

31e jaargang 2009 nummer 1 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

**Lustrumsymposium NVNG: Molecular
Imaging, to Image or to Imagine**

**Forum: intensief overleg NVNG, VWS en VROM
over opstarten Hoge Flux Reactor te Petten**

"SPECTopic" parathyroid: a case report



COVIDIEN

Formerly Tyco Healthcare/Mallinckrodt

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

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

For specific prescribing information of your country consult the local COVIDIEN office or its representative.

MALLINCKRODT MEDICAL BV
a Covidien company

Westerduinweg 3
1755 ZG Petten, The Netherlands
Telephone +31(0) 224 567890
Fax +31(0) 224 567008
E-mail info.nuclear@covidien.com

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. | **Posology 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 bodyweight. | **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

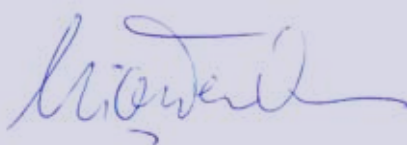
OORSPRONKELIJK ARTIKEL	
“SPECTopic” parathyroid: a case report	225
<i>Mw. drs. M.S. Roukema</i>	
OORSPRONKELIJK ARTIKEL	
Logistieke aanpassingen bij ablatie met recombinant humaan TSH	232
<i>Dr. W.V. Vogel</i>	
CBO RICHTLIJN	
Richtlijn ‘Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen’	236
<i>Drs. P.C. Barneveld</i>	
VERSLAG CHERNOBYL	
Bezoek aan Chernobyl, 22 jaar na de ramp	238
<i>Dr. J. Lavalaye</i>	
PROEFSCHRIFT	
Biological characterization of squamous cell carcinomas of the head and neck by means of ¹²³ I-IL2 and ^{99m} Tc-HYNIC-Annexin V scintigraphy	241
<i>Dr. D. Loose</i>	
Metabole beeldvorming van therapie- geïnduceerde veranderingen in lymfomen: een (micro)PET studie	244
<i>Dr. L. Brepoels</i>	
Synthesis and in vivo evaluation of ¹²³ I-3-I-CO, a potential SPECT tracer for the serotonin 5-HT _{2A} receptor	247
<i>Dr. P. Blanckaert</i>	
ABSTRACTS	
Molecular Imaging, to Image or to Imagine	249
CURSUSEVALUATIE	254
BIJZONDER CASUS	
Een dubbelzijdig probleem	256
DIENST IN DE KIJKER	
Het Universitair Ziekenhuis Gent (UZG)	258
Boekbespreking	260
Visiedag	263
Forum	264
Mededelingen uit de verenigingen	269
Cursus- en Congresagenda	270

Cross Learning

Misschien is het u ook wel eens overkomen. U komt terug van een relatief klein congres of onbekende cursus en u denkt “wow, dit was zinvol”. Vanaf nu kunt u uw ervaringen delen in de rubriek “cursusevaluatie”, zodat andere collegae uit den lande getipt kunnen worden. Wij zijn hierbij niet benieuwd naar de kwaliteit van het hotel, maar willen graag wel heel specifiek weten waarom juist deze cursus u verder gebracht heeft. Was het omdat het precies aansloot bij datgene waar u mee bezig bent? Vond u misschien dat ene puzzelstukje dat nog ontbrak? En voor welke collegae, die zich in welke niche bevinden is de cursus geschikt? Voor de kick-off van deze rubriek hebben we ervoor gekozen de opbouw over te laten aan de inzichten van de auteur zelf, maar vanaf het volgende nummer is er een speciale template ontwikkeld, die u binnenkort op de NVNG website kunt vinden. Een ander mooi voorbeeld van “cross learning” vindt u in het artikel van collega Vogel uit het NKI. Hij beschrijft zijn ervaringen over de invoering van recombinant humaan TSH ten behoeve van ablatie van een schildklierrest bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom. U krijgt praktische tips met betrekking tot de logistiek, selectie van patiënten, patiëntenvoorbereiding en -informatie, waardoor u morgen aan de slag kunt gaan in uw eigen kliniek.

Nu we het toch over “learning” hebben: een samenvatting van de voordrachten die gehouden zijn op het NVNG-lustrumsymposium treft u ook in deze editie aan. Wat had de organisatie ons een geweldig feestelijke dag bezorgd, van inhoudelijk hoog niveau! By the way, hebt u zich al opgegeven voor het 14e Belnuc-NVNG symposium in mei? Ook daar hopen wij u weer in groten getale te ontmoeten!

Tenslotte willen wij u nog attenderen op een kleine, doch belangrijke wijziging bij de rubriek “dienst in de kijker”. Tot dusver werd u door de redactie benaderd, maar vanaf nu leggen we graag het initiatief bij u neer. Voortaan kunt u zelf contact met ons opnemen als u uw afdeling “in de kijker” wilt zetten. Want we blijven uiteraard benieuwd naar de lezenswaardige ontwikkelingen van de “diensten” in België en Nederland.




Lioe-Fee de Geus-Oei,
Hoofdredacteur

“SPECTopic” parathyroid: a case report



Mw. drs. M.S. Roukema¹ Drs. J. Eleveld¹

Dr. D. Vroegindeweyj¹

Mw. drs. F. Celik^{1,2}

¹Afdeling radiologie en
²Afdeling nucleaire
geneeskunde,
Maasstad Ziekenhuis,
Rotterdam, Nederland

Abstract

Roukema MS, Eleveld J, Vroegindeweyj D, Celik F, “SPECTopic” parathyroid: a case report

Hyperparathyroidism is characterized by an excess secretion of parathyroid hormone, in most cases by parathyroid adenomas. In primary hyperparathyroidism surgical removal of the hyperfunctioning parathyroid gland is curative. Current tendency towards minimally invasive surgery requires accurate preoperative localization of pathologic parathyroid tissue. The preferred imaging modalities are ultrasound (US) combined with dual-phase ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy, the latter being based on the time-related differential washout of radioactivity between the thyroid gland and pathologic parathyroid tissue. In this specific case we present a patient with biochemical suspicion of a parathyroid adenoma. Nuclear imaging by dual-phase MIBI scintigraphy detected a solitary thoracic focus of increased tracer uptake with delayed washout compatible with hyperfunctional parathyroid adenoma. Hybrid construction of nuclear and radiologic imaging by single-photon-emission computed tomography combined with CT (SPECT-CT) allowed precise localization of the thoracic focus as a retrosternal upper mediastinal lesion, of which the exact location was confirmed after sternotomy. Histology confirmed the resected lesion to be parathyroid gland in origin, without signs of malignancy. The decrease of the serum calcium to a normal level within 24 hours postoperative proved it to be completely removed hyperfunctional parathyroid tissue. In conclusion the superior morphologic and anatomic resolution of SPECT-CT showed its essential value in detecting and more important accurately localizing hyperfunctional ectopic parathyroid tissue.

Tijdschr Nucl Geneesk 2009; 31(1):225-231

Introductie

Hyperparathyreoidie (HPT) wordt gekenmerkt door een excessieve secretie van het parathyreoid hormoon (PTH) door pathologisch parathyreoid weefsel. Primaire HPT betreft een autonome overproductie van PTH door een parathyreoid adenoom. De behandeling van primaire HPT bestaat uit chirurgische resectie van het hyperfunctionerend parathyreoid weefsel. Medische beeldvorming is van essentieel belang voor een nauwkeurige preoperatieve lokalisatie, ten behoeve van een minimaal invasieve unilaterale halsexploratie. De echografie en de dual-phase ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI) scintigrafie zijn eerstelijns modaliteiten en worden vaak gecombineerd. Single-photon-emission computed tomography eventueel gefuseerd met CT (SPECT-CT) heeft een belangrijke aanvullende waarde voor de detectie en met name precieze lokalisatie van hyperfunctioneel ectopisch parathyreoid weefsel.

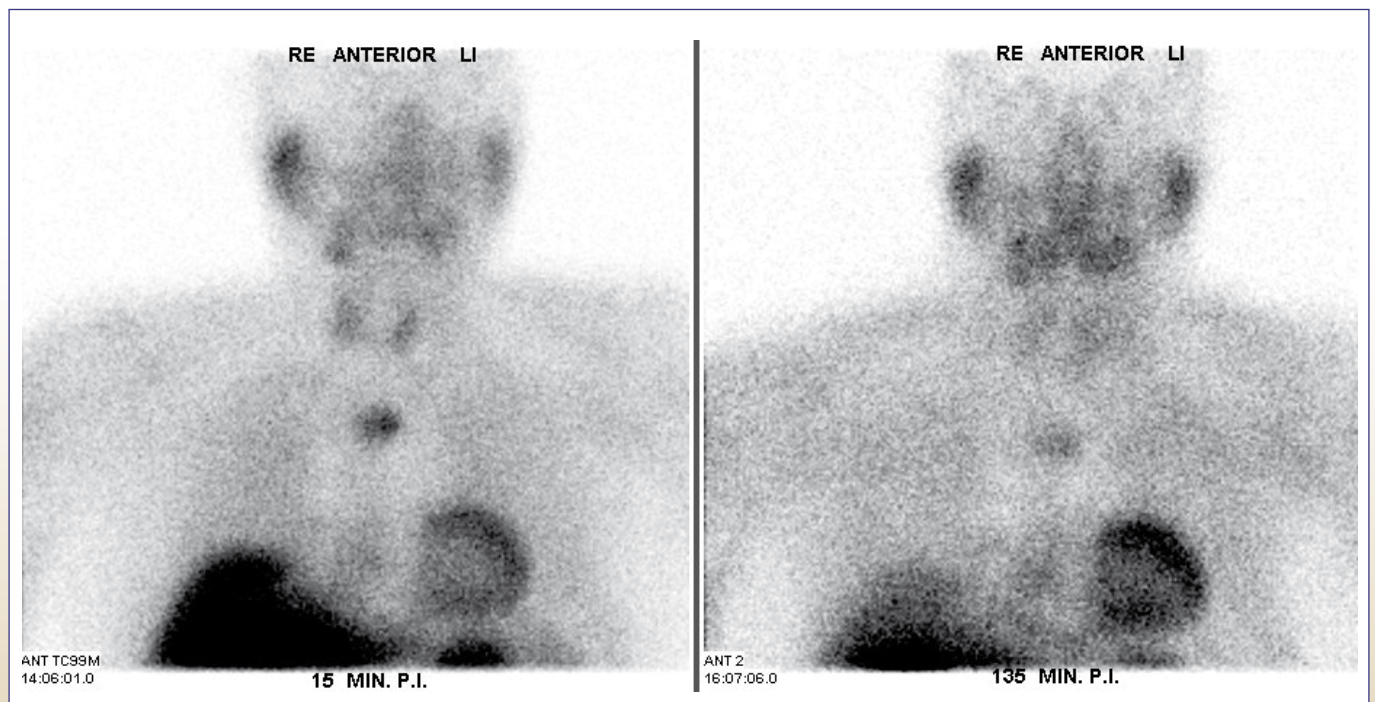
Casus

Een 72 jarige man presenteerde zich bij de internist met pijnklachten in beide benen ter hoogte van de knieën, alsmede in kuit en bovenbeenspieren. Er waren geen andere klachten. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en diabetes mellitus type 2. Het medicatiegebruik bestond uit Omnic, Glimepiride, Amlodipine, Enalapril, Ranitidine en Avandia. Het lichamelijk onderzoek toonde een pijnlijke palpatie van de beenspieren beiderzijds. De tensie was 155/85 mmHg, met een normale pols, ademhaling en temperatuur. Palpatie van de hals toonde geen bijzonderheden, de schildklier was niet vergroot. Er werden ook geen andere klinische afwijkingen gevonden. Het laboratorium-onderzoek toonde echter vervolgens een hyperparathyreoidie (PTH verhoogd tot 45.1 pmol/liter), hypercalcemie (calcium verhoogd tot 3.72 mmol/l) en hypofosfatemie (fosfaat verlaagd tot 0.47 mmol/l). Daarnaast was er sprake van een verhoogd serumkreatinine (143 µmol/l) en ureum (9,1 mmol/l). Gezien de anamnese en afwijkende laboratoriumwaarden werd gedacht aan een primair parathyreoid adenoom. Om deze reden werd een echografie van de hals verricht,

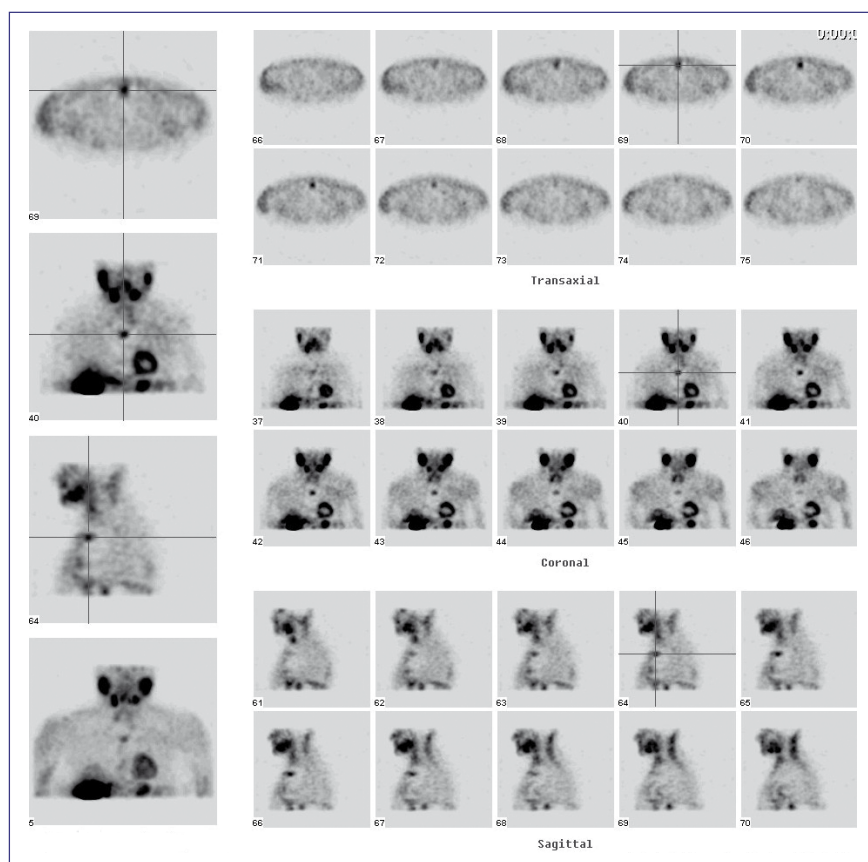
waarbij geen cervicaal parathyreoid adenoom werd aangetoond. Derhalve werd een parathyreoid scintigram vervaardigd. Dit onderzoek werd verricht op een hybride dubbelkops camera systeem van het merk GE, Hawkeye. De Hawkeye combineert de functionele informatie met de anatomische localisatie met behulp van de Xeleris fusie-software. De vervaardigde single slice CT-opnames worden hierbij gefuseerd met de nucleaire SPECT opnames in een zogenaamde 'fusion-mode'. Hierdoor is er een betere localisatie van het focus mogelijk en de CT kan tevens gebruikt worden voor attenuatiecorrectie. Na intraveneuze toediening van 400 MBq ^{99m}Tc -sestamibi werden statische opnames van schedelbasis tot en met de thorax vervaardigd 15 en 135 minuten post-injectie (Figuur 1a). Negentig minuten na toediening van het radiofarmacon volgden tomografische opnames middels een SPECT-CT scan (Figuur 1b-c). De SPECT werd gescand in een 128 x 128 matrix. De reconstructie van de SPECT vond iteratief plaats middels de ordered subsets expectation maximization (OSEM) methode, waarna postfiltering. Op de eerste statische opname kwam naast de schildklier ook een thoracaal focus in beeld. De tweede statische opname toonde een evidente wash-out van activiteit uit de schildklier, echter een relatief tragere wash-out van activiteit uit het thoracale focus. De SPECT scan van hetzelfde gebied toonde de localisatie van de betreffende laesie retrosternaal mediaan in het voorbovenste mediastinum op niveau van de aortaboog. Deze bevindingen zijn suggestief voor hyperfunctioneel ectopisch parathyreoid weefsel.

Aangezien er differentiaal diagnostisch ook gedacht kon worden aan een parathyreoid carcinoom, werd door de chirurg alsnog een aanvullende CT scan van de thorax aangevraagd ter evaluatie van de precieze locatie en locoregionale uitgebreidheid. De vervaardigde 8-slice multidetector CT (MDCT) scan (Figuur 2a-c) toonde op de reeds beschreven locatie een circumscripte ovoïde randvormig aankleurende weke delenmassa van 3 x 2 cm met centrale necrose, zonder omgevende massa of aantoonbare doorgroei in omgevende structuren. Er werden geen andere afwijkingen gevonden. Op verdenking van een ectopisch parathyreoid adenoom werd operatief via een sternotomie een ongecompliceerde resectie van de laesie verricht (Figuur 3). De laesie had een afmeting van 3,5 cm en een gewicht van 11,6 gram. Peroperatief werd een vriescoupe van de laesie verricht, die bevestigde dat het parathyreoid weefsel betrof zonder kenmerken van maligniteit. Direct postoperatief werd op de IC gedurende 3 dagen om de 6 uur het calcium gecontroleerd, dat vanaf 24 uur postoperatief daalde naar een normale waarde van 2,45 mmol/l. Het fosfaat normaliseerde eveneens tot een normale waarde van 1,08 mmol/l. Het herstel verliep spoedig en na 6 dagen kon patiënt het ziekenhuis in goede conditie en klachtenvrij verlaten.

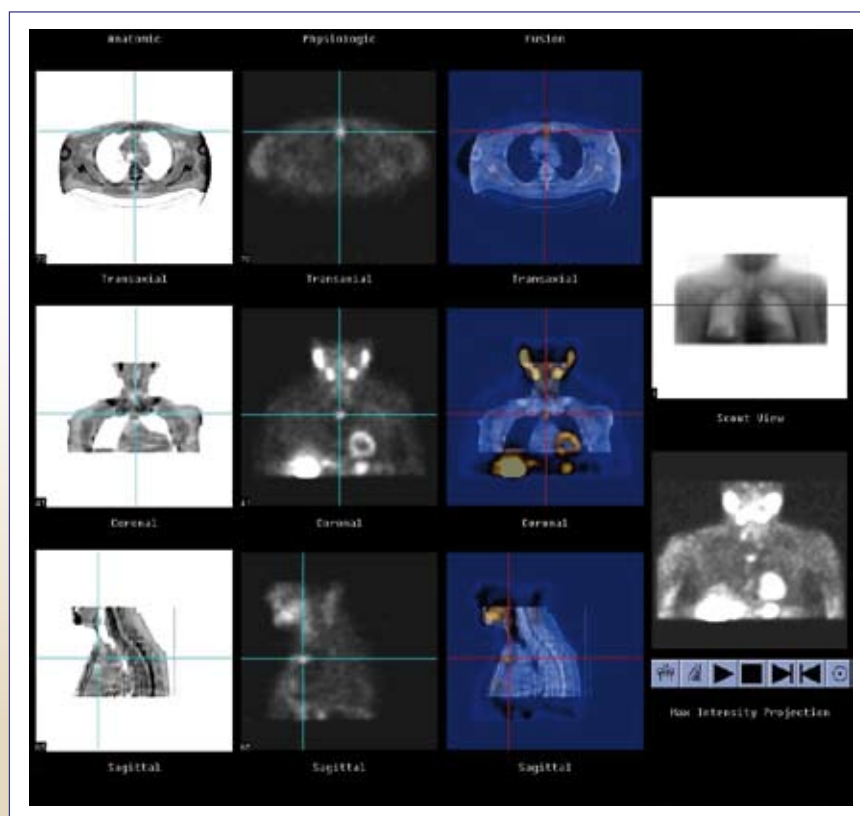
Het pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat (Figuur 4) bevestigde uiteindelijk de diagnose van een parathyreoid adenoom met centrale necrose, zonder maligniteitskenmerken.



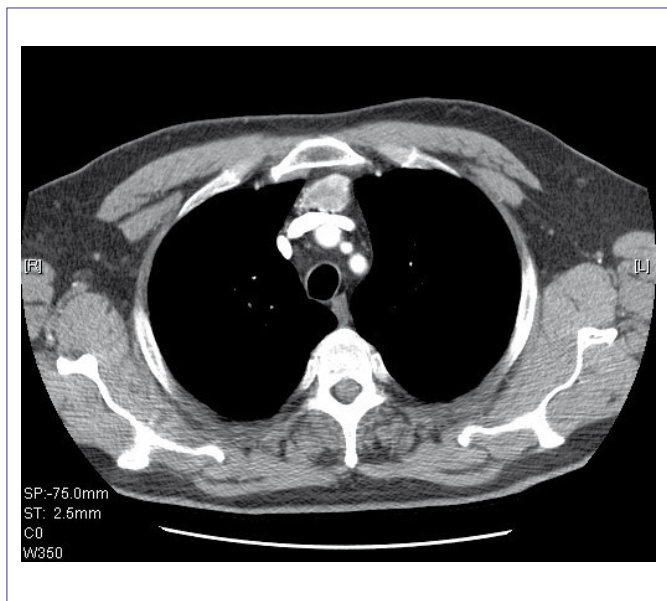
Figuur 1a. Planaire dual-phase ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie van de nek toont een solitair focus van verhoogde tracer uptake en relatief vertraagde washout projecterend over het bovenste mediastinum, passend bij een hyperfunctionerend ectopisch parathyreoid adenoom.



Figuur 1b. SPECT opnames van de thorax tonen een driedimensionale lokalisatie van het ectopisch ^{99m}Tc-sestamibi stapelende focus.



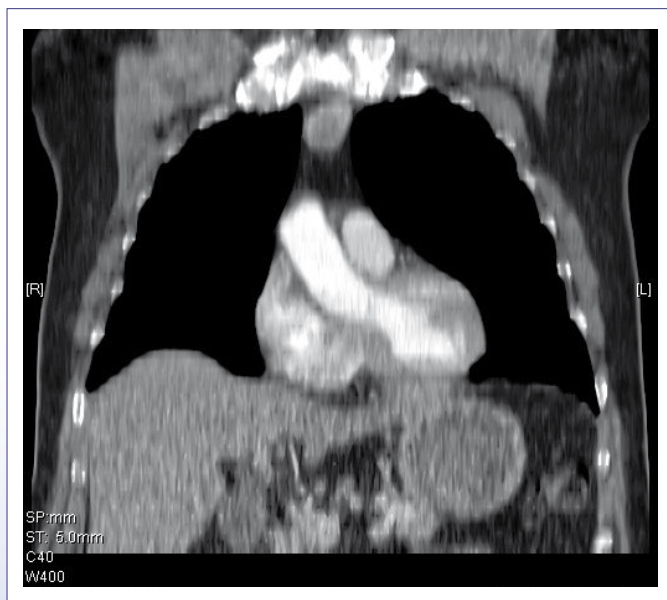
Figuur 1c. SPECT-CT opnames van de thorax tonen een accurate lokalisatie van het ectopisch ^{99m}Tc-sestamibi stapelende focus retrosternaal in het voorbovenste mediastinum.



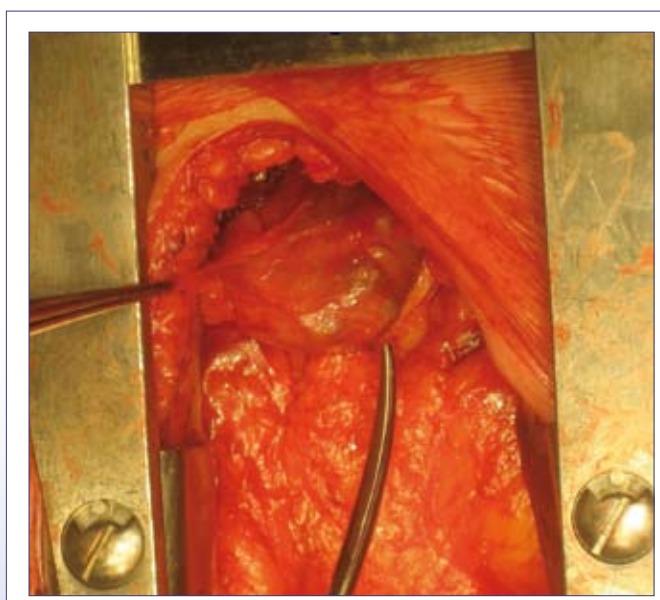
Figuur 2a.
 Contrast-enhanced 8-slice MDCT van de bovenste thoraxaper-
 tuur toont een circumscribe ringvormig aankleurende lesie
 met centrale necrose zonder omgevende massa, retrosternaal
 in het voorbovenste mediastinum, passend bij een ectopisch
 parathyreoid adenoom.



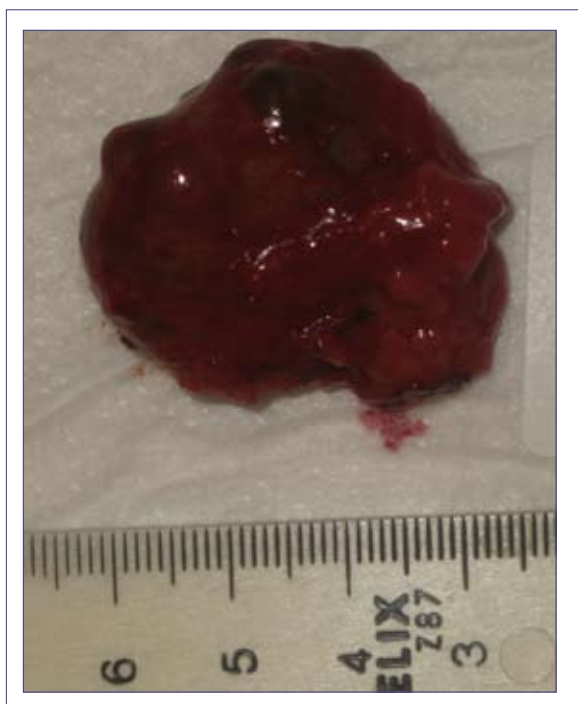
Figuur 2b.
 Contrast-enhanced CT, sagittale reconstructie



Figuur 2c.
 Contrast-enhanced CT, coronale reconstructie.



Figuur 3.
 Per-operatief beeld na sternotomie, met het ectopisch para-
 thyreoid adenoom direct retrosternaal mediaan in het voorbo-
 venste mediastinum.



Figuur 4.
Macroscopisch resectiepreparaat van het ectopisch parathyreoïd adenoom. De lesie meet 3,5 cm en weegt 11,6 gram.

Bespreking

De voornaamste functie van het parathyreoïd is de regulatie van de calciumhomeostase door PTH productie in reactie op hypocalcemie. Verhoogd PTH resulteert derhalve in een hypercalcemie en een hiermee samenhangende hypofosfatemie. HPT is een conditie gekenmerkt door een excessieve secretie van PTH door pathologisch parathyreoïd weefsel (1,2). Primaire HPT betreft een autonome overproductie van PTH door een parathyreoïd adenoom (unifocaal 80-85%, multifocaal 5%), hyperplasie (10-15%) of adenocarcinoom (1-3%) (3-8). Secundaire HPT is een reactie op hypocalcemie, meestal als gevolg van chronische nierinsufficiëntie. Ook malabsorptie-syndromen, waarbij vaak de calciumopname in de darm gestoord is, kunnen tot secundaire HPT leiden. Bij langdurig bestaande hypocalcemie kan zich in het hyperplastische parathyreoïd een adenoom ontwikkelen. De HPT is dan niet langer compensatoir, en in dit geval spreekt men van tertiaire HPT (1,2).

Primaire HPT is een vrij frequente aandoening met een geschatte prevalentie van ongeveer 1 op de 500 tot 1000 personen. Er bestaat een voorkeur voor leeftijd en geslacht, waarbij het meestal volwassenen van middelbare leeftijd betreft en vrouwen 2 tot 4 maal vaker aangedaan zijn dan mannen. De meeste patiënten met primaire HPT presenteren zich met een verhoogd calcium zonder klachten. Sommige patiënten met HPT hebben wel klachten ten gevolge van de botresorptie en de hypercalcemie. Mogelijke symptomen hierbij zijn nefrolithiasis, botpijnen, arthralgieën, spierpijnen, maagzweren, pancreatitis, vermoeidheid, depressie en andere

mentale problemen (1,2). Deze klachten zijn wel bekend als "moans, groans, stones, and bones".

Ruim 80% van de populatie heeft een viertal parathyreoïden (twee craniale en twee caudale), ongeveer 10% heeft meer dan vier, en ongeveer 5% heeft slechts drie parathyreoïden. Het normale parathyreoïd heeft een afmeting van ongeveer 5 x 3 x 1 mm en weegt ongeveer 30-50 mg. De bloedvoorziening verloopt via takken van de arteria thyroidea inferior. Embryologisch ontwikkelen de twee craniale parathyreoïden zich uit de 4e kieuwboog en de twee caudale uit de 3e kieuwboog. De caudale parathyreoïden ontwikkelen zich gelijktijdig met de thymus en verplaatsen zich samen naar het caudale deel van de hals. De normale positie van de craniale parathyreoïden is dorsaal van het bovenste eenderde deel van het thyreoïd. De caudale parathyreoïden liggen meestal anterolateraal of posterolateraal van de onderpool van het thyreoïd. Ectopisch parathyreoïd weefsel komt in ongeveer 10-20% van de populatie voor. Met name de caudale parathyreoïden zijn vaker ectopisch gelegen en kunnen worden aangetroffen in elk deel van het traject van de naar caudaal gemigreerde thymus. Bekende ectopische locaties van de caudale parathyreoïden zijn bij het os hyoid, in de carotisschede, craniaal van het thyreoïd, in het thyreoïd, in de thymus, in het ventrocaudale deel van het bovenste mediastinum en zelfs pericardiaal. De craniale parathyreoïden kunnen ectopisch gelegen zijn in de tracheo-oesophageale recessus, retro-oesophageaal, in de carotisschede en in het dorsocraniale deel van het mediastinum (3,5,8-10).

Traditioneel was een bilaterale halsexploratie voor parathyreoïd adenoom resectie de primaire chirurgische behandeling van primaire HPT met gerapporteerde succespercentages van 90-95% (3,5-7,9-11). De tegenwoordige tendens is die van een minimaal invasieve unilaterale halsexploratie waarbij de medische beeldvorming van essentieel belang is voor een nauwkeurige preoperatieve lokalisatie. Enkele voordelen van deze benadering zijn een minimale en gerichte exploratie en een kortere operatie- en opnameduur (7,12).

De parathyreoïd diagnostiek omvat zowel non-invasieve als invasieve modaliteiten, te weten echografie, scintigrafie, CT en MRI, respectievelijk selectieve arteriografie en veneuze sampling. Echografie is een vaak gebruikte modaliteit bij verdenking op een parathyreoïd adenoom. De gerapporteerde sensitiviteit van echografie voor de detectie hiervan varieert van 56-89 % en deze wordt nog verhoogd door verbeterende technologie (3,4,7-9,12-14, 15). Een beperking van de echografie is echter de beoordeling van de 'silent areas', te weten het bovenste mediastinum, de tracheo-oesophageale recessus en de retro-oesophageale regio. Voor de detectie van hyperfunctioneel (en evt. ectopisch) parathyreoïd weefsel is de nucleaire beeldvorming onontbeerlijk. CT en MRI kunnen aanvullende waarde hebben wanneer echografie of scintigrafie negatief of inconclusief zijn. De sensitiviteit voor

de lokalisatie van parathyreoïd adenomen middels contrast-enhanced MDCT varieert van 46-87% en middels MRI van 50-88% (3,8,9,14,16). De sensitiviteit van selectieve angiografie en veneuze PTH sampling varieert van 60-85% (5,17,18). Verschillende scintigrafische methoden kunnen worden gebruikt in de klinische setting. Single-phase dual-isotope subtractie techniek met gebruik van ^{99m}Tc -pertechnetaat of Iodium-123, dual-phase single-isotope imaging, of een combinatie van beide om planaire of tomografische opnames te verkrijgen (6,19). De SPECT met gebruik van ^{99m}Tc -sestamibi als radiofarmacon, vooral als het wordt gecombineerd met de CT, is voornamelijk belangrijk voor pre-operatieve lokalisatie. Sommige auteurs vinden dat de ^{99m}Tc -sestamibi dual phase scintigrafie in combinatie met SPECT de voorkeur heeft boven zowel de ^{99m}Tc -tetrofosmine wegens een groter verschil in washout tussen thyreoïd en parathyreoïd (20, 21,22), alsook voorkeur boven de dual tracer subtractie techniek met ^{99m}Tc -pertechnetaat (3). Andere auteurs zien dat subtractiescintigrafie een additionele waarde kan hebben ten opzichte van dual-phase scintigrafie (23). Ook zijn er studies die geen duidelijk voordeel van ^{99m}Tc -sestamibi vertonen ten opzichte van ^{99m}Tc -tetrofosmin, met name wanneer gebruikt in de dual tracer subtractie techniek (24). De door ons gebruikte modaliteit is de dual-phase ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie, welke in 1992 werd geïntroduceerd door Taillefer et al (11). Hierbij wordt na intraveneuze toediening van ^{99m}Tc -sestamibi een planaire opname van mondbodem tot en met mediastinum 15 minuten post-injectie en een tweede opname na 90-180 minuten verricht. Deze techniek is gebaseerd op een relatief tragere wash-out in de late fase van het radiofarmacon uit abnormaal bijschildklierweefsel zoals bijschildklier-adenoom in vergelijking met normaal schildklierweefsel. Een solitair focus van verhoogde tracer uptake met vertraagde washout in vergelijking tot die uit het thyreoïd is karakteristiek voor een parathyreoïd adenoom.

Op indicatie kan bijvoorbeeld bij multinodulaire schildklieren afbeelding van de schildklier met ^{99m}Tc -pertechnetaat direct na de laat statische opname van de dual-phase scintigrafie in combinatie met subtractie techniek behulpzaam zijn. Echografie van de hals zou kunnen helpen om schildkliernodi te identificeren die tot fout-positieve resultaten zouden kunnen leiden.

Een fout-positief resultaat is beschreven bij uptake door hyperplastische schildkliernodi, chronische auto-immuun thyreoïditis (3,28,29) en bij uptake door thyroidcarcinoom, lymfoom, lymfe-adenopathie en bruin vet (30,31). Beschreven fout-negatief resultaat is mogelijk bij snelle washout van kleine adenomen ($< 0,5 \text{ cm}^3$) met lage mitochondriale inhoud (3,25, 26) en/of ten gevolge van verhoogde immunoreactiviteit van het P-glycoproteïne (26,27). De ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie heeft een sensitiviteit variërend van 74-90% voor de detectie van abnormaal parathyreoïd weefsel. Deze sensitiviteit wordt nog verhoogd tot 91-96% door de gegevens van de echo te combineren met de functionele

beeldvorming van de ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie (15) en vervolgens te correleren met de superieure morfologische en anatomische resolutie van de SPECT (3,8-11,16,32-39). De bijdrage van de gefuseerde SPECT-CT aan de lokalisatie van parathyreoïd adenomen en aan de planning van chirurgische exploratie, is met name van belang in het geval van hyperfunctioneel ectopisch parathyreoïd weefsel (10,34,40). De sensitiviteit van de SPECT-CT is daarbij vergelijkbaar met (20) tot hoger dan (6) deze van de SPECT voor de detectie van pathologisch parathyreoïd weefsel.

Conclusie

Primaire hyperparathyreoïdie is een aandoening waarbij chirurgische resectie van het hyperfunctionerend parathyreoïd weefsel curatief is. Nauwkeurige preoperatieve lokalisatie is een voorwaarde om minimaal invasieve unilaterale halsexploratie en parathyreoïdectomie te waarborgen. De medische beeldvorming is hierbij derhalve onontbeerlijk, waarbij de dual-phase ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie een van de modaliteiten van voorkeur is. SPECT geeft daarbij een superieure anatomische resolutie, en SPECT-CT is van essentiële waarde voor de detectie en met name precieze lokalisatie van hyperfunctioneel ectopisch parathyreoïd weefsel.

Referenties

1. Delellis, R.A. Atlas of Tumor Pathology - Tumors of the parathyroid gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1991. p.1-49.
2. Hoedemaeker J, Bosman FT, Meijer CJL, Becker AE. Pathologie. Utrecht: Bunge; 1995. p.579-81.
3. Ahuja AT, Wong KT, Ching ASC, Fung MK, Lau JYW, Yuen EHY, et al. Imaging for primary hyperparathyroidism - what beginners should know. Clin Radiol 2004;59:967-76.
4. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. Surg Today 2008;38:222-26.
5. Nguyen BD. Parathyreoïd imaging with Tc- 99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. Radiographics 1999;19:601-14.
6. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with Single- and Dual-Phase ^{99m}Tc -sestamibi parathyreoïd scintigraphy. J Nucl Med 2007;48:1084-89.
7. Van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven TJMV, Burger H, de Lange EE. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. Radiology 2001;220:631-39.
8. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. AJR 2007;188:1706-15.
9. Gotway MB, Leung JWT, Gooding GA, Litt HI, Reddy GP, Morita ET, et al. Hyperfunctioning parathyroid tissue: spectrum of appearances on noninvasive imaging. AJR Am J Roentgenol 2002;179:495-502.
10. Krausz Y, Bettmann L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z,

- Bar-Shalom R. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76-83.
11. Taillefer J, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nuclear Med* 1992;33:1801-7.
 12. Ulanovski D, Feinmesser R, Cohen M, Sulkes J, Dudkiewicz M, Shpitzer T. Preoperative evaluation of patients with parathyroid adenoma: role of high-resolution ultrasonography. *Head Neck* 2002;24:1-5.
 13. Reeder SB, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB. Sonography in primary hyperparathyroidism: review with emphasis on scanning technique. *J Ultrasound Med* 2002;21:538-52.
 14. Tziakouri C, Eracleous E, Skannavis S, Pierides A, Symeonides P, Gourtsoviannis N. Value of ultrasonography, CT and MR imaging in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Acta Radiology* 1996;37:720-26.
 15. Ansquer C, Mirallié E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodéré F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin* 2008;47:158-62.
 16. Gotway MB, Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8:163-82.
 17. Shen W, Duren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;131:861-69.
 18. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995;75:483-98.
 19. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 2008;28:1461-76.
 20. Fröberg AC, Valkema R, Bonjer HJ, Krenning EP. Tc-99m-tetrofosmin or Tc-99m-sestamibi for double-phase parathyroid scintigraphy? *Eur J Nucl Med* 2003;30:193-96.
 21. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1409-20.
 22. Jorna FH, Jager PL, Que TH, Lemstra C, Plukker JT. Value of 123I-subtraction and single-photon emission computed tomography in addition to planar 99mTc-MIBI scintigraphy before parathyroid surgery. *Surg Today* 2007;37:1033-41.
 23. Schommartz B, Cupisti K, Antke C, Schmidt D, Knoefel WT, Müller HW. Localisation of parathyroid glands using planar (99m) Tc-sestamibi scintigraphy. Comparison between subtraction- and dual-phase technique. *Nuklearmedizin* 2006;45:115-21.
 24. Giordano A, Meduri G, Marozzi P, Rubini G, Burrioni L, Cappagli M. Differences between 99mTc-sestamibi and 99mTc-tetrofosmin uptake in thyroid and salivary glands: comparison with 99mTc-pertechnetate in 86 subjects. *Nucl Med Commun* 2003;24:321-26.
 25. Benard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 1995;36:241-43.
 26. Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L, Pinder SE, Balan KK, Wishart GC. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2007;94:1491-95.
 27. Kao A, Shiao YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1012-15.
 28. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells Philip, Collins REC, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992;33:313-18.
 29. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collings REC. 99mTc-sestamibi – a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989;10:791-94.
 30. Wong KK, Brown RK, Avram AM. Potential false positive Tc-99m sestamibi parathyroid study due to uptake in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med* 2008; 33:346-48.
 31. Goetze S, Lavelly WC, Ziessman HA, Wahl RL. Visualisation of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008;49:752-56.
 32. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000;128:29-36.
 33. Harris L, Yoo J, Drieger A, Fung K, Franklin J, Gray D et al. Accuracy of technetium-99m SPECT-CT hybrid images in predicting the precise intraoperative anatomical location of parathyroid adenomas. *Head Neck* 2008;30:509-17.
 34. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, Douglas E, Jeffrey L, Lyle D, et al. The value of 99m-Tc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas and hyperplasia. *J Nucl Med* 2005;46:248-52.
 35. Perez-Monte JE, Brown ML, Shah AN, Ranger NT, Watson CG, Carty SE, et al. Parathyroid adenomas : accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT. *Radiology* 1996;201:85-91.
 36. Moinuddin M, Whynott C. Ectopic parathyroid adenomas: multi-imaging modalities and its management. *Clin Nucl Med* 1996;21:27-32.
 37. Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med* 2005;30:1-3.
 38. Lorberboym M, Minski I, Macadzio S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 2003;44:904-8.
 39. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003;44:1443-58.
 40. Patel CN, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Clinical utility of hybrid SPECT-CT in endocrine neoplasia. *Am J Roentgenol* 2008;190:815-24.
 41. Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007, Commissie kwaliteitsbevordering, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Kloosterhof acquisitie services-uitgeverij. 

Logistieke aanpassingen bij ablatie met recombinant humaan TSH



Dr. W.V. Vogel



Dr. J.P. De Boer

*Nederlands Kanker Instituut
– Antoni van Leeuwenhoek
ziekenhuis (NKI-AvL)
Amsterdam*

De afgelopen jaren is ablatie van een functionele schildklierrest met recombinant humaan TSH (rhTSH, Thyrogen®) voor een gedifferentieerd schildklier carcinoom wetenschappelijk gevalideerd en in diverse (inter)nationale protocollen opgenomen. In het NKI-AvL wordt deze behandeling inmiddels routinematig aangeboden. Bij de introductie is gebleken dat de voorbereiding en de logistiek bij gebruik van rhTSH wezenlijk anders zijn dan bij de klassieke onttrekking van schildklierhormoon. Sommige andere centra overwegen eveneens de introductie van rhTSH, maar hebben nog vragen over de aanpak. Op verzoek willen wij daarom graag onze ervaringen in het NKI-AvL delen.

In Nederland is de behandeling van het schildklier carcinoom inmiddels goed geprotocolleerd (1), inclusief de ablatie van een functionele schildklierrest na totale thyreoïdectomie. In de landelijke consensus wordt bij bepaalde indicaties ruimte gegeven voor uitvoering van deze behandeling met rhTSH-stimulatie, in plaats van behandeling met klassieke onttrekking van schildklierhormoon. De consensus van de European Thyroid Association uit 2006 laat eveneens deze keuze toe (2). In de meest recente richtlijn van de EANM van oktober 2008 wordt het gebruik van rhTSH zelfs expliciet aanbevolen (3), onder andere voor ablatie van een functionele halsrest bij laagrisicopatiënten. Ook vanwege de bijkomende voordelen voor de patiënt (geen diepe hypothyreoïdie en geen emotionele, sociale en maatschappelijke problematiek), kan rhTSH uiteindelijk worden overwogen. Voordat deze behandeling in de praktijk kan worden aangeboden, moet een nieuw traject van selectie, voorlichting, planning en uitvoering worden opgezet. Bij gebruik van rhTSH is de timing van verschillende beslissingen en handelingen anders, hetgeen implicaties heeft voor alle specialismen die zijn betrokken bij de behandeling van het schildklier carcinoom. Dit vereist een andere samenwerking tussen chirurgen c.q. KNO-artsen, endocrinologen, oncologen, nucleair geneeskundigen, de polikliniek, verpleegkundigen en thuiszorg. De aanpak die wij uiteindelijk hebben gekozen is ongetwijfeld niet zomaar toepasbaar in andere centra, maar kan misschien tot voorbeeld strekken.

Indicaties voor gebruik van rhTSH

Het doel van dit artikel is niet het bespreken van de juiste indicaties voor gebruik van rhTSH. Op dit terrein bestaan nog verschillen tussen behandelende centra, Europese en Nederlandse protocollen, en de productinformatie van Thyrogen. Een universele "juiste" indicatiestelling is thans niet te geven, en daarom verwijzen wij graag naar de genoemde protocollen en de productinformatie van rhTSH. Omwille van de leesbaarheid willen we hier wel uiteenzetten in welke gevallen wij deze methode gebruiken. Kort gezegd gaat het om "eenvoudige" eerste ablaties van functionerende schildklierresten bij status na totale thyreoïdectomie voor een gedifferentieerd schildklier carcinoom. Met "eenvoudig" wordt hier bedoeld dat er na de operatie geen vermoeden is op residuaal tumorweefsel in het schildklierbed, resterende metastasen in lymfeklieren, of metastasen op afstand. De logistiek rondom rhTSH die wij beschrijven in dit artikel is gebaseerd op deze patiëntengroep. Omdat behandeling van tumorlocaties (bijvoorbeeld een bekende tumorrest na resectie, een lokaal recidief of metastasen) met rhTSH in onze ogen nog onvoldoende is gevalideerd, worden deze patiënten tijdens onttrekking van schildklierhormoon behandeld. Echter in een palliatieve setting of als er een contra-indicatie voor onttrekking bestaat (zoals ernstige psychiatrische of cardiale problematiek) wordt stimulatie met rhTSH alsnog overwogen. Voor deze selecte gevallen wordt dan dezelfde logistiek gevolgd.

Daarnaast wordt rhTSH in het NKI-AvL gebruikt voor controle van de gestimuleerde thyreoglobuline spiegel, en voor gestimuleerde FDG-PET/CT bij vermoeden op gedifferentieerde tumorlocaties of bij controle in aanwezigheid van hoge antistof titers tegen thyreoglobuline. De logistiek hiervan is anders (eenvoudiger) en valt buiten het bestek van dit artikel.

Planning

Bij klassieke onttrekking van schildklierhormoon is de aanpak in principe eenduidig en te plannen. Na de operatie krijgt de patiënt geen Thyrax, en na 3-6 weken is doorgaans diepe hypothyreoïdie bereikt en bevestigd. In de laatste week voor ablatie wordt een jodium-beperkt dieet gevolgd waarna de jodium-131-therapie wordt gegeven. Dit traject kan al worden vastgelegd zodra de operatie wordt gepland, en dat is logistiek zeer aangenaam. Het traject kan wel behoorlijk verstoord worden wanneer de TSH-spiegel kort voor de therapie onvoldoende blijkt te zijn gestegen (< 25 mIU/L in het NKI-AvL). In dat geval moet op het allerlaatste moment de therapie worden geannuleerd en opnieuw ingepland, wat in de praktijk met enige stress gepaard gaat voor zowel de planners als de patiënt.

Wanneer rhTSH wordt aangeboden, is de aanpak vooraf minder eenduidig vast te stellen, maar juist minder vatbaar voor wijzigingen op het allerlaatste moment. Alhoewel de meeste patiënten vooraf in principe een goede kandidaat voor rhTSH lijken te zijn, is de definitieve indicatie pas na de operatie vast te stellen (als bij histopathologisch onderzoek het definitieve stadium is vastgesteld en de resectievlakken als tumorvrij zijn beoordeeld). In de praktijk gaan wij uit van een gunstige uitslag. Alle mogelijke rhTSH-kandidaten worden gepland voor ablatie met jodium-131 en rhTSH binnen enkele weken na operatie en krijgen postoperatief direct Thyrax. Indien de pathologische evaluatie van het operatiepreparaat onverwacht tegenvallende bevindingen laat zien, waardoor de indicatie voor ablatie met rhTSH vervalt, wordt de Thyrax alsnog gestaakt. De beperkte patiëntengroep waarbij deze logistieke wijziging moet gebeuren zal doorgaans één tot twee weken na de operatie worden gesignaleerd, ruim op tijd om de opname en de jodiumbestelling in alle rust te wijzigen. Een voordeel van het rhTSH-traject is dat als de indicatie eenmaal is bevestigd, het schema nooit meer op het allerlaatste moment hoeft te worden omgegooid. De TSH-spiegel zal niet op het laatste moment alsnog tegenvallen en de opname en de behandeling met jodium-131 kan altijd op de ingeplande datum doorgaan. Dit geeft rust in de planning en organisatie van de klinische afdeling. Het interval tussen operatie en ablatie met rhTSH kan vaak korter zijn. Dit kan door patiënten als prettig ervaren kan worden, omdat daarmee de periode van behandeling en onzekerheid sneller wordt afgesloten.

Patiëntenvoorlichting

De voorbereiding en voorlichting voor nieuwe patiënten

op de poli is veranderd. Er moet nu voorafgaand aan de thyreoïdectomie worden beoordeeld in welk traject een patiënt terecht komt: ablatie met onttrekking of met rhTSH. Deze keuze wordt gemaakt op de poli, in een multidisciplinaire setting. Als er sprake lijkt van uitgebreide ziekte (bijvoorbeeld lokaal moeilijk resectabel, of als er aanwijzingen zijn voor uitgebreide kliermetastasen of afstandsmetastasen), wordt de patiënt gepland en voorgelicht volgens het normale traject met onttrekking van schildklierhormoon. Alleen als er sprake lijkt te zijn van beperkte ziekte wordt de patiënt voorgelicht over de mogelijkheid van ablatie met rhTSH. Daarbij wordt ter sprake gebracht dat rhTSH is voorbehouden aan patiënten zonder aanwijzingen voor resttumor of metastasen na de operatie, en dat het plan dus nog kan wijzigen bij nieuwe inzichten. In ons centrum ervaren patiënten deze kleine onzekerheid niet als een groot probleem.

Coördinatie

Het is buitengewoon vervelend als een patiënt tegenstrijdige informatie krijgt van verschillende specialisten en de kans hierop neemt helaas toe bij de introductie van nieuw en complex beleid. Het is daarom van belang dat alle betrokken specialisten het eens zijn over de te volgen aanpak, beschikken over dezelfde protocollen en informatiefolders, elkaar informeren bij wijziging van het beleid bij een patiënt en dat een primair aanspreekpunt wordt aangewezen voor iedere patiënt. Om vergissingen te voorkomen moet een keuze voor rhTSH of onttrekking nadrukkelijk in alle medische documentatie worden genoteerd, vooral omdat juist in de onrustige periode rond de operatie de meest belangrijke beslissingen moeten worden genomen. Chirurgen en zaalartsen moeten de juiste patiënten postoperatief Thyrax voorschrijven. Op basis van de PA-uitslag van het resectiepreparaat moet het laten doorgaan van de voorbereiding met rhTSH worden bevestigd. Deze verandering in aanpak is geen sinecure en vraagt zorg en aandacht.

Uptake meting voor therapie

Veel centra schatten voorafgaand aan jodium-131-therapie de hoeveelheid achtergebleven functionerend schildklierweefsel met een diagnostische dosis radioactief jodium. Volgens het landelijke protocol wordt hierbij vooral op de kwantitatieve opname gelet, waarbij een uptake in de hals groter dan 10% van de toegediende dosis een indicatie is voor heroperatie. Deze meting vooraf is bij ablatie met rhTSH niet mogelijk; een tweede afzonderlijke stimulatie met rhTSH voor alleen een uptake meting vinden wij qua kosten niet goed te verdedigen. Wel mogelijk is een (minder nauwkeurige) visuele schatting van de hoeveelheid functionerend restweefsel met de eenvoudige pertechneetaat scintigrafie, die euthyroot kan worden uitgevoerd. In ons centrum wordt deze aanpak verantwoord geacht door de zeer lage incidentie van grote functionele resten. De toepasbaarheid van deze vorm van screening zal variëren per centrum.

Weekindeling jodium therapie

De meeste patiënten verblijven voor een ablatie met jodium-131 ongeveer twee tot vier dagen in isolatie op de afdeling. Vanwege de organisatie van de zorg is het in ons centrum wenselijk om ablaties in het begin van de week te plannen, zodat in het weekend zo min mogelijk patiënten opgenomen zijn. Sinds jaar en dag worden daarom ablaties op de maandag of dinsdag ingepland. Bij rhTSH-ablatie is dit schema niet mogelijk. Omdat rhTSH 48 uur en 24 uur voorafgaand aan de therapie moet worden toegediend, en deze thuiszorg service niet op zondag beschikbaar is, moet de therapie op woensdag, donderdag of vrijdag worden gepland. In onze situatie wordt nu gestreefd naar ablatie op woensdag. Het aantal patiënten dat daarna op zaterdag nog is opgenomen, is erg meegevallen, mogelijk omdat jodium-131 bij rhTSH iets sneller uit het lichaam wordt geklaard (4).

Thuis toediening van rhTSH

Nog maar enkele jaren geleden was iedere rhTSH-toediening een kleine logistieke ramp, vooral doordat ziekenhuizen, apothekers, huisartsen en zorgverzekeraars onderling van mening verschilden over de wijze van financiering. Gelukkig is er nu landelijk beleid, waarmee zowel de vergoeding als de toediening thuis adequaat is geregeld. Het is wenselijk dat de controle op de rhTSH-bestellingen centraal gebeurt, en zoveel mogelijk in samenhang met de bestelling van jodium-131 en planning van de klinische opname en de scintigrafie, zodat wijzigingen en annuleringen adequaat worden verwerkt in het hele traject.

Leertraject


Het totale proces van bestudering van literatuur, het harmoniseren van collegae, het opstellen van op onze situatie toegesneden protocollen, en de instructie van poliklinieken en klinische afdelingen heeft ruim twee maanden in beslag genomen. Desondanks zijn er bij enkele van de eerste

patiënten wat (gelukkig weinig relevante) onduidelijkheden ontstaan, wat wellicht onvermijdelijk is. Na circa een half jaar loopt het traject met rhTSH soepel, en kunnen we bevestigen dat de eerste ablaties succesvol zijn geweest. Onze ervaringen, en ook die van onze patiënten, zijn dusdanig positief dat wij ablatie met rhTSH als een blijvende aanwinst zien voor onze patiënten en ons centrum.

Conclusie

De logistiek bij ablatie van functionele schildklierresten met rhTSH is anders en iets complexer dan met klassieke onttrekking, en vooral het overgangstraject verdient aandacht. De situatie in het NKI-AvL is ongetwijfeld niet helemaal vergelijkbaar met die in andere centra in Nederland, bijvoorbeeld qua indicaties of verdeling van verantwoordelijkheden. Desondanks hopen wij dat deze beschrijving van onze aanpak en ervaringen van dienst kan zijn voor iedereen die overweegt rhTSH te gaan gebruiken.

Referenties

1. Links TP, Huysmans DA, Smit JW, de Heide LJ, Hamming JF, Kievit J et al. Guideline 'Differentiated thyroid carcinoma', including diagnosis of thyroid nodules. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:1777-82.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:787-803.
3. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941-59.
4. Häscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47:648-54. 

**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



Richtlijn 'Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen'



Drs. P.C. Barneveld

Afdeling nucleaire geneeskunde, Jeroen Bosch
Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Stuk ingezonden: juni 2008.

Omdat TvNG 4-2008 een themanummer was is dit stuk met enige vertraging gepubliceerd.

Deze richtlijn is in het NTvG van 29 maart 2008 in samenvatting verschenen.

Omdat op de afdelingen nucleaire geneeskunde steeds meer hybride apparatuur verschijnt (SPECT-CT en PET-CT), is ook het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen daar niet meer vreemd. Reden om hier bij stil te staan:

In de richtlijn wordt vooral stilgestaan bij de contrastnephropathie en preventie daarvan. Met de laag-osmolaire contrastmiddelen is dit weliswaar een veel minder groot probleem dan bij de vroegere hoog- of iso-osmolaire middelen maar nog steeds relevant. Er worden risicofactoren genoemd voor ontstaan van contrastnephropathie zoals *nierinsufficiëntie, diabetes mellitus (DM), vaatlijden, hartfalen, leeftijd, anemie, symptomatische hypotensie, groot volume contrastmiddel, dehydratie, diuretica of NSAID-gebruik, cardiogene shock, intra-aortale ballonpomp en Bence-Jones-eiwit in urine*. Wat betreft de nierfunctie wordt tegenwoordig gerekend met de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en geeft de werkgroep de voorkeur aan berekening met de MDRD-formule. Deze wordt ook door veel ziekenhuislaboratoria gerapporteerd. Bepalen van de GFR is geïndiceerd bij *leeftijd > 60 jaar, DM, hart-vaat-ziekten (HVZ), urologische of nefrologische voorgeschiedenis, ziekte van Kahler of Waldenström of medicatiegebruik* zoals diuretica, NSAID's, metformine en aminoglycosiden. Verhoogd risico op nephropathie geldt dan bij een GFR < 45 ml/min of de combinatie van een GFR < 60 ml/min en diabetes mellitus of 2 of meer andere risicofactoren zoals bovengenoemd en ook bij ziekte van Kahler of Waldenström bij uitscheiding van lichte ketens in de urine.

In het algemeen wordt alle patiënten geadviseerd om naast het staken van diuretica vanaf 24 uur voor contrasttoediening extra te drinken en voldoende zout te gebruiken.

Bij patiënten die een verhoogd risico lopen op nierschade geldt het advies om extra te hydreren met 12-16 ml/kg lichaamsgewicht vóór en na de contrasttoediening (ca 2 x 1000 ml). Bij patiënten met een verhoogd risico en neiging tot overvulling of decompensatio cordis is een langere periode van langzamere hydratatie, bijv 12 uur vóór contrasttoediening, nodig waarvoor klinische opname dan vaak noodzakelijk is. Metforminegebruik geeft een verhoogde kans op lactaatacidose wanneer de nierfunctie tijdelijk verslechtert en daarom wordt geadviseerd dit middel bij een GFR < 60 ml/min vanaf de dag van contrasttoediening tot 48 uur erna niet te gebruiken. Ook combinatie van jodiumhoudend contrast met andere nefrotoxische medicijnen als aminoglycosiden, amfotericine B en cisplatine moet worden vermeden. Bij atopische constitutie wordt alleen bij eerder opgetreden ernstige reacties nog het vooraf geven van steróiden en antihistaminica geadviseerd.

De invloed van jodiumname en het ontstaan van hyperthyreóidie wordt in de richtlijn wel genoemd maar niet als een te voorkomen probleem gezien. Bij mogelijke interacties tussen jodiumhoudend contrast en geneesmiddelen wordt even het probleem aangestipt van de jodiumverzadiging in schildklierweefsel bij patiënten die in aanmerking komen voor ¹³¹I therapie welke dan maanden moet worden uitgesteld. Helaas wordt hier dan alleen de schildkliermaligniteit genoemd terwijl dit natuurlijk ook voor benigne afwijkingen geldt. Uiteraard moet dit een punt van aandacht blijven bij schildklierpatiënten die worden aangemeld voor elk beeldvormend onderzoek met jodiumcontrast. Toedienen van jodiumcontrast aan patiënten met andere aandoeningen als pancreatitis, feochromocytoom, zwangerschap of borstvoeding is niet gecontraïndiceerd en er zijn dan ook geen voorzorgsmaatregelen nodig. Voor de

combinatie van contrast-CT met PET is het natuurlijk van belang te weten dat de SUV-metingen niet meer betrouwbaar zijn wanneer de contrast-CT voor de verzwakkingscorrectie wordt gebruikt. Al met al een nuttige richtlijn waarvan de kennis (en implementatie) ook op afdelingen Nucleaire Geneeskunde niet mag ontbreken. Dat implementatie niet zomaar gerealiseerd is heeft Gonda Nienhuis (Rijnstate, Arnhem) in haar presentatie op de wetenschappelijke vergadering van de NVNG op 23 mei duidelijk gemaakt. Zie abstract van deze presentatie in nummer 3-2008 van dit tijdschrift.

Literatuur

Richtlijn 'Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen'. CBO richtlijn. www.cbo.nl

Werkgroep

Dr. R. van Dijk Azn, radioloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen

Mw. drs. J.J. van Croonenborg, senior adviseur, Kwaliteitsinstituut

voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht

Mw. drs. S.I. van Logtestijn, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Utrecht

Drs. N.J.M. Aarts, radioloog, Bronovo Ziekenhuis 's-Gravenhage

Dr. M.A.G.J. ten Dam, nefroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen

Drs. M.P. Freericks, cardioloog, Ikazia Ziekenhuis Rotterdam

Drs. R.W.F. Geenen, radioloog, Medisch Centrum Alkmaar Alkmaar


Drs. J.G. Idema, uroloog, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem (vanaf juni 2005)

J.A. Lelivelt, radiodiagnostisch laborant, Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker Nijmegen

Drs. S.A.M. Saïd, cardioloog, Streekziekenhuis Midden-Twente Hengelo

Mw. drs. M.L.H.H. Schimmelpenninck-Scheiffers, radioloog, Streekziekenhuis Midden-Twente Hengelo

Drs. A. Stuurman, ziekenhuisapotheker n.p., Oosterhout

Prof.dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen 

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

Bezoek aan Chernobyl, 22 jaar na de ramp



Dr. J. Lavalaye

Afdeling nucleaire geneeskunde, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein

Op 26 april 1986 explodeerde reactor 4 van de Chernobyl kerncentrale in de toenmalige Sovjetrepubliek Oekraïne. Bij de daaropvolgende dagenlange reactorbrand kwam een enorme hoeveelheid radioactief materiaal vrij. Het aantal dodelijke slachtoffers was in de eerste maanden circa 50 man. Het totale aantal dat zal overlijden aan de gevolgen van straling wordt nu geschat op 4.000. De besmetting van de omgeving maakte een evacuatie van in totaal meer dan 300.000 mensen noodzakelijk. De reactie van de overheid was verre van adequaat, en gevolgen van de ramp werden aanvankelijk verzwegen voor de bevolking. Hoe zou het anno 2008 met de Oekraïners zijn? Hoe gingen zij om met de kernramp en de gevolgen? Met die vragen in mijn hoofd reisde ik in juni 2008 af naar Kiev. Mijn directe omgeving was niet erg blij met mijn geplande trip naar de plaats van de ramp 22 jaar geleden, en was bang voor de stralingsrisico's. Mijn collega's waren minder huiverig, en meer geïnteresseerd. Al veel langer wilde ik de geëxplodeerde reactor met eigen ogen zien, maar dat was eerder nauwelijks mogelijk omdat het gebied hermetisch was afgesloten.

Achtergrond

Over de exacte toedracht van het ongeluk is enorm veel geschreven, van minuut tot minuut, hoe een test in reactor 4 van de Chernobyl kerncentrale leidde tot een enorme explosie en een 10 dagen durende brand. Hierbij kwamen nooit eerder voorgekomen hoeveelheden radioactieve stoffen in de atmosfeer terecht. Een indringende gedramatiseerde reconstructie is te zien op youtube. Reactor nummer 4 was pas 3 jaar voor het ongeluk in gebruik gesteld en van het type RBMK (reaktor bolshoy moshchnosti kanalniy). Deze wordt ook wel Light Water Graphite Reactor genoemd, ofwel een licht water-gekoelde grafiet-gemodereerde reactor of LWGR. De oorzaak van de explosie lag in een slecht technisch ontwerp, een gebrekkige reactorconstructie en een reeks verkeerde beslissingen tijdens een testprocedure. Deze test werd onder grote tijdsdruk uitgevoerd. Nadat deze was opgestart werd de hele operatie weer uitgesteld om de stad Kiev nog van stroom te voorzien. Pas rond middernacht werd

het testprogramma voortgezet. Veiligheidssystemen werden uitgezet en de reactor werd tot 25% van de capaciteit omlaag gebracht. Om onverklaarde redenen zakte de capaciteit nog veel lager en moest de reactor weer opgestart worden. Dit ging veel sneller dan voorspeld en met een onverwachte plotse toename in kracht. Een noodstop werkte niet en de reactor werd onbeheersbaar. Een enorme stoomexplosie blies het 1000 ton wegende dak van de reactor en bij een temperatuur van meer dan 2000° C smolten de splijtstaven. Het grafiet vloog in brand door de binnenstromende lucht en radioactieve splijtingsproducten gingen de lucht in, waaronder ¹³¹I, ¹³⁷Cs en ⁹⁰Sr. Dagenlang vlogen militaire helikopters over het brandende complex om de reactor te bedekken met meer dan 2400 ton lood en 1800 ton zand en boron. Deze brandweermannen, de zogenaamde liquidators, kregen hoge stralingsdosis en 31 van hen stierven aan stralingsziekte. Over de aantallen slachtoffers is een jarenlange discussie gaande. Voornoemd aantal van 4000 dodelijke slachtoffers komt uit een 600 pagina's tellend IAEA/WHO rapport uit 2005. Anderen hanteren getallen van 25.000 doden, en in de betreffende landen, waaronder ook Wit-Rusland gaat men uit van nog veel hogere cijfers. Zo gauw je duikt in literatuur over kernenergie, veiligheid en slachtoffers heeft ieder zijn eigen agenda, en ook de IAEA wordt door velen niet als objectieve organisatie beschouwd. De grote verschillen in aantallen (dodelijke) slachtoffers worden verklaard door onenigheid over de effecten van lage stralingsdosis. Dit is ook voor ons vak relevant, en de discussie hierover leeft ook in de radiologie tegenwoordig veel meer, aangezien de enorme toename van CT scans een forse toename in stralingsbelasting betekent. Het gebied rond de reactor is in de ruime omgeving afgegraven, er is een 30 km zone gecreëerd die volledig ontruimd is, en die nu onbewoond is. Er zijn plannen om een grote koepel over de gehele reactor de reactor te plaatsen, over de nu bestaande geïmproviseerde afdekking, de zogenaamde sarcofaag. Bij dit project wordt een boogvormige constructie naast de reactor gebouwd die er vervolgens overheen wordt geschoven. Er wordt ook gesproken opslag van radioactief materiaal van andere reactoren op het terrein.



Foto 1. Op de achtergrond reactor nummer 4, met roestende sarcofaag

Overigens draaiden de reactoren 1 tot 3 na de ramp gewoon door, nummer 2 werd 5 jaar later gesloten na een grote brand, en nummer 3 pas in 1999.

Tour

Via internet kun je dagelijks een georganiseerde bezichtiging boeken. (www.kievtours.com). Na ruim 2 uur rijden vanuit Kiev kom je dan aan de bewaakte zone, circa 10 km van het complex. Op een bord worden de laatste stralingsmetingen in de omgeving aangegeven. Ik had een dosimeter meegenomen maar die sloeg maar weinig uit, de activiteit in de lucht is laag, nauwelijks hoger dan in Nederland. Met een oppervlaktemeter vind je echter hoge waarden, die sterk

variëren afhankelijk van de ondergrond, soms op zelfs enkele centimeters van elkaar. Onze gids weet veel over de ramp en praat openlijk over de gemaakte fouten bij de ontruiming en schoonmaakacties. Als echte Oekraïner is hij cynisch over alles wat met de regering te maken heeft en is hij weinig onder de indruk van de straling. Een flink glas wodka is goed voor alles. Hij rijdt met ons het complex rond waarbij je tot dicht aan de reactor kunt komen. Door schoonmaak is het zelfs mogelijk om een zeer kort bezoek in de sarcofaag zelf te boeken. In beschermende kleding wordt je dan in enkele minuten door de reactor ruimte gejaagd. Daarbij schijn je slechts enkele millisievert op te lopen, maar dat leek mij toch geen goed idee. Maar alleen in de reactor zelf bestaat nog



Foto 2. Pripjat. Blik vanuit het sportcomplex, met uitzicht op het beroemde kermisterrein.

het gevaar van uitwendige straling. Inwendige besmetting is nu veruit het grootste probleem, sommige gewassen nemen veel radioactieve stoffen op uit de bodem. Vooral paddestoelen hebben een slechte naam. Oog in oog met het grote reactorgebouw valt vooral de rust op. Er zijn geen vogels, er is geen autoverkeer, nauwelijks mensen, alleen een roestende industriële reus die daar onbekommerd staat. (foto 1)

Pripjat - de verlaten stad als symbool voor de ramp

Direct ten noorden van het complex ligt het stadje Pripjat, in de jaren 80 speciaal gebouwd voor medewerkers aan de centrale. Het was een model-sovjetstad, met uitgebreide voorzieningen voor de bewoners zoals een groot zwembad en een theater. De stad werd 36 uur na de ramp geëvacueerd, en binnen 3 uur tijd was de gehele stad ontruimd. Hierdoor is het alsof de tijd er stil is blijven staan. Scholen, hotels, het cultuurcentrum, alles is overhaast verlaten. Na ruim 20 jaar zonder inwoners is het eerste dat opvalt hoe de natuur langzaam bezit neemt van de stad. Het grote centrale plein staat vol bomen en struiken, en lagere gebouwen worden aan het zicht ontnomen (foto 2).

De achtergrondstraling is er laag, maar in de bodem blijft veel activiteit aanwezig, de stad zal nooit meer bewoond kunnen worden. Tijdens de rondleiding zie je overal verval, grote betonnen flatgebouwen zonder deuren of ramen, een gymzaal waar een berk door de parketvloer heen groeit. Het is er stil, behalve ons groepje is er geen mens te bekennen, wat in een stad van voorheen 45.000 inwoners een vreemde gewaarwording is. Het is ook bevreemdend om in een typische sovjetstad te lopen, je kunt je het frisse optimisme nog voorstellen bij de nu verkleurde muurschilderingen. Een grote serie foto's van de stad en het platteland eromheen staat op internet. Ze zijn gemaakt door een vrouwelijke

fotografe die met de motor het hele gebied verkend heeft, al ver voordat daar toestemming voor was.

Implicaties nu

In de Oekraïne leeft de angst voor straling nog zeer sterk, ze spreken over radiophobia en dat lijkt een kapstok waar je alle mogelijke klachten aan op kunt hangen. Ook na meer dan 20 jaar is er een collectief gevoel van verzwakking door het doorgemaakte incident. Moeheidklachten, infecties en natuurlijk kanker worden toegeschreven aan straling, ook als daar geen enkel verklaarbaar verband tussen is. Vrouwen die als kind straling hebben opgelopen durven geen kinderen te krijgen, of wordt afgeraden om dit te doen. Er is nog steeds een groot wantrouwen tegen de regering en overheidsinstanties. Een voorbeeld is de vaccinatiecampagne tegen mazelen en rubella in de Oekraïne die is stopgezet nadat enkele kinderen er ziek van werden. In de publieke opinie en pers werden deze gevallen breed uitgemeten en kwam er groot verzet tegen de westerse vaccins. Er werd zelfs gepleit voor specifiek Oekraïense vaccins die beter afgestemd waren op de gesuggereerd lagere weerstand van de bevolking door opgelopen straling in het verleden. Doordat meer dan de helft van de kinderen nu in het geheel niet meer gevaccineerd wordt tegen kinderziekten komen deze nu vaker voor. Unicef is recent een campagne gestart om vaccinaties een beter imago te geven. Pas als je ter plekke zulke verhalen hoort beseft je hoe enorm de reikwijdte van een nucleaire ramp is. De initiële geheimzinnigheid rond de ramp en de bestrijding van de late effecten hebben het vertrouwen in de overheid, dat in ex-communistische landen toch al niet groot is, zwaar beschadigd. Het pleit des te meer voor openheid over risico's en goede voorlichting aan de bevolking bij zulke ongrijpbare zaken als straling en radioactiviteit.

In de jaren voor de ramp stond in het stadje Pripjat een groot beeld van Prometheus die het vuur steelt uit de hemel om het aan de mensen te geven, en die voor deze daad streng gestraft werd. Als je ziet wat de consequenties kunnen zijn van een nucleaire ramp, meer dan 20 jaar later, dan lijkt Prometheus een geschikte metafoor. Het beeld is verplaatst en staat nu vlak voor de centrale.

Referenties

<http://www.chernobyl.info/index.php>

<http://pripjat.com/en/>

<http://www.iaea.org/NewsCenter/Focus/Chernobyl/index.html#>

http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1239_web.pdf

<http://www.un.org/News/Press/docs/2005/dev2539.doc.htm>

Foto's

<http://www.angelfire.com/extreme4/kiddofspeed/index.html>

Reconstructie: <http://www.youtube.com/watch?v=OwEIX4KU7r8>



**Dr. D. Loose**

3 juni 2008
 Faculteit Geneeskunde
 en Gezondheids-
 wetenschappen
 Universiteit Gent

Promotor:
 Prof. dr. C. Van de Wiele

Co-promotor:
 Prof. dr. H. Vermeersch

Biological characterization of squamous cell carcinomas of the head and neck by means of ^{123}I -IL2 and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Annexin V scintigraphy

Samenvatting

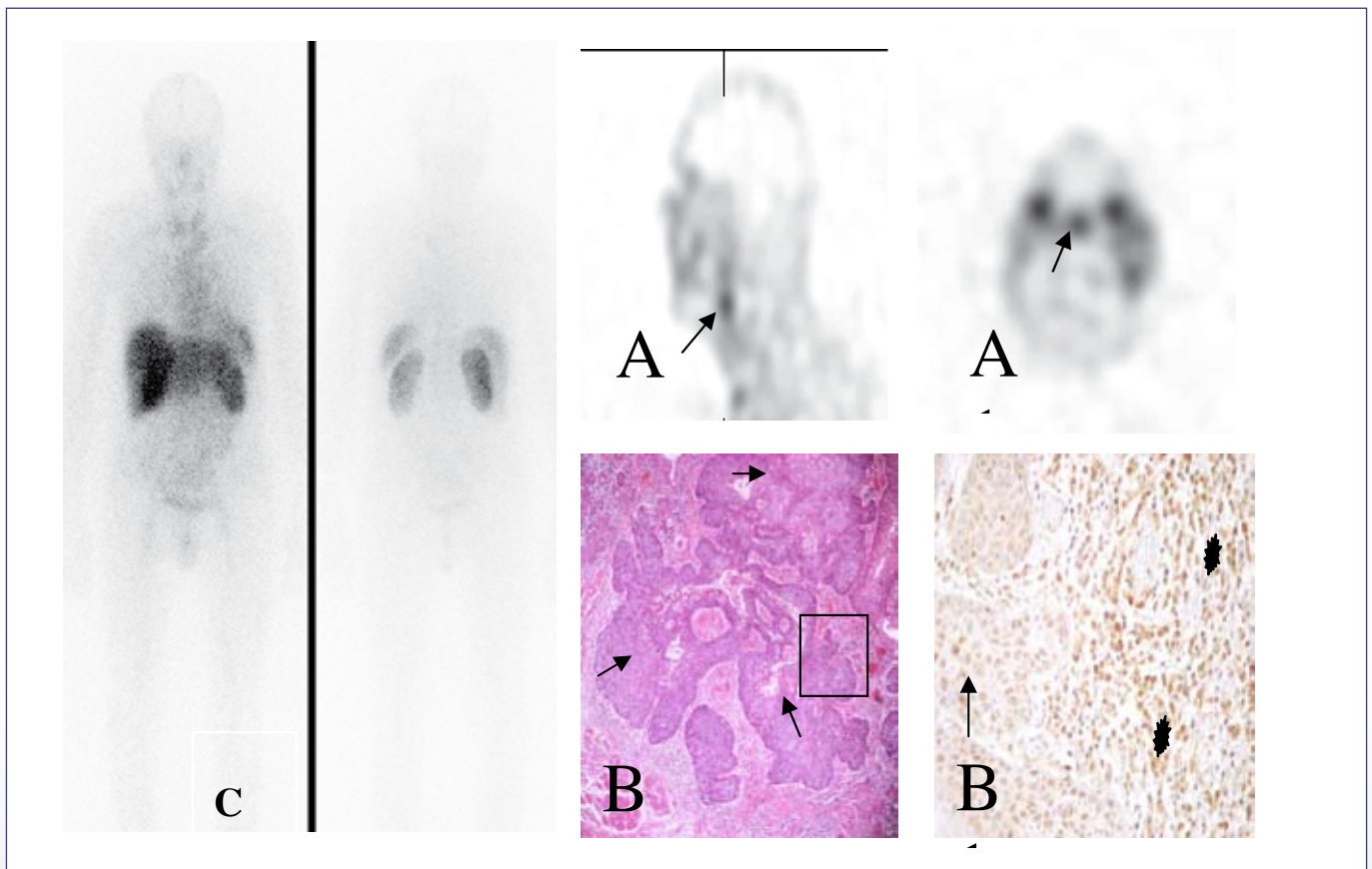
Hoofdstuk I begint met een overzicht van de belangrijkste principes in de interactie tussen kankercellen en het immuunsysteem met de nadruk op het belang van IL-2 en IL-2 receptorinteracties en de rol van apoptose in de "counter-attack" mechanismen. Hoofdstuk II geeft een kritische analyse over de beschikbare studies omtrent metabole beeldvorming door middel van SPECT en PET, waarbij commercieel beschikbare radiopharmaceutica, meer bepaald ^{18}F -FDG, ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, worden gebruikt voor de diagnose en stadiering van primaire en recidiverende epidermoid epitheliomata in het hoofd- en Halsgebied. ^{18}F -FDG blijkt duidelijk sensitiever en specifiekler te zijn dan CT- en MRI-beeldvorming voor wat betreft het detecteren van lymfeklier aantasting. ^{18}F -FDG is zeer sensitief voor de identificatie van N0 patiënten als zijnde terecht negatief. Ook voor de detectie van synchroon voorkomende tumoren en metastasen is ^{18}F -FDG accurater dan CT- of MRI-beeldvorming. Maar het meest belangrijk is het feit dat ^{18}F -FDG significant accurater is in het detecteren van recidieven. Voor het identificeren van een tumorlokalisatie bij patiënten, die zich presenteren met een lymfeklier van onbekende oorsprong, is ^{18}F -FDG niet superieur ten opzichte van de combinatie van CT-beeldvorming met een panendoscopie. Desalniettemin kunnen deze vaststellingen mogelijks leiden tot aanpassing van de huidige behandelingsmodaliteiten. Voor wat betreft het gebruik van ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, zijn meer studies noodzakelijk om uit te maken of deze beeldvormende agentia eventueel deel kunnen uitmaken van het huidige diagnostische armamentarium in patiënten met een epidermoid epithelioma van de hoofd- en Halsregio. In hoofdstuk III beschrijven we het gebruik van met ^{123}I gemerkt IL2 beeldvorming in patiënten met een epidermoid epithelioma van de hoofd- en Halsregio en de correlatie van

deze beeldvorming met de aanwezigheid en de densiteit van de IL-2 receptor α subunit, ook CD25 genaamd, aanwezig op tumorinfiltrerende lymfocyten en tumorcellen. In ongeveer 80% van de epidermoid epithelioma van de hoofd- en Halsregio werd opname van ^{123}I gemerkt IL2 gevonden. Deze opname correleerde sterk met de aanwezigheid en densiteit van CD25 (HSCORE), maar niet met de HSCORE van CD25+ tumorcellen. Dankzij de ^{123}I gemerkt IL2 SPECT beeldvorming ontstaat de mogelijkheid om sequentieel en niet-invasief de relatieve hoeveelheid IL-2 receptoren, aanwezig op TIL's, te visualiseren. De informatie, die via ^{123}I -IL2 beeldvorming wordt verkregen, kan niet alleen leiden tot een beter begrip omtrent de immunologische veranderingen, die op het niveau van de tumor plaatsvinden, maar ook tot een strategie, die de selectie van patiënten, die een voordeel kunnen halen uit IL-2 behandelingen, kan bevorderen om zo belangrijke en onnodige toxiciteit te voorkomen. In hoofdstuk IV tonen we aan dat een grote hoeveelheid aan tumorinfiltrerende CD25+ T-lymfocyten op significante wijze geassocieerd is met een betere overleving en een duidelijk betere loco-regionale controle van de tumorgroei in patiënten met een epidermoid epithelioma van de hoofd- en Halsregio. De expressie van CD25 op tumorcellen is daarentegen niet gerelateerd aan de overleving van deze patiënten. In hoofdstuk V wordt het potentieel van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC annexin V om primaire tumoren in het hoofd- en Halsgebied te visualiseren nagegaan en vergeleken met CT-beeldvorming en histologie. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC annexin V is duidelijk in staat om alle primaire hoofd- en Hals tumoren te identificeren, die werden vastgesteld aan de hand van CT-scans, maar faalt wanneer het aankomt op de identificatie van metastatische lymfeklieren. Op basis van deze bevindingen kan worden gesteld dat sequentiele beeldvorming in het kader van therapie monitoring mogelijk is op voorwaarde dan tumorweefsel aanwezig is op een macroscopisch niveau. In

hoofdstuk VI onderzoeken we de relatie tussen ^{99m}Tc -HYNIC annexin V opname in tumoren en FasL expressie, MMP-9 expressie, het aantal tumorgeassocieerde lymfocyten en de microvasculaire densiteit. Het percentage absolute tumoropname van de geïnjecteerde dosis ^{99m}Tc -HYNIC annexin V per cm^3 tumorvolume, afgeleid van tomografische beeldvorming, bleek lineair gecorreleerd met de FasL HSCORES. Er werd echter geen correlatie gevonden tussen het percentage absolute tumoropname van de geïnjecteerde dosis ^{99m}Tc -HYNIC annexin V per cm^3 tumorvolume afgeleid

van tomografische en MVD of MMP-9 HSCORES en het aantal tumorinfiltrerende lymfocyten. Wel was er een significante correlatie tussen MVD en MMP-9 HSCORES. In hoofdstuk VII tonen we aan dat ^{99m}Tc -HYNIC annexin V tumor / background ratio's, afgeleid van SPECT beelden, mogelijk op een onafhankelijke manier prognostische informatie geven omtrent ziektevrije overleving en globale overleving. Hoedanook zijn bijkomende validerende studies noodzakelijk om de prognostische waarde van deze veelbelovende beeldvormingstechniek te bevestigen. 

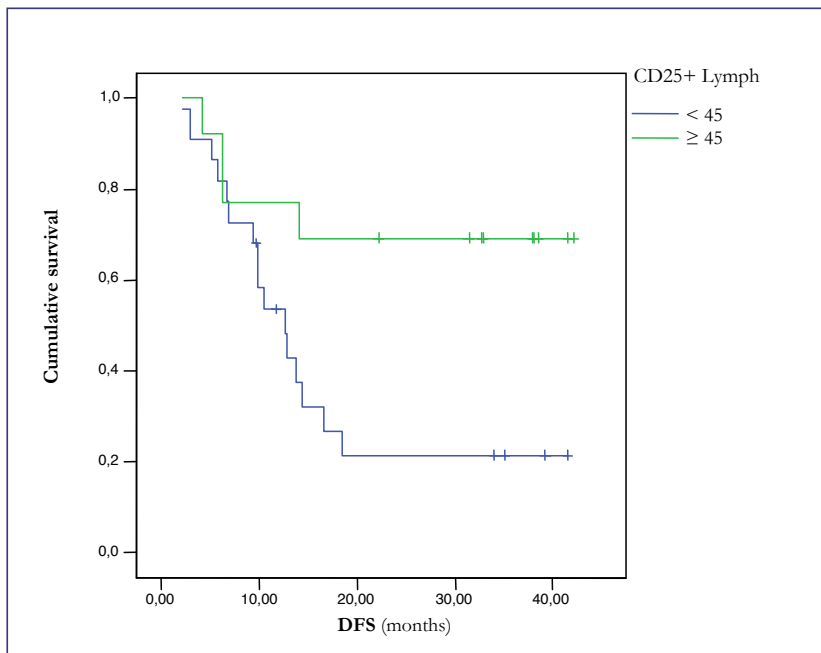
Figuur 1. ^{123}I -IL-2 uptake in a supraglottic SCCHN tumor (patient 13) and corresponding histologic analysis



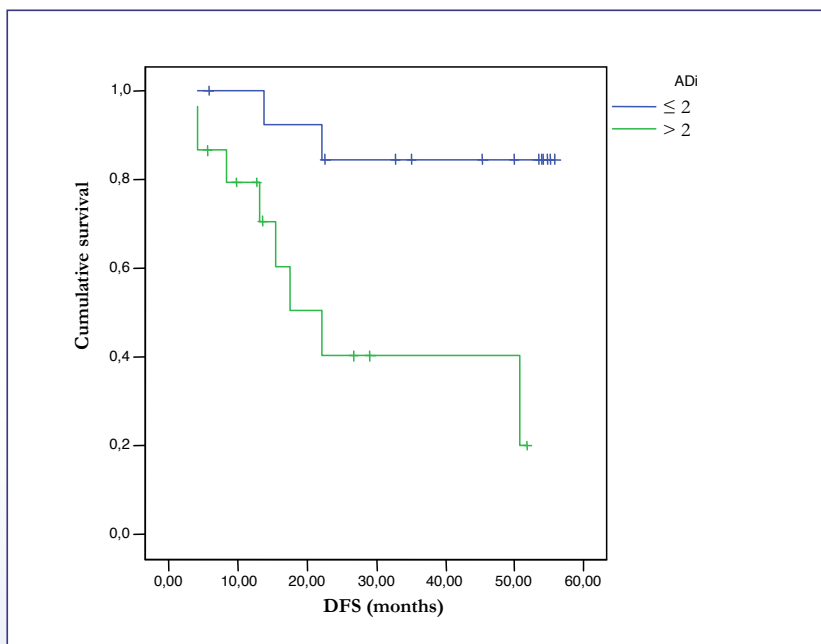
Panel A and A1 shows ^{123}I -IL-2 uptake in a supraglottic SCCHN tumor (indicated by a small arrow) on sagittal and transaxial slices.

Panel B shows haematoxylin eosin staining (magnification 200X), arrows indicate neoplastic cells. Panel B1 (area in the insert panel B) CD25 staining, arrow heads indicate inflammatory cells (magnification 500X)

Panel C shows the biodistribution of ^{123}I -IL-2.



Figuur 2. Kaplan-Meier plot of disease free survival (DFS) in months versus cumulative survival for CD25+ lymphocytes (CD25+ Lymph) dichotomized using a cut-off of ≥ 45 cells field of view



Figuur 3. Kaplan-Meier plot of disease free survival (DFS) in months versus the cumulative survival. ADi=Dichotomized ^{99m}Tc -HYNIC Annexin-V ratio

STELLING

Aanvallen is de beste vorm van verdediging

**Dr. L. Brepoels**

10 juni 2008
Katholieke Universiteit
Leuven

Promotor:
Prof. Dr. S. Stroobants

Co-promotores:
Prof. Dr. C. De Wolf-Peeters
Prof. Dr. G. Verhoef

Metabole beeldvorming van therapiegeïnduceerde veranderingen in lymfomen: een (micro)PET studie

Trefwoorden in het Engels

Positron emission tomography (PET); 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG); 3'-¹⁸F-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT); lymphoma; response assessment

Summary

Increasingly often, the treatment in lymphoma is adapted to the individual risk of relapse of the patient. These response-adapted treatment strategies require an early and highly accurate tool for response assessment. This work investigates the accuracy of positron emission tomography (PET) for the prediction of relapse in the individual patient; and whether this technique can be used for adapting therapy depending on early response evaluation. Beyond the use of 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), we also looked in the possibilities of 3'-¹⁸F-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) for early response assessment.

Trefwoorden in het Nederlands

Positron emission tomography (PET); 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG); 3'-¹⁸F-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT); lymfoom; therapie-evaluatie

Samenvatting

Steeds vaker wordt de therapie van een lymfoompatiënt aangepast aan de individuele respons op therapie en het daarmee samenhangende risico van de patiënt op recidief. Deze aanpak vereist echter een accurate methode om de respons op therapie te beoordelen bij de individuele patiënt. Dit proefschrift gaat in op de waarde van positron emission tomography (PET) om het risico op recidief in de individuele patiënt in te schatten, en in hoeverre deze techniek kan gebruikt worden om therapieaanpassingen te doen. Naast het gebruik van 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) voor vroegtijdige respons evaluatie, gaat dit proefschrift ook dieper in op het gebruik van 3'-¹⁸F-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine (FLT).

Inleiding

Traditioneel werd de respons op therapie geëvalueerd met anatomische veranderingen in tumorvolume, zoals gemeten met computed tomography (CT)(1). Volumereductie treedt echter pas relatief laattijdig op, wat maakt dat deze techniek weinig accuraat is kort na het starten van therapie. Metabole veranderingen in het glucosemetabolisme, zoals gemeten met FDG-PET, zijn al veel vroeger merkbaar. Gezien FDG niet wordt opgenomen in fibrotisch weefsel, laat deze techniek ook toe om benigne restmassa's van viabel lymfoom te onderscheiden. Recent werden daarom nieuwe respons criteria (Revised International Workshop Criteria, IWC+PET-criteria) opgesteld die de anatomische informatie van CT combineren met de metabole resultaten van PET. Het basisprincipe van deze IWC+PET-criteria is dat patiënten waarvan de PET volledig negatief is na therapie beschouwd worden als complete remissie, onafhankelijk van de bekomen respons op CT. De respons van patiënten met een nog persistent positieve PET wordt onderverdeeld als partiële remissie, stable disease of progressieve disease op basis van de resultaten van CT(2). De nieuwe criteria omvatten ook richtlijnen omtrent het interpreteren van PET-resultaten, waarbij een positieve PET wordt gedefinieerd als residuele FDG-opname hoger dan de mediastinale vaatstructuren, terwijl letsels met een FDG-opname lager dan het mediastinum, moeten worden beschouwd als niet verdacht voor lymfoom. Omdat FDG-opname in kleine letsels (<2cm) artificieel verlaagd is (partieel volume effect), moet de FDG-opname in kleine letsels worden vergeleken met de lokale achtergrond en niet met het mediastinum(3).

Is er een benefit van het combineren van PET en CT met de nieuwe IWC+PET-criteria na het beëindigen van therapie?

We toonden aan dat er een belangrijke additionele waarde is wanneer we PET met CT combineren in vergelijking met de vroeger gebruikte CT-gebaseerde criteria in Hodgkin's lymfoom (HL) en in de klassieke agressieve subtypes van

non-Hodgkin's lymfoom (NHL), zoals het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). In deze lymfoomtypes leiden de gecombineerde criteria tot een duidelijk onderscheid tussen patiënten met een langdurige remissie en een hoge kans op herval, en kunnen we PET beschouwen als vereist voor een correcte end-of-treatment evaluatie.

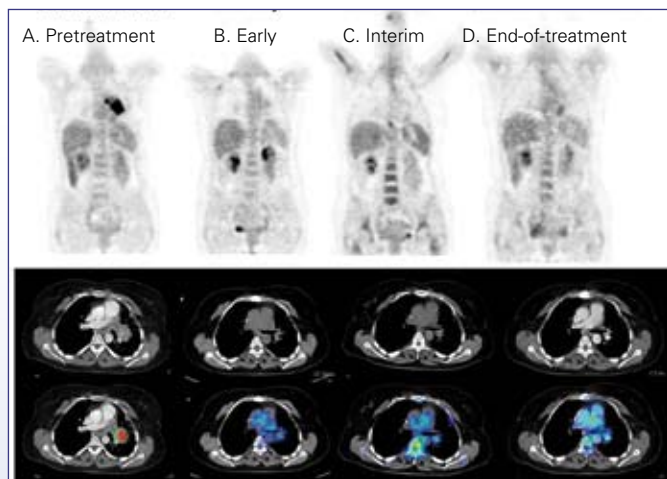
In de niet-curabele lymfoomtypes (bv. folliculaire of mantelcel lymfomen) is de waarde van PET weinig bestudeerd. Daarom evalueerden we 37 patiënten met mantelcel lymfoom en we toonden aan dat PET ook in dit lymfoomtype veel gevoeliger is voor het therapierespons dan CT. PET bleek ook een sensitieve techniek voor het opsporen van preklinisch ziekterecidief. We konden echter geen additionele waarde aantonen van de gecombineerde IWC+PET-criteria tov. CT-alleen voor het opsporen van residuele lymfoomlocalisaties, en de daarmee samenhangende kans op herval. Dit past bij het klinisch verloop waarbij het opsporen van kleine rest-deposits van viabel lymfoomweefsel weinig betekenis heeft, omdat deze patiënten op termijn toch hervallen. In deze populatie dient het gebruik van PET preferentieel te worden voorbehouden voor het opsporen van vroegtijdige therapierespons. Wanneer er geen duidelijke PET-respons is na 2-3 chemokuren, is verdere behandeling nutteloos en dient er overgeschakeld naar een andere behandeling.

PET voor vroegtijdige response evaluatie?

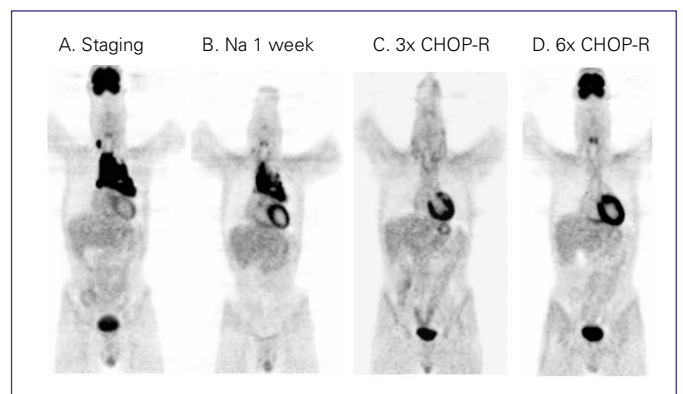
PET na 2- 3 cycli chemotherapie wordt inmiddels beschouwd als de belangrijkste prognostische factor in HL en DLBCL. De vraag is of we ook al na één chemokuur het effect van therapie kunnen voorspellen. Dit zou ons toelaten kort na de start de behandeling te intensifiëren indien nodig, maar waar

mogelijk te beperken om toxiciteit te verminderen.

Patiënten met een nieuwe diagnose van DLBCL ondergingen daarom een extra PET-CT onderzoek exact 7 dagen na start van R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone). Twaalf van de 29 geïncludeerde patiënten hadden reeds na 7 dagen een normale PET en geen van deze patiënten had een ziekterecidief (mediane follow-up 30 maand). Deze lymfomen zijn duidelijk erg sensitief aan de behandeling, en het beperken van therapie zou bij hen moeten worden overwogen.(figuur 1) Anderzijds maakten slechts 6 van de 17 patiënten met een positieve vroegtijdige PET op termijn een ziekterecidief door. Ook kwantitatieve bepalingen van de residuele FDG-opname lieten niet toe om een onderscheid te maken tussen patiënten die op termijn hervielen en die in remissie waren.(figuur 2) Wanneer PET nog significante FDG-opname toont na een week, is het dus niet gerechtvaardigd om de therapie te intensifiëren.



*Figuur 1. Complete remissie op FDG-PET na 1 week therapie in DLBCL
 (A) Staging PET-CT toont een intense hypermetabole massa hilair links
 (B) PET-CT na 1 week therapie is negatief voor lymfoom
 (C) PET-CT na 3x R-CHOP en (D) na 6x R-CHOP toont een blijvende complete remissie
 De patiënt is ziektevrij na een follow-up van 36 maand.*



*Figuur 2. Nog blijvende tekening op FDG-PET na 1 week R-CHOP
 (A) PET bij initiële staging toont een belangrijke mediastinale massa.
 (B) Ondanks een blijvend intense tekening na een week R-CHOP, had patiënt een complete metabole remissie na 3xR-CHOP (C) en op het eind van de behandeling (D).
 Deze patiënt is nog steeds ziektevrij na een follow-up van 34 maand.*

Kunnen we in een muismodel de correlatie tussen PET-respons en tumor-respons kort na therapie verbeteren?

De verklaring voor het hoog aantal vals positieve scans vroegtijdig na therapie, is dat FDG niet tumorspecifiek is, maar eveneens wordt opgenomen in de inflammatoire cellen die de tumor infiltreren kort na cytotoxische therapie. Door de toediening van corticosteroiden konden we deze inflammatie onderdrukken en de correlatie FDG-opname versus viabele lymfoomcellen verbeteren.

Een alternatief is het gebruik van meer tumor-specifieke PET-tracers, zoals FLT, een tracer die specifiek wordt opgenomen in prolifererende cellen en veel minder in de inflammatoire celfractie die optreedt kort na therapie. De FLT-opname bleek

inderdaad een meer accurate maat voor tumorrespons kort na cytotoxische therapie. Anderzijds werden de laatste jaren meer target-specifieke behandelingstrategieën ontwikkeld die inwerken op de celcyclus, zonder daarbij noodzakelijk de celviabiliteit aan te tasten. FLT-opname zou in dit geval een meer accurate parameter moeten zijn dan FDG. We stelden echter vast dat onder invloed van bepaalde proliferatie-gerichte therapieën, de FLT-opname verstoord wordt door interferentie met het proliferatiemechanisme van de tumorcellen.


Conclusies

Met de huidige evolutie naar het aanpassen van de therapie aan de individuele tumorrespons, wordt het correct inschatten van deze respons extra relevant. PET is de meest specifieke en sensitieve techniek die we hiervoor kunnen gebruiken. Gestandaardiseerde criteria zullen echter nodig zijn om deze techniek optimaal toe te passen, en deze criteria zullen moeten worden aangepast aan het histologisch subtype van het lymfoom, aan het tijdsafhankelijke verloop van de traceropname, en aan de ingestelde behandeling.

In HL en DLBCL is PET de meest sensitieve techniek voor het opsporen van residueel lymfoom, en moet standaard worden

toegevoegd aan de end-of-treatment evaluatie. In niet-curatief te behandelen lymfoomtypes, ligt de belangrijkste additionele waarde in het opsporen van vroegtijdige therapierespons. Vroegtijdig na chemotherapie is er een hoge incidentie van vals positieve scans, maar wijst een normalisatie op een hoge chemosensitiviteit. Het lijkt daarom logisch om op basis van een negatieve vroegtijdige scan de therapie te beperken, maar pas te intensifiëren bij een positieve laattijdige PET.

Referenties

1. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
3. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):571-8. 

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



Dr. P. Blanckaert

20 oktober 2008
Ghent University

Promotor:
Prof. Dr. F. De Vos

Synthesis and *in vivo* evaluation of ^{123}I -3-I-CO, a potential SPECT tracer for the serotonin 5-HT_{2A} receptor

The aim of this doctoral dissertation was the precursor synthesis, radiosynthesis and *in vivo* evaluation of ^{123}I -3-I-CO as a possible new tracer for imaging of the central serotonin 5-HT_{2A} receptor with SPECT. ^{123}I -(4-fluorophenyl)1-(3-iodophenethyl)piperidin-4-yl methanone (^{123}I -3-I-CO) demonstrates good affinity for the 5-HT_{2A} receptor ($K_i = 0.51$ nM) and good selectivity ratios over other receptor types and was therefore selected as the ligand. Also, the *in vivo* behaviour of a currently used 5-HT_{2A} SPECT tracer, ^{123}I -R91150, was evaluated, and brain uptake of the tracer was assessed in rodents, as a standard for comparison. The influence of P-glycoprotein blocking (with cyclosporin A)

on the biodistribution and brain uptake of ^{123}I -R91150 was also evaluated in rodents, and these results were compared with the data obtained from the normal biodistribution studies with ^{123}I -R91150. Also, the influence of P-glycoprotein blocking on pinhole μ SPECT imaging with ^{123}I -R91150 in rodents was investigated.

In NMRI mice, a dose-dependent influence of cyclosporin A on the brain uptake of ^{123}I -R91150 was observed, indicating that the increased brain uptake is the result of a decreased efflux of tracer out of the brain after blocking of the P-glycoprotein efflux transporter with cyclosporin A. Pre-treatment of Sprague-Dawley rats with cyclosporin A resulted

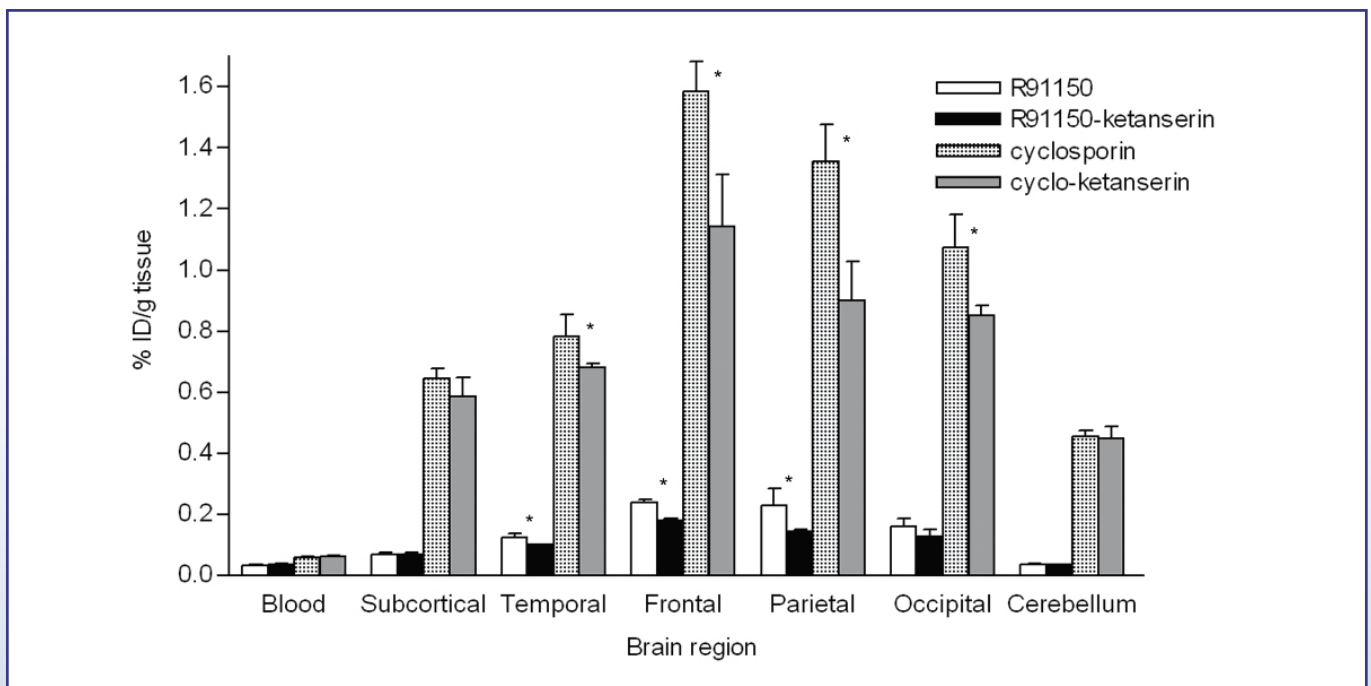



Figure 1. ^{123}I -R91150 biodistribution study in Sprague-Dawley rats, with and without cyclosporin A. Results are expressed as % ID/g tissue (mean \pm standard deviation, $n = 3$); * indicates p -value < 0.05 .

in a drastically increased brain uptake of ^{123}I -R91150 (brain uptake increased seven-fold after P-glycoprotein blocking) and a vastly improved pinhole μSPECT imaging quality. From these results it can be concluded that ^{123}I -R91150 is a substrate for P-glycoprotein efflux *in vivo*, and that its brain efflux can be blocked by administration of cyclosporin A.

In vivo evaluation of ^{123}I -3-I-CO in NMRI mice revealed high initial brain uptake (6.26 ± 1.36 % ID/g tissue at 10 min p.i.), but radioactivity concentrations in brain decreased rapidly over time. Brain uptake of ^{123}I -3-I-CO was also investigated in Sprague-Dawley rats: highest brain radioactivity concentrations were obtained in the occipital and frontal cortex. Blood radioactivity concentration was consistently low. An average frontal cortex-to-cerebellum ratio of about 1.7 was obtained. In the Sprague-Dawley rat biodistribution

studies, a rapid washout of radioactivity from the brain was observed. ^{123}I -3-I-CO was displaced from the 5-HT_{2A} receptor by ketanserin. Nevertheless, the residual radioactivity levels in cerebellum after ketanserin displacement remained high, especially compared to the results obtained with ^{123}I -R91150, and are probably caused by aspecific binding of the radioligand to brain tissues. No radiolabelled metabolites could be detected in the blood or brain of Sprague-Dawley rats. Although the initial rodent studies demonstrated promising brain uptake of the radioligand, it can be concluded that ^{123}I -3-I-CO probably has very limited potential as a 5-HT_{2A} tracer for SPECT, due to high aspecific binding and rapid washout of the radioligand out of the brain. Also, compared to other clinically used brain tracers (for example ^{123}I -R91150), the specific 'signal' of ^{123}I -3-I-CO in brain is too limited for application as a tracer in brain receptor imaging studies. 

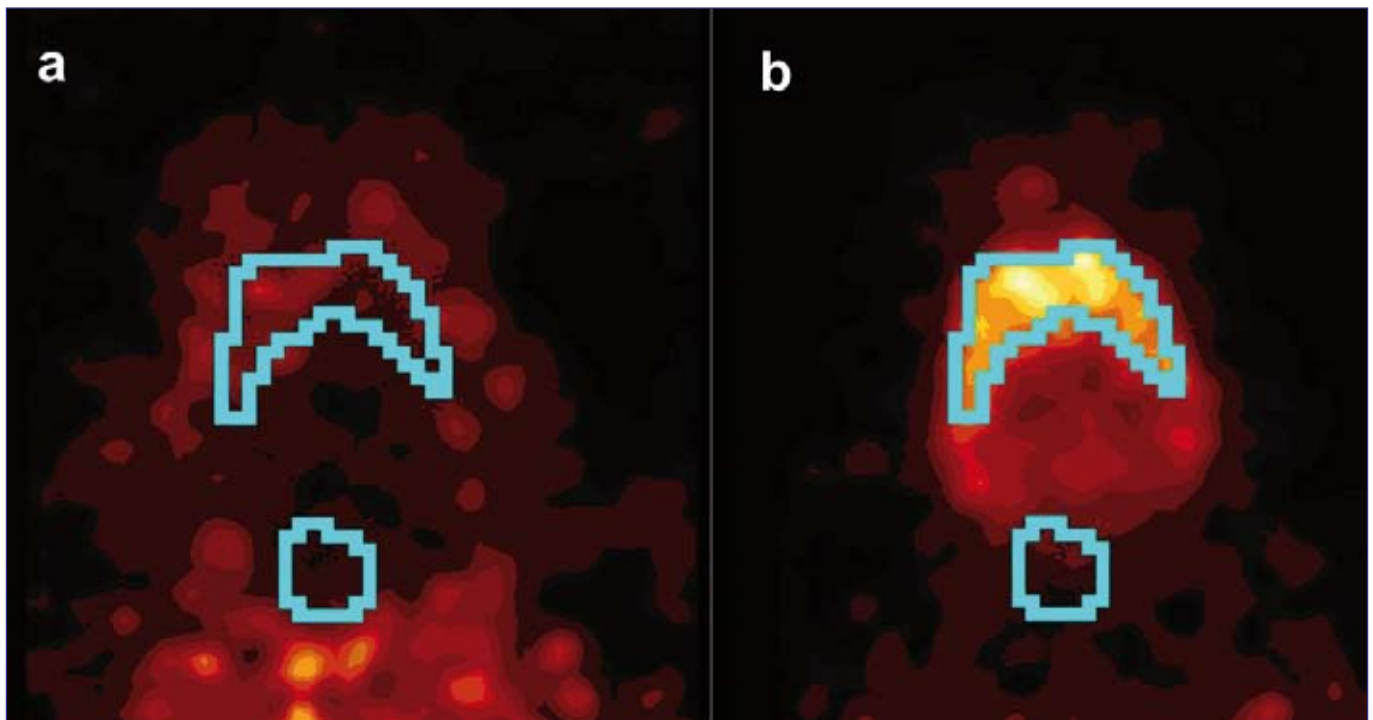


Figure 2: Pinhole μSPECT imaging with ^{123}I -R91150 in rats. Part a: control group; part b: result after cyclosporin A treatment (images normalised to the same colour scale).

STELLING

Pgp-modulatie beïnvloedt de hersenopname van ^{123}I -R91150, een SPECT tracer voor de serotonine 5 HT_{2A} receptor

Molecular Imaging, to Image or to Imagine

Lustrumsymposium Amsterdam, 21 november 2008

Hersenafwijking bij schizofrenie: van waar naar wat

*Prof.dr. Hilleke Hulshoff Pol, Afdeling Psychiatrie,
Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Nog maar tien jaar geleden stelden we ons de vraag of er sprake is van verandering in de hersenstructuur bij patiënten met schizofrenie. Inmiddels zijn we daarvan overtuigd en willen we weten wat die verandering inhoudt. Hiervoor maken we MRI-beelden van de hersenen in mijn onderzoek naar mensen met schizofrenie. Op het blote oog van de klinische beoordeling door de radioloog van deze beelden is nog niets afwijkends te zien. Echter, na bewerking van deze hersenfoto's via geavanceerde software door onze onderzoeksgroep op de afdeling psychiatrie kunnen we metingen doen aan de grijze en de witte stof van de hersenen. Het blijkt dat er in de hersenen subtiele veranderingen plaatsvinden, zowel bij de 'gezonde' groep als bij die met schizofrenie. Maar bij die laatste groep zijn de veranderingen sterker aanwezig. Er blijkt bij patiënten met schizofrenie sprake van progressieve veranderingen in de hersenen. Er lijkt dus sprake van een actief proces. De progressieve afwijkingen vinden we vooral terug in de frontaal- en temporaalkwabben. Bij de hersenveranderingen zijn genen betrokken - zo is gebleken uit ons onderzoek in eeniige en twee-eiige tweelingen die discordant zijn voor schizofrenie. We weten nu waar in de hersenen de afwijkingen bij schizofrenie voorkomen. De komende jaren willen we achterhalen wat dit proces veroorzaakt. We gaan hiervoor onderzoek doen aan neurale netwerken, ofwel aan de onderlinge connecties binnen de hersenen door middel van (ultra) hoog veld MRI. Andere (imaging) methoden kunnen hiervoor ook van groot belang zijn.

Referenties:

Brans RGH, van Haren NEM, van Baal GCM, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Heritability of brain volume changes over time in twin-pairs discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1-10

Mandl RCW, Schnack HG, Luigjes J, van den Heuvel MP, Cahn W, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Tract-based analysis of magnetic transfer ratio and diffusion tensor imaging of the frontal and fronto-temporal connections in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008; in press

Van den Heuvel MP, Mandl RC, Luigjes J, Hulshoff Pol HE. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *Journal of Neuroscience* 2008;28:10844-51

Does it make sense to implement one own cyclotron? Decision criteria, advantages and limitations

Dr. Richard Zimmermann, IBA, Frankrijk

Cyclotrons have usually been implemented for two main purposes, either to be the source of fluorine 18 for the production of FDG or as a tool for research activities. Depending on the targetry, some further radionuclides can be produced locally. Some centers combine the two capabilities and follow FDG manufacturing and research activities in parallel. It took about 15 years to reach the present situation in terms density of cyclotron network in Europe, but we are now at an edge with the arrival soon of the first fluorinated proprietary drugs.

The presentation will first describe the expected modifications in the PET environment within the next 5 to 10 years, focus on the consequences and constraints imposed to the manufacturing of these drugs by the new regulations, before describing the minimum requirement for a new PET manufacturing center that would take in account all these changes.

Expected improvements in cyclotron technology, synthesis capacity and distribution tools will also be shortly described. In parallel, the audience will be asked to precise their own expectations, mainly in terms of new radionuclides, new research drugs, development of radiopharmaceuticals, interest in supporting the development of conventional drugs by imaging technologies, taking in account the expected competitive environment. A large part of the presentation will focus on economic considerations that are usually limiting either the use of radiopharmaceuticals or the acquisition of heavy equipment. On this basis and on the real use expected from a cyclotron, individuals should be able to answer themselves if they really need an own cyclotron, if they can rely on existing ones for research purpose or if they will become only standard customers from neighbor industrial units.

Molecular Imaging and Molecular Medicine with radiolabeled peptides: waar staan we op dit moment?

Prof.dr. Otto C. Boerman, Department of Nuclear Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen

Radiolabeled receptor-binding peptides have emerged as an important class of radiopharmaceuticals. In vertebrates these peptides transmit their biological function by binding to their specific receptor on the target cell surface. This specific receptor binding property is exploited when the radiolabeled peptide is used as a radiopharmaceutical. The high binding affinity for its receptor facilitates retention of the peptide in receptor-expressing tissues, while its relative small size facilitates rapid clearance from the blood and other nontarget tissues. Receptor-binding peptides labeled with gamma emitters or positron emitters can be used to visualize receptor-positive cells in vivo. In addition, labeled with beta or alpha-emitters these peptides can be used for peptide-receptor radionuclide therapy. The first peptide analogues successfully applied for specific targeting of receptor-positive tumors were radiolabeled somatostatin analogues. Results from preclinical and clinical studies have shown an effective therapeutic response when using somatostatin analogues labeled with Y-90 or Lu-177 to treat neuro-endocrine tumors. Recent studies have shown that peptide ligands can be modified to further optimize their tumor targeting properties.

Positron Emission Tomography in Cardiomyopathy: from bench to bedside

Dr. Paul Knaapen, Afdeling Cardiologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Positron emission tomography (PET) is the unrivalled imaging modality to quantitatively and noninvasively track biochemical pathways and study pharmacological mechanisms in vivo. Although the value of cardiac PET has been firmly established in research settings for over two decades, its role in the clinical arena has till recently remained small scaled owing to its limited availability, high costs, and technical demands. The number of cardiac PET centers, however, is steadily increasing and the development of hybrid imaging systems, such as PET/CT, that allow for simultaneous assessment of anatomy and metabolism, has given the clinical potential of cardiac PET a major boost. This growth has been paralleled by development of radiotracers that, among others, allow for the evaluation of myocardial energetics, innervation, and

vulnerable coronary plaques. Next to the more traditional PET imaging of myocardial perfusion and viability, these aspects promise to be of great value in the evaluation of patients with cardiomyopathy in both clinical and research settings.

Initiële karakterisatie van ¹⁸F-BMS als myocard perfusietracer

Dr. ir. Marc C. Huisman, Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research, VU medisch centrum, Amsterdam

De sensitiviteit en specificiteit voor het diagnosticeren van coronariairlijden op basis van de in de nucleaire geneeskunde gebruikelijke SPECT myocardperfusiemetingen zijn lager dan die van PET. Dit heeft in Amerika tot een toename van het aantal cardiologische PET onderzoeken geleid, in het bijzonder sinds het beschikbaar komen van toestemming van de FDA voor ⁸²Rb perfusiemetingen.

In Europa blijft de situatie vooralsnog ongewijzigd. Kostenoverwegingen spelen hierbij een rol, alsmede de beschikbaarheid van PET perfusietracers. De korte halveringstijd van de huidige tracers levert voor veel centra een beperking op. In de afgelopen jaren is een tweetal ¹⁸F gelabelde perfusietracers beschreven in de literatuur, die bij gebleken klinische toepasbaarheid deze beperking weg zouden kunnen nemen.

In deze bijdrage wordt de PET myocardperfusietracer ¹⁸F-BMS voorgesteld. De tracer is preklinisch uitgebreid gekarakteriseerd. In een geïsoleerd rattenhart werd over een groot perfusiebereik een extractiefractie van meer dan 95% gemeten. Biodistributiestudies lieten 10 minuten p.i. een hoge opname in het myocard zien (3.1 %ID/g), in combinatie met lage opname in longen en lever (0.3 resp. 1.0 %ID/g). Tijdens adenosine geïnduceerde inspanning nam deze tracerretentie significant toe. Occlusie van de linker coronair arterie in een rattenmodel resulteerde in opnamedefecten in de ischemische gebieden. In een varkensmodel werden goede correlaties gevonden tussen myocardperfusieschattingen op basis van ¹⁸F-BMS, ¹³N-ammonia en microsfeer injecties. Recent zijn resultaten gepresenteerd van een fase I studie waarin de verdraagbaarheid, dosimetrie en beeldkwaliteit van deze tracer zijn onderzocht.

Bouw, kwaliteitscontrole en toepassing van een generator voor Rubidium-82

Roel Claessens, Mignon Heeringa en Noud Renders, Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Inleiding

Rubidium-82 (Rb-82) is in de VS geregistreerd voor diagnostiek van de perfusie van het myocard met positronemissietomografie (PET). De voordelen boven conventionele SPECT lijken overtuigend. In Europa is Rb-82 ($T_{1/2}$ 75 sec.) echter moeilijk verkrijgbaar.

Doel

Het bouwen en testen van een herlaadbare Rb-82 generator. Voorts na toestemming van de inspectie IGZ het testen van de klinische waarde van PET met Rb-82 in vergelijking met tetrofosmin-SPECT.

Uitvoering

Er werd gebruik gemaakt van het ontwerp van Alvarez-Diez et al. (Appl Radiat Isot 1999;50:1015-23). Steriliteit, pyrogeniteit, radionuclidezuiverheid en contaminatie met tin, molybdeen en titanium werden regelmatig getest. De elutie-efficiency werd berekend aan de hand van de gemeten hoeveelheid Rb-82 en de geleverde hoeveelheid Strontium-82 (Sr-82). Het effect van herladen van de generator met Sr-82 werd meerdere malen getest over langere tijdsperiodes. Voor het laden en elueren van de generator werd in samenwerking met de firma Veenstra te Joure een toestel ontworpen. Ten tijde van het schrijven van dit abstract was er nog geen toestemming voor toepassing van Rb-82 bij patiënten.

Resultaten

Er werden meerdere generatoren gebouwd met een gebruiksperiode van maximaal 9 maanden en maximaal 4 herbeladingen. Een typische generator kreeg een eerste belading met 2.2 GBq Sr-82 en een herbelading na 4 weken met eveneens 2.2 GBq en een tweede herbelading 4 weken later met 1.4 GBq Sr-82. Na drie maanden testen bedroeg de maximale lekkage van Sr-82 per elutie circa 3 kBq of circa 100 Bq per 37 MBq Rb-82 bij een totaal elutievolume van circa 7 liter. Alle gemeten monsters bleken steriel en pyrogeen-vrij. Contaminatie met tin, molybdeen en titanium was niet detecteerbaar. De voor het verval gecorrigeerde elutie-efficiency bedroeg circa 80%.

Conclusie

Er werden betrouwbare generatoren voor Rb-82 gebouwd. De generator is herlaadbaar. De gebruiksduur moet nog in de praktijk worden bepaald, maar bedraagt

minstens 3 maanden. Alle kwaliteitscontroles voldeden aan de gestelde eisen. De klinische waarde van PET met Rb-82 zal nog nader worden geëvalueerd.

Nieuwe tracers in de oncologie

Dr. Boudewijn Brans, Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

De introductie van de PET/CT scan met F-18-FDG heeft voor een geweldige toename van de accuraatheid in staging van meerdere belangrijke tumoren geleid. Bij een aantal andere tumoren zien we echter een matige tot slechte aviditeit van de tumor voor FDG, zodat de diagnostische sensitiviteit bij die onvoldoende is. Daarnaast zien we ook de toenemende behoefte aan tracers die zich richten op meer specifieke tumorcelkarakteristieken zoals hypoxie, celschade of de expressie van bepaalde receptoren. Om te leiden tot een bredere, algemene toepasbaarheid van de PET/CT in de oncologie is het daarom van groot belang dat andere PET tracers die supplementair zijn aan F-18-FDG hun weg vinden in de kliniek. Neuro-endocriene tumoren zijn over het algemeen niet geschikt voor PET scanning met FDG. Recent werden daarom meerdere alternatieve PET tracers ontwikkeld: F-18-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA), C-11-5-hydroxytryptophan (HTP) en Gallium-68 gelabelde somatostatine-derivaten: Ga-68-DOTA-Tyr3-Octreotide (DOTATOC), Ga-68-DOTA-Nal-Octreotide (DOTANOC) en Ga-68-DOTA-Tyr3-Tyr8-Octreotide (DOTATATE). Alhoewel deze PET tracers een iets hogere affiniteit voor de belangrijkste somatostatine-receptor subtype 2 hebben, is het vooral door de hogere sensitiviteit en beeldkwaliteit van de PET techniek dat met name ook kleine tumoren beter en zekerder zichtbaar worden in vergelijking met Indium-111-gelabeld octreotide (Octreoscan). Uit ervaring weten we dat deze een grote therapeutische impact kunnen hebben bij NET tumoren, bijv. het aantonen van beginnende botmetastasering bij abdominaal carcinoïd of het aantonen van een klein halsrecidief bij het medullair schildklier carcinoom. De Gallium-68 wordt on-site verkregen uit een Ge-68 ($T_{1/2}$ 270 dg.)/Ga-68 ($T_{1/2}$ 68 min.) generator. Een hoeveelheid van 20 µgram DOTATOC of DOTATATE wordt gelabeld met 700-800 MBq eluaat, met een labeling-efficiëntie van doorgaans > 95%, in een toegediende dosis 100-200 MBq. Ons scanning protocol bestaat uit een vroege dynamische PET scan, gevolgd door een total-body PET scan en diagnostische CT met contrast IV en water per os als negatief contrast. Het gehele onderzoek duurt ca. 1½ uur, zonder laxatie, hetgeen een stuk patiënt vriendelijker en camera efficiënter dan de multipale scanning tot 48 uur bij Octreoscan. Sinds de introductie in juni 2007 tot nu deden wij 50 patiënten

onderzoek voor de indicatie diagnose, staging, re-staging van carcinoïd tumoren (48%), NET van de pancreas (20%), MEN syndroom (10%), meningeoom (10%), medullair schildkliercarcinoom (4%), paraganglioma (4%), hypercortisolisme (2%) en gedifferentieerd schildkliercarcinoom (2%). Op dit moment is het Ga-68-DOTATOC PET/CT onderzoek bij ons standaard in de work-up van NET en wordt het beschouwd als de meest accurate beeldvormende techniek beschikbaar. Sinds 1 maand zijn we overgeschakeld op Ga-68-DOTATATE voor optimale pretherapeutische evaluatie m.b.t. evt. Lutetium-octreotate therapie.

FDG-PET scanning is geschikt voor de staging van gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC) maar geeft niet het jodium-capturerend vermogen van de tumor weer, zodat het niet geschikt is voor pretherapeutische evaluatie m.b.t. evt. Iodium-131 therapie. Op verschillende plaatsen is de I-124 PET/CT techniek ontwikkeld. Alhoewel nog weinig data bestaan omtrent een vergelijking met de meest sensitieve SPECT/CT techniek, m.n. I-123, is reeds duidelijk aangetoond dat de I-124 PET/CT superieur is t.o.v. de diagnostische I-131 scan, zelfs na therapeutische dosissen (de zgn. "posttherapeutische whole-body" scan). Het isotoop I-124 ($T_{1/2}$ 4,2 dg) wordt ons klaar-voor-gebruik aangeleverd in oplossing als natrium zout. Met 20 MBq wordt uitstekende kwaliteit beelden verkregen, ondanks de aanwezigheid van hoog-energetische fotonen in het spectrum (het zgn. "dirty-isotope" effect), en met een minimaal risico op "stunning". Sinds de introductie in 2004 deden we een 80-tal studies voor patiënten 1) pre-ablatief, ten behoeve van loco-regionale / afstands staging en schildklierrest meting, 2) postablatief, voor bepaling van het succes van ablatie en evt. jodium behandelbaarheid, 3) bij loco-regionaal persisterende aandoening, voor pretherapeutische evaluatie m.b.t. chirurgie en/of jodium therapie, evt. in combinatie met FDG, en 4) bij afstandmetastasen, voor bepaling van therapierespons en jodium behandelbaarheid, evt. in combinatie met FDG. Wij ontwikkelden een PET kwantificatie techniek waarmee accuraat zowel volume als opname percentage kan worden bepaald. Vooral ook gezien de ontwikkeling van nieuwe therapievormen naast jodium voorzien we dat een goede, kwantitatieve inschatting en dus dosimetrie van het mogelijk therapie resultaat met jodium in de toekomst steeds belangrijker zal worden.

Nieuwe PET tracers in de (neuro-endocriene) oncologie: ¹⁸F-DOPA, ¹¹C-HTP en ¹¹C/¹⁸F-choline

Dr. Adrienne Brouwers, Afdeling NG&MB, UMC Groningen

¹⁸F-DOPA, ¹¹C-HTP

Met de komst van ¹⁸F-FDG PET bleek dat de opname van ¹⁸F-FDG in neuro-endocriene tumoren tegenvalt. Dit wordt toegeschreven aan het vaak relatief indolente gedrag van deze tumorsoorten. Om de voordelen van PET imaging t.o.v. afbeelding met een gammacamera (hogere resolutie en makkelijker kwantificeerbaar) te kunnen benutten, zijn amines gelabeld die benut worden in de verschillende voor neuro-endocriene specifieke metabole pathways. In Groningen is de catecholamine precursor ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine (¹⁸F-DOPA) beschikbaar en de serotonine precursor ¹¹C-hydroxytryptofaan (¹¹C-HTP). Beiden komen de cel binnen via de large aminoacid (LAT) transporter, waarna decarboxylatie plaats vindt middels het enzym aminoacid decarboxylase (AADC) dat verhoogd tot expressie komt in de meeste neuro-endocriene tumoren tot respectievelijk ¹⁸F-dopamine en ¹¹C-serotonine. Vervolgens vindt opslag plaats in intracellulaire granulae. Carbidopa is een competitieve remmer van AADC die de bloed-hersenbarrière niet passeert. Behandeling van patiënten met carbidopa voorafgaande aan toediening van beide tracers, resulteert in een grotere beschikbaarheid van de tracer voor opname in de tumoren: beide tracers worden verminderd uitgescheiden aangezien er in de nieren ten gevolge van carbidopa een verminderde decarboxylase van de tracers optreedt. Toediening van carbidopa resulteert verder in afname van fysiologische tracer opname in de pancreas. Welk mechanisme hiervoor precies verantwoordelijk is, is nog niet geheel duidelijk. Sterke fysiologische uitscheiding van beide tracers wordt gezien in nieren (ureteren!) en blaas. ¹⁸F-DOPA geeft enige fysiologische opname in het striatum, lever en hart en ook uitscheiding via galblaas en eventueel galwegen. ¹¹C-HTP toont fysiologische opname in speekselklieren, slijmvliezen van de bovenste tractus digestivus en eventueel beenmerg. Eerste ervaringen van ¹⁸F-DOPA zijn uitstekend in patiënten met bewezen carcinoïd, medullair schildkliercarcinoom en feochromocytoom (zowel benigne als maligne). Combinatie met CT onderzoek wordt sterk aanbevolen aangezien de sensitiviteit van beide technieken wederzijds positief werd beïnvloed. Indien er sprake is van tumoren met een agressiever gedrag (medullair schildkliercarcinoom met korte calcitonine verdubbelingstijd, feochromocytoom met SDHB-mutatie) lijkt ¹⁸F-FDG PET/CT eerste keus. Bij patiënten met bewezen eilandjesceltumoren van de pancreas (geen insulinomen) werden de meeste laesies met ¹¹C-HTP

PET/CT gedetecteerd. Voor andere, nog meer zeldzamere vormen van neuro-endocriene tumoren is één en ander minder goed uitgezocht. Ook zijn van beide tracers de specificiteit in het algemeen en de sensitiviteit in een vroege klinische setting onvoldoende duidelijk. Het grootste nadeel van ^{11}C -HTP is dat het een zeer bewerkelijke tracerbereiding is met veel enzymatische stappen en een cyclotron on-site vereist.


Choline

De choline tracers (^{11}C of ^{18}F gelabeld) zijn ontwikkeld omdat ^{18}F -FDG als meest gebruikte PET tracer in de oncologie twee belangrijke beperkingen heeft: renale klaring en onvoldoende opname in de langzaam groeiende, hormoonafhankelijke vormen van prostaatacarcinoom. Choline is een component van fosfatidylcholine, een essentieel onderdeel van de celmembranen. Bij prostaatacarcinoom komt het enzym choline kinase verhoogd tot expressie. Dit enzym katalyseert de fosforylatie van choline na binnenkomst in de cel. Uiteindelijk resulteert dit in een toename van choline in de celmembranen van tumoren als uiting van toegenomen celproliferatie. ^{11}C - en ^{18}F -choline zijn ook substraten voor choline kinase en geven als zodanig waarschijnlijk de mate van activiteit van dit enzym weer. Vijf minuten na inspuiten is het prostaatacarcinoom al zichtbaar. Het voordeel van ^{11}C -choline is dat er geen/nauwelijks renale uitscheiding is in tegenstelling tot ^{18}F -choline. Beschreven imaging protocollen voor ^{18}F -choline maken daarom gebruik van continue blaasspoeling of imageren in de eerste 5 minuten na injectie of zijn een combinatie van een vroege en late opname. Fysiologische opname wordt o.a. gezien in lever, milt, nieren, pancreas, darmen en beenmerg. Beide tracers zijn niet tumorspecifiek. Opname wordt ook gezien bij prostatitis, benigne prostaathypertrofie en inflammatoire lymfklieren. Samen met een lage sensitiviteit voor het aantonen van kleine, multifocale laesies in de prostaat en metastatische lymfklieren van geringe afmeting, zijn daarom beide tracers onvoldoende geschikt voor de evaluatie van (mogelijk) de novo prostaatacarcinoom. Mogelijk dat er in deze setting een rol is voor choline PET/CT indien andere stadiëringsonderzoeken inconclusief zijn wat betreft de aan- of afwezigheid van metastasen op afstand. Choline PET/CT lijkt vooral toegevoegde waarde te hebben, indien er sprake is van een biochemisch recidief (PSA stijging) na een in opzet curatieve behandeling. Meting van PSA stijging is een zeer gevoelige methode voor het aantonen van een recidief, alleen toont dit niet de locatie van het recidief aan. Met de komst van (nieuwe) behandel technieken zoals radiotherapie, high-intensity focused ultrasound (HIFU) of cryotherapie voor het lokale recidief, is het van belang dit op voorhand te weten voor het opstellen van het juiste behandelplan. Het detecteren van tumorlaesies

met choline PET/CT lijkt afhankelijk van de hoogte van het serum PSA. Echter, ook bij lage waardes (PSA < 1 ng/ml) wordt met deze techniek recidief en/of metastasen aangetoond. De sensitiviteit van choline PET/CT wordt beïnvloed door anti-androgene therapie ten tijde van het onderzoek. De meningen zijn verdeeld in hoeverre dit een wijziging van het klinische beleid geeft. Tot slot dient nog vermeld te worden dat PET/CT een duidelijke meerwaarde (in sensitiviteit en specificiteit) heeft ten opzichte van alleen PET.

Nucleaire Geneeskunde in de psychiatrie: brug tussen gedrag en genetica?

Prof.dr. Koen van Laere, Dienst Nucleaire Geneeskunde, UZ Gasthuisberg, Leuven, België

Although the clinical use may be (still) limited, neuroimaging is a cornerstone of scientific research in psychiatry. In combination with genetics, molecular imaging techniques such as PET and SPECT facilitate translational neuroscience, advance our understanding of human behavioral phenotypes and may suggest novel strategies for prevention and intervention, based on an understanding of the genetical and molecular mechanisms involved in disease pathogenesis of many major neuropsychiatric disorders. Also, prediction of (drug) treatment response may be founded on a combination of (para)clinical variables, imaging studies and genetic markers. We will illustrate this for several examples such as cognitive impairment, personality research, addiction and psychosis. In several of these domains, the Dutch scientific neuroimaging community has played a prominent role over the past two decades. 

Recensies PET-CT cursussen SNM-cursus PET/CT cases 1-50 (ID nummer: 13284)

Dr. D.A.K.C.J.M. Huysmans,
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Deze door de SNM aangeboden cursus wordt via het internet gemaakt (onderdeel LLSAP/MOC, kosten \$260 voor SNM-leden en \$380 voor niet-leden). Een CD met dicombeelden wordt meegeleverd. CT-, PET- en fusiebeelden worden bekeken met MedView CE software die van de SNM-site te downloaden is.

Iedere casus bestaat uit de volgende onderdelen: indicatie, voorgeschiedenis, scanprotocol, enkele vragen over de beelden en/of het ziektebeeld, eigen bevindingen met betrekking tot alle afgebeelde regio's (waarbij alle lymfklierstators, leversegmenten en longsegmenten separaat beoordeeld dienen te worden), eigen belangrijkste conclusies en belangrijke bevindingen en nevenbevindingen in eigen bewoordingen. Na elk onderdeel kan de cursist zijn/haar resultaten vergelijken met die van een expert. Daarna kan het expert report geopend worden.

Na voltooiing van alle 50 casus kan de cursist bekijken hoe hij/zij de cursus in vergelijking met andere cursisten gemaakt

heeft. Tevens wordt nu automatisch een certificaat op het door inlogcodes beveiligde deel van de site geplaatst.

Binnen het Nederlandse accreditatiesysteem leveren de 50 casus 24 accreditatiepunten op. Gemakkelijk verdiend? Ja en nee: Je bent geen reistijd kwijt en, als je wilt, kun je door alle onderdelen heen "enteren". Maar als je de cursus goed wilt doen, moet je rekenen op ongeveer een half uur per casus, zeker bij weinig CT-ervaring.

De cursus is goed opgezet en heel leerzaam. Er zijn enkele schoonheidsfoutjes. Zo zijn de beelden niet allemaal even duidelijk. De experts beoordelen bijkomende bevindingen niet eenduidig, b.v. degeneratieve afwijkingen en vaatkalk worden soms wel en soms niet genoemd. De beoordeelbaarheid van hoofd en extremiteiten wordt door de experts niet eenduidig aangegeven. Ten slotte zou de cursus voor mij aan kracht winnen, wanneer naast het expert report op het einde van iedere casus de benoemde afwijkingen ook op enkele CT-slices aangegeven zouden worden. 

Course in PET and PET/CT imaging June 5-8 2008

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Nuklearmedizin.

Dr. J. de Boer,
Diaconneshuis, Meppel

Opzet van de cursus

Intensieve cursus met als doel de nucleair geneeskundige volledig te scholen in alle aspecten van PET/CT.

Basis van de kliniek

Elke aangemelde patiënt moet een PET/CT onderzoek kunnen krijgen binnen 3 werkdagen. Jaarlijks worden 4000 PET onderzoeken gedaan op 2 PET/CT scanners. Rapportage van het resultaat, verslagen door een arts assistent en gesuperviseerd door een stafid binnen 4 uur. Het instituut heeft specialisten die oorspronkelijk radioloog of nucleair geneeskundige zijn. Ondertussen zijn 3 stafleden voor

radiologie en nucleaire geneeskunde gecertificeerd. Opvallend was bovendien dat alle assistenten in opleiding vaak een dubbele registratie nastreefden. Wel was er vaak specialisatie voor een aandacht gebied (cardiologie of oncologie)

Duur

donderdag ochtend t/m zaterdagochtend.

Catering

excellent (koffie, snacks en restaurant van het ziekenhuis) tijdens de cursus met een diner in aanwezigheid van een aantal stafleden op de avond van de 1e dag.

Cursisten

Kleine groep 9 personen, afkomstig uit Europa en Azië, radiologen (3) en nucleair geneeskundigen (6).

Inhoud van de cursus


1,5 uur PET / CT techniek door klinisch fysicus Cyrill Burger, minder relevant als je een goede klinisch fysicus hebt maar elke cursus schijnt toch weer hiermee te moeten beginnen. Thomas Hany nam op een zeer prikkelende wijze een groot deel (2 uur) van de klinische onderwerpen voor zijn rekening: Imaging protocols, distinguishing normal from abnormal en lymphoma. In totaal werd 3,5 uur besteed aan bestudering (in groepjes van 2 personen) van recente klinische cases gevolgd door presentatie en discussie, waaruit blijkt hoe noodzakelijk een goed uitgevoerde en beoordeelde CT bij de PET in hoge mate bijdraagt aan het diagnostische resultaat. De nucleair geneeskundigen werd het hierbij niet heel erg moeilijk gemaakt. De radiologen toonden voordurend hun verbazing over de enorme toegevoegde waarde van de PET. Andere gepresenteerde onderwerpen: PET-CT of the abdomen and pelvis (1,5 uur) met veel aandacht voor de diagnostische CT. Technical Q&A around PET-CT inclusief de obligate bezichtiging van de apparatuur en het laboratorium (niet GMP-Z) in 0,5 uur. Prima klinisch presentaties over chest and mediastinum, breast cancer, melanoma door Hans Steinert in totaal 1,5 uur. PET-CT en SPECT/CT of the heart door Philipp Kaufman in 1 uur met 56 dia's. Overige onderwerpen zijn: head and neck (veel CT), brain (casuïstiek), inflammation/infection (klinisch relevant) in de resterende 2 uur. De cursus werd afgesloten met een examen (inclusief zelfbeoordeling) en tenslotte krijgt de cursist alle getoonde presentaties als PDF document op een CD. Voor ontvangst van deze PDF documenten moet worden getekend met de

belofte deze documenten alleen persoonlijk te gebruiken en niet elektronisch te verspreiden. Deze goed beveiligde documenten zijn van een bijzonder lelijk watermerk voorzien wat de lol in het teruglezen helaas tot een irritante belevenis maakt.

Mening

Goed georganiseerde cursus met prima Engels sprekende docenten. Allemaal experts (regelmatig publicerend) op hun deelgebied. Door uitgebreide ervaring van de docenten en de kleine groep is er een hoge mate van flexibiliteit en heeft de cursus een sterk interactief karakter. Minpunt is relatief gering aantal "hands-on" uren, waardoor toch weer iets teveel de klassikale lesvorm de overhand krijgt. De nadruk ligt sterk op oncologie (FDG) met een flinke scheut radiologie (CT). Deze cursus is prima te gebruiken als "opfriscursus" PET voor nucleair geneeskundigen maar onvoldoende om de nucleair geneeskundigen te scholen in CT en ook onvoldoende om de radiologen hierna zelfstandig PET onderzoeken te laten verslaan. Daarvoor is deze cursus echt te kort. Voor wie meer wil is er de mogelijkheid een meerdere weken durend fellowship op maat te volgen. Volgens de docenten wordt deze voor in de helft van de gevallen gevolgd door nucleair geneeskundigen die de eerste dagen behoorlijk onzeker worden door hun doorgaans aanwezige gebrek aan voldoende CT kennis. Voor meer info over het volgen van een fellowship kun je contact opnemen via het onderstaande e-mail adres.

Meer informatie

www: http://www.nuk.usz.ch/lehre_und_forschung/ContinuingEducationPETCT/Seiten/default.aspx
E-mail: nukdir@usz.ch Accreditatie: 13 uur (NVNG).
15 punten CME (EACCME) 

PET/CT and Molecular Imaging

Las Vegas, Bellagio Hotel, bekend om zijn "AAA 5 Diamond Award", Stanford, School of medicine


Drs. B. Hendrickx

Rijnstate ziekenhuis

In 2009 zal dit voor de 4e keer georganiseerd worden. De vaste lokatie is in het Bellagio Hotel, Las Vegas, Nevada, USA. Ook niet de minste stad om 's avonds eens "the Strip" te gaan verkennen en een gokje te wagen.

Deze cursus heeft in 2008 maximaal 18 accreditatiepunten opgeleverd. In 2009 zal dit wat lager liggen volgens de informatie op de website. Onduidelijk waarom. Het aantal participanten lag zo rond de 200.

De onderwerpen die worden behandeld zijn grofweg fundamentele kennis, de laatste updates, klinische toepassing en de toekomst van PET en CT. Er wordt bij de

inschrijving een uitgebreide Syllabus uitgereikt met daarin alle (leesbare) presentaties en genoeg ruimte om aantekeningen te maken. De sessies beginnen erg vroeg (7 uur), maar gezien de jetlag moet dit geen problemen opleveren en op de eerste dag is er een heerlijke uitgebreide (gesponsorde) lunch. Al met al is het een waardevolle 3-daagse (basis)cursus voor degenen die de wereld van de PET-CT wilt ontdekken of juist een opfriscursus nodig heeft. De cursus van 2009 is onlangs geweest. Meer praktische informatie over deze cursus in 2010 zal te vinden zijn op: <http://radiologycme.stanford.edu/2010pet/> (nog niet actief) 

Een dubbelzijdig probleem

Drs. J. Emmering, Dr. R.J. Bennink, Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Casus

De patiënt is een 17-jarige jongen met een blanco voorgeschiedenis. Hij heeft recent tweemaal een episode doorgemaakt van asymptomatische haematurie (donkerbruine urine). In de familie komen nierstenen voor (zowel bij de vader als bij de vader van vader, mogelijk ook een broer van vader), patiënt heeft echter geen klachten passend bij nierstenen. Patiënt heeft twee broers, beiden gezond.

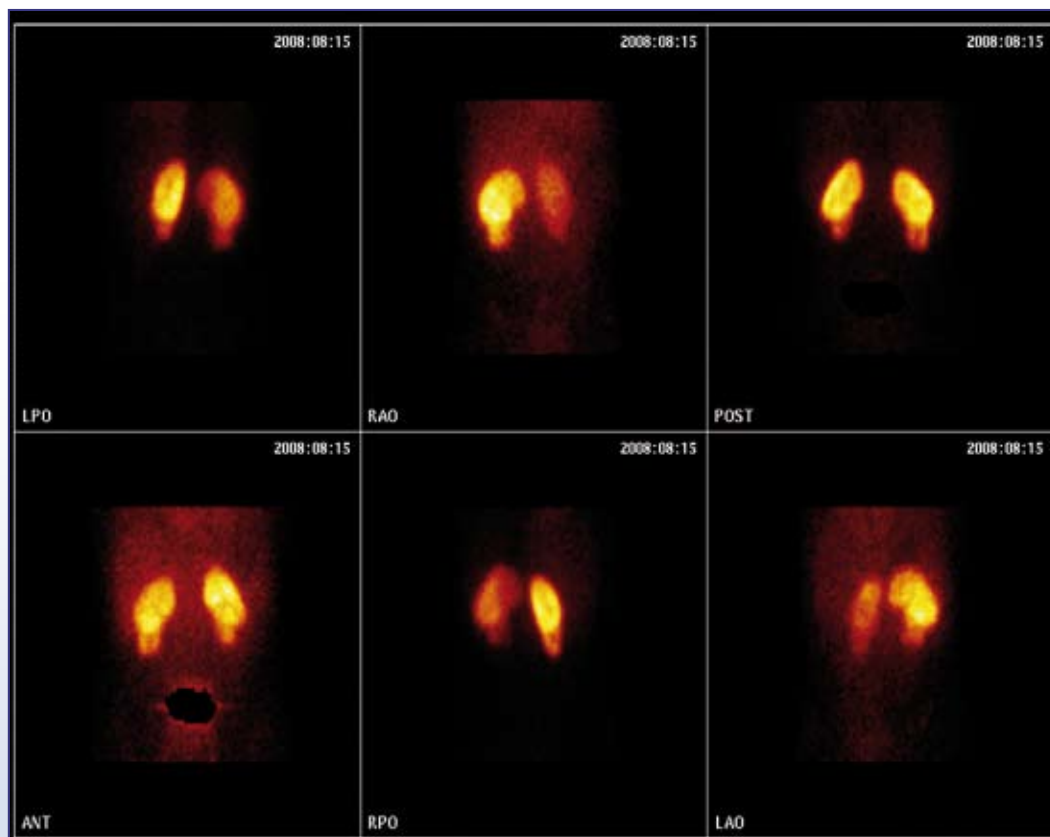
Bij lichamelijk onderzoek door de uroloog geen afwijkingen, inmiddels normaal gekleurde urine. Urinesediment laat geen afwijkingen zien, geen proteïnurie, geen evidente microalbuminurie. Bevindingen bij echografie van de nieren: littekens en/of intrekkingen van de onderpolen beiderzijds. Hierop wordt de patiënt doorverwezen voor ^{99m}Tc -DMSA scintigrafie van de nieren (Figuur 1).

De beelden tonen symmetrisch afwijkende onderpolen met verminderde functie en volume (bovenpolen beiderzijds

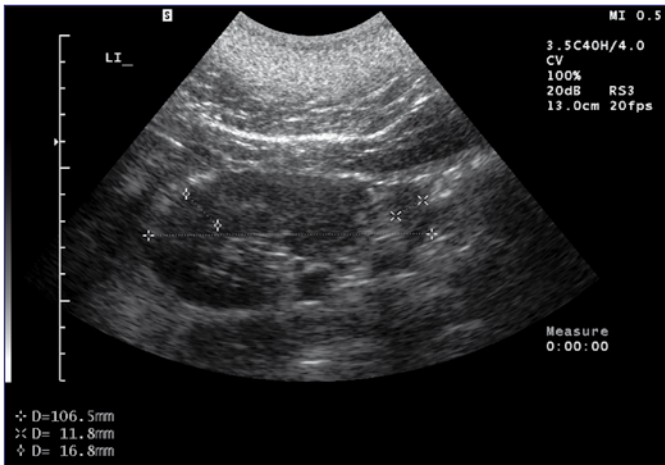
normaal), waarbij niet gedifferentieerd kan worden tussen dubbelzijdige, symmetrisch littekenvorming en - gezien de symmetrie - een dubbelzijdige congenitale afwijking. Een congenitale afwijking met dergelijke morfologie is echter niet beschreven.

De patiënt werd doorverwezen voor een second opinion naar het AMC, alwaar de kindernefroloog besluit om in eerste instantie de echografie van de nieren te herhalen. Hierbij worden de bevindingen van de eerste echografie bevestigd, maar wordt ook de verklaring van het beeld gevonden: zowel links als rechts heeft patiënt een dubbel verzamelsysteem, met zowel links als rechts in de onderpool schorsatrofie (links ook schrompeling), waarschijnlijk ten gevolge van bilaterale refluxnephropathie (Figuur 2 en 3).

De periodieke haematurie van onze patiënt kan goed het gevolg zijn van een gering trauma, zoals bijvoorbeeld ook



Figuur 1. ^{99m}Tc -DMSA scintigrafie in zes richtingen. Verminderd volume en functie van beide onderpolen.



Figuur 2.
Echografie linkernier. Zeer kleine, geschrompelde onderpool.

gezien wordt bij hoefijzernieren. De patiënt is daarom verteld dat hij gevoelig is voor het krijgen van haematurie. Hij heeft voornamelijk geen hypertensie, eiwitverlies of microalbuminurie. Op voorstel van de kinder nefroloog zal de patiënt daarom jaarlijks gecontroleerd worden door de huisarts (bloeddruk, microalbuminurie), waarbij verder onderzoek alleen in geval van afwijkingen geïndiceerd is.

Bespreking

Duplicatie van het verzamelsysteem van de nier is de meest voorkomende aangeboren afwijking van de urinewegen, met een geschatte incidentie van 0.8-5% uit postmortale studies (1,2). Deze duplicatie kan zich beperken tot een bifide pyelum (met fusie ter hoogte van de ureteropelvic junction), kan doorlopen tot voorbij de UP-junction maar fuseren voor de blaas (bifide ureteren), of er kan sprake zijn van complete duplicatie: twee ureteren elk met een eigen inmonding in de blaas. In ongeveer 1 op de 7 gevallen is sprake van bilaterale duplicatie waarbij beide nieren zijn aangedaan. Unilaterale duplicatie komt even vaak links als rechts voor. Bij eerstegraads verwanten is de kans op duplicatie verhoogd van 0.8-5% tot circa 12.5%.

Meestal is de aandoening asymptomatisch. Klinische presentaties zijn doorgaans het gevolg van urineweginfecties en vesico-ureterale reflux, met in deze populatie tweemaal zoveel meisjes als jongens (3). Reflux treft vaker de onderdan de bovenpool, waarbij waarschijnlijk een rol speelt dat bij complete duplicatie de ureter van de onderpool lateraal inmondt in de blaas waardoor de spierwand van de blaas minder steun biedt¹.

In een retrospectieve studie bij 774 jonge kinderen (<6 jaar) die waren onderzocht vanwege een eerste urineweginfectie vonden Siomou et al 63 kinderen (8%) met een dubbelsysteem aan één of beide nieren (4). 203 kinderen



Figuur 3.
Echografie rechternier. Kleine onderpool, smallere schorsrand van de onderpool.

uit dezelfde groep met radiologisch bewezen afwezigheid van een dubbelsysteem dienden als controles. De incidentie van reflux was 66% voor complete dubbelsystemen, 47% voor incomplete dubbelsystemen en 26% voor de controles, de incidentie van littekens op ^{99m}Tc-DMSA scintigrafie was echter voor alle groepen gelijk (10-13%).

De behandeling van reflux bij een dubbelsysteem is in eerste instantie niet anders dan bij gewone nieren (afwachten van spontane resolutie van de reflux onder antibiotische profylaxe), maar indien nefropathie optreedt zijn er andere opties: reïmplanteren van beide ureteren op de blaas (common sheath ureteral reimplantation), reïmplanteren van de reflux-ureter op de non-reflux ureter (uretero-ureterostomie), of heminefrectomie met ureterectomie. Bij patiënten waarbij een heminefrectomie gepland is kan de restfunctie van de nieren middels ^{99m}Tc-DMSA scintigrafie accuraat voorspeld worden (3). Hierbij moet er wel rekening mee worden gehouden dat de verlittekende nierpool doorgaans als een ei in een eierdop deels wordt omgeven door de gezonde nierpool.

Bronnen

1. Decter RM. Renal duplication and fusion anomalies. *Pediatric Urology* 1997; 44:1323-41
2. Williams H. Renal Revision: from lobulation to duplication-what is normal? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92:152-58
3. Carter C, Malone P, Lewington V. Lower Moiety Heminephroureterectomy in the duplex refluxing kidney: the accuracy of isotopic scintigraphy in functional assessment. *British Journal of Urology* 1998; 81:356-59
4. Siomou E, Papadopoulou F, Kollios KD, Photopoulos A, Evagelidou A, Androurakakis P et al. Duplex collecting systems diagnosed during the first 6 years of life after a first urinary tract infection: a study of 63 children. *Journal of Urology* 2006;175:678-682

Het Universitair Ziekenhuis Gent (UZG)

Prof. Dr. Ingeborg Goethals, nucleair geneeskundige UZG

De dienst nucleaire geneeskunde UZG biedt zowel conventionele nucleaire onderzoeken als PET(-CT) onderzoeken aan. De conventionele nucleaire geneeskunde is ondergebracht in polikliniek 7 (en kliniekgebouw 12 voor de myocardperfusiescintigrafie). Het camerapark bestaat uit 1 één-kops (Prism 3000, Philips), 2 twee-kops (Helix, Elscint en AXIS, Philips), 1 drie-kops camera (IRIX, Philips) en 1 'dedicated' toestel voor myocardperfusie (Cardio MD, Philips). In dit rijtje ontbreekt voorlopig nog een SPECT-CT camera. We plannen echter de installatie van een SPECT-CT camera in de loop van 2010. Voor visualisatie, verwerking en archivering worden de beelden getransfereerd naar een HERMES platform (Nuclear Diagnostics). Bij de interpretatie van hersenperfusiescans worden de gegevens van de patiënt vergeleken met een normale databank door middel van BRASS (HERMES).

Het PET centrum is ondergebracht in de kelder van polikliniek 8. Bepalend voor deze lokatie is de ligging van het cyclotron op de campus UZG, vlak naast het PET centrum. We beschikken er over 1 PET-CT toestel (Gemini,

Philips) en 1 standalone PET camera (Allegro, Philips). De meeste PET onderzoeken worden uitgevoerd met F-18 FDG dat lokaal geproduceerd wordt. Het hersenonderzoek (zowel oncologisch als niet-oncologisch) wordt uitgevoerd op de PET standalone omdat CT voor hersenpathologie ontoereikend is. De gereconstrueerde PET beelden van de hersenen worden softwarematig gecoregistreerd met MRI beelden. De gefuseerde data staan via PACS in heel het ziekenhuis ter beschikking voor allerlei toepassingen. Zo worden de gecoregistreerde PET-MR data sets door de neurochirurgen gebruikt bij de neuronavigatie. Er wordt momenteel ook heel wat inspanning geleverd om, naar analogie met de hersenperfusie, een normale databank voor FDG PET hersenen op te bouwen. Het doel is om 100 gezonde vrijwilligers te includeren die zowel psychiatrisch als neurologisch gescreend worden door vaste medewerkers aan het project. Bovendien wordt een uitgebreide neuropsychologische testbatterij afgenomen door een ervaren neuropsycholoog en krijgen de vrijwilligers ook een MRI onderzoek van de hersenen.



Team nucleaire geneeskunde UZG

Aan het cyclotron hebben we ook de mogelijkheid om andere PET tracers dan F-18 FDG aan te maken. Zo zijn er aparte vaste modules voor de synthese van F-18 methylcholine en C-11 DASB (in samenwerking met de dienst radiofarmacie van de Universiteit Gent). Deze laatste 2 tracers worden enkel in studieverband gebruikt. Met F-18 methylcholine zullen patiënten met maligne hersentumoren en hepatocellulair carcinoom gescand worden. Het blijft binnen dit studieopzet niet bij PET beeldvorming alleen, MRI speelt een even belangrijke rol. Hiervoor wordt nauw samengewerkt met de radiologen in huis. Deze aanpak verschilt op zich niet van onze aanpak in de dagelijkse praktijk. In huis bestaat de traditie om op een vast moment van de dag de PET, CT en PET-CT beelden samen te bekijken. Er wordt ook een gemeenschappelijk protocol gemaakt voor de verwijzende artsen.

Naast de PET tracers die aan het cyclotron gesynthetiseerd worden, beschikken we sinds kort ook over een Ge-68/Ga-68 generator. Dit betekent dat PET beeldvorming met Ga-68 tot de mogelijkheden behoort. Binnenkort willen we Ga-68-DOTA-TATE in gebruik nemen ter vervanging van In-111 octreotide SPECT. Door deze omschakeling hopen we meer te kunnen bijdragen aan de uitwerking van neuro-endocriene tumoren. Op termijn wordt gedacht aan Ga-68-citraat voor infectie/lymfom en Ga-68-annexine voor apoptosebeeldvorming. Dynamische PET studies worden verwerkt door gebruik te maken van PMOD software voor compartimentele analyse. Deze activiteiten worden ondersteund door 4 artsen-stafleden en 2 artsen-specialisten-in-opleiding. De stafleden zijn C. (Christophe) Van de Wiele, diensthoofd, H. (Hampfrey) Ham, I. (Ingeborg) Goethals en B. (Bieke) Lambert. Elk van ons heeft bovendien een eigen interessegebied. Christophe interesseert zich in het bijzonder voor de moleculaire biochemie en dito beeldvorming. Hampfrey is al meer dan 30 jaar actief in het domein van de nucleaire uronefropathologie. Ingeborg houdt zich graag bezig met de neuropsychiatrie en neurologische oncologie en Bieke is op de dienst het vast aanspreekpunt voor de radionuclidetherapie. Met haar doctoraatsproefschrift introduceerde zij de radionuclidetherapie, o.v.v. intra-arterieel toegediend iodium-131 lipiodol, voor het hepatocellulair carcinoom. Momenteel zijn er niet alleen behandelmogelijkheden voor primaire levertumoren maar ook voor levermetastasen (van colorectaal carcinoom) met Yttrium-90 microsferen. Y-90 colloid wordt dan weer toegepast bij de behandeling van cystische hersentumoren (type craniopharyngeoom). In het kader van deze toepassingen beschikt de dienst over de mogelijkheid om patiënten te hospitaliseren hetzij in eigen therapiekamers (2) hetzij op de afdelingen hepatologie en neurochirurgie. Naast de artsen staan dagelijks 8 verpleegkundigen en 2 technische medewerkers klaar, onder leiding van de hoofdverpleegkundige P. (Patrick) De Muynck. Bovendien is de dienst regelmatig gastheer voor (Nederlandse) verpleegkundigen in opleiding en medische beeldvormers die er hun stage lopen.

De dienst telt ook 3 ingenieurs. A. (André) Dobbeleir heeft net als Hamprey ruim 30 jaar ervaring in het vak. Hij is part-time aangesteld zowel aan het Middelheim ziekenhuis Antwerpen als aan UZG. Omstreeks 1973 startte hij samen met Hamprey zijn professionele loopbaan. J. (Johan) Keppens en Y. (Yves) D'Asseler kwamen vanuit de groep MEDISIP (Medische Beeld- en Signaalverwerking) de dienst versterken. In het hotlab staan 3 personen in voor de bereiding van de radiofarmaca voor de conventionele nucleaire onderzoeken. T. (Tamara) Blanken is onze laborante. Zij wordt bijgestaan door M. (Michel) Ravier, die ook als technisch medewerker kan ingezet worden. R. (Ruth) Oltenfreiter is als gediplomeerde in de radiofarmacie verantwoordelijk voor het hotlab. Een andere voor haar belangrijke kerntaak is de implementatie van het Europees kwaliteits-management-systeem (EN 9001:2008). Op het secretariaat werken 3 (medische) secretaresses: D. (Denise) Welvaert, T. (Tina) Van Loocke en E. (Eva) De Munck. H. (Hannelore) Pirard is administratief medewerker. Om het plaatje volledig te maken (zie groepsfoto) vermelden we dat er op de dienst momenteel 3 promovendi aan de slag zijn, G. (Gilles) Mees, C. (Christel) Vangestel en K. (Koen) Mertens. 



Het Universiteir Ziekenhuis Gent (UZG)

Nuclear Cardiology

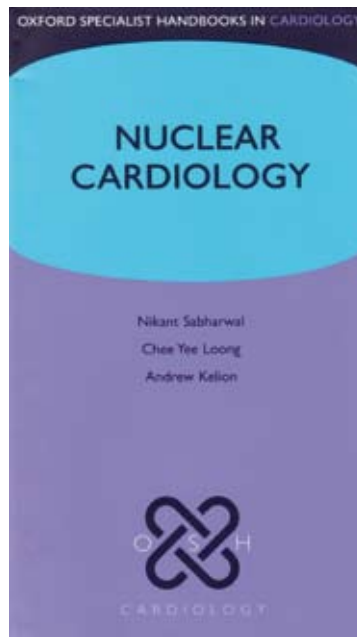
Nuclear Cardiology. Nikant Sabharwal, Chee Yee Loong, Andrew Kelion (editors). Oxford University Press Inc., New York, 2008. ISBN 978-0-19-920644-5

Het handboek Nuclear Cardiology is er een uit de medische reeks van 'Oxford Specialist Handbooks'. Dit handboek bevat 231 bladzijden en bestaat uit twaalf hoofdstukken, geeft een praktisch overzicht van de nucleaire cardiologie en is geschikt voor zowel nucleair geneeskundigen (i.o.) als cardiologen (i.o.). De auteurs hebben een goede balans gevonden tussen de technische aspecten en de klinische toepassingen van nucleair cardiologisch onderzoek. Het boek is helder geschreven en bevat duidelijke voorbeelden uit de klinische praktijk.

Het handboek kan in drie gedeelten worden opgesplitst. Allereerst worden de technische achtergronden van de nucleaire cardiologie behandeld, zoals de fysische aspecten, stralingsbescherming, gammacamerasystemen en collimatoren.

Het tweede deel van het boek is meer gericht op de praktische uitvoering van gated SPECT-myocardperfusiescintigrafie en de radionuclideventriculografie, inclusief acquisitie- en reconstructie-methodiek, artefacten, verzwakkingscorrectie, radiofarmaca, stressprotocollen en interpretatie van de beelden. Interessant voor de nucleair geneeskundige is het hoofdstuk dat gewijd is aan de diagnostische en prognostische waarde van de myocardperfusiescintigrafie.

Tenslotte is er kort aandacht voor ^{123}I -gelabelde SPECT-radiofarmaca en het gebruik van PET binnen de cardiologie. De SPECT-radiofarmaca die worden beschreven zijn ^{123}I -BMIPP voor het afbeelden van vetzuurmetabolisme bij verdenking op chronische ischemie, en ^{123}I -MIBG voor het afbeelden van de cardiale sympatische innervatie. Het




hoofdstuk over PET geeft een enigszins summiere weergave van de PET-techniek, de PET-radiofarmaca ($^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb en ^{18}F -FDG) en de interpretatie van de PET-scans.

In het handboek is mijns inziens onvoldoende aandacht besteed aan de combinatie van myocardperfusiescintigrafie en CT. Systemen als SPECT-CT en PET-CT, of het softwarematig fuseren van beide modaliteiten is een ontwikkeling die eraan zit te komen en van invloed is op de dagelijkse praktijk.


Ondanks het ontbreken van deze beschrijving is het handboek Nuclear Cardiology een handig naslagwerk en door zijn pocketformaat bovendien geschikt voor in de witte jas.

Dr. Riemer H.J.A. Slart, nucleair geneeskundige

Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming UMCG 

Dr. D.A. Piers erelid van de NVNG



Op het lustrumsymposium "Molecular Imaging, to Image or to Imagine" van de NVNG op 21 november 2008 is collega dr. D.A. Piers tot erelid van de NVNG benoemd wegens zijn verdiensten voor de vereniging en de nucleaire geneeskunde in Nederland. Zijn grote inzet en betrokkenheid bij de vereniging worden zeer gewaardeerd. De redactie feliciteert hem van harte met deze benoeming. 

Nucleaire Geneeskunde

Nucleaire Geneeskunde, derde druk. W.J.M. van den Broek, P.C. Barneveld, C. Lemstra, P. van Urk (redactie). Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, 2008. ISBN 978 90 352 2968 6.

Deze derde druk in een serie leerboeken voor Medische Beeldvorming en Radiotherapie is een grondige herziening van het leerboek uit 2003, oorspronkelijk uit handen van de Stichting Opleidingen Assistenten in de Nucleaire Geneeskunde (SOANG), maar sinds 2004 overgedragen aan de Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie (NVMBR). De grootste wijzigingen betreffen de volgorde van de te behandelen onderwerpen, waar gekozen is de volgorde van handeling zoals deze bij nucleair-geneeskundig onderzoek gebruikelijk zijn, te volgen, met als uitgangspunt de Nederlandse situatie en wetgeving. Daarnaast worden recente ontwikkelingen in de PET/CT en SPECT/CT behandeld.

Het boek begint met een hoofdstuk over de plaats van de medisch-nucleair werker waarbij taken en verantwoordelijkheden behandeld worden. Vervolgens wordt via een uitgebreid hoofdstuk over de productie van radionucliden en bereiding van radiofarmaca een overzicht gegeven van gebruikte tracers. Hierbij wordt zonder te vervallen in uitgebreide diepgang in fysische processen (daar zijn immers specifieke leerboeken voor ontwikkeld) tentoongespreid hoe volgens de GMP-z, verantwoord radiofarmaca worden. De daarop volgende hoofdstukken behandelen de meetapparatuur waarmee deze geneesmiddelen in vivo gevolgd kunnen worden (gammacamera, PET-camera en overige meetapparatuur), de kwaliteitsbewaking van deze instrumenten en de totstandkoming van beelden en kwantitatieve gegevens door beeldverwerking, beeldfusie en patiëntendosimetrie. Vervolgens komt stralingsbescherming voor patiënt en personeel aan de orde, gevolgd door 12 uitgebreide orgaan- en ziektespecifieke hoofdstukken die op dezelfde manier overzichtelijk zijn opgebouwd: anatomie en fysiologie, pathofysiologie en specifieke nucleair-geneeskundige




technieken van beeldvorming. Na het hoofdstuk over oncologie wordt afgesloten met het onderwerp radionuclidentherapie.

Het boek is in opzet duidelijk een leerboek; per onderwerp wordt uitgebouwd op kennis uit voorgaande hoofdstukken. Het beoogt daardoor ook niet compleet te zijn, aangezien er voldoende naslagwerken zijn die voor dit doeleinde geschreven zijn.

De redactie beoogt met dit systematisch werk niet alleen de leerstof voor de opleiding tot medisch-nucleair werker te presenteren, maar tevens de (geïnteresseerde) arts en medisch specialist in opleiding van relevante informatie te voorzien. Voor AIOS in opleiding tot nucleair geneeskundige kan dit boek een goede introductie zijn op het vakgebied, en geeft deze inzicht in de technische aspecten van de beroepsbeoefening en het werk van de collega MNW'er.

De duidelijke en gestructureerde indeling van de tekst, uitgebreide, doch functionele (full colour) illustraties en de aardige geschiedkundige artikelen aan het einde van een aantal hoofdstukken, samen met de mooie kwaliteit van dit ingebonden hardcover boek, maken dat dit werk goed voor de doelgroep geschikt is.

Drs. D. Vriens, arts-onderzoeker nucleaire geneeskunde
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
UMC St. Radboud, Nijmegen 

EXPERTS IN RADIATION PROTECTION



*ELFO
mobile automatic
injection system*

*ALTHEA
automatic fractioning
system*

One supplier for all!

- Hot Cells for GMP production & research
- Automatic dispensing systems
- Automatic injection systems
- Validation and Qualification for GMP lab in compliance with pharmacopoeia
- Environmental monitoring systems
- Air compressing stations
- Furnishing and accessories
- Cyclotron bunker doors
- Customized projects

COMECER S.p.A.

Via Emilia Ponente 390, 48014 Castel Bolognese (RA)
Italy Tel. +39-0546656375 Fax +39-0546656353
E-mail: comecer@comecer.com

Your local contact

A.M. van Gaans T: +31 (0)30 220 5154 E-mail: comecer@vangaans.nl

Een blik naar de toekomst: de verdere professionalisering van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde

De tijd blijft niet stil staan en de mens moet mee; zo ook de Redactie van het "Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde". Zij is hard bezig met de professionalisering van haar vakblad. Dit zal dan ook haar beleid voor de komende periode bepalen.



L. Utama

Wie zijn de redactieleden?

De redactie bestaat uit een gezelschap waarin alle disciplines vertegenwoordigd zijn: nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, klinisch chemici, biologen, medisch nucleair werkers, een ziekenhuisapotheker en epidemioloog en de uitgever. Onlangs zijn twee hoogleraren, een nucleair geneeskundige/neuroloog uit Gent en een biologe uit Rotterdam tot de Redactie toegetreden.

Ondanks het feit dat het werk voor het tijdschrift "liefde werk oud papier" is, zijn de Redactieleden in het uitvoeren van hun taken heel enthousiast.

Op weg naar de toekomst

De redactie heeft de eerste stappen richting professionalisering reeds gezet. Zo is er met betrekking tot de procedures van de te publiceren artikelen meer structuur aangebracht. De richtlijnen voor auteurs zijn geactualiseerd en tevens vertaald in het Engels, zodat deze ook internationaal toegankelijk zijn. Er is aangevangen te werken volgens een officiële "work flow" (een schema waarin de procedure en de routes van de te publiceren artikelen vastgelegd zijn). Ook zijn er nieuwe rubrieken, zoals o.a. "Forum", in het tijdschrift

verschenen.

De Redactie streeft ernaar het Tijdschrift in 2010 te laten beoordelen voor PubMed-indexering.

Brainstormavond

In het kader van de professionalisering heeft de redactie op 2 oktober jl. een brainstormavond onder leiding van een professionele coach georganiseerd. Voor deze avond waren de leden van de Redactieraad, en de voorzitters van de beroeps(deel)verenigingen uitgenodigd. Doel van deze bijeenkomst was te brainstormen over toekomstplannen. Het volgende is tijdens de discussie duidelijk naar voren gekomen:

- Het tijdschrift moet een multidisciplinair karakter blijven houden. De voorkeur gaat uit naar een vaste rubriek voor iedere discipline.
- Men stelt prijs op een hoog wetenschappelijk inhoudelijk niveau en men ondersteunt het plan om het tijdschrift op te werken voor beoordeling voor PubMed-indexering.
- Het tijdschrift moet inhoudelijk interessant en educatief zijn voor alle disciplines.
- Het actualiteitengedeelte moet gehandhaafd blijven. Men vindt het belangrijk om ook de niet-wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van de nucleaire geneeskunde te kunnen blijven volgen.
- Het tijdschrift moet zich onderscheiden van andere internationale nucleair geneeskundige tijdschriften en een breder publiek bereiken.
- De artikelen moeten voor de leden van alle deelnemende verenigingen nuttig zijn.

Als conclusie stelde men vast dat de redactie met haar streven naar professionalisering op de goede weg is.

Lanny Utama 

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

De rubriek "Forum" dient als discussiepodium voor lezers van ons tijdschrift. In deze rubriek plaatsen wij reacties van u als lezer op controversiële maar vooral ook actuele onderwerpen. U kunt reageren op ingezonden stukken, maar U kunt ook de discussie starten over nieuwe onderwerpen.

In deze editie wordt wederom aandacht besteed aan het inspectierapport "Nucleaire Geneeskunde nog niet op orde". Zoals we in het najaar van 2008 aan U beloofd hebben kunt U in dit nummer kennis nemen van de officiële gezamenlijke reactie van de NVKF, NVZA en NVNG. Hiermee bent U meteen op de hoogte van de door de drie wetenschappelijke verenigingen genomen initiatieven, om de kwaliteit in de nucleaire geneeskunde te borgen.

Het zal U niet verbazen dat het tweede onderwerp, dat wij in forum aan willen snijden handelt over het wereldwijde tekort aan Molybdeen-99 in de maanden juni 2008 - februari 2009. Zoals U allen weet gaf het kabinet op 12 februari toestemming om de Hoge Flux Reactor in Petten weer op te starten. In forum kunt U kennis nemen van het zeer intensieve overleg dat hieraan vooraf ging tussen het bestuur van de NVNG en de medewerkers van VWS en VROM. De samenwerking tussen de medewerkers van NRG en VWS en VROM is zodanig efficiënt geweest dat de NVNG de samenwerking wenst voort te zetten bij de voorbereiding van de nieuwe onderzoeksreactor (Pallas) te Petten.

De redactie

Mail uw reactie naar redactie@sbng.nl

De hooggeleerde heer
Prof. dr. G. van der Wal
Inspectie voor de gezondheidszorg
Parnassusplein 5
2511 VX DEN HAAG

Utrecht, 7 november 2008

Geachte heer Van der Wal,
Op 18 maart jl. presenteerde de IGZ tezamen met de Arbeidsinspectie en VROM het rapport "*Nucleaire Geneeskunde nog niet op orde*". Als direct bij dit specialisme betrokken beroepsgroepen hebben wij - nucleair geneeskundigen, klinisch fysici en ziekenhuisapothekers - kennis genomen van dit rapport en formuleren wij in deze brief onze gezamenlijke reactie. Wij zien ook in dit rapport heel duidelijk het belang van inspecties voor de verdere verbetering van de kwaliteit van de nucleaire geneeskunde. Weliswaar moeten we twee methodische kanttekeningen bij het rapport plaatsen, maar onze kwaliteitsbevorderende initiatieven lijken goed aan te sluiten op de aanbevelingen in het rapport. We zouden dan ook graag tot samenwerking komen om de inspecties en rapportages nog meer tot een voor het werkveld herkenbare en gedragen kwaliteitsmaatstaf voor de nucleaire geneeskunde te maken.

Steekproef niet representatief

Het beeld dat dit rapport geeft van de nucleaire geneeskunde in Nederland is bepaald niet positief. Hoewel wij beslist onze ogen niet sluiten voor de daarin gerapporteerde tekortkomingen zijn wij van mening dat het betreffende

rapport toch onvoldoende recht doet aan het niveau waarop in Nederland de nucleaire geneeskunde wordt uitgeoefend. Het geschetste beeld lijkt jammer genoeg sterk te zijn vertekend door de beperkte omvang en het geenszins aselechte karakter van de steekproef. Met 25 van de 70 afdelingen nucleaire geneeskunde werd slechts 35% bezocht, waaronder een disproportioneel groot segment (45%), door IGZ geselecteerd op basis van een "hoog risicoprofiel". Meerdere zwaarwegende conclusies in het rapport zijn zelfs gebaseerd op waarnemingen bij nog kleinere deelverzamelingen binnen uw categorie "slecht scorende ziekenhuizen". De conclusies omtrent de bereiding van radiofarmaca zijn gebaseerd op IGZ-inspecties van slechts 7 afdelingen binnen uw "hoog risicoprofiel". Van de 25 bezochte instellingen beschikken er maar liefst 11 niet of pas sinds kort zelf over een nucleair geneeskundige. Vijf ervan hebben zich nog niet aangemeld voor een NVNG-visitatie. Hoewel in het rapport op enkele plaatsen wel wordt gewaarschuwd voor generalisatie van conclusies op een te smalle basis, ontbreekt naar onze beleving deze nuancering in de titel, samenvattingen en berichtgeving toch te dikwijls.

Weging

Een ander aspect dat bijdraagt aan perceptieverschillen is de weging van sommige bevindingen. Als voorbeeld noemen wij de vaak ontbrekende risicoanalyse op het gebied van werknemersbescherming. Wij onderschrijven zonder meer het belang van risicomangement. Zo is de monitoring van persoonsdosimetriegegevens een vaste taak voor de stralingsdeskundige (doorgaans de klinisch fysicus). Ook besteedt deze, onder meer in

vergunningaanvragen voorafgaand aan de invoering van nieuwe stralingstoepassingen, expliciet aandacht aan blootstellingsbeperking bij patiënten, medewerkers en derden. De feitelijke stralingsbelasting van medewerkers in de nucleaire geneeskunde kan mede daardoor al decennia als bijzonder laag worden aangemerkt. Risicomanagement maakt een geïntegreerd onderdeel uit van ons werk. Wanneer dit nog niet expliciet is vastgelegd in een document 'Risiko-analyse' zijn de risico's voor medewerkers daardoor nog niet hoger. Maar een dergelijk document kan natuurlijk wel bijdragen aan verhoogde transparantie. Echter, ondanks perceptieverschillen zien ook wij de noodzaak én mogelijkheden tot verbeteringen. In ons streven om de kwaliteit van de uitvoering van de nucleaire geneeskunde in Nederland te borgen, geven we dan ook graag een overzicht van de reeds ondernomen of beoogde initiatieven, gerangschikt naar wetenschappelijke vereniging.

Initiatieven vanuit de NVNG

- *Samenwerking tussen overheid en werkveld:* Met onze Kwaliteitsrichtlijn, het visitatie-instrument en de NVNG-Aanbevelingen voor diagnostiek en therapie leveren wij enkele belangrijke bouwstenen voor kwaliteitsbevordering. De mate waarin hier door afdelingen gebruik van wordt gemaakt, vormt een wezenlijk criterium tijdens de respectievelijke overheidsinspecties. Bij recente inspectierondes zijn de NVNG aanbevelingen zelfs als veldstandaard beschouwd. Deze vorm van legitimatie en erkenning is ons zeer welkom, omdat die bijdraagt aan eenduidigheid ten aanzien van kwaliteitseisen en zo de kracht van de Aanbevelingen vergroot. Een volgende stap in deze ontwikkeling zou kunnen zijn het gezamenlijk met de inspectiediensten voorbereiden van (nieuwe vormen van) toezicht. Dit kan mede bijdragen aan de in uw rapport genoemde doelstelling om de toezichtdruk voor de ziekenhuizen te verminderen, de efficiency van de inspecties te verbeteren en de effectiviteit en kwaliteit van de controles te handhaven of te verbeteren. Een nadere uitwerking daarvan voert hier te ver.
- *Tevredenheidsenquetes:* Om de kwaliteit van de patiëntenzorg verder te kunnen verbeteren, heeft de NVNG instrumenten ontwikkeld die respectievelijk dit najaar en volgend jaar aan de leden zullen worden aangeboden, bestaande uit gestandaardiseerde enquêteformulieren ten behoeve van patiënt- en aanvragertevredenheidsmetingen.
- *Complicatieregistratie:* Volgend jaar zal een landelijk format voor het registreren van complicaties aan de leden worden voorgelegd en vervolgens worden ingevoerd.

Initiatieven vanuit de NVKF

- *Opleidingscapaciteit voor, en positionering van klinisch fysici:* Over het volledig ontbreken van een klinisch

fysicus op afdelingen nucleaire geneeskunde stelt het rapport terecht: "Een deel van de oorzaak is een tekort aan klinisch fysici (...); een ander deel wordt veroorzaakt door onvoldoende bewustzijn bij Raden van Bestuur over het belang van de rol die in de wetgeving aan een klinisch fysicus is toegekend". Aan aanbodzijde kan de NVKF bijdragen aan een structurele oplossing door het opleiden van meer klinisch fysici. Sinds de regulering door de Stichting Capaciteitsorgaan zijn er jaarlijks 22 nieuwe opleidingsplaatsen voor klinisch fysici toegewezen (over alle vijf werkkerreinen tezamen). Op korte termijn biedt dit echter geen oplossing, wegens de opleidingsduur van vier jaar en de te verwachten extra uitstroom als gevolg van vergrijzing. Een andere complicatie is het feit dat de minimaal benodigde formatie op veel afdelingen nucleaire geneeskunde vrij beperkt is (conform genoemde NVNG-richtlijn dikwijls < 0,5 f.t.e.) en daarmee lastig in te vullen. Soms biedt in dergelijke situaties een collectieve werving door meerdere ziekenhuizen, of een detachering vanuit een grotere afdeling Klinische Fysica elders, uitkomst. Een contract louter op basis van consultverlening voldoet inderdaad niet, daar consulentenschap zich slechts tot advies beperkt en kan beperken. Kwaliteit en veiligheid van medisch-fysische technologie alsmede de daaraan gerelateerde toepassingen en technieken moeten een integraal onderdeel zijn van de bedrijfsvoering van het ziekenhuis. Gezien diens kennis en expertise op dit terrein betekent dit dat de positie van de klinisch fysicus op structurele wijze dient te zijn ingebed in de organisatie.

- *Risicomanagement en Medische technologie:* Als beroepsgroep participeerde de NVKF onlangs in een NVZ-werkgroep die het rapport "Praktijkgids Risicomanagement en Medische technologie" uitbracht.
- *Borging Kernenergiewet:* De NVKF-werkgroep 'Kernenergiewet' is inhoudelijk gesprekspartner richting overheid en ziekenhuisorganisaties omtrent borging van de Kernenergiewet binnen ziekenhuizen.
- *Risikoanalyse en -evaluatie:* een NVKF-werkgroep werkt aan een format voor het verrichten en documenteren van risicoanalyses op nucleair-geneeskundig gebied.

Initiatieven vanuit de NVZA

- *GMP-z accreditatie:* Op dit moment is reeds een groot aantal ziekenhuizen GMP-z (GMP Ziekenhuisfarmacie) geaccrediteerd, of zal naar verwachting deze accreditatie binnenkort behalen.
- *Radiofarmacabereiding en GMP-status:* De IGZ heeft knelpunten geconstateerd bij de bereiding van radiofarmaca, op het vlak van de toepassing en interpretatie van GMP-eisen en normen. Zoals bekend hanteert de NVZA reeds sedert het verschijnen van de GMP-z het uitgangspunt dat ook het bereiden en voor toediening gereedmaken van Radiofarmaca hierdoor gedekt wordt en wel in monografieën Z3 en Z4. Een

werkgroep van NVZA en NVNG heeft als taak namens de verenigingen in kaart te brengen waar de IGZ van mening is dat er handelingen verricht worden die hierdoor niet afgedekt worden. Vervolgens kan de werkgroep een aanvaardbare oplossing voorstellen voor eventuele knelpunten.

- *Ontwikkeling van GMP-z-richtlijnen:* Recent is de herziene GMP-Z4 norm verschenen, specifiek voor de bereiding van cytostatica en radiofarmaca. Binnen de beroepsgroep van ziekenhuisapothekers krijgt deze GMP-Z4 norm momenteel veel aandacht. Bovenstaande initiatieven geven aan dat een groot aantal zaken met betrekking tot bereidingen van radiofarmaca conform GMP-Z-richtlijnen in veel ziekenhuizen reeds gemeengoed is. De NVZA deelt daarom niet de conclusie dat op het gebied van het bereiden van radiofarmaca in het algemeen geen vooruitgang is geboekt.

Uit deze initiatieven en voorstellen spreekt naar wij hopen duidelijk dat juist op veel aspecten grote vooruitgang is geboekt, en dat er bereidheid is om op constructieve wijze te werken aan borging en waar nodig aan verhoging van de kwaliteit en veiligheid van de nucleaire geneeskunde. Onze visie, initiatieven en voorstellen lichten we graag aan u toe.

Hoogachtend,

Dr. J.F. Verzijlbergen, *voorzitter NVNG*

Dr. W.J.M. Lenglet, *voorzitter NVKF*

Dr. P.P.H. Le Brun, *portefeuillehouder bereiding, analyse en kwaliteit NVZA*

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
T.a.v. de weledelzeergeleerde heer
Dr. A. Klink,
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM)
T.a.v. de weledelzeergeleerde vrouw
Dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

Referentienummer : 2009/1018

Datum : 22 januari 2009

Hooggeachte heer Klink en hooggeachte mevrouw Cramer,

Nucleaire geneeskunde is een medisch specialisme dat gebruik maakt van radioactieve stoffen voor onderzoek en behandeling van o.a. kwaadaardige aandoeningen, hart- en longziekten en orthopaedische patiënten. In 2006 werden ruim 380.000 onderzoeken en behandelingen uitgevoerd.(1)

Om de werking van een orgaan of orgaansysteem zichtbaar te maken wordt een natuurlijk in het lichaam voorkomende of daarop gelijkende stof gekoppeld aan de radioactieve verbinding welke uitwendig zichtbaar gemaakt wordt met behulp van een gamma camera.

Verreweg de meest gebruikte radioactieve stof is Technetium 99m, welke aan ziekenhuizen wordt geleverd via de 'moeder', Molybdeen 99, welke vervalt naar het klinisch breed inzetbare Technetium 99m. Ruim 80% van alle nucleaire verrichtingen worden hiermee uitgevoerd. Recent onderzoek laat zien dat er tot 2025 geen nieuwe beeldvormende technologieën kunnen worden verwacht welke het gebruik van Technetium 99m zullen verdringen. (2)

Molybdeen-99 is een reactorproduct. De Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten is in de Europese context een essentiële producent, aangezien deze in ca. tweederde van de Europese vraag voorziet. De reactor levert bijna eenderde van de mondiale behoefte. Wereldwijd zijn er 6 reactoren welke in staat zijn om Molybdeen-99 te produceren, echter slechts 4 daarvan voorzien tesamen in 96% van de mondiale behoefte, de andere 2 hebben een zeer lage productiviteit. De HFR is om uiteenlopende redenen een zeer belangrijke producent en dagelijks worden er 23.000 onderzoeken uitgevoerd met Technetium 99m gelabelde preparaten afkomstig uit de HFR.

Tijdens geplande onderhoudsprocedures wordt de productie verzorgd door de andere reactoren. Alle reactoren zijn echter relatief oud en voorgenomen definitieve sluiting van elk ervan staat gepland tussen 2011 en 2024. Sluiting van de HFR is gepland voor 2016.

Door de veroudering worden onderhoudsprocedures aan de reactoren vaker gevolgd door herstelwerkzaamheden. Uitstel van her-opstarten van de reactor betekent uiteraard dat de andere reactoren op dat moment niet in onderhoud kunnen gaan omdat dezen niet in voldoende mate in de wereldwijde behoefte kunnen voorzien.

Tijdens de onderhoudswerkzaamheden in augustus 2008 en het aansluitend niet her-opstarten van de HFR was ook de reactor in Mol, België stilgelegd waardoor een zeer ernstig en wereldwijd tekort aan Molybdeen-99 ontstond, maar tevens aan radiofarmaca welke worden gebruikt als palliatieve pijnstilling bij botpijnen van uitgezaaide kwaadaardige ziekten (vooral van de prostaat). Wij hebben 3 maanden (september t/m november 2008) niet over laatstgenoemde middelen kunnen beschikken. Of er tevens tekorten aan Iridium zijn ontstaan (toegepast in de radiotherapie) wordt op dit moment geïnventariseerd door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie.

Na het opstarten van de reactor in België en met hulp van de kleine Osiris reactor in Noord Frankrijk zijn de tekorten verminderd, maar zij bestaan nog steeds. In heel Europa ontvangen wij doses in wisselende hoeveelheden welke geproduceerd worden in de overblijvende reactoren. Op dit ogenblik ontvangen wij 2 weken achtereen de benodigde hoeveelheden (van voor de zomer 2008) en in de derde week ontvangen wij maximaal 30% van de minimaal

benodigde hoeveelheid Molybdeen-99.

Door zo slim mogelijk te plannen in de weken dat wij wel over de noodzakelijke hoeveelheid Molybdeen-99 beschikken, d.w.z. door 's avonds en op de zaterdagen door te werken, proberen wij de wachtlijsten die onherroepelijk in de derde week ontstaan in de hand te houden.

Op de meeste plaatsen lukt dit niet en ontstaan geleidelijk wachttijden van 3 à 4 weken welke voorheen niet bestonden. Deze wachttijden zijn ontstaan in de periode eind november 2008 tot heden. De belangrijkste categorieën patiënten die hier de last van ondervinden zijn hartpatiënten en orthopaedische patiënten. Er wordt uiteraard zorgvuldige triage toegepast en oncologische patiënten krijgen voorrang, maar de niet-oncologische patiënten kunnen wij geen optimale zorg meer bieden.

De cyclus met twee weken normale hoeveelheden, gevolgd door één week maximaal 30% van de gebruikelijke hoeveelheid zal in het voorjaar en begin van het najaar 2009 onherroepelijk verslechteren wegens noodzakelijk onderhoud aan de 'andere' reactoren. De onderhouds-schema's zijn bekend bij de betrokken medewerkers op uw beider ministeries.

Door de voortgaande tekorten zullen wij dan ook niet meer in staat zijn om de verder oplopende wachttijden in de goede weken te verminderen.

Voor zover wij kunnen nagaan zijn er geen patiënten die bedreigd worden met overlijden door de huidige tekorten. Noodzakelijke onderzoeken en daaruit voortvloeiende behandelingen moeten echter worden uitgesteld en daardoor leveren wij zorg van duidelijk mindere kwaliteit. Dat zal in de loop van het voorjaar verder verslechteren en ook palliatieve behandelingen komen opnieuw in het gedrang.

Vanuit het bureau van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) in Wenen zult u op vrijdag 23 januari worden geïnformeerd. Vanwege een fair-share policy is er elders in Europa geen wezenlijk andere situatie dan de hierboven geschetste.

Wegens de huidige tekorten aan Molybdeen-99, de teruglopende kwaliteit van zorg door uitstel van onderzoeken en behandelingen en de dreigende toename van de tekorten dringen wij met klem aan op versneld opstarten van de HFR. Uiteraard ben ik gaarne tot mondelinge toelichting op bovenstaande bereid.

Hoogachtend,

Dr. J. Fred Verzijlbergen,

voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

St. Antonius Ziekenhuis afdeling nucleaire geneeskunde
Koekoekslaan 1
3435CM Nieuwegein
tel. 31306099111-81168
fax 31306092325
email f.verzijlbergen@antoniushuis.net

¹ RIVM: Diagnostiek: trends in aantal verrichtingen

² Technopolis: Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025,

Geachte heer Verzijlbergen,

Er is vanochtend in de Ministerraad geen beslissing gevallen over de herstart van de HFR in Petten. Voor volgende week moeten we vanuit VWS meer gegevens aanleveren om tot een positief besluit te kunnen komen. Het gaat daarbij om antwoorden op de volgende vragen:

1. Hoeveel patiënten ondervinden nadeel van het gesloten zijn van de HFR en in welke mate?
2. In hoeverre zijn er alternatieven in de vorm van andere medicijnen?
3. In hoeverre zijn er alternatieven bij andere reactoren?
4. Is er nog winst te behalen in betere afstemming tussen de verschillende reactoren?
5. De keus om te gedogen ligt nu bij de Nederlandse reactor. Waarom wordt die niet (ook) bij andere reactoren gelegd.

Graag wil ik de hulp in roepen van de NVNG bij de beantwoording van deze vragen, met name de eerste twee. Maandag zal Harrie Seeverens hierover contact met u opnemen.

Met vriendelijke groet,

Peter Leeflang

Drs. P. Leeflang

*Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
Hoofd afdeling Innovatie en Beschikbaarheid
Postbus 20350, 2500 EJ Den Haag
Telnr: 070 - 340 70 27 e-mail: p.leeflang@minvws.nl*

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
T.a.v. de weledelzeergeleerde heer
Dr. A. Klink,
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM)
T.a.v. de weledelzeergeleerde vrouwe
Dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX DEN HAAG

Referentienummer : 2009/1032

Datum : 4 februari 2009

Hooggeachte heer Klink en hooggeachte mevrouw Cramer,

Naar aanleiding van uw verzoek om aanvullende informatie over de klinische consequenties van de buiten bedrijfstelling van de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten, hebben wij getracht om een zo nauwkeurig mogelijk beeld te vormen van de situatie in de Nederlandse ziekenhuizen. De meeste (middel)grote ziekenhuizen zijn afhankelijk van de Molybdeen productie in de HFR.

1. Sedert november 2008 ontvangen wij cyclisch 2 weken achtereen een normale hoeveelheid radioactieve stoffen, gevolgd door één week met maximaal 30% van de benodigde hoeveelheid. Hierdoor is de wachttijd voor een belangrijk deel van de nucleair geneeskundige diagnostiek met 2.5 à 3 weken toegenomen. Er staan gemiddeld ruim 6500 mensen op de wachtlijst in Nederland als gevolg van de Molybdeen tekorten. Dit alles, ondanks dat vele afdelingen hun bedrijfstijd tot in de avonduren hebben verlengd en/of in de weekends hebben doorgewerkt op het moment dat een normale hoeveelheid radioactiviteit werd geleverd. Door stringente triage krijgen oncologische patiënten voorrang. Op de wachtlijsten staan vooral patiënten met cardiologische en orthopaedische aandoeningen. Met het verlengen van de diagnostische wachttijd schuiven uiteraard ook de eventueel noodzakelijke behandelingen met 2.5 à 3 weken op. In februari worden 2 andere Europese reactoren stilgelegd voor noodzakelijk onderhoud. In die periode zullen wij weken achtereen moeten werken met 10 tot 30% van de benodigde hoeveelheid radioactieve stoffen. De wachttijd zal dan verder toenemen en ook het aantal patiënten dat hierdoor getroffen wordt neemt toe. Terugkijkend naar de situatie in september/ oktober 2008, waarin ook 3 reactoren tegelijkertijd buiten bedrijf waren, kan de wachttijd voor de genoemde onderzoeken oplopen tot 5 à 6 weken. Deze situatie zal zich in het voorjaar en in de zomer nog 5 keer voordoen. Ook voor oncologische patiënten zal een wachttijd kunnen ontstaan. In deze brief beschrijven wij alleen de Nederlandse situatie. Aangezien de betrokken bedrijven een fair-share policy voeren wordt (in ieder geval in een groot deel van Europa) overal hetzelfde beeld gezien.
2. Voor cardiologische diagnostiek wordt soms gebruik gemaakt van andere radioactieve verbindingen, met name Thallium-201. Deze stoffen hebben echter ook duidelijke nadelen ten opzichte van de momenteel beschikbare, waaronder een minder hoge diagnostische betrouwbaarheid en aanmerkelijk hogere stralenbelasting. Voor de verdere nucleair geneeskundige diagnostiek, waarbij gebruik gemaakt wordt van de Molybdeen dochter Technetium, is er binnen ons vakgebied geen alternatief. Uitwijken naar andere diagnostische methoden is soms mogelijk, echter het rapport "Het medisch gebruik van radiofarmaca tot 2025", in

november 2008 op verzoek van VROM opgesteld, laat echter duidelijk zien dat voor de hier geldende indicaties geen andere beeldvormende methoden voorhanden zijn¹.


In uw email van 30 januari zijn nog 3 aanvullende vragen gesteld, deze zijn echter reactor-technisch van aard en zullen door medewerkers van NRG worden beantwoord.

Op grond van de argumenten zoals wij die hebben aangevoerd in onze brief van 22 januari 2009, aangevuld met bovenstaande beschrijving van de huidige consequenties van het Molybdeen tekort en het te verwachten effect van de buiten bedrijfstelling van de andere Europese reactoren op de nucleair geneeskundige zorg, verzoekt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskunde met klem om de HFR op korte termijn op te starten. Hoogachtend,

Dr. J. Fred Verzijlbergen,
voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

St. Antonius Ziekenhuis afdeling nucleaire geneeskunde
Koekoekslaan 1
3435CM Nieuwegein
tel. 31306099111-81168
fax 31306092325
email f.verzijlbergen@antoniuss.net
¹Technopolis: Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025, 1/2009

NRG Nieuws: 12 februari 2009 - NRG neemt Hoge Flux Reactor weer in bedrijf

Petten, 12 februari 2009 – Vanmiddag heeft het kabinet toestemming gegeven voor het opstarten en in bedrijf nemen van de Hoge Flux Reactor in Petten met extra veiligheidsmaatregelen voor de periode tot maart 2010. NRG rondt de laatste reguliere voorbereidingen voor een reactorstart nu af en zal overgaan tot het opstarten van de reactor, waarbij veiligheid uiteraard voorop staat. Mochten zich afwijkingen tijdens het reactorbedrijf voordoen, dan zal NRG haar standaard procedure volgen en de reactor uit bedrijf nemen. De komende maanden zet NRG alle voorbereidingen voort om de vervanging van een deel van de primaire koelwaterleiding in 2010 te realiseren. Met de herstart van de Hoge Flux Reactor zal NRG binnen enkele dagen weer voorzien in levering van medische isotopen voor behandeling van patiënten wereldwijd. De reactor in Petten produceert 60% van de Europese en 30% van de wereldbehoefte aan medische isotopen die gebruikt worden voor diagnostiek, behandeling en pijnbestrijding. Daarnaast levert de reactor een internationale bijdrage aan het nucleaire onderzoek voor de energievoorziening. 



Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,
Postbus 8213,
3503 RE Utrecht
Telefoon: (030) 291 99 39

Fax: (030) 291 99 58
Email: info@nvng.nl

Nieuwe leden

drs. H. Arkies

Werkadres:

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde F2N
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Telefoon: 020-5669111
E-mail: H.Arkies@amc.uva.nl

dr. J.A.W. van Riet

Werkadres:

Franciscus Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Boerhaavelaan 25
4708 AE ROOSENDAAL
Telefoon: 0165-588720
E-mail: jvriet@fzz.nl

drs. M.W.J. Versleijen

Werkadres:

Universitair Medisch Centrum UMC
St. Radboud
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Telefoon: 024-3613278
E-mail: m.versleijen@nucmed.umcn.nl

drs. M. Heeringa-Karreman

Nieuw werkadres:

Groene Hart Ziekenhuis
Postbus 1098
2800 BB GOUDA

drs. A.J. Muller /

drs. H.A.G. van der Pol

Nieuw werkadres:

Orbis Medisch Centrum
Dr. H. van der Hoffplein 1
6162 BG SITTARD-GELEEN
Telefoon: 088-4597777

Adreswijzigingen

drs. A.I.J. Arens

Nieuw werkadres:

UMC St. Radboud
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Geert Grooteplein 8
6525 GA NIJMEGEN
Telefoon: 024-3614510
E-mail: a.aren@nucmed.umcn.nl



**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@nvmbbr.nl
Internet: www.nvmbbr.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks Bestuur
Voorzitter: Fred Felderhof,
Penningmeester: Dirk Prins,
Secretaris: Wim Dankkaart

Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt (echografie),
Cocky Heemskerk (Radiologie), Guus
Veenendaal (Radiotherapie), Susan
Lansbergen (Nucleaire Geneeskunde),

Maud Keltjens (Kwaliteit), Dirk Zweers
(Straling),

Nascholing

59ste NVMBR Jaarcongres
14 en 15 mei 2009, Beurs-WTC,
Rotterdam

NVMBR nascholingsdagen nucleaire
geneeskunde - thema 'Therapie'
19 mei en 17 september 2009,
Congrescentrum 'De Jaarbeurs'

te Utrecht.

NVMBR nascholingsdagen nucleaire
geneeskunde - thema 'Tractus
Respiratorus'
4 juni en 3 november 2009,
Congrescentrum 'De Jaarbeurs'
te Utrecht.

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr 1, maart 2009

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. dr. L.F. de Geus-Oei
E redactie@sbng.nl

Redactie

dr. R. Boellaard
mw. B. Bosveld
mw. drs. F. Celik
dr. E. van de Garde
mw. prof. dr. I. Goethals
mw. prof. dr. ir. M. de Jong
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. R.H.J.A. Slart
J. de Swart
mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Redactieraad

Prof. dr. F.J. Beekman
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. E.F.I. Comans
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
Prof. dr. P.H. Elsinga
Prof. dr. ir. M. de Jong
Prof. dr. O.S. Hoekstra
Prof. dr. E.P. Krenning
Prof. dr. A.A. Lammertsma
Prof. dr. L. Mortelmans
Prof. dr. W.J.G. Oyen
Prof. dr. A.M.J. Paans
Prof. dr. P.P. van Rijk
Prof. dr. G.J.J. Teule
Dr. R.A. Valdes Olmos

Bureau redactie

ir. Loes Helweggen
T 0475 59 71 52
E redactie@sbng.nl
E loes@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Sandra Geraedts
T. 047 - 559 74 21
E. sandra@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
E marie-jose@kloosterhof.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 31

Nummer 2 20 juni 2009
Nummer 3 19 september 2009
Nummer 4 12 december 2009

Verschijningsdata, jaargang 32

Nummer 1 20 maart 2010

Aanleveren kopij, jaargang 31

Nummer 2 1 april 2009
Nummer 3 1 juni 2009
Nummer 4 1 oktober 2009

Aanleveren kopij, jaargang 32

Nummer 1 1 december 2009

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

2009

EANM Neuroimaging Course

4 - 5 April, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

Screening hoog-risico patient MSCT of Nucleaire Cardiologie

16 April, 2009. Utrecht, The Netherlands. www.cvoi.nl

Norwegian Society of Nuclear Medicine - Conference

17 - 19 April, 2009. Tonsberg, Norway. www.legeforeningen.no

ISMRM Scientific Meeting & Exhibition

18 - 24 April, 2009. Honolulu, Hawaii. www.ismrm.org

German Society of Nuclear Medicine - Annual Congress

22 - 25 April, 2009. Leipzig, Germany. www.nuklearmedizin2009.de

Molecular Imaging in Drug Discovery

23 - 24 April, 2009. Groningen, The Netherlands. www.ngmb.nl

39th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine

23 - 27 April, 2009. Sydney, Australia. www.anzsnm2009.com

BNMS - Conference

27 - 29 April, 2009. London, Great Britain. www.bnms.org.uk

International Conference on Advances in Radiation Oncology (ICARO)

27 - 29 April, 2009. Vienna, Austria. www-pub.iaea.org

2nd Multimodality Cardiovascular Molecular Imaging Symposium

30 April - 1 May, 2009. Bethesda, Maryland. www.snm.org

EBNM Fellowship Exam

2 - 3 May, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

International Topical Meeting on Nuclear Research Applications and Utilization of Accelerators

4 - 8 May, 2009. Vienna, Austria. www-pub.iaea.org

2009 CSNM Annual Scientific Meeting

6 - 8 May, 2009. Winnipeg, Manitoba. www.csnm-scmn.ca

EANM Therapy-Dosimetry Course

09 - 10 May, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

SFMN - Conference

09 - 12 May, 2009. Brest, France. www.aftmn.free.fr

ICNC9

10 - 13 May 2009. Barcelona, Spain. www.icnc9.org

NVMBR Jaarcongres

14 - 15 May 2009. Rotterdam, The Netherlands. www.nvmb.nl

Adreswijzigingen

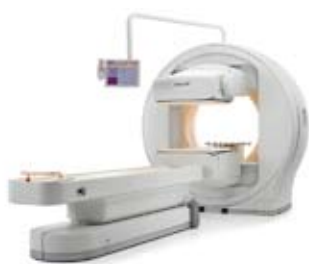
Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven. Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden door gegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het door geven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de penningmeester van de Stg. ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden: SBNG, tav. Penningmeester | Nieuwe Parklaan 112 | 2587 BW Den Haag of per E-mail: penningmeester@sbng.nl

Met vriendelijke groet, Koos Blokland



PHILIPS

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.

www.philips.nl/healthcare

PHILIPS
sense and simplicity

GE Healthcare

GE Healthcare
Postbus 746
5600 AS EINDHOVEN
tel.: 040 299 1000
fax: 040 299 1299

Radiofarmaca Apotheken



Uw service. Onze zorg.



GE imagination at work

**Radiofarmaca Apotheken
in Nederland:**

Eindhoven
tel: 040 247 8451
Leiderdorp
tel: 071 582 8921
Zwolle
tel: 038 455 3900