake meting en een Jodium behandeling. 24 uur na orale toediening van 2 MBq I-131 toonde de uptake meting (fig 1.) een homogene uptake in de rechterschildklierkwab met een uptake van 52% van de toegediende dosis. Het technetium-pertechnetaat schildklierscintigram (fig 2) toonde functionaliteit van uitsluitend de rechterschildklierkwab. Echografie van de schildklier, aangevraagd ter differentiatie agenesis van toxisch adenoom, toonde een verhoogde doorbloeding in een diffuus vergrote rechterschildklierkwab, de

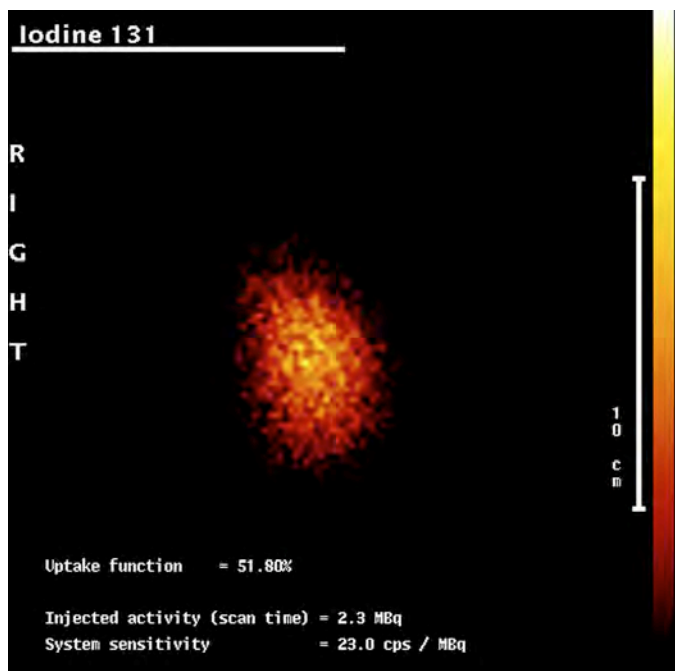


Fig 1. 24 uur na orale toediening is er een homogene uptake van I-131 in de rechterschildklierkwab zonder visualisatie van de linkerkwab. Uptake bedraagt 52% van de toegediende dosis.

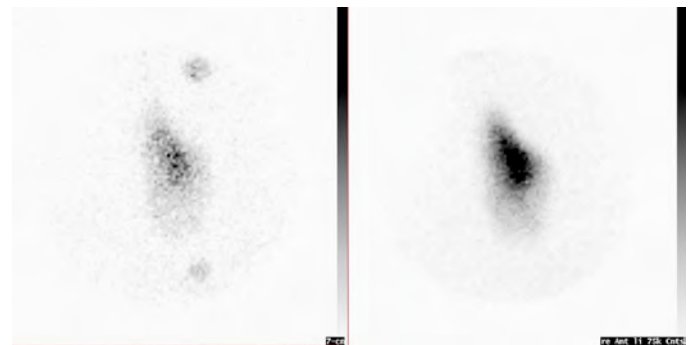


Fig 2. Tc-99m pertechnetaat pinhole scintigrafie toont een vergrote rechterschildklierkwab met een homogene opname. De linkerkwab wordt niet gevisualiseerd.

linkerkwab werd niet gevisualiseerd. Hiermee was de diagnose rond: "Hemiagenesie van de schildklier bij een patiënte met M. Graves".

Hemiagenesie van de schildklier is een zeldzame aandoening waarvan 273 gevallen wereldwijd zijn beschreven (1). De incidentie is onbekend maar wordt op basis van schildklierscans en bevindingen tijdens schildklieroperaties geschat op 4-5 per 7000 personen (2,3). De aandoening komt meestal als toevallsbevinding aan het licht in patiënten die geanalyseerd worden voor een schildklierdysfunctie. De linkerschildklierkwab is 4 keer vaker aangedaan dan de rechter (4). Hemiagenesie treft 3 keer vaker vrouwen dan mannen en is geassocieerd met Morbus Graves (5). Aan deze congenitale anomalie ligt een genetische oorzaak ten grondslag. Onze patiënte werd behandeld met 200 MBq I-131 NaI en is 4 maanden na de therapie euthyreoot.

1. Gokhan Ozgen A. et al 2004., Thyroid Hemiagenesis associated with Graves' disease and Graves' Ophthalmopathy: case report, *Thyroid*; 14:75-77
2. Hamburger JL., Hamburger SW 1970 Thyroid hemiagenesis. *Arch Surg* 100:319-320.
3. Melnick JC. Stemkowski PE 1981 Thyroid hemiagenesis (hockey stick sign): a review of the world literature and a report of four cases. *J. Clin Endocrinol Metab* 52:247-251.
4. Avramides A et al 1977: Thyroid hemigenesis. *Clin Nucl Med* 9:310.
5. Hiraga Y 1992 Hemiagenesis of the thyroid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 9:703-706.



**A step forward...
towards quality of life |**



QUADRAMET®

Samarium [^{153}Sm] Lexidronam injection

METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

www.cisbio.com
www.iba-worldwide.com





Bureau NVNG

Secretariaat: Postbus 8040
3503 RA Utrecht
Telefoon: (030) 2474332
Fax: (030) 2473519/2474439
Email: nvng@vvaa.nl

Nieuwe leden.

Per 1 juli 2007.

Prof. Dr. F.H.M. Corstens
UMC St. Radboud-Nijmegen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Geert Groteplein Zuid 8
6525 GA NIJMEGEN
Telefoon: 024-3614048
E-mail: F.Corstens@nucmed.umcn.nl

Per 1 augustus 2007

Drs. M.S. Kartachova
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde F2N
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM

Drs. V.J.R. Schelfhout
Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Koekoekslaan 1
3435 CM NIEUWEGEIN
Telefoon: 030-6099111
E-mail: v.schelfhout@antonius.net

Drs. A.M. Scholtens
UMC Utrecht
Afdeling Nucleaire Geneeskunde HP Eo2.222
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT
Telefoon: 030-2509111 pieper 3614
E-mail: a.m.scholtens-2@umcutrecht.nl

Dr. Ir. A.M.D.E. Timmerman
UMC Utrecht
Afd. Klinische Fysica/Medische Technologie
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT
Telefoon: 030-2503351 (ma/do) / 033-8504983 (di/wo/vr)
E-mail: a.m.d.e.timmerman@umcutrecht.nl

Drs. N.C. Veltman
UMC Groningen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN
E-mail: n.c.veltman@ngmb.umcg.nl

Drs. E.E. Verwer
Medisch Centrum Alkmaar
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Wilhelminalaan 12
1815 JD ALKMAAR
Telefoon: 072-5482203
E-mail: e.verwer@mca.nl

Adreswijzigingen.

Drs. J. Arts
Nieuw werkadres:
Antonius Ziekenhuis
Afdeling Apotheek
Bolswarderbaan 1
8601 ZK SNEEK
Telefoon: 0515-488510
E-mail: j.arts@antonius-sneek.nl

Drs. D. Blok
Nieuw werkadres:
Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Escamplaan 900
2547 EX DEN HAAG
Telefoon: 070-3217217
E-mail: d.blok@ahz.nl

Drs. S.M.E.A.A. Jap-A-Joe
Nieuw werkadres:
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
Afdeling Radiologie
Postbus 95500
1090 HM AMSTERDAM
Telefoon: 020-5999111 pieper 44980
E-mail: S.M.E.A.A.Jap-a-Joe@olv.nl

Drs. C.J.A.M. Stuart
Nieuw werkadres:
Westfries Gasthuis
Afd. Klinische Farmacie
Postbus 600
1620 AR HOORN
Telefoon: 0229-258367
E-mail: c.stuart@westfriesgasthuis.nl

Drs. R.B.T. Verkooijen
Nieuw werkadres:
Maxima Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 7777
5500 MB VELDHOFEN
Telefoon: 040-8889010
E-mail: r.verkooijen@mmc.nl

Opzegging lidmaatschap

Drs.ing. R. Schootstra
Drs. N. Beciri-Veijia, Maastricht

Nieuwe donateur per 1 januari 2007:

IBA Molecular
Contactpersoon: I. van den Heuvel / P. Bartkowiak
Chemin du Cyclotron
1348 LOUVAIN-La Neuve BELGIË
Telefoon: 0032-10201281, E-mail: info@iba-group.com



E pluribus unum

Na jarenlange terughoudendheid kent Nederland een sterke groei van het aantal PET(-CT)-faciliteiten, van 1 in 1977 tot ca 30 in 2008. De zeer snelle verspreiding van PET in Nederland gaf echter ook aanleiding tot zorgen over de borging van kwaliteit (ZON-MW rapport 2007).

De klinische acceptatie van PET leidt tot toenemende belangstelling voor het gebruik bij de evaluatie van respons na therapie in de oncologie. Verder zijn studies in de maak om de prognostische waarde van FDG opname in resectabele tumoren te gebruiken bij de indicatie-stelling voor adjuvante chemotherapie. Deze PET-toepassingen drijven op haar vermogen tot kwantificatie. Deze unieke kracht kent echter ook een Achilleshiel: de diversiteit van toegepaste procedures is (inter)nationaal groot, en ze omvat ook nog eens het hele gebied van patientvoorbereiding, acquisitie, beeldreconstructie en data-analyse. Onder andere Nederlands multicenter onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat deze diversiteit meer kwaad doet dan goed. Dit gebrek aan standaardisatie belemmert de ontwikkeling van klinische PET-indicaties en dus die van ons vakgebied.

Uit vele (methoden) één

Een gunstig bij-effect van de bredere PET-beschikbaarheid in Nederland is dat bijvoorbeeld de verenigde hematologen (HOVON) en longartsen (NVALT) de mogelijkheid zien om multicenter studies uit te zetten. HOVON is bezig een accreditatiesysteem op te zetten waarin ook voorwaarden worden gesteld aan de kwaliteit en uitvoering van beeldvormend onderzoek. Daarop vooruitlopend heeft ze een werkgroep ingesteld met voornamelijk nucleair geneeskundigen en klinisch fysici die een standaardisatie document heeft opgesteld voor PET studies en calibratie van scanners. Dat document is nu ook de basis voor grote NVALT-studies, en ligt momenteel via de commissie kwaliteit voor bij de NVNG-leden om opgenomen te worden in de aanbevelingen. Op 9 november a.s. is standaardisatie van PET het thema van de halfjaarlijkse NVNG-bijeenkomst die in het VUmc gehouden zal worden.

Prof. Dr. Otto S Hoekstra
Nucleair geneeskundige
VU Medisch Centrum Amsterdam



MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN



**Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming
en Radiotherapie (NVMBR)**
Catharijnesingel 73
3511 GM Utrecht

Telefoon: +31(0)30-2318842
Fax: +31(0)30-2321362

E-mail: info@nvmb.nl
Internet: www.nvmb.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks hoofdbestuur:
Fred Felderhof, voorzitter
Dirk Prins, penningmeester
Wim Dankart, vice-voorzitter en secretaris

Overige leden:

Marijke Eijkemans, voorzitter sectie Echografie
Iris v.d. Heuvel, voorzitter sectie Nucleaire geneeskunde
Cocky Heemskerk, voorzitter sectie Radiologie
Guus Veenendaal, voorzitter sectie Radiotherapie
John Coret, voorzitter Regiraad

Nascholing

Medisch Nucleair Werker 2007
Jaarbeurscongrescentrum te Utrecht
30 oktober - Sentinel Node
17 en 18 april 2008 - NVMBR Jaarcongres, Congrescentrum Orpheun, Apeldoorn



VANDERWILT

t e c h n i q u e s



Tungsten Vial Shield

VANDERWILT techniques is gespecialiseerd in het ontwikkelen en produceren van producten voor nucleaire geneeskunde zoals patiëntkussens, phantomen en shielding producten

T 0411 68 60 19 | www.for-med.nl

FOR
MED

Molecular Anatomic Imaging

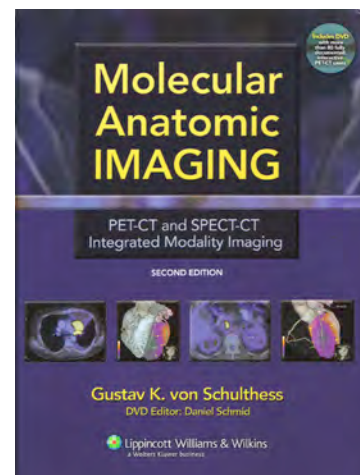
PET-CT and SPECT-CT, Integrated Molecular imaging

Gustav K. von Schulthess, MD, PhD; professor en hoofd van de afdeling nucleaire geneeskunde en radiologie in het Universiteits Ziekenhuis te Zurich

Lippincott Williams & Wilkins, december 2006 (2e druk)

ISBN 0781776740

Prijs € 167,86



Deze compleet geüpdate tweede editie is niet alleen perfect voor klinici, maar ook voor de beeldvormend diagnost. In de introductie worden de techniek, stralenhigiëne en radiofarmacie voor een breed medisch publiek toegankelijk gemaakt. Daarna worden de klinische relevante PET-CT en SPECT-CT indicaties vanuit klinisch oogpunt besproken.

De auteur is er mijns inziens goed in geslaagd de verschillende hoofdstukken mooi, helder en duidelijk leesbaar weer te geven. Aan de hand van de verschillende ziektebeelden en indicatiegebieden wordt de waarde van het gebruik van de beeldvormende technieken PET en SPECT, eventueel in combinatie met CT, besproken. De vele illustraties (in kleur) documenteren niet alleen het gebruik van geïntegreerde beelden, maar zijn ook erg nuttig bij de interpretatie hiervan.

Het boek bestaat uit 68 hoofdstukken, verdeeld over 7 delen. De eerste twee delen (in totaal 20 hoofdstukken) dienen als introductie om de technische en stralingshygiënische basis aspecten van PET en SPECT geïntegreerd met CT te bespreken. Ook komen hierbij de verschillende radiofarmaca aan bod die gebruikt worden om met deze technieken beeldvorming mogelijk te maken. Als laatste worden ook imaging protocollen voor de PET-CT en SPECT-CT genoemd.

In de resterende hoofdstukken worden beide geïntegreerde modaliteiten besproken aan de hand van klinische vraagstellingen en indicatiegebieden. Per ziektebeeld wordt het nut van één of beide gecombineerde imaging technieken besproken.

Deel 3 is gewijd aan de betekenis van PET en SPECT bij hersentumoren, cerebrale infecties, epilepsie, dementie, extrapyramidale stoornissen en CVA.

Deel 4 heeft als thema de cardiologie. De betekenis van PET en SPECT als een enkele modaliteit, maar ook in combinatie met CT, wordt besproken. Onderwerpen die aan bod komen zijn de perfusie in normaal en afwijkend myocard, weefsel viability en enkele andere hartziekten.

Deel 5 is met 257 pagina's het meest uitgebreide deel van het boek. Het gebruik van PET-CT bij verschillende oncologische indicaties wordt van diverse kanten belicht. Eerst bespreekt de auteur de interpretatie van de beelden aan de hand van de normale variant, de pitfalls en artefacten. Vervolgens passeren,

vanuit de verschillende maligne ziektebeelden beredenerend, de waarde van PET en SPECT (met en zonder de combinatie met CT) de revue.

Achtereenvolgens wordt in dit deel de waarde besproken van de verschillende technieken bij maligniteiten van het hoofd-halsgebied, maligniteiten van onbekende origine, schildklier, longen, maligne pleuraal mesothelioom, tumoren de tractus gastro-intestinalis, maag, lever, pancreas en tumoren van de mamma. Ook wordt de waarde van SPECT-CT bij de Sentinel Node besproken. Tumoren van de tractus uro-genitalis van man en vrouw, tumoren van botten en weke delen, alsook maligne melanoom, lymfoom en multiple myeloom komen vervolgens aan bod. De auteur bespreekt de waarde van PET en PET-CT bij radiotherapie planning in de laatste 16 pagina's van dit deel.

In deel 6 wordt de waarde van PET-CT en SPECT-CT besproken bij inflammaties/infecties in de weke delen, musculoskeletale infecties, infecties in patiënten met implantaten en de waarde bij reumatologische ziektebeelden.

In het laatste deel van het boek bespreekt de auteur de waarde van SPECT en PET bij benigne (bij)schildklierziekten, SPECT-CT bij longembolieën, PET-CT en SPECT-CT bij benigne bottumoren en bij onder andere pediatrische tumoren en infecties.

De bijgeleverde DVD bevat meer dan 80 casussen, die driedimensionaal en in verschillende CT windows kunnen worden bekeken. Deze scans kunnen als referentie- en zelfstudiemateriaal worden gebruikt.

Mijns inziens is er door Von Schulthess een prachtig, overzichtelijk en illustratief boek toegevoegd aan de nucleaire bibliotheek. Het boek slaat een brug tussen kliniek en beeldvorming en geeft klinici inzicht in ons vakgebied. Voor beeldvormende diagnostici als nucleair geneeskundigen, radiologen en radiologen in opleiding is het een praktisch boek, dat een heldere samenvatting weergeeft van het gebruik van deze (geïntegreerde) beeldvormende modaliteiten in de praktijk. Arts-assistenten nucleaire geneeskunde kunnen het boek daarnaast ook al prima gebruiken tijdens hun klinische stages.

Filiz Celik

Nucleair geneeskundige Reinier de Graaf Gasthuis Delft



Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2007

Uitgever



KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer

T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53
E info@kloosterhof.nl
I www.kloosterhof.nl

Hoofredacteur

mw. drs. L.F. de Geus-Oei
E redactie@sbnng.nl

Redactie

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. H. Stevens
J. de Swart
mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Bureau redactie

ir. Loes Helwegen
T 0475 59 71 52
E redactie@sbnng.nl
E loes@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Eric Vullers
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53

Vormgeving

Grafitext, Velp
E info@grafitext.nl

COMPRI druk en ontwerp
E compri@planet.nl

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Opgave en informatie over abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51.

Verschijningsdata, jaargang 29

Nummer 4 12 december 2007

Jaargang 30

Nummer 1 8 maart 2008

Aanleveren kopij, jaargang 29

Nummer 4 1 oktober 2007

Jaargang 30

Nummer 1 2 januari 2008

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-7-1974 (Stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en congresagenda

2007

ICIS 2007 Conference, International Cancer Imaging Society Meeting and Seventh Annual Teaching Course, Brugge, België, 1-3 oktober 2007.
Info: www.icimatingsociety.org.uk

Symposium PET/CT Meander MC. Meander MC, locatie Lichtenberg, Utrechtseweg 160 te Amersfoort. 5 oktober 2007. Info: a.wagensveld@meandermc.nl.

20th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Copenhagen, Denmark. 13-17 October 2007. Informatie: www.eanm.org

Course in PET and PET/CT Imaging. University Hospital Zurich. Zurich, Switzerland, November 1-3 2007. Info: nukdir@usz.ch

IPET2007 - IAEA's International Conference on Clinical PET and Molecular Medicine, Bangkok, Thailand, November 10 - 14, 2007. Info: h.schmid@iaea.org

Myocardial Perfusion Stress Leaders Course, Kings College London, UK, November 12 - 15, 2007. Info: <http://www.cardiacstress.org/>

RSNA 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, Illinois, Nov 25, 2007 - Nov 30, 2007. Info: <http://rsna2007.rsna.org/rsna2007/V2007/index.cvn>

X Course of nuclear medicine and oncology. Instituto Português de Oncologia, Lisbon. Portugal, 14th-15th December, 2007.
Info: E-mail: rvieira@ipolisboa.min-saude.pt

2008

Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research 28th International Symposium. Locatie: Bad Hofgastein, Austria. 9 - 12 januari 2008.
Info: www.nucmed-gastein.at

Nuclear Medicine: 2008 PET & PET/CT. St. Kitts, Jan 27, 2008 - Jan 31, 2008. Info: <http://www.nuclearmedicine2008.com/>

3rd Annual Symposium on PET/CT and Molecular Imaging. Las Vegas, Nevada, Feb 28 - Mar 1, 2008. Info: kmarsh@stanford.edu

International Symposium 'Nuclear Medicine Tomorrow', Nantes, France
March 30, 2008 - April 02, 2008
Info: <http://www.b-c-a.fr/>

ANZSNM 2008, 38th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine, Conrad Jupiters, Gold Coast, Australia May 01 - 06, 2008
Info: <http://www.anzsnm2008.com/>

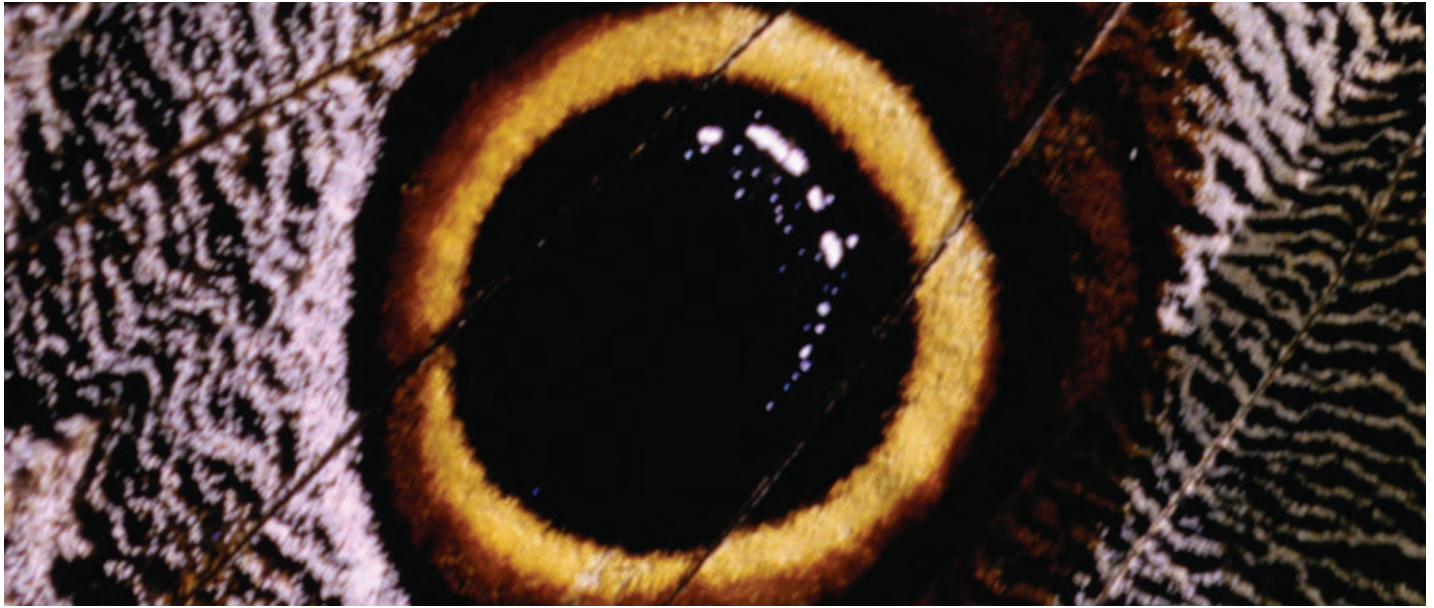
36th Annual Meeting of the British Nuclear Medicine Society (BNMS), Edinburgh International Conference Centre, Edinburgh, United Kingdom, May 12 - 14, 2008
Info: <http://www.bnms.org.uk/>

XI Turku PET Symposium, May 24 - 27, 2008, Turku, Finland. Info: <http://congress.utu.fi/turkupet2008/>

SNM 55th Annual Meeting New Orleans, Louisiana, 14 juni - 18 juni 2008
Info: www.snm.org

EANM08 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 11 - 15, 2008
Munich, Germany. Info: www.eanm.org

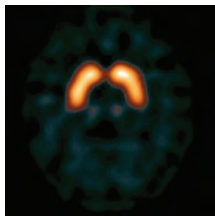
12th International Congress of the International Radiation Protection Association. Convention Center in Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. October 19 - 24, 2008.
Info: <http://www.irpa12.org.ar/>



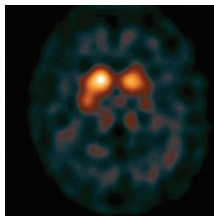
Bird of prey or butterfly?

DaTSCAN

Completes the clinical picture



Essential Tremor



Early stage
Parkinson's Disease



GE imagination at work

DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

PRESCRIBING INFORMATION. DaTSCAN™ ioflupane (¹²³I)

Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request. **PRESENTATION** Vials containing 185 MBq or 370 MBq ioflupane (¹²³I) at reference time. **INDICATIONS** Detecting loss of functional dopaminergic neuron terminals in the striatum of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes in order to help differentiate Essential Tremor from Parkinsonian Syndromes related to idiopathic Parkinson's Disease (PD), Multiple System Atrophy (MSA), Progressive Supranuclear Palsy (PSP). DaTSCAN is unable to discriminate between PD, MSA and PSP. **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** DaTSCAN is a 5% (v/v) ethanolic solution for intravenous injection and should be used without dilution. Clinical efficiency has been demonstrated across the range of 111-185 MBq; do not use outside this range. Appropriate thyroid blocking treatment must be given prior to and post injection of DaTSCAN. SPECT imaging should take place 3-6 hours after injection of DaTSCAN. DaTSCAN is not recommended for use in children or adolescents. For use in patients referred by physicians experienced in the management of movement disorders. See SPC. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy and in patients with hypersensitivity to iodide or any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS Radiopharmaceuticals should only be used by qualified personnel with appropriate government authorisation and should be prepared using aseptic and radiological precautions. DaTSCAN is not recommended in moderate to severe renal or hepatic impairment. **INTERACTIONS** Consider current medication. Medicines that bind to the dopamine transporter may interfere with diagnosis; these include amphetamine, benztropine, bupropion, cocaine, mazindol, methylphenidate, phentermine and sertraline. Drugs shown during clinical trials not to interfere with DaTSCAN imaging include amantadine, trihexyphenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidone, propranolol and selegiline. Dopamine agonists and antagonists acting on the post-synaptic dopamine receptors are not expected to interfere with DaTSCAN imaging and can therefore be continued if desired. **PREGNANCY AND LACTATION** Contraindicated in pregnancy. Information should be sought about pregnancy from women of child bearing potential. A woman who has missed her period should be assumed to be pregnant. If administration to a breast feeding woman is necessary, substitute formula feeding for breast feeding. **UNDESIRABLE EFFECTS** No serious adverse effects have been reported. Common side effects include headache, vertigo and increased appetite and formication. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for hereditary

defects and must be kept as low as reasonably achievable. Intense pain on injection has been reported uncommonly following administration into small veins. **DOSIMETRY** Effective dose from 185 MBq is 4.35 mSv. **OVERDOSE** Encourage frequent micturition and defecation. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Amersham plc, Little Chalfont, Bucks, UK. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** EU/1/00/135/001 and EU/1/00/135/002. **DATE OF REVISION OF TEXT** 11 October 2004. **REFERENCE** 1. Catafau A and Tolosa E. Mov Disord 2004

© 2005 General Electric Company - All rights reserved.
GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company.

DaTSCAN is a trademark of GE Healthcare Limited.
GE Healthcare, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire,
England HP7 9NA
www.gehealthcare.com