

31e jaargang 2009 nummer 3 issn 1381 - 4842

**T I J D S C H R I F T**  
**V O O R**  
**N U  L E A I R E**  
**G E N E E S K U N D E**

**Effects of the long range positrons emitted bij  $^{124}\text{I}$ : implications for clinical PET/CT**

**Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025**

**Koninklijke onderscheiding voor Mr. Annie K. van Zanten en Prof. dr. Anne M. J. Paans**



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)<sup>1</sup>
- For assessing secondaries, SSRS is the most sensitive modality (grade B)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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: (<sup>111</sup>In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. | **Indications:** <sup>111</sup>In 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 <sup>111</sup>In-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

<sup>111</sup>In-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 <sup>111</sup>In-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:** <sup>111</sup>In-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., Westerduinweg 3, 1755 LE Petten, The Netherlands

<b>AFSTUDEERPROJECT</b>	
Effects of the long range positrons emitted by <sup>124</sup> I: implications for clinical PET/CT <i>C.J.A. Urbach</i>	324
<b>SAMENVATTING VROM-RAPPORT</b>	
Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025 <i>Drs. F. Celik</i>	329
<b>NUCLEAIRE AVONTUREN</b>	340
<i>Dr. P.L. Jager</i>	
<b>PROEFSCHRIFT</b>	
Pharmacoresistance in epilepsy <i>Dr. L. Liefwaard</i>	343
Carotid Surgery Potential of Cerebrovascular PET measurements <i>Dr. A. Rijbroek</i>	347
Endocrine Tumours - Molecular Radiation on Target <i>Dr. J.J.M. Teunissen</i>	352
<b>KLINISCHE TRIALS</b>	
HOVON 75 MCL	357
<b>CURSUSEVALUATIE</b>	358
<b>BIJZONDER CASUS</b>	
Een bijzondere bevinding bij <sup>131</sup> I-Nal scintigrafie posttherapie <i>Prof. dr. B.L. van Eck-Smit</i>	360
<b>DIENST IN DE KIJKER</b>	
Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede	362
<b>BOEKBESPREKING</b>	364
<b>ONDERSCHIEDING</b>	
Koninklijke onderscheiding voor Mr. Annie K. van Zanten en Prof. dr. Anne M. J. Paans	366
<b>MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN</b>	369
<b>CURSUS- EN CONGRESAGENDA</b>	370

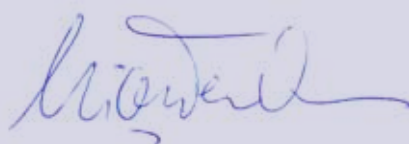
## Canadian Summer

The Canadese reactor in Chalk River is deze nazomer nog altijd niet operationeel. De continuïteit in het beschikbaar zijn van isotopen blijft derhalve een hot issue. De huidige top-4 reactoren, die mondiaal verantwoordelijk zijn voor 96% van de molybdeenproductie, zijn ieder bijna aan het einde van hun life cycle, waardoor ze steeds afwisselend – of erger nog – tegelijkertijd in gepland of ongepland onderhoud zijn. Investeren in de ontwikkeling en bouw van nieuwe reactoren of alternatieve productiemethoden is vanzelfsprekend een kostbare aangelegenheid. Het zal duidelijk zijn dat er voorafgaand aan dergelijke investeringen grondige studie gedaan wordt naar de beschikbaarheid van en behoefte aan isotopen voor medische beeldvorming over een langere termijn. Vanuit het ministerie van VROM is onlangs een lijvig rapport verschenen om die mondiale behoefte aan isotopen tot en met 2025 in kaart te brengen. Factoren die hierop van invloed zijn, zijn de demografische ontwikkeling, de welvaartsstijging en de ontwikkeling op het gebied van de verschillende imaging modaliteiten. Al met al een belangwekkend rapport waarvan u in deze editie een samenvatting kan vinden, geschreven door collega Celik in samenwerking met de voorzitter van de NVNG, collega Verzijlbergen.

Misschien bent u niet alleen geïnteresseerd in hoe de reactor in Chalk River het maakt, maar vindt u het ook boeiend om te lezen wat het “fee for service” systeem teweeg brengt of hoe de “straight nukes” gepositioneerd zijn aan de overkant van de oceaan. Dit en ander nieuws uit Canada kunt u vinden in het stuk van collega Jager.

Een kleine wijziging waarover ik u graag wil informeren betreft de publicatie van samenvattingen van proefschriften op ons vakgebied. Het nieuwe beleid is dat wij voortaan alle promovendi in de gelegenheid willen stellen om hun samenvatting in ons vakblad te publiceren. Om dit mogelijk te maken is er een nieuw maximum gesteld van 500 woorden per proefschrift met daarnaast de mogelijkheid tot publicatie van twee images of ander grafisch materiaal. Tenslotte wil ik uw aandacht vragen voor het afstudeer project van twee MBRT-studenten Christian Urbach en Shahriar Tahmasebi wat onder begeleiding van dr. Kemerink en prof. dr. Teule resulteerde in het fraaie artikel “Effects of the long range positrons emitted by <sup>124</sup>I: implications for clinical PET/CT”.

*Ik wens u veel leesplezier!*



Lioe-Fee de Geus-Oei,  
Hoofdredacteur



### Bij de voorplaat

*FLT PET scan bij een patiënt met aplastische anemie: FLT opname patroon kan behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose aplastische anemie. De FLT PET scan toont bij deze beenmergaandoening een typisch patroon van multipole, focale haarden in het beenmerg zonder verhoogde opname in de milt. Lokalisatie van deze actieve eilanden kan ook het biotyperen van deze gebieden vergemakkelijken.*

# Effects of the long range positrons emitted by $^{124}\text{I}$ : implications for clinical PET/CT



**C.J.A. Urbach**



**S. Tahmasebi**

**Drs. S.B. Abdul-Fatah  
S. G.E.A. Halders  
Dr. M. Zamburlini  
Dr. B Brans  
Dr. G.J.J. Teule  
Dr. G.J. Kemerink**

*Department of Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands.*

## Abstract

**Urbach CJA, Tahmasebi S, Abdul-Fatah SB, Halders SGEA, Zamburlini M, Brans B, Teule GJJ, Kemerink GJ. Effects of the long range positrons emitted by  $^{124}\text{I}$ : implications for clinical PET/CT**

The large range of positrons emitted by high energy  $\beta^+$ -emitters can cause problems. Positrons can escape from small receptacles, affecting both the apparent source strength in PET and the radiation dose to workers. Also the spatial resolution may be seriously affected in tissues of low density, as for example the lung. The aim of this study was to assess some of these hitherto less well studied effects. Receptacles with  $^{124}\text{I}$ , in the form of syringes, vials and capillaries, were freely suspended in an air cavity and the annihilations in the source and the surrounding cavity wall were measured to quantify positron escape. In order to assess the positron skin dose, Hp(0.07) was measured, and compared with the gamma dose Hp(10). Imaging of  $^{124}\text{I}$  avid tumors in the lung was simulated using a thorax phantom. Depending on receptacle size, the fraction of positrons that escaped varied between 5% and 65%. Related to this, the ratio Hp(0.07)/Hp(10) varied between 2 and 7.5 for the same unshielded sources. Using the default window setting,  $^{124}\text{I}$  and  $^{18}\text{F}$  sources appeared visually similar within lung equivalent foam. In order to prevent underestimation of  $^{124}\text{I}$  activity measured with PET, small receptacles need a shell to stop all positrons. When handling unshielded  $^{124}\text{I}$  sources, positrons are likely to dominate the skin dose; therefore it is recommended that shielding is used around vials and syringes to reduce the skin dose.  $^{124}\text{I}$  and  $^{18}\text{F}$  sources in lung-equivalent foam produce similar images, as in soft tissue, provided the default window setting is used.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2009; 31(3):324-327**

## Introduction

The positron emitter  $^{124}\text{I}$  has been accepted as a valuable isotope in PET/CT of thyroid disease, in spite of its not ideal physical characteristics (Table 1 (1,2)). Several studies addressed the use of  $^{124}\text{I}$  in PET imaging. Important issues have been the effect of the positron range on spatial resolution, the recovery of activity, and the effects of the coincident 603 keV and other gammas on image quality and quantification (3-9). Here we will explore three less well studied effects, all related to the long range of the positrons.

### 1. Positron escape

In dosimetry a reference source ("standard") may be scanned together with the patient as an internal check on the acquisition and data analysis. If the standard has a small volume, a considerable fraction of the positrons may escape, causing an underestimation of the activity.

### 2. Positrons and skin dose

When handling unshielded sources, e.g. vials or syringes, the skin dose is dominated by the beta dose. For an infinitely thin  $^{124}\text{I}$  source, the theoretical ratio between the personal equivalent dose at 0.07 mm depth (Hp(0.07), or skin dose) and at 10 mm depth (Hp(10), or deep dose) is 17.6 (10). Since Hp(10) is in practice affected only by gamma radiation, while Hp(0.07) is by both gammas and betas, the high value of the Hp(0.07)/Hp(10) ratio shows the dominant contribution of the beta particles to the skin dose. Even for  $^{18}\text{F}$ , with a relatively low  $E_{\beta\text{-max}} = 0.6$  MeV, the positron contribution can be dominant when handling unshielded syringes (unpublished results). In spite of these theoretical premises, all dosimeters used in PET related extremity dosimetry were calibrated for gamma radiation (11-14).

### 3. $^{124}\text{I}$ in lung equivalent foam

Although all studies on  $^{124}\text{I}$  in water show that positron range effects are minor when using clinical scanners (3-7), the situation might be different in an environment of much lower density, as e.g. the lung. Sánchez-Crespo et al (15) addressed this issue by performing Monte Carlo simulations of the range of positrons in

gamma's		
nr.	energy [keV]	intensity [%]
1	603*	62.90
2	723	10.35
3	1691	10.88
positrons		
	endpoint energy [MeV]	intensity [%]
4	0.812	0.30 <sup>#</sup>
5	1.535*	11.7 <sup>#</sup>
6	2.138	10.8 <sup>#</sup>

Table 1  
Emissions in the decay of  $^{124}\text{I}$  ( $t_{\text{half}} = 4.176$  days)

\* The 603 keV gamma is in coincidence with 1.535 MeV positron branch.

# The total abundance is  $22.8 \pm 1.3\%$  (1); newer measurements give a value for the total abundance of  $22.0 \pm 0.5\%$  (2).

different materials. For the high energy positron emitters  $^{15}\text{O}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{82}\text{Rb}$  ( $^{124}\text{I}$  was not studied), they concluded: "Even though tumour masses in the lungs may have a density similar to soft tissue, positrons emitted close to their surface will act to blur the tumour edge and impair their detectability". An experimental study seemed therefore warranted.

## Materials and methods

In this study we used the Gemini TF PET/CT (64-slice) scanner (Philips, Best, the Netherlands). The images were corrected for random events, attenuation and scatter and reconstructed using an OSEM algorithm. We used a matrix size of 288x288, resulting in a voxel size of  $2 \times 2 \times 2$  mm<sup>3</sup>.

### 1. Positron escape

The underestimation of activity, caused by escaping positrons, was assessed for a capillary and some commonly used syringes and vials. This was done by scanning the  $^{124}\text{I}$  sources in the middle of an air filled, 12 cm diameter plastic bottle that was mounted in the center of a water filled cylinder (diameter 22 cm, length 21 cm). The fraction of annihilations taking place in the air cavity wall was taken as the fraction of positrons that escaped from the source. In addition, a "standard" consisting of a 10 ml vial with 0.3 MBq  $^{124}\text{I}$  was scanned as in our clinical studies. The standard was placed together with a 16 cm diameter acrylic head phantom on the patient bed, first with the vial in an acrylic container with a 10 mm thick wall, and then without the container.

### 2. Positrons and skin dose

Beta particles from  $^{124}\text{I}$  can contribute to the skin dose during unpacking of the source, preparation of aliquots with the activity required for patients, and activity administration. To assess the relative contribution of the positrons to the radiation dose, we simultaneously measured Hp(0.07) and Hp(10) by placing sources in front of an electronic pocket dosimeter (EPD) (MK2, Siemens

source nr.	$^{124}\text{I}$ source	annihilations outside source [%]
1	capillary	65
2	1 ml syringe, 0.3 ml liquid	39
3	2 ml syringe, 1 ml liquid	21
4	10 ml vial, 10 ml liquid	10
5	20 ml vial, 20 ml liquid	5.0

Table 2  
Fraction of annihilations outside  $^{124}\text{I}$  sources

Environmental Systems Ltd, Dorset, UK). The sources consisted again of commonly used vials and syringes.

### 3. $^{124}\text{I}$ in lung equivalent foam

Kalender et al measured the density of the lung at 50% of the vital capacity in 153 normal persons using CT (16). Although there was a very large variation in density between individuals, the average density ( $\rho$ ) as a function of age could be described by  $\rho(\text{age}) = 205 - 0.653 \text{ age}$  mg/cm<sup>3</sup>. According to these data, the density of the lung decreases on average from about 0.186 g/cm<sup>3</sup> at an age of 30 years to 0.154 g/cm<sup>3</sup> at 80 years.

To simulate the thorax of a real patient, we used an acrylic phantom that had been milled according to a CT thorax scan of an adult man, with air cavities in the positions of the lungs (17). Both lung cavities were filled with poly-ethylene foam with a lung-like density of 0.164 g/cm<sup>3</sup>, which had holes to allow the insertion of sources. Radioactive tumors were mimicked using  $^{124}\text{I}$  solution in syringes of 1 ml, 2 ml and 5 ml. In an effort to simulate spherical tumors, the syringes were filled over a length that was equal to their diameter. The volumes of these "spheres" were approximately 0.1, 0.5 and 1 ml, respectively. Both  $^{124}\text{I}$  and  $^{18}\text{F}$  sources were scanned.

## Results

### 1. Positron escape

In Table 2 the fraction of the annihilations taking place outside the various sources is presented. Even for relatively large volumes the apparent loss of  $^{124}\text{I}$  activity is not negligible. When the  $^{124}\text{I}$  standard (a full 10 ml vial) was scanned next to the head phantom without the acrylic container, the recovery of activity was 8% lower than when the standard was measured within the acrylic container.

### 2. Positrons and skin dose

Table 3 shows the ratio Hp(0.07)/Hp(10) for unshielded  $^{124}\text{I}$



exp. nr.	<sup>124</sup> I source	Hp(0.07)/ Hp(10) <sup>†</sup>
1	2 ml syringe, 1 ml liquid <sup>‡</sup>	7.5
2	10 ml glass vial, 10 ml liquid <sup>‡</sup>	2.27
3	20 ml glass vial, 3 ml liquid <sup>‡</sup>	1.98

Table 3  
Ratio Hp(0.07)/Hp(10) for different sources\*

\* measured with an electronic pocket dosimeter (EPD)  
<sup>†</sup> For an infinitely thin source the theoretical ratio is 17.6 (10)  
<sup>‡</sup> Receptacle with its axis vertical, EPD looking from the side to the cylinder with activity

sources. The results show that the skin dose, Hp(0.07), can be much higher than the gamma or deep dose, Hp(10).

### 3. <sup>124</sup>I in lung equivalent foam

Figure 1 shows the images of the thorax phantom with <sup>124</sup>I and <sup>18</sup>F sources. With the default window setting for viewing, i.e. the top window level equal to the image maximum and the bottom level equal to zero, no obvious differences between the two nuclides were observed. Only by lowering the upper window level, as in Fig. 1, low intensity tails could be seen in the <sup>124</sup>I case.

## Discussion

The aim of this study was to describe and quantify some of the less well studied effects of the large range of positrons emitted by <sup>124</sup>I. Moreover, we expect that our findings are relevant in clinical practice, not only for <sup>124</sup>I, but also for other high-energy positron emitters.

### 1. Positron escape

When using <sup>124</sup>I PET for dosimetry, it is advisable to scan a <sup>124</sup>I

reference source together with the patient, because it allows an internal check of both scanner setup and data analysis. Our standard consists of 10 ml liquid in a 10 ml glass vial in an acrylic container with a wall thickness of about 10 mm. Not using the acrylic shell resulted in an underestimation of the activity by about 8%. This value is slightly lower than the 10% fraction of positrons escaping from such a vial when it is suspended completely free in air (Table 2).

The data shown in Table 2 further illustrate that this underestimation increases when the source volume becomes smaller, amounting to nearly 40% for a 1 ml syringe. Note that positron escape from superficial tumors in small animals might also be substantial. Positrons can also escape from thyroid remnants close to the trachea and annihilate in the opposite wall, incorrectly suggesting uptake at that location (18).

### 2. Positrons and skin dose

The present study on <sup>124</sup>I confirmed that unshielded vials and syringes can cause a beta dose that is much higher than the gamma dose, up to e.g. a factor of seven for 2 ml syringes. Thus for <sup>124</sup>I, shielding should always be used.

There are several papers on the radiation exposure of nuclear medicine workers involved in PET (for a review see Vanhavere, (19)), including finger or hand dosimetry (11-14). However, as discussed by Rimpler and Barth (20), there are several problems with extremity dosimetry studies in the presence of beta particles. First of all, only very thin thermoluminescence dosimeters (TLDs) calibrated for betas should be used. Furthermore, the encapsulation of the TLDs needs to be very thin and the position of the TLDs as close as possible to the sources that are handled. In the studies published so far these conditions were not met. Note that <sup>124</sup>I and <sup>90</sup>Y emit betas of a similar energy. The use of tungsten syringe shields has been recommended for <sup>90</sup>Y (19). For <sup>124</sup>I this seems a good choice as well, because

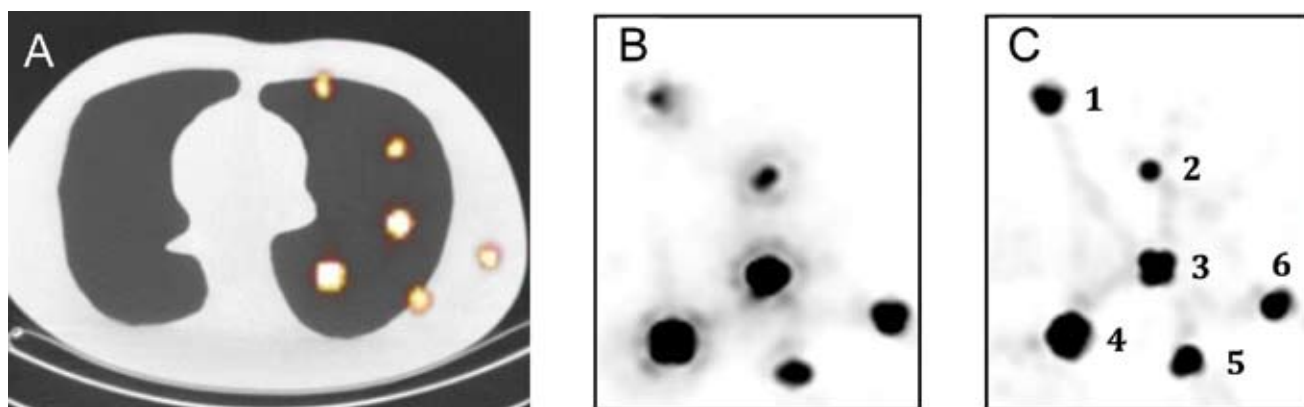


Figure 1. Images of an acrylic thorax phantom with lung equivalent foam of 0.164 g/cm<sup>3</sup>. "Spherical" source consisting of 0.1 ml (# 1, 2, 5 and 6), 0.5 ml (# 3) and 1 ml (# 4). (A) Co-registered CT/PET image of the thorax phantom. (B) <sup>124</sup>I filled sources. (C) <sup>18</sup>F filled sources. Note: sources # 2, 3 and 4 are fully within foam, # 1 is in foam at 2 mm from the wall, # 5 is for about 75% within the acrylic, # 6 fully. Tailing is only seen in foam and only for <sup>124</sup>I.

tungsten is also effective in attenuating annihilation and other gamma radiation.

An estimate of the potential skin dose can be obtained using data from a handbook (10). At our institution, we usually receive 370 MBq  $^{124}\text{I}$  in 0.5 ml solution in a correspondingly small vial. Considering this as a point source, the equivalent dose rate at 5 cm, which is approximately the hand-source distance during syringe loading, is 360 mSv/h. This would result in an equivalent dose of 6 mSv after only 1 minute of exposure.

In our opinion studies are required that assess extremity doses when handling high energy PET radionuclides (e.g.  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{94}\text{Tc}$  and  $^{124}\text{I}$ ).

### 3. $^{124}\text{I}$ in lung equivalent foam

When using the default window setting for viewing, visual comparison of the  $^{124}\text{I}$  and  $^{18}\text{F}$  images of the thorax phantom hardly revealed any difference. This is an important finding because it implies that  $^{124}\text{I}$  activity in the lung is similarly delineated as  $^{18}\text{F}$ . When the top window level was decreased, low intensity tails of annihilations became visible in the  $^{124}\text{I}$  images, but not in the images of  $^{18}\text{F}$  (Figures 1B-C). However, their effect on tumor detectability seems limited.

### Conclusions

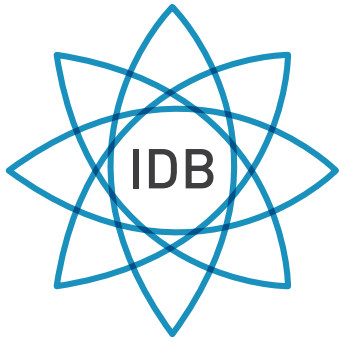
When  $^{124}\text{I}$  activity has to be measured quantitatively with PET in small syringes or vials, these receptacles have to be surrounded with a shell that stops the positrons. If this precaution is not taken, part of the positrons may escape and the activity will be underestimated.

In performing finger or hand dosimetry during handling unshielded vials or syringes with  $^{124}\text{I}$ , Hp(0.07) should be assessed. Hp(10) will underestimate the skin dose when positrons are present. Skin dose could be high in principle, and shielding is recommended.

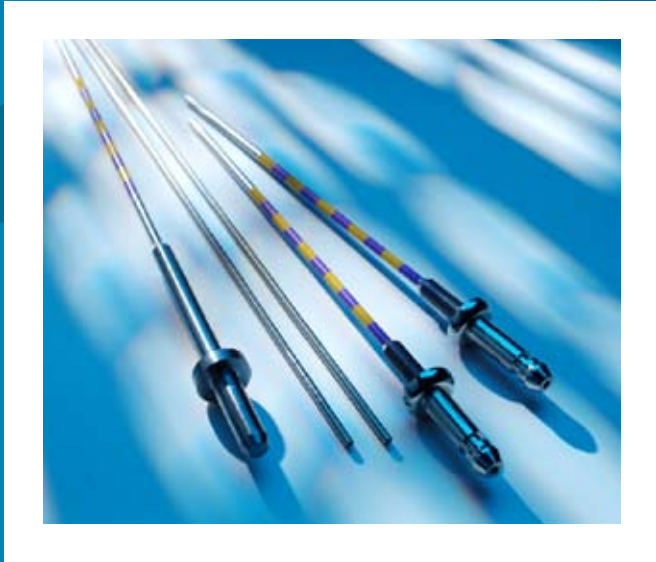
Visual assessment of tumors in the lung can probably be done in the same way as in soft tissue without overestimating the size of the activity distribution as long as the default window setting is used.

### References

1. Evaluated Nuclear Structure Data File (ENSDF), National Nuclear Data Center (NNDC), Brookhaven, USA. [http://www.nndc.bnl.gov/useroutput/AR\\_192531\\_2.html](http://www.nndc.bnl.gov/useroutput/AR_192531_2.html).
2. Qaim SM, Bisinger T, Hilgers K, Nayak D, Coenen HH. Positron emission intensities in the decay of Cu-64, Br-76 and I-124. *Radiochimica Acta*. 2007;95:67-73.
3. Jentzen W, Weise R, Kupferschläger J, Freudenberg L, Brandau W, Bares R, Burchert W, Bockisch A. Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET(CT) systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:611-623.
4. Vandenberghe S. Three-dimensional positron emission tomography imaging with  $^{124}\text{I}$  and  $^{86}\text{Y}$ . *Nucl Med Commun*. 2006;27:237-45.
5. Robinson S, Julyan PJ, Hastings DL, Zweit J. Performance of a block detector PET scanner in imaging non-pure positron emitters – modelling and experimental validation with  $^{124}\text{I}$ . *Phys Med Biol*. 2004;49:5505-5528.
6. Herzog H, Tellman L, Qaim SM, Spellerberg S, Schmid A, Coenen HH. PET quantitation and imaging of the non-pure positron-emitting iodine isotope  $^{124}\text{I}$ . *Appl Radiat Isot*. 2002;56:673-9.
7. Pentlow KS, Graham MC, Lambrecht RM, Daghighian F, Bacharach SL, Bendriem B, Finn RD, Jordan K, Kalaigian H, Karp JS, Robeson WR, Larson SM. Quantitative imaging of Iodine-124 with PET. *J Nucl Med*. 1996;37:1557-1562.
8. Herzog H, Tellmann L, Scholten B, Coenen HH, Qaim SM. PET imaging problems with the non-standard positron emitters Yttrium-86 and Iodine-124. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52:159-65.
9. Lubberink M, van Schie A, de Jong HW, van Dongen GA, Teule GJ. Acquisition settings for PET of  $^{124}\text{I}$  administered simultaneously with therapeutic amounts of  $^{131}\text{I}$ . *J Nucl Med*. 2006;47:1375-81.
10. Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P, Hickman C. Radionuclide and radiation protection data handbook 2nd edition (2002). *Radiat Prot Dosimetry*. 2002;98:9-168.
11. Tandon P, Venkatesh M, Bhatt BC. Extremity dosimetry for radiation workers handling unsealed radionuclides in nuclear medicine departments in India. *Health Phys*. 2007;92:112-118.
12. Guillet B, Quentin P, Waultier S, Bourrelly M, Pisano P, Mundler O. Technologist radiation exposure in routine clinical practice with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med Technol*. 2005;33:175-179.
13. Biran T, Weininger J, Malchi S, Marciano R, Chisin R. Measurement of occupational exposure for a technologist performing  $^{18}\text{F}$  FDG PET scans. *Health Phys* 2004;87:539-544.
14. Linemann H, Will E, Beuthien-Baumann B. Investigation concerning the radiation exposure of the medical personnel during F-18-FDG-PET studies. *Nuklearmedizin*. 2000; 39:77-81.
15. Sánchez-Crespo A, Andreo P, Larsson SA. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:44-51.
16. Kalender WA, Fichte H, Bautz W, Zwick A, Rienmüller R, Behr J, van Engelshoven J, Lamers R, Vock P. Reference values for lung density and structure measured by quantitative CT. In Pokieser G and Lechner G, eds. *Advances in CT III*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1994:290-298.
17. Kemerink GJ, Kruize HH, Lamers RJS, van Engelshoven JMA. Density resolution in quantitative computed tomography of foam and lung. *Med Phys*. 1996;23:1697-1708.
18. Abdul-Fatah SB, Zamburlini M, Halders SGEA, Brans B, Teule GJJ, Kemerink GJ. Identification of a shine-through artifact in the trachea with  $^{124}\text{I}$  PET/CT.
19. Vanhavere F, Carinou E, Donadille L, Ginjaume M, Jankowski J, Rimpler A, Sans Merce M. An overview on extremity dosimetry in medical applications. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;129:350-5.
20. Rimpler A, Barth I. Beta radiation exposure of medical staff and implications for extremity dose monitoring. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;125:335-9.



**IDB Holland bv**  
*From Atom to Image*



**YOUR PARTNER IN:**

**Nuclear Medicine**

**PET/CT**

**SPECT/CT**

Please visit us at the  
EANM 2009 congress  
in Barcelona  
Booth number: 26  
Holland Pavilion



IDB Holland bv  
Weverstraat 17  
5111 PV Baarle-Nassau  
The Netherlands

Tel +31 (0)13 507 9558  
Fax +31 (0)13 507 9912  
Email [Sales@idb-holland.com](mailto:Sales@idb-holland.com)  
Visit [www.idb-holland.com](http://www.idb-holland.com)





**Filiz Celik**

## Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025 Een toekomstverkenning

*Nucleair geneeskundige, Deventer Ziekenhuis*

### Inleiding

In april 2008 ontving Technopolis een verzoek van het ministerie van VROM in het kader van besluitvorming rondom een nieuw te bouwen onderzoeksreactor. De Hoge Flux Reactor (HFR) te Petten zal naar verwachting rond 2016 aan het eind van zijn levensduur komen. In de HFR in Petten wordt o.a. uranium bestraald met neutronen. Hierbij ontstaat Molybdeen, dat vervalt naar Technetium. VROM richt zich op een verkenning naar alternatieve productiemethoden alsook op een verkenning van alternatieve (beeldvormings-) technologieën. In dit rapport wordt alleen de laatste vraag geadresseerd. Alternatieve productiemethoden worden – tevens in opdracht van VROM – bestudeerd door het Reactor Instituut Delft.

### Achtergrond HFR

De HFR is sinds 1962 eigendom van het Instituut voor Energie (IE) van het Joint Research Center (JRC) van de Europese Commissie (EC). De Nuclear Research and Consultancy Group (NRG) is de vergunninghouder voor de reactor. De reactor wordt door NRG-personeel geëxploiteerd en onderhouden. De HFR is de grootste Europese producent van radioisotopen. De overgrote meerderheid van de radioisotopen wordt gebruikt voor beeldvorming van biologische processen in het lichaam. Het meest gebruikte isotoop voor medische beeldvorming is Technetium. Het belang van Technetium voor de medische wereld is groot: voor 80-85% van alle nucleaire onderzoeken wordt Technetium gebruikt; hiermee worden per jaar 40 miljoen onderzoeken verricht, waarvan de helft in Noord-Amerika en 30-40% in Europa. In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 250.000 handelingen plaats (1).

### Resultaten van het onderzoek

De respondenten zijn vooral afkomstig uit Academische en STZ ziekenhuizen en bestaan voor het grootste gedeelte uit nucleair geneeskundigen (42%). De overige respondenten zijn mn radiologen, internisten, cardiologen, oncologen, neurologen, (klinisch) fysici, (radio-)chemici en farmaceuten. Van de respondenten is ca 70% arts, de overigen hebben een overwegend technische achtergrond.

### Productie van radiofarmaca

Verspreid over de hele wereld staan ongeveer 100 onderzoeksreactoren die isotopen produceren, de meeste hiervan zijn echter niet geschikt en worden niet gebruikt voor medische toepassingen. De bevoorrading van de totale medische markt voor Molybdeen/Technetium wordt gedomineerd door een handjevol reactoren. Tabel 1 bevat twee schattingen, te weten die van NRG uit 2002 en een schatting uit 2008 gemaakt voor het Nuclear Engineering International.

In de Europese context is de HFR een essentiële reactor, aangezien deze in ongeveer tweederde van de Europese vraag en meer dan een kwart van de mondiale vraag naar Technetium voorziet (zie tabel 1).

De HFR is een grote producent omdat de reactor voldoet aan twee belangrijke voorwaarden. De HFR is relatief zeer vaak operationeel, en in Nederland is er een sterke infrastructuur en een dichte bevolking zodat alle ziekenhuizen snel genoeg bereikbaar zijn. In internationaal perspectief is de ligging van Nederland i.h.a. en die van de HFR in het bijzonder (namelijk

NRG, 2002		NEI, 2008	
<i>Reactor</i>	<i>Aandeel</i>	<i>Reactor</i>	<i>Aandeel</i>
NRU (Ca)	45 %	NRU (Ca)	38%
HFR (EU/NL)	27 %	HFR (NL)	26%
Safari-1 (SA)	9%	Safari-1 (SA)	16%
BR2 (Be)	8%	BR-2 (Be)	16%
HIFAR (Aus)	2%	Rest v/d wereld	4%
OSIRIS (F)	2%		
FRJ2 (D) (2)	2 %		
Overig	5 %		

Tabel 1. Overzicht mondiale productiecapaciteit Molybdeen-99; het Europese aandeel is grijs gemarkeerd.

in de buurt van Schiphol) een belangrijk aspect in de relevante positie van de HFR op de Europese markt.

Voor zowel Nederland als de rest van Europa is de HFR momenteel van groot belang om de huidige capaciteit voor de productie van isotopen met medische toepassing in stand te houden om zo over voldoende reactorisotopen te beschikken voor medische beeldvorming (3).

## **De toekomst**

In de laatste tien jaar is het gebruik van Technetium met 50% gestegen en het is de verwachting dat deze stijging de komende jaren door zal zetten (4). NRG verwacht de komende jaren een matige stijging in de Europese afzet. Buiten Europa verwacht NRG eveneens een stijging van het gebruik van Technetium, met name buiten de Verenigde Staten. De stijgende welvaart in de zich ontwikkelende landen zal leiden tot een grotere vraag naar nucleaire beeldvorming en dus tot hogere druk op de wereldmarkt voor Technetium. Hoewel NRG verwacht dat de betreffende landen op termijn zelfvoorzienend zullen worden, verwacht men in de overgangsfase (tussen toenemend gebruik en het opzetten van productie) een extra grote afname.

Er dreigt op termijn een tekort aan medische isotopen producerende reactoren. Dat blijkt nu al als er (steeds regelmatig) onderhoudswerkzaamheden zijn aan de bestaande reactoren. De huidige top-4 van reactoren verantwoordelijk voor 96% van de molybdeenproductie zijn reeds oude reactoren. Deze zijn in gebruik genomen in de jaren '50 of '60 van de vorige eeuw (5). Naar alle waarschijnlijkheid zullen deze reactoren een niet al te lange levensduur meer hebben. Veiligheidsoverwegingen zorgen er regelmatig voor dat reactoren tijdelijk onderhoud nodig hebben en uiteindelijk zullen deze reactoren gesloten worden.

De aanwas van nieuwe geschikte reactoren is bovendien niet groot. In Noord-Amerika staat er geen nieuwbouw van reactoren gepland. In de V.S. wordt er verkennend onderzoek verricht naar de mogelijkheid om enkele reactoren om te bouwen, zodat ze kleine hoeveelheden Technetium kunnen produceren (6). In Frankrijk is de bouw van de Jules Horowitz reactor gestart, waarvan de ingebruikname staat gepland voor 2014. De reactor kan ongeveer een kwart van het huidige Europese gebruik van Technetium voor zijn rekening nemen, maar zal dus niet genoeg produceren om het wegvallen van de huidige reactoren op te vangen. Voor meer informatie over de productie van radiofarmaca wordt verwezen naar het onderzoeksrapport van het Reactor Instituut Delft, dat in opdracht van VROM gelijktijdig aan deze studie is uitgevoerd, of internationale publicaties (4) (6) (7).

## **Gebruik van radiofarmaca door respondenten**

Via de enquête is aan de respondenten gevraagd voor welke aandoeningen zij een bepaalde beeldvormende techniek gebruiken. De modaliteiten die gebruik maken van

reactorisotopen zijn planaire nucleaire technologie, SPECT en multi-modale (8) beeldvormende technieken die SPECT combineren met een andere modaliteit.

## **Bevindingen**

Reactorisotopen spelen een grote rol in de huidige medische beeldvorming van de respondenten:

In de cardiologie betreft dit 50% (waarvan SPECT met 32%), voor botscans 55% (wv planair 43%, SPECT 10%; SPECT-CT 2%) en voor de overige organen 74%, (wv planair 57%, SPECT 15%).

In de oncologie is het aandeel van de reactorisotopen 23%: hiervan planaire nucleaire technologie 14%, SPECT 8%, SPECT/CT 1%.

In de oncologie is de CT bij 28% nog altijd de eerste keus als het gaat om een eerste diagnostische verrichting en MRI bij 15%. Ook in de neurologie is er een minder prominente rol voor reactorisotopen, namelijk 22%, waarvan SPECT (15%). MRI is hier de dominante modaliteit (40%) en in iets mindere mate de CT (29%).

Deze uitkomsten zijn mogelijk niet geheel representatief voor de gemiddelde Nederlandse situatie, maar het geeft een beeld van de stand van zaken bij de academische en STZ-ziekenhuizen. In de algemene Nederlandse situatie zullen de verhoudingen wellicht iets anders liggen. De uitkomst die hier gepresenteerd wordt is de situatie in de klinische praktijk bij ziekenhuizen die een voortrekkersrol spelen (9). Hoewel therapie slechts een klein aandeel (10%) heeft in het totale gebruik voor medische toepassingen van reactorisotopen (10%), spelen ze een kwalitatief belangrijke rol.

## **Toekomstverkenning gebruik radiofarmaca in medische praktijk**

### **Trends**

Op basis van de interviews zijn enkele belangrijke trends geïdentificeerd die betrekking hebben op het palet van modaliteiten en die verschuivingen teweeg zouden kunnen brengen.

Voor substitutie-effecten zijn de volgende trends van belang: Verbetering van huidige modaliteiten (PET één van de snelst groeiende). Daarnaast: combinaties van modaliteiten, ontwikkeling van nieuwe tracers, ontwikkeling van nieuwe therapieën en ontwikkeling van nieuwe apparaten/modaliteiten.

De lengte van het innovatietraject van eerste onderzoeksfase tot klinisch bewijs (incl. clinical trials) en van klinisch bewijs tot preferent gebruik duurt gemiddeld 18 jaar: 8 jaar voor de onderzoeksfase, 10 jaar tot preferent gebruik.

### **Verwachtingen van gebruik**

In de enquête hebben we gevraagd naar de verwachting van respondenten betreffende het gebruik van de verschillende modaliteiten in de klinische praktijk en welk aandeel zij verwachten dat een bepaalde modaliteit in zal nemen in het aantal scans in hun klinische praktijk in 2008, 2015 en 2025.

Figuur 1 geeft de resultaten weer.

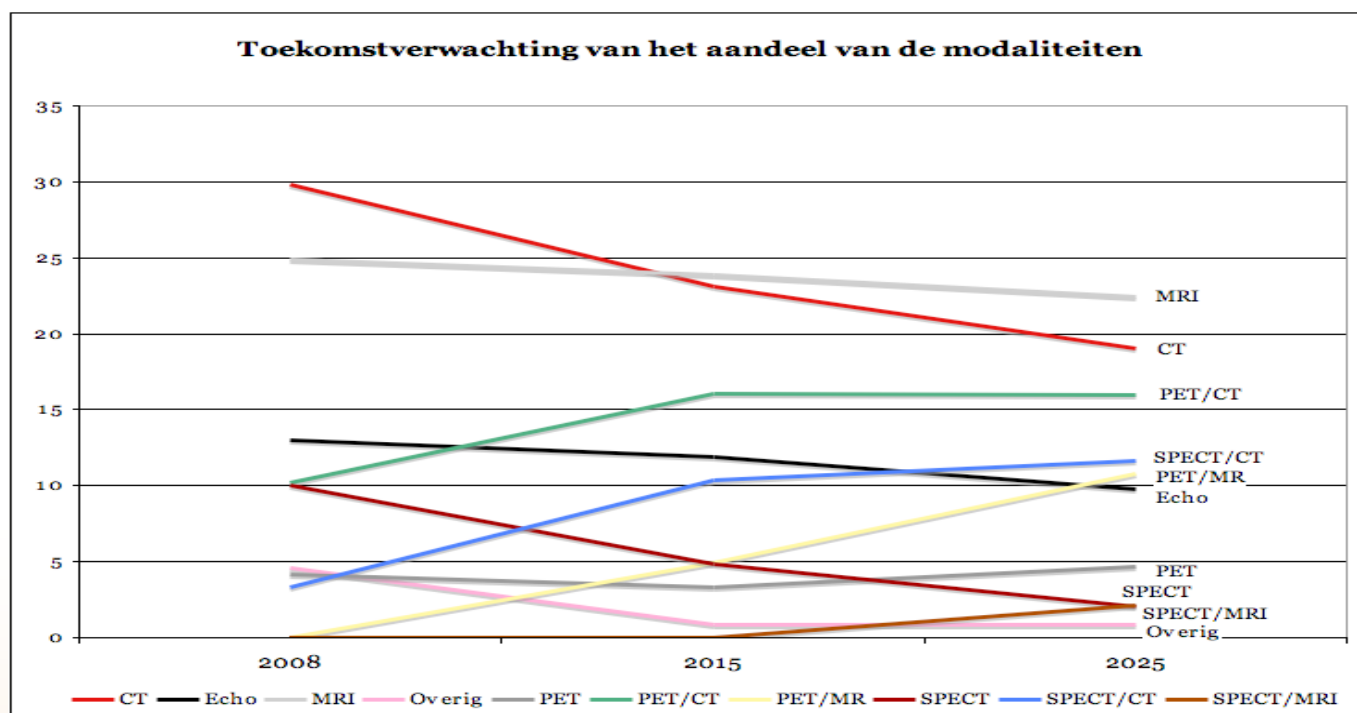
Om de trends uit te lichten van de modaliteiten die gebruik maken van reactorisotopen, zijn in figuur 2 de percentages van de multi-modaliteiten gesommeerd bij de basismodaliteiten. Het aandeel van PET/CT is daarbij gesommeerd bij zowel PET als CT en het aandeel SPECT/MRI bij zowel SPECT als MRI. Hierdoor ontstaat er een beeld van het totale gebruik van de basismodaliteiten, hoewel het totale aantal scans hierdoor boven de honderd procent komt.

Uit deze toekomstverwachting kunnen de volgende conclusies worden getrokken over de verhouding van de modaliteiten.

Onze respondenten verwachten:

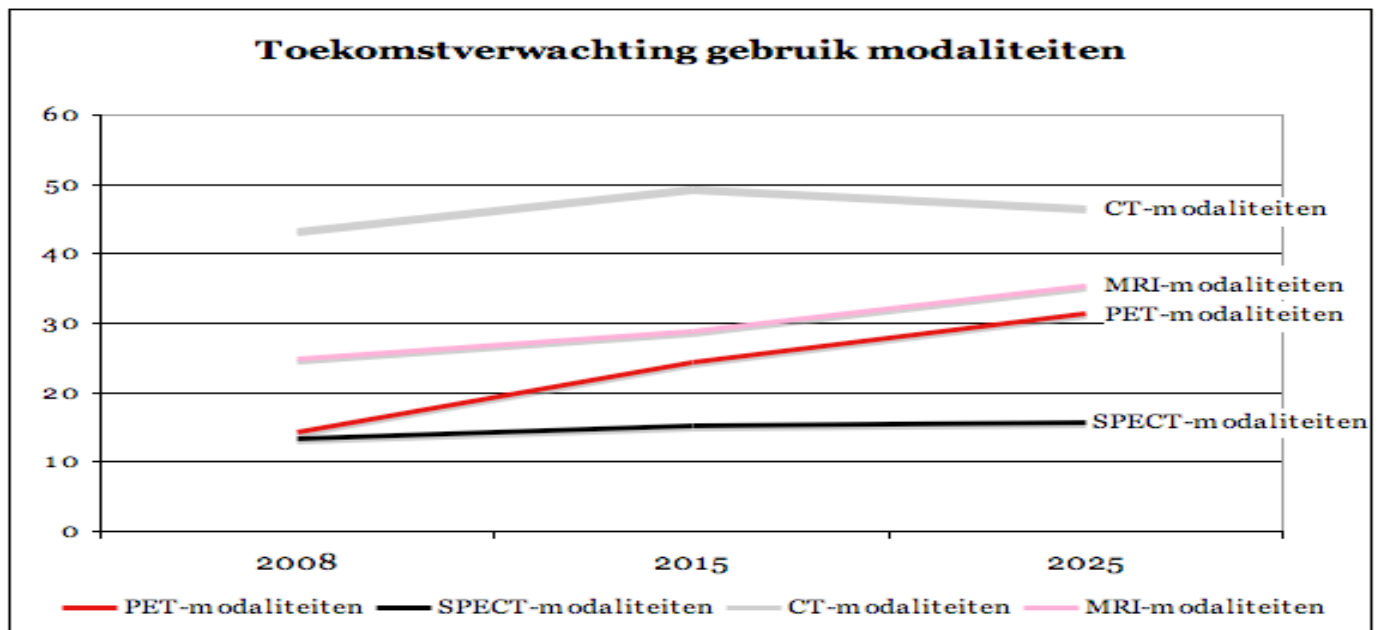
- Een relatieve afname van de CT in hun handelingen, die behoorlijk sterk is (meer dan 10% in de periode van 2008-2025).

- Een lichte afname van het aantal enkele MRI's (minder dan 3%).
- Een lichte daling van het aantal echo's (ongeveer 4%).
- Een gelijkblijvend aandeel van PET.
- Een behoorlijke afname van het aandeel SPECT (ongeveer 7%).
- Een behoorlijke afname van de overigen (m.n. planair). Dit zijn de modaliteiten die slechts enkele procenten groot geschat werden (ongeveer 4%).
- Een behoorlijke stijging van het aandeel PET/CT (ongeveer 7%).
- Een behoorlijke stijging van het aandeel SPECT/CT (ongeveer 7%).
- Een behoorlijke stijging van het aandeel SPECT/CT (ongeveer 7%).
- Sterke opkomst van de PET/MRI (meer dan 10%).
- Na 2015: opkomst van de SPECT/MRI (ongeveer 2,5% van 2015-2025).



Figuur 1. Relatieve aandeel van de modaliteiten over de tijd (n=23).

Technopolis Group



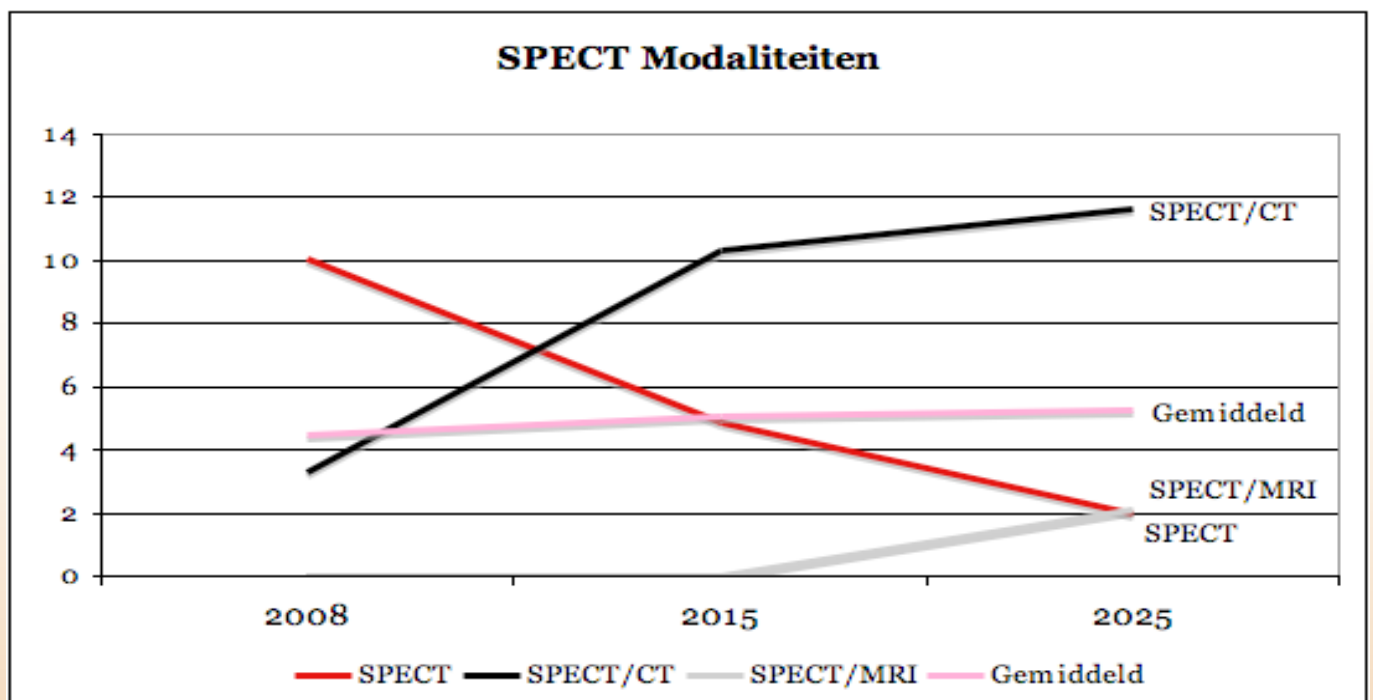
Figuur 2. Aandeel van het aantal scans naar basismodaliteiten (n=23)

Technopolis Group

Uit Figuur 2 blijkt dat de respondenten verwachten dat het gecombineerde gebruik van PET sterk zal stijgen, evenals het gebruik van MRI. De afname van het aantal "losse" PET en MRI wordt gecompenseerd door het gebruik van multi-modaliteiten. Het gecombineerde gebruik van CT zal eerst behoorlijk stijgen en daarna weer licht afnemen, oa ten koste van MRI-multi-modaliteiten. Het aandeel van deze modaliteit

zal ongeveer gelijk blijven.

De aanzienlijke daling van het aandeel SPECT (zie Figuur 3) wordt gecompenseerd met gebruik van multi-modaliteiten: eerst met name door SPECT/CT en na 2015 door SPECT/MRI. Aangezien SPECT de modaliteit is die reactorisotopen gebruikt, wordt het aandeel van SPECT in Figuur 3 nader uitgesplitst.



Figuur 3. Substitutie-effecten van multi-modaliteiten bij SPECT (n=23)

Technopolis Group

## Innovatiedynamiek

Implementatie van innovatieve technologieën wordt gedreven door technologische (oa resolutie) maar ook door niet-technologische factoren (betreffen logistieke en infrastructurele problematiek rondom isotopen). Om nu te bepalen welke technologische of niet-technologische factoren bepalend zijn voor de keuze voor een bepaalde modaliteit in de kliniek, is aan de geënquêteerden gevraagd aan te geven, welke van die factoren (zeer) belangrijk of onbelangrijk zijn. Zie figuur 4.

Uit figuur 4 blijkt dat men alleen afhankelijkheid van contracten beoordeelt als minder belangrijk. De hogere resolutie is een driver voor de technologie, maar menselijke factoren bepalen in belangrijke mate het succes van die technologie. Het betekent ook dat het tempo van de bredere toepassing van PET vooral afhangt van voldoende geschoold personeel en de infrastructuur. Overigens is de determinant 'kosten' niet nader gedefinieerd; het kan zowel de kosten van een enkele verrichting betreffen, als investeringskosten voor een ziekenhuis om de betreffende technologie in huis te halen.

## Samenvatting bevindingen

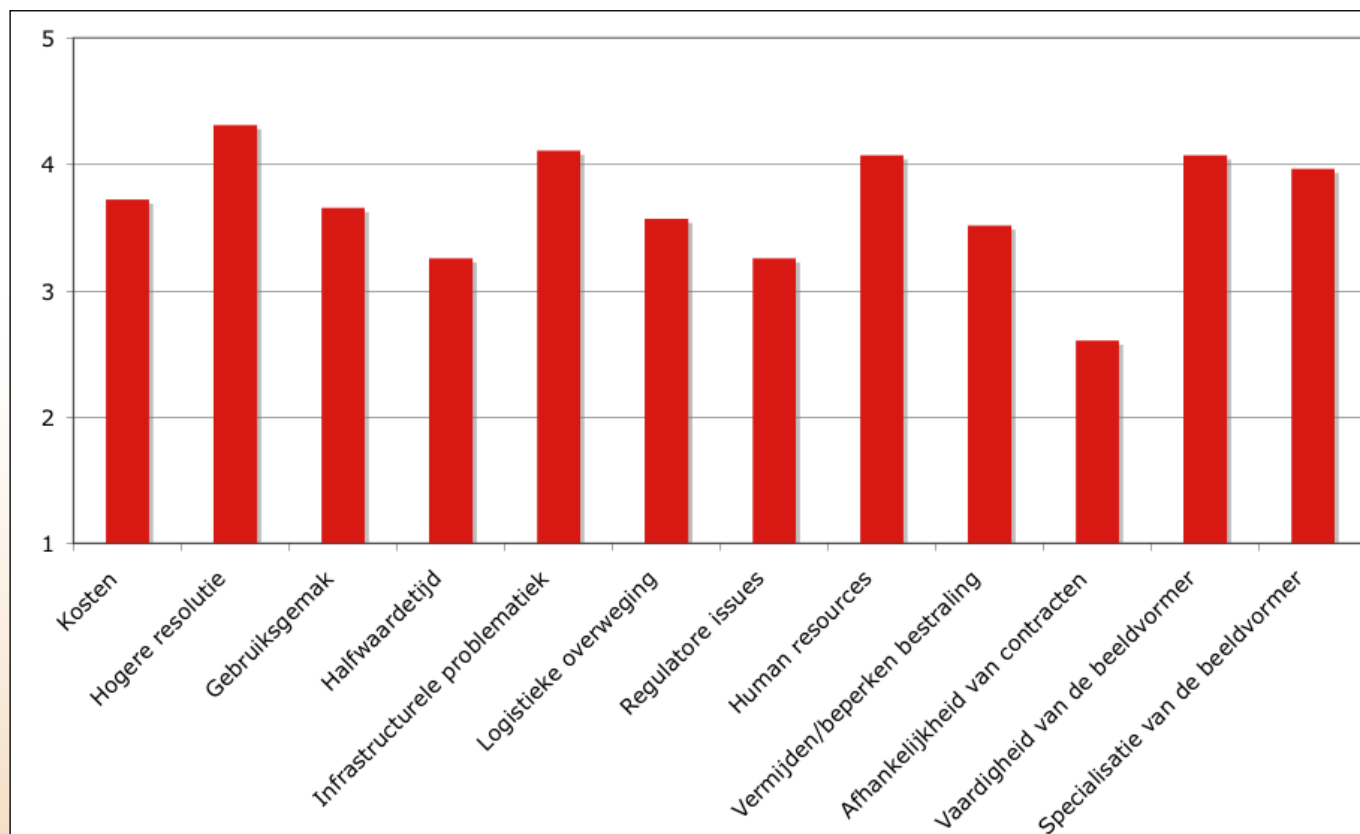
Op basis van de geïdentificeerde trends en van de verhoudingen van modaliteiten kan geconcludeerd worden

dat de experts verwachten dat met name PET-modaliteiten sterk zullen toenemen. Zowel industriële als gebruikende geïnterviewden geven aan dat hier momenteel de sterkste ontwikkeling is. De multi-modale ontwikkelingen lijken de opmars van PET te bevorderen.

Het aandeel van SPECT-modaliteiten zal ongeveer gelijk blijven. De hoeveelheid SPECT-scans zal de komende jaren afnemen, het aandeel multi-modaliteiten die SPECT combineert met andere modaliteiten neemt echter toe. De industriële geïnterviewden geven aan dat er hard gewerkt wordt aan een SPECT/CT-scanner en uit de enquête blijkt dat in de klinische praktijk verwacht wordt, dat deze scanner een behoorlijk aandeel gaat krijgen.

Wat betreft de mix aan modaliteiten blijkt dat reactorisotopen een belangrijke functie blijven vervullen. Uit het gelijkblijvende aandeel van SPECT-scans kan worden geconcludeerd dat de relatieve vraag naar reactorisotopen (in verhouding met het totale aantal scans) ongeveer gelijk zal blijven.

Implementatie van een technologie wordt bepaald door zowel technologische als niet-technologische factoren. Bij hun keuze voor een bepaalde modaliteit in de kliniek, blijkt dat een hogere resolutie een driver is voor de technologie, maar dat menselijke factoren in belangrijke mate het succes van die technologie bepalen.



Figuur 4. Determinanten die de keuze voor een modaliteit bepalen (1= zeer onbelangrijk, 5 = zeer belangrijk)

Technopolis Group

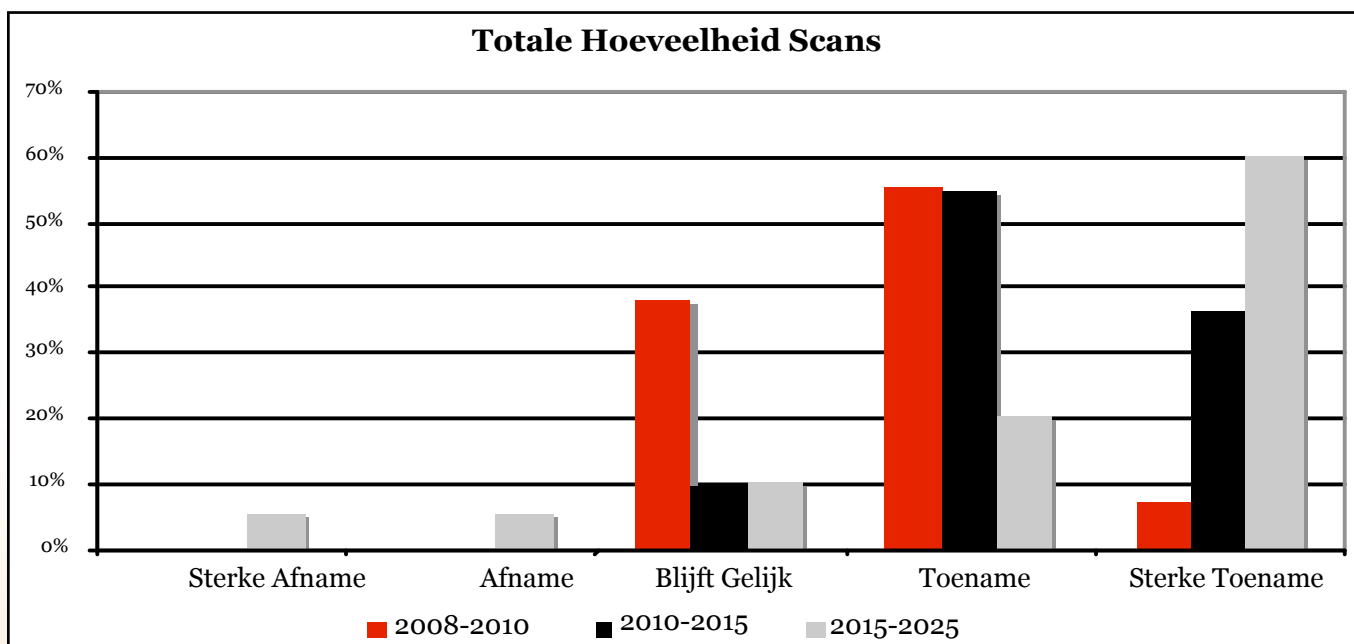


## Toekomstig Technetium gebruik

### Totale hoeveelheid scans

Het totale aantal scans in de geneeskunde zal de komende jaren stijgen. Verhoging van de welvaart leidt tot een hogere levensstandaard, betere medische wetenschap en tot een hogere levensverwachting. Naarmate mensen ouder worden en de vergrijzing toeneemt, neemt ook het aantal medische handelingen toe. Bovendien leidt een hogere levensstandaard tot een hoger gebruik van medische technologie. Gecombineerd met een stijgend bevolkingscijfer zal dit leiden tot een toenemend aantal beeldvormingsverrichtingen. Deze trend is reeds ingezet, maar met name de vergrijzing en de groei van de bevolking zullen er voor zorgen dat de totale hoeveelheid scans zal blijven stijgen. Dit beeld wordt ondersteund door de schattingen van de experts. Zij verwachten vrijwel unaniem een toename tot een sterke toename van de totale hoeveelheid scans in de tijd.

Figuur 5 toont de verwachtingen van de experts over de totale hoeveelheid scans in 2008-2010, 2010-2015 en 2015-2025.



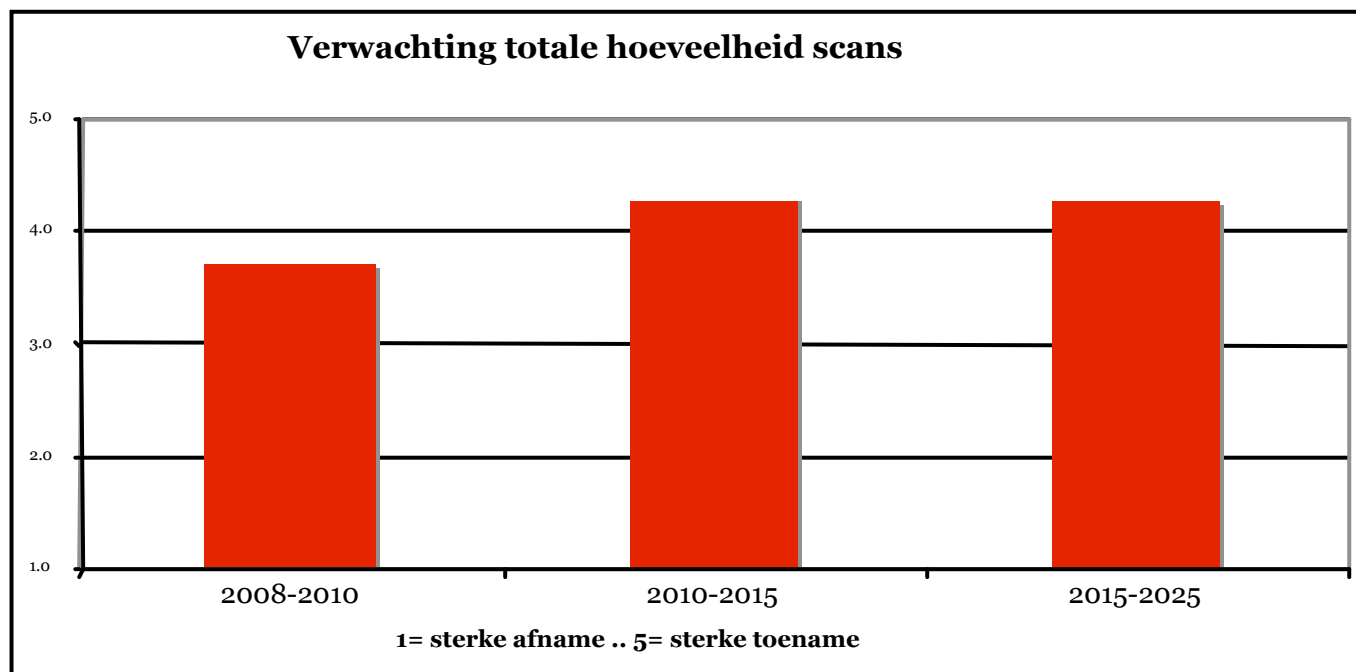
Figuur 5. Verwachtingen van de experts over de totale hoeveelheid scans

Technopolis Group

Figuur 6 toont dezelfde resultaten maar nu weergegeven als het gewogen steeds zekerdere gemiddelde van de antwoorden van de respondenten. Vrijwel alle experts verwachten een toename van het totale aantal scans in de toekomst. Gemiddeld verwachten de experts een toename; voor 2015-2025 verwacht 60% van de respondenten een sterke toename.

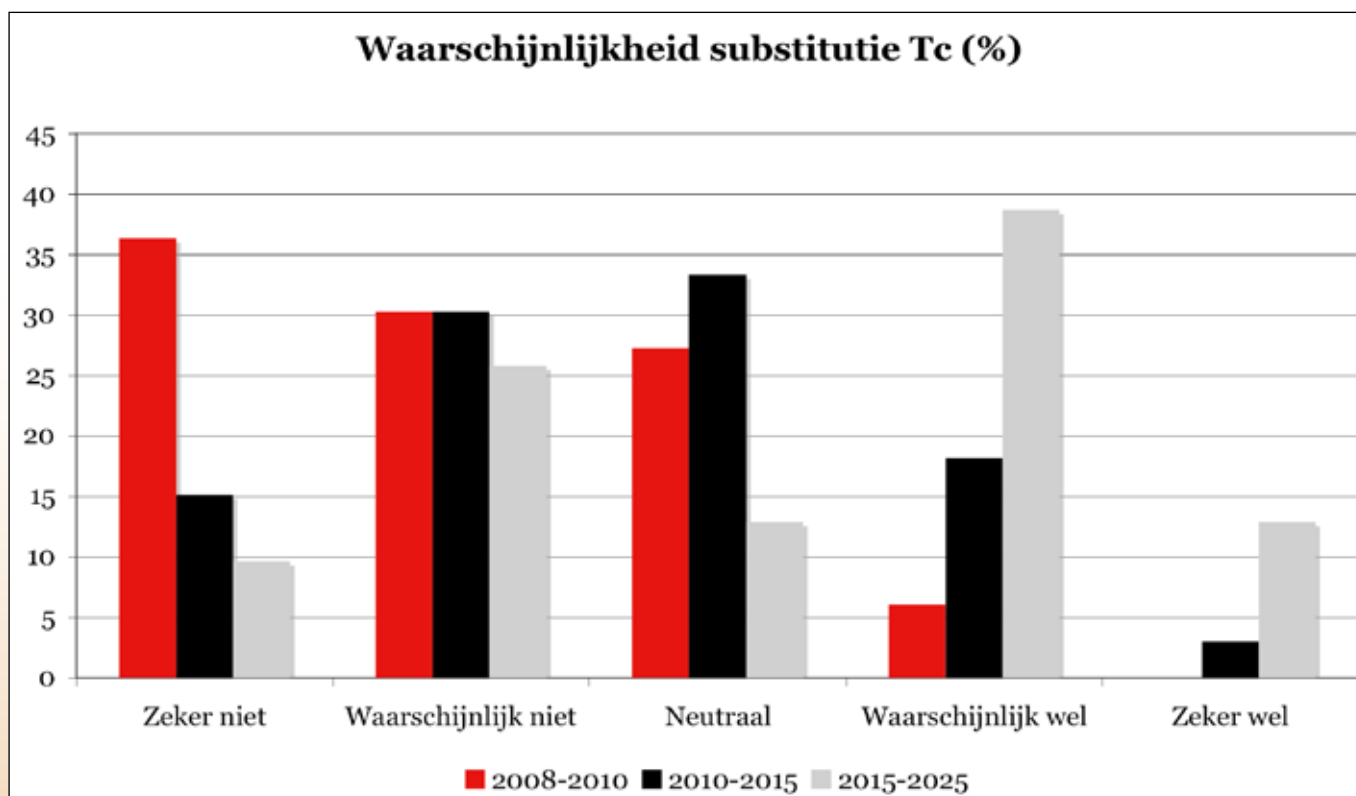
In de enquête is tevens gevraagd hoe waarschijnlijk het is dat Technetium voor een belangrijk deel vervangen zal worden door modaliteiten die geen Technetium vereisen.

Figuur 7 toont hoe waarschijnlijk de respondenten het achten dat Technetium gesubstitueerd wordt in de periode tot 2010 (rood), van 2010-2015 (zwart) en van 2015-2025 (grijs).



Figuur 6. Gewogen gemiddelde verwachting van de totale hoeveelheid scans (1 = sterke afname, 5 = sterke toename)

Technopolis Group



Figuur 7. Waarschijnlijkheid substitutie Technetium

Technopolis Group

Voor de periode tot 2010 acht 65% van de respondenten het onwaarschijnlijk dat Technetium voor een deel vervangen wordt. Voor de periode van 2010-2015 acht nog steeds 30% van de respondenten dit onwaarschijnlijk, hoewel nu een even groot deel neutraal antwoordt. Verder in de toekomst verwachten de respondenten een steeds grotere kans dat Technetium vervangen wordt. Enerzijds is dit te verklaren uit een toenemende onzekerheid: toekomstvoorspellingen dragen altijd een zekere onzekerheid met zich mee. Dit blijkt uit de steeds minder unanieme beantwoording van de vraag over de tijd: voor de periode 2015-2025 is de spreiding aanmerkelijk groter dan in de eerdere tijdvakken (zie figuur 7).

Echter, het gewogen gemiddelde van de vervanging schuift op van 'waarschijnlijk niet' in 2008-2010 naar 'neutraal' voor 2010-2015, met een lichte neiging naar 'waarschijnlijk wel' in de periode 2015-2025.

De gemiddelde waarde schuift van 2.0 in 2008-2010 naar 3.2 in 2015-2025 (zie figuur 8).

Uit de interviews blijkt dat deze verschuiving met name valt te verklaren uit een inschatting dat andere modaliteiten een hogere functionaliteit zullen hebben in deze periode (zie ook figuur 1).

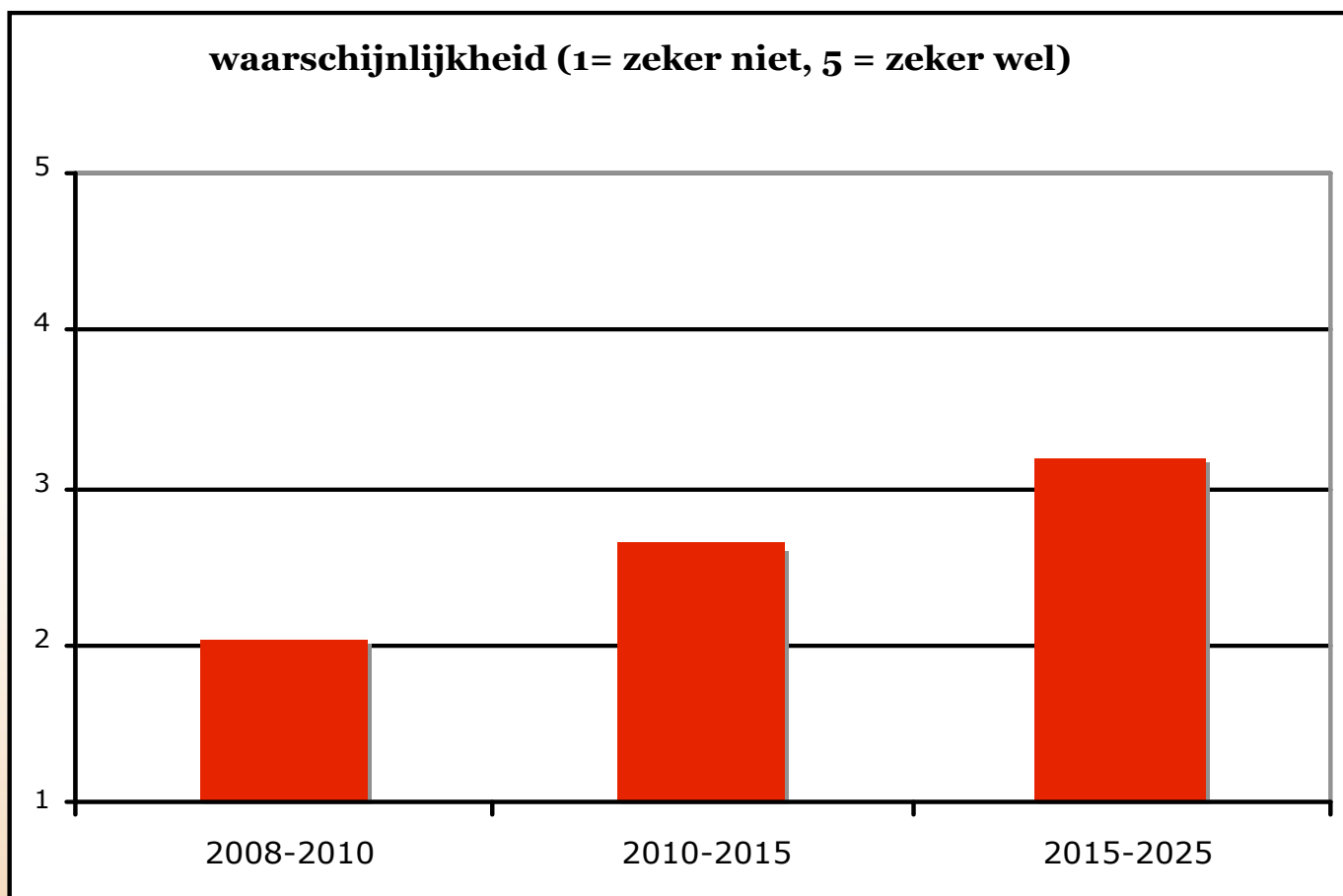
Nucleair geneeskundigen verwachten met name voor PET grote ontwikkelingen. Experts uit andere gebieden van de medische beeldvorming verwachten doorbraken op het gebied van MRI die metabolismen weer zullen geven. Over deze ideeën bestaat geen consensus. Over het algemeen hebben experts geen totaal overzicht over al deze toekomstige ontwikkelingen. Uit de gemiddelde schatting blijkt echter dat het gebruik van Technetium licht zal dalen naarmate de tijd vordert.

### Toekomstig gebruik Technetium

De waarschijnlijkheid van substitutie is in de enquête verder onderzocht middels een kwantitatieve schatting van het toekomstig gebruik van Technetium. In de enquête is gevraagd hoe groot de experts het gebruik van Technetium in de toekomst schatten ten opzichte van 2008.

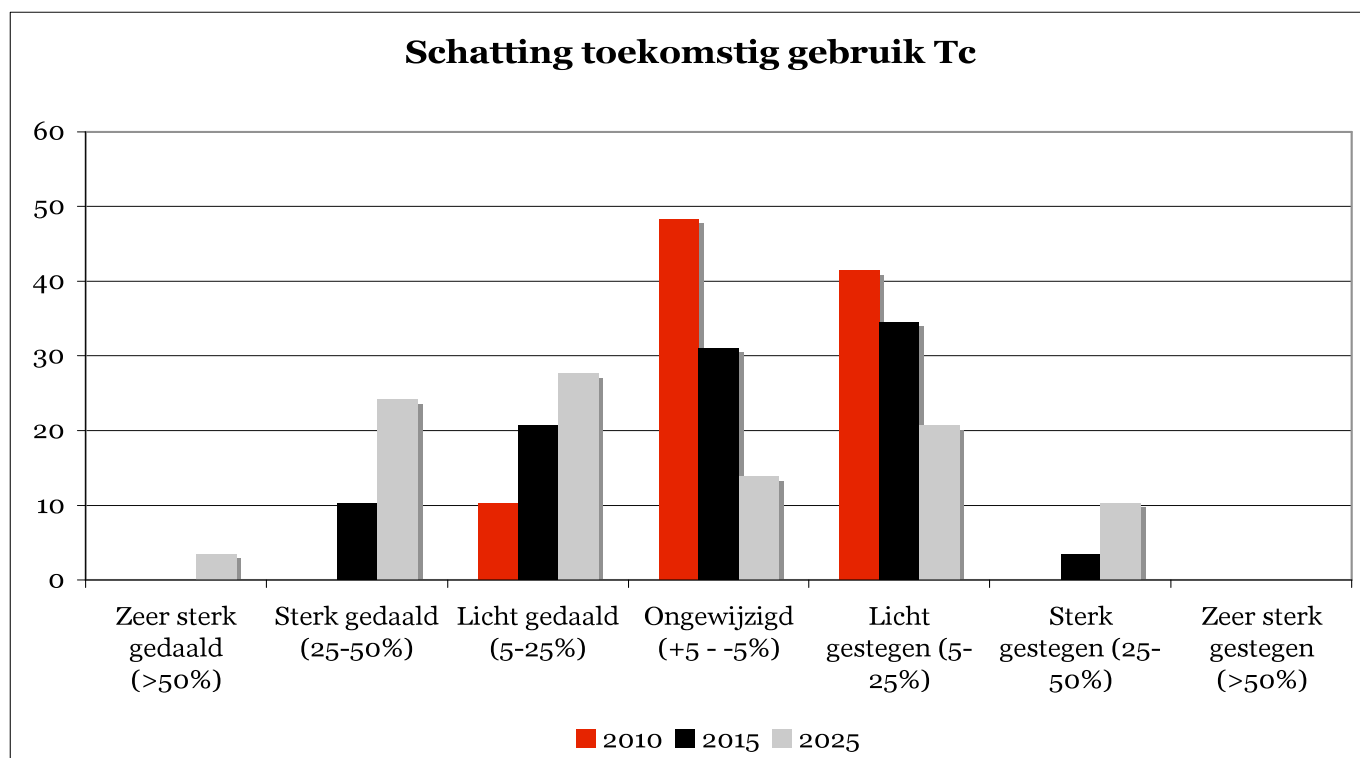
Op korte termijn (2008-2010, rood) verwacht bijna 90% van de respondenten dat het gebruik van Technetium licht stijgt of hetzelfde blijft als nu. Gemiddeld is het 105% van het huidige gebruik. Daarna, in de periode van 2010-2015 (zwart) neemt het aantal respondenten dat denkt dat het gebruik zal dalen toe, maar blijft het gebruik gemiddeld evenveel als nu.

Voor de periode 2015-2025 (grijs) is, evenals in de vorige vraag, de spreiding in de antwoorden groot.



Figuur 8. Gewogen gemiddelde waarschijnlijkheid substitutie

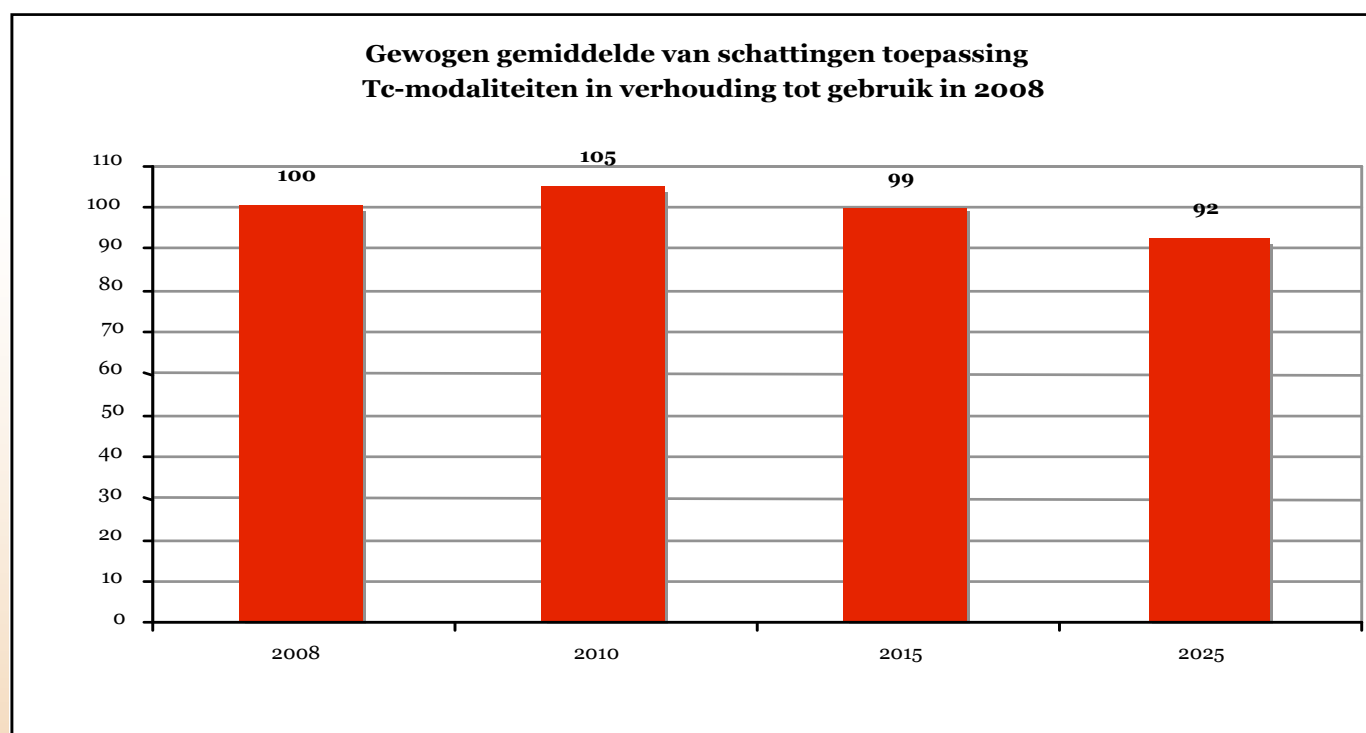
Technopolis group



Figuur 9. Kwantitatieve schatting toekomstig gebruik Technetium, ten opzichte van 2008 (%).

Technopolis group

Het gewogen gemiddelde komt echter uit op een lichte daling van het totale gebruik van Technetium tot 92% van het huidige niveau. (zie figuur 10).



Figuur 10. Gewogen gemiddelde van kwantitatieve schatting toekomstig gebruik van Technetium

Technopolis group

## Samenvatting bevindingen

Alle experts verwachten unaniem een sterke tot zeer sterke toename van het totale aantal diagnostische beeldvormende scans in de toekomst. Dit houdt verband met de toenemende vergrijzing en een hoger bevolkingscijfer.

Tav de verwachtingen omtrent het vervangen van beeldvormingmodaliteiten die gebruik maken van Technetium, is er voorlopig nog geen grote verandering (substitutie) te verwachten. Voor de periode na 2015 zijn de experts verdeeld in hun mening; echter het gemiddelde verschuift wel van 'waarschijnlijk niet' naar min of meer neutraal, met een lichte neiging naar 'waarschijnlijk wel' in 2025.

Ook in het totale gebruik van Technetium is deze trend zichtbaar: de aankomende jaren zal het gebruik van Technetium zeker niet dalen, eerder licht toenemen. In de periode van 2015-2025 verwachten de experts dat het gebruik van Technetium heel licht (<10%) zal dalen, maar de spreiding in de verwachtingen is groot.

Wat betreft het gebruik van reactorisotopen voor therapie: de experts verwachten een toename in het gebruik van Lutetium-177 en Yttrium-90, en deze toename zal zich reeds nu gaan inzetten, en blijven voortzetten tot ver na 2015.

Ook het gebruik van Holmium-166 en Samarium-153 zal toenemen, maar dat vindt plaats na 2010. Hier komen de verwachtingen van de experts overeen met de resultaten uit de interviews en de literatuur, die zonder uitzondering wijzen op de ontwikkelingen van radiofarmaca voor therapie.

## Conclusies

Met het onderzoek dat is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van VROM is getracht antwoord te krijgen op de onderzoeksvragen:

1. *"Wat is de verwachte omvang van beeldvormende technologieën voor medische toepassing in de toekomst, d.w.z. vanaf nu tot aan 2025, en het relatieve aandeel daarin van op Technetium gebaseerde beeldvorming?"*
2. *"Welke nieuwe of opkomende beeldvormende technologieën voor medische toepassingen kunnen de beeldvormende technologie die gebruik maakt van Technetium beïnvloeden of verdringen in de periode tot 2025, zowel kwalitatief als kwantitatief?"*

Op basis van interviews, de resultaten van een online survey en validatie door een commissie van experts kan geconcludeerd worden dat:

## Huidige ontwikkelingen

- Er is momenteel een scala aan beeldvormingsmodaliteiten beschikbaar (CT, MRI, SPECT en PET) die elk specifieke toepassingen hebben in het medisch domein. Technetium wordt gebruikt voor SPECT en planaire nucleaire technologieën.
- In opkomst zijn de multi-modaliteiten waarbij combinaties van nucleaire en radiologische technieken in één

apparaat verenigd worden. Voor de toekomst worden er verschuivingen verwacht in het gebruik van de modaliteiten, waarbij men een afname voorziet van de enkelvoudige modaliteiten ten gunste van de multi-modaliteiten.

- Op dit moment is er geen nieuwe technologie in beeld die het gebruik van Technetium zou kunnen beïnvloeden. Mocht die er wel zijn, dan verwachten de deskundigen dat het minimaal 18 jaar duurt voordat deze preferent gebruikt kan worden in de klinische praktijk. Daarbij komt dat 'oude' technieken meestal niet verdwijnen.
- Hoewel hoge resolutie van beeldvormende modaliteiten een belangrijke technologische driver is, bepalen menselijke factoren in belangrijke mate het succes van een technologie.

## Verwachtingen

- Er wordt een sterke toename van PET-modaliteiten verwacht, vooral in de combinatie met CT of MRI. Mede vanwege de hoge resolutie zullen de huidige toepassingen voor PET uitgebreid worden, maar waarschijnlijk niet ten koste gaan van het totale aandeel SPECT modaliteiten. Het tempo van de ontwikkelingen rond PET is mede afhankelijk van de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca, benodigde infrastructuur en expertise.
- Het relatieve aandeel SPECT-modaliteiten blijft waarschijnlijk gelijk, maar de enkelvoudige SPECT wordt op termijn vervangen door SPECT/CT en later SPECT/MRI (nu nog niet beschikbaar).
- De experts zijn ervan overtuigd dat het totale aantal scans (sterk) zal toenemen in de toekomst. In de afgelopen jaren is deze stijging al ingezet.
- De experts achten het tevens onwaarschijnlijk dat beeldvorming met gebruik van Technetium op middellange termijn (tot 2015) vervangen wordt door andere technologieën; mogelijk neemt het iets af in de periode van 2015-2025. Dat blijkt ook uit de verwachtingen over het totale gebruik van Technetium: Dat blijft voorlopig gelijk, maar neemt licht af (<10%) in de periode 2015-2025. Een aantal experts geeft tevens aan dat er tot op heden nog nooit een beeldvormingmodaliteit vervangen is.


**Samenvattend** kan worden geconcludeerd dat de vraag naar radiofarmaca die geproduceerd worden in een kernreactor zal blijven bestaan tot 2025. Op het gebied van de nucleaire geneeskunde verwachten de experts dat de huidige snelle ontwikkeling van PET zal doorzetten en dat dit een relatieve daling van het gebruik van reactorisotopen zal veroorzaken. Echter, door de lage kosten en relatieve eenvoud van SPECT en planaire nucleaire technologie zullen deze technologieën blijven bestaan en in absolute zin evenveel gebruikt worden.



NB. Dit betreft uitsluitend een samenvatting van het originele 42 pagina's tellende rapport van Technopolis in opdracht van VROM (dec. 2008).

Aan de inhoud van dit rapport zijn door de redactie geen wijzigingen aangebracht. Het gehele rapport kan worden ingezien op de website van de NVNG; ook de respondenten staan hierin vermeld.

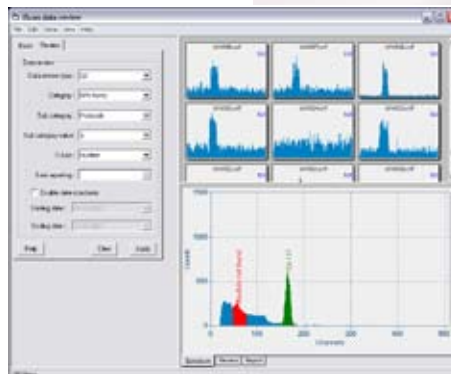
## Voetnoten

1. NRG: <http://www.nrg-nl.com/product/fuel/isotopes/index.html>, bezocht in augustus, 2008.
2. De Forschungsreaktor Jülich is inmiddels gesloten.
3. Rapportage over de gevolgen van de (langere) sluiting van de hoge flux reactor in Petten voor de voorziening van radio-isotopen voor medische toepassingen. Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2002.
4. L. Kid, 2008. Cures for Patients. Nuclear Engineering International.
5. NRU: <http://www.nrureactor.ca/html/index.html>  
Safari-1: [http://www.igorr.com/home/liblocal/docs/Proceeding/Meeting%208/ouo\\_06.pdf](http://www.igorr.com/home/liblocal/docs/Proceeding/Meeting%208/ouo_06.pdf)  
BR2: [http://www.sckcen.be/SCKCEN\\_Information\\_Package\\_2007/CDROM\\_files/NL/Info\\_NL/pdfs/2\\_Installaties\\_De\\_BR2\\_Reactor.pdf](http://www.sckcen.be/SCKCEN_Information_Package_2007/CDROM_files/NL/Info_NL/pdfs/2_Installaties_De_BR2_Reactor.pdf)
6. Advanced Molecular Imaging and Therapy, 2008. Preliminary Draft Report of the SNM Isotope Availability Task Group.
7. Triumf, 2008. Making Medical Isotopes.
8. Multi-modale scanners zijn beeldvormingapparaten die verschillende modaliteiten combineren in één apparaat.
9. Een volledig beeld van het gebruik van de verschillende modaliteiten nu (en in het verleden) is slechts door de productiecijfers van de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde van alle Nederlandse ziekenhuizen op te vragen, onderverdeeld naar modaliteit. 

## *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

**A**  
**CANBERRA**

**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](mailto:info.be@canberra.com)  
[www.canberra.com/be](http://www.canberra.com/be)

## Nucleaire avonturen in Canada



*Department of Nuclear Medicine  
McMaster University Medical Center  
Hamilton, Ontario, Canada*

### Dr. P.L. Jager

#### Introductie

In April 2007 werd een lang gekoesterde droom werkelijkheid. Na als 18 jarige een jaar in de USA te hebben doorgebracht, werd de laatste 10 jaar het idee, ooit weer eens een tijdje aan de overkant van de oceaan door te brengen, steeds sterker. Geholpen door de omstandigheden in Groningen kon ik de mooie 15 jarige periode daar afsluiten en in Hamilton, Ontario, Canada aan de slag gaan als nucleair geneeskundige. Het was niet makkelijk de veiligheid van Nederland los te laten, maar de beloning was een groot gevoel van vrijheid en een schat aan nieuwe ervaringen. Als besluit van ons gezin, zou dit een tijdelijke periode worden van 1 - 2 jaar.

#### Canadian health care

De Canadese provincies kunnen bijna als autonome landen worden gezien en wat ik schrijf over Ontario is niet representatief voor heel Canada. In tegenstelling tot de USA (waarmee Canada niet verward wenst te worden) heeft Canada een nationale gezondheidsverzekering, zodat iedere Canadees gratis is verzekerd voor alle ziektekosten. Dit is een prachtig principe en in het algemeen is de Canadese gezondheidszorg goed te noemen. Het voornaamste probleem wordt echter gevormd door de lange wachlijsten en de bureaucratie. Vrijwel alle specialisten werken voor eigen rekening of in maatschappen en men wordt per verrichting betaald. Dat dit systeem ('fee for service' geheten) leidt tot misstanden, is maar al te bekend uit de jaren 80 en 90 in Nederland. Geneeskunde, en vooral de imaging wereld, is dan ook voor een belangrijk deel 'business', en hoe meer business hoe beter voor de portemonnee. Voor de nucleaire betekent dit dat iedere botscan wordt gecombineerd met een flowscan en SPECT, omdat die apart declarabel zijn. De radiologie maakt het nog bonter, want meer dan de helft van de radiologie verslagen bevat een suggestie om nog een ander onderzoek uit te voeren. En vanwege de medico-legale omstandigheden (rechtzaken en schadetoewijzingen zijn minstens zo erg als in de USA) worden die adviezen ook veelal gevolgd. Zelfverwijzing door cardiologen die de nucleaire cardiologie soms volledig zelf in handen hebben, viert hoogtij. Alle rekeningen gaan naar de provinciale regering en die betaalt alles keurig op tijd. Medisch specialisten verdienen hier dan ook goed. Pogingen hier verandering in te brengen stuiten op een machtig specialistenblok, en altijd dreigt ook dat

bij inkomensdaling in Canada een massale vlucht naar de grote zuiderbuur zal optreden.

Het fee-for-service systeem heeft ook gevolgen voor wetenschappelijk onderzoek. Arts-assistenten in opleiding tot allerlei specialismen waren in Groningen een belangrijke werkkracht bij het doen van imaging onderzoek samen met de nucleaire geneeskunde. Hier zijn specialisten in opleiding vaak niet geïnteresseerd tijd te verspillen aan zaken die teveel afleiden van de core business. Als naïeve academische nuclearist moest ik erg wennen aan de dominantie van 'the almighty dollar'.

#### Nucleaire Geneeskunde in Ontario

De nucleaire geneeskunde heeft het niet makkelijk in Canada, en in Ontario, met 11 van de 30 miljoen inwoners de grootste provincie, heerst een chaotische situatie. Als bizarre uitzondering op de goede reguleringskwaliteiten van de Canadezen kan iedereen een gammacamera kopen en verrichtingen gaan declareren. Temidden van een zee van radiologen die graag het eenvoudigste nucleaire werk er bij doen, hebben de eilanden van zuivere nucleaire geneeskunde ('straight nukes' genaamd) het moeilijk. De situatie is zodanig dat je niemand ook meer zou adviseren pure nucleaire geneeskunde te gaan doen. In een metropool als Toronto bijvoorbeeld wordt de nucleaire geneeskunde geheel gedomineerd door de radiologie, en ontwikkeling en kwaliteit lijken daar onder te leiden. Dit is trouwens niet anders dan in de USA, waar de oude SNM goeroe's langzaam uitsterven en het vooral radiologen zijn die het vak overnemen. Dat heeft natuurlijk ook goede kanten, en er zijn vele radiologen die uitsluitend nucleaire geneeskunde doen, een 'hart voor tracers' hebben en het vak ook proberen vooruit te brengen. Hoewel radiologische kennis natuurlijk van voordeel is bij de verslaglegging, is in de praktijk het gebrek aan nucleaire kennis en interesse een sterkere negatieve factor. Uiteindelijk zal er een goeie vorm van integratie moeten worden gevonden met behoud van de sterke kanten van de nucleaire geneeskunde. In Canada zijn echter nog geen stappen in die richting gezet.

#### Nucleaire geneeskunde in Hamilton

In tegenstelling tot Nederland waar dichtbij elkaar gelegen ziekenhuizen nog wel eens willen concurreren zijn de 4

ziekenhuizen van Hamilton gefuseerd tot 1 organisatie, Hamilton Health Sciences genaamd, en zijn de diverse specialismen verdeeld over deze locaties. Ook het oude academische McMaster University Hospital is onderdeel van deze organisatie. Alle stafleden hebben zowel een ziekenhuis als universitaire aanstelling. De afdeling nucleaire geneeskunde hier kent 4 locaties. In totaal doen we ongeveer 24000 verrichtingen en er zijn ca 10 gammacameras (allen GE, met 4 Infinia Hawkeye 4 SPECT-CTs), 2 botdichtheidsmeters, 1 hele oude Siemens Art PET scanner, en 1 moderne Siemens PET/16CT. Er is een cyclotron en een kleine, oude afdeling radiochemie op de McMaster campus locatie. In totaal werken we met ca 4 fte nucleair geneeskundige en ca 0,6 fte cardioloog, een relatief kleine bezetting. De medisch nucleair werkers zijn zeer zelfstandig en professioneel, en interviewen alle patiënten via standaardformulieren. Dit scheelt de artsen veel tijd. Iedere scan wordt via de computer weggekeken door de nucleair geneeskundige.

Ooit (eind jaren -70, begin -80) was McMaster een toonaangevende organisatie op PET gebied, toen Stephen Garnett, een kleurrijke Brit (hij liet 3 Rolls Royces vershippen op kosten van McMaster als 'content of garage'), waar nog steeds met veel respect over wordt gesproken, uit Engeland naar Canada kwam. Hij begon met PET en organiseerde alles wat daarvoor nodig was, zoals radiochemie faciliteiten en een cyclotron. Later kwam er ook een grote dierenfaciliteit. McMaster was een van de eerste centra die de tracer  $^{18}\text{F}$ -DOPA maakte, en aantoonde dat daarmee het dopaminerge weefsel in het striatum af te beelden was. Deze ontdekking verscheen op de cover van Nature. Helaas kwam Stephen Garnett onverwacht te overlijden na een val van zijn paard in 1994. Zijn opvolgers en collega's deden hun uiterste best, maar de opkomst van extreem strenge regelgeving en de gelijkstelling van radiotracers met geneesmiddelen door Health Canada, de nationale gezondheidsautoriteit zorgde er daarna voor dat Canada snel zijn voorsprong op PET gebied kwijtraakte. In zekere zin zou je ietwat cynisch kunnen stellen dat Canada zijn tijd ver vooruit was, want ook in de USA en Europa wordt het elk jaar moeilijker nieuwe radiotracers in patiënten toe te passen. Maar na 1,5 jaar werk is het inmiddels gelukt de oude tracer  $^{18}\text{F}$ -DOPA goedgekeurd te krijgen voor klinische toepassing en inmiddels loopt een onderzoek naar de klinische waarde van DOPA PET in neuroendocriene tumoren. Het huidige hoofd van de afdeling, Karen Gulenchyn, heeft er met veel 'red-tape-cutting' voor gezorgd dat McMaster een erkende fabrikant werd voor de productie en verkoop van FDG, onder GMP condities. En ondanks de lastige situatie rond PET in Ontario is McMaster steeds PET blijven doen. De laatste jaren draait ook de animal imaging faciliteit dagelijks op volle toeren en is er veel expertise op dit gebied. Ook op osteoporose gebied is er de nodige expertise. In tegenstelling tot de overbelaste afdeling radiologie wordt er geregeld gepubliceerd, en de afdeling Nucleaire Geneeskunde heeft zich een sterke positie verworven. McMaster heeft ook een apart centrum voor stralingswetenschappen (McIARS oftewel McMaster Institute for Applied Radiation Sciences), dat mede verbonden is aan de chemische faculteit en o.a. een kernreactor bezit. Ook hier vinden radiochemie en radiopharmacie

ontwikkelingen plaats, en onlangs verkreeg het hoofd van deze afdeling (John Valliant) een subsidie van 25 miljoen dollar voor de oprichting van een centrum voor de ontwikkeling van 'probes', hetgeen vooral nieuwe radiotracers betreft. Er bestaat hoop dat dit uiteindelijk ook commerciële activiteiten kan opleveren, iets waar Canada in het algemeen sterk op gebrand is. Met al deze ontwikkelingen is de toekomstverwachting voor de nucleaire geneeskunde in Hamilton uitstekend.

## PET in Canada

Canada is traag met het omarmen van PET. Naast de regelgeving rond radiotracers is er nog een andere factor die de opkomst van PET heeft bemoeilijkt. Canadese onderzoekers zijn dol op grote clinical trials, en evidence-based medicine was ook een canadese uitvinding. De McMaster universiteit, een van de toppers van Canada en de uitvinder van het probleem-georiënteerde medische curriculum (dat vervolgens overwaarde naar Maastricht en vandaar naar Groningen en de andere medische faculteiten), is een 'broeiest' van evidence-based epidemiologisch georiënteerd onderzoek zowel in cardiologie als oncologie. Bij deze mensen ontstond het gevoel dat de mondiale PET literatuur geen kwaliteit had, en daarom werd FDG PET niet toegelaten tot de nationale gezondheidszorg. Er werden hele grote trials opgezet om de doelmatigheid van PET aan te tonen (in de bekende groepen, longkanker, hoofd-hals, colorectaal etc). PET is dus nog steeds research, en wordt alleen in studieverband gedaan tegen een niet kostendekkende vergoeding. Het nucleair geneeskundige veld, dat het toch al moeilijk heeft met de radiologen, raakte verdeeld in twee kampen. Het ene kamp bestreed de beleidsmakers te vuur en te zwaard, weigerde mee te werken en zorgde voor talloze



Foto 1. Piet met gebroken enkel na glijpartij

alarm verhalen in de krant over patiënten die in de USA PET tegen betaling lieten verrichten. Terecht beweerden deze mensen dat de Ontario PET studies opnieuw het wiel wilden uitvinden. Het andere kamp besloot mee te werken onder het motto 'if you can't beat them, join them'. De McMaster nucleaire mensen behoorden tot de laatste, en zo werden er hier talrijke PET scans gedaan voor de Ontario PET trials. Langzaam maar zeker lijkt nu het tij te keren en in de twee jaar dat ik hier ben is de lijst met geaccepteerde indicaties aanzienlijk gegroeid. Er zijn nu recent ontwikkelingen gaande die ertoe zouden kunnen leiden dat PET eindelijk door de provincie Ontario kostendekkend vergoed gaat worden. In andere provincies, daarentegen, is PET explosief aan het groeien. In de franstalige provincie Quebec is de nucleaire geneeskunde een beschermd eigen specialisme, en daar bloeit de nucleaire geneeskunde. Onlangs schafte de provinciale Quebec regering massaal SPECT-CT scanners aan, en PET is allang geaccepteerd en wordt op behoorlijke schaal gedaan. In de prairie provincies Manitoba en Saskatchewan gaat het ook voorspoedig, en ook in het rijke Alberta is PET aan het exploderen. British Columbia, aan de westkust, zit ergens in een tussenfase. Zelfs in de dunbevolkte Atlantische provincies, Nova Scotia en New Brunswick zijn nu PET centra in aantocht. Uiteindelijk zal het dus zeker goedkomen met PET in Canada.

### En buiten het werk . . .

Hamilton ligt op een mooie plaats, ongeveer 50 km ten westen van Toronto, aan de westelijke punt van het Ontario meer. Het hele gebied oost en west van Toronto is de Canadese randstad, maar er is volop natuur. Hamilton zelf is een industriestad van ca 500.000 inwoners, met enorme hoogovens, een grote haven en allerlei chemische fabrieken. Talloze immigranten vonden werk in deze industrie in de jaren '50 en '60, maar de laatste decennia ontstond er grote werkloosheid en economisch verval. De stad zelf is daardoor niet erg aantrekkelijk, maar de buursteden en de omgeving zijn prachtig. De Niagara Escarpment, een honderden kilometers lange richel in het landschap van ca 150 m hoog, loopt door en langs Hamilton, en de hooggelegen buurten en de zuidwestelijke delen van de stad zijn erg mooi. De directe omgeving heeft prachtige watervallen die van de Escarpment afstromen, mooi heuvellandschap, vele wandelmogelijkheden, enorme botanische tuinen en parken. In de bredere omgeving zijn prachtige gebieden te verkennen: ten noorden de regio van het Algonquin park, ten westen Lake Huron, ten zuiden Lake Erie, en naar het oosten prachtige gebieden langs het Ontario meer. En verder is de wereldstad Toronto met zijn 5 miljoen inwoners, vaak geroemd als het succes van de multiculturele samenleving, dichtbij.

Het was een fantastische beleving hier te wonen en te werken. Canadese mensen zijn bijzonder vriendelijk, fatsoenlijk en hartelijk, en snel voelden we ons thuis hier. Het ouderwetse fatsoen viert hier nog hoogtij. Mensen laten elkaar voorgaan, en men laat elkaar invoegen op de snelweg. Ook word je voortdurend overal voor bedankt, soms op het absurde af. Onder de specialisten heerst een vriendelijke collegiale sfeer en mijn research activiteiten worden heel positief bekeken. Met zoveel soorten immigranten

is het wonderbaarlijk hoe soepel de integratie verloopt terwijl toch de vele eigen identiteiten behouden blijven. Op de één of andere manier past iedereen zich snel aan aan het vriendelijke klimaat. Naast het sociale klimaat, is er ook het andere klimaat, wat minder vriendelijk kan zijn. In de regio Toronto (de geografische breedtegraad van de Pyreneeën!) wordt het klimaat getemperd door de reusachtige meren, en zijn de zomers lang, stabiel en warm, en de winters matig koud met volop sneeuw van december tot maart. 's Morgens moesten we soms met zijn allen de auto's uitgraven. Allemaal waren we gegrepen door het landschap, dat zo oneindig groot is dat je er geen voorstelling van kunt maken. Ik heb inmiddels praatjes mogen houden van St. Johns (Provincie Newfoundland aan de uiterste oostkust), tot in Whistler (British Columbia in de Rocky mountains aan de westkust). In weekenden hebben we de wijde omgeving verkend, soms per vliegtuig. Het is een prachtig land, en er is veel te exploreren. En de USA in het zuiden biedt ook talloze mogelijkheden voor korte en langere tripjes naar nieuwe gebieden. Het enige wat we niet mee konden nemen waren al onze vrienden en familie in Nederland, en uiteindelijk is dat ook de drijfveer terug te keren naar Nederland, hetgeen vanaf het begin ook de bedoeling was. Maar de ervaringen zullen ons bijblijven. De kinderen hebben vloeiend engels geleerd, zich aan moeten passen, en een ander idee over de wereld gekregen. Mijn echtgenoot heeft een prachtige studie kunnen doen. Zelf weet ik nu hoe je een zwembad in je tuin moet runnen. We hebben ons verdiept in de 'first nations' cultuur. Allemaal hebben we van de natuur genoten en nieuwe vriendschappen gekregen. En uiteindelijk heb ik ook veel nieuwe werkervaringen opgedaan. PS. Voor wie interesse heeft, zijn er af en toe vacatures voor nucleair geneeskundigen in Canada. Die worden meestal via de SNM website bekend gemaakt maar eigen initiatief is ook zeker mogelijk. De regelgeving rond toelating is complex en varieert per provincie, maar Nederlanders zijn over het algemeen welkom. Voor verdere informatie kunt u contact met mij opnemen via [jager@hpsc.ca](mailto:jager@hpsc.ca). 



Foto 2. IJs op de Niagara falls in februari



**Dr. L. Liefwaard**

17 september 2008  
Universiteit Leiden

*Promotores:*  
Prof. dr. A.A. Lammertsma  
(Vrije Universiteit Amsterdam)  
Prof. dr. M. Danhof  
(Universiteit Leiden)

*Co-promotor:*  
Dr. R.A. Voskuyl  
(Universiteit Leiden)

## Pharmacoresistance in epilepsie

### Inleiding

Epilepsie is een ziekte die al lang bekend is en waartegen dan ook al sinds eeuwen therapieën gezocht zijn. Aan het begin van onze jaartelling beschreef Celsus dat epilepsie bestreden kon worden door het drinken van bloed afkomstig van een gladiator, of door een aderlating uit de enkels of het achterhoofd. Zijn conclusie hierbij was dat indien dit niet hielp, de ziekte waarschijnlijk levenslang zou zijn.

Hoewel er sinds de tijd van Celsus veel meer bekend is geworden over epilepsie en er veel anti-epileptica beschikbaar zijn gekomen, zijn deze middelen bij ongeveer 30% van de epilepsie patiënten niet afdoende en kunnen de epileptische aanvallen niet of slechts gedeeltelijk onderdrukt worden. De mate waarin deze zogenaamde farmacoresistentie optreedt, is verschillend van patiënt tot patiënt: sommigen zijn nooit aanvalsvrij, terwijl anderen in het begin goed reageren op de anti-epileptica, maar na verloop van de tijd farmacoresistent worden. De mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van farmacoresistentie zijn grotendeels onbekend. Het bestuderen van deze mechanismen is dan ook een belangrijk onderwerp binnen het epilepsie onderzoek.

In de literatuur zijn verschillende hypothesen geformuleerd over de mechanismen die farmacoresistentie tegen anti-epileptica veroorzaken. De twee belangrijkste hypothesen stellen dat (a) de geneesmiddelen niet op de plaats van werking kunnen komen door veranderingen in de bloed-hersen barrière, of (b) de receptoren waarop de geneesmiddelen aangrijpen veranderd zijn, waardoor de anti-epileptica hun werk niet meer kunnen doen.

Het onderzoek in mijn proefschrift richtte zich op het tweede concept, waarbij veranderingen in de GABA<sub>A</sub> receptor gedurende het proces van ontstaan en ontwikkeling van epilepsie werden bestudeerd. GABA is de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen. Verminderde effectiviteit van het GABAerge systeem zal dan ook leiden tot verhoogde excitatie, waardoor epileptische aanvallen kunnen ontstaan. De GABA<sub>A</sub> receptor is daarom interessant als doelwit voor anti-epileptica.

Een vorm van epilepsie waarbij farmacoresistentie vaak optreedt, is temporaalkwab epilepsie. Deze vorm van

epilepsie heeft een karakteristiek ziekteverloop: het wordt meestal veroorzaakt door een hersenbeschadiging als gevolg van bijvoorbeeld koortsstuipen, hersenvliesontsteking of een ernstig tekort aan zuurstof voor of tijdens de geboorte. Na een periode van enkele jaren waarin geen epileptische aanvallen optreden, de zogenaamde latente periode, ontwikkelen zich ernstige motorische aanvallen, die meestal ongevoelig zijn voor anti-epileptica en een progressief karakter hebben.

Als onderzoekshypothese voor dit proefschrift was gesteld dat al ten gevolge van die allereerste gebeurtenis veranderingen in de GABA<sub>A</sub> receptor optreden, die uiteindelijk leiden tot een verminderde effectiviteit van anti-epileptica. Dit betekent dat de receptor dus al verandert gedurende de latente periode voorafgaand aan het ontstaan van spontane aanvallen. Om deze hypothese te testen, werd onderzoek gedaan in diermodellen van epilepsie, waarbij enerzijds gezocht werd naar biomarkers waarmee de ontwikkeling van epilepsie kan worden gevolgd, en anderzijds de expressie en functionaliteit van de GABA<sub>A</sub> receptor werd bestudeerd.

Voor de data analyse werden concepten van "populatie pharmacokinetic-pharmacodynamic" (PK-PD) modellering gebruikt. Bij PK-PD modellering wordt de geneesmiddelconcentratie (farmacokinetiek, PK) gerelateerd aan het geneesmiddeffect (farmacodynamiek, PD) door middel van wiskundige modellen. Wanneer bovendien rekening gehouden wordt met mogelijke variatie tussen individuen binnen een populatie met behulp van stochastische modellen spreken we van populatie modellering. Dit heeft als voordeel dat alle data gemeten binnen een bepaalde populatie simultaan geanalyseerd kunnen worden, wat meer statistisch onderscheidingsvermogen oplevert. Verder kan met behulp van zogenaamde covariaten onderzocht worden door welke factoren de variatie binnen een populatie wordt veroorzaakt. Een voorbeeld hiervan is variatie in het maximale effect van een geneesmiddel, wat bijvoorbeeld verklaard kan worden door verschillen in receptor dichtheid. Wanneer deze laatste grootte ook gemeten kan worden, kan de relatie tussen receptor dichtheid en maximaal effect onderzocht en in het (wiskundige) model geïmplementeerd worden.

### Resultaten

Om de hypothese te kunnen toetsen dat de GABA<sub>A</sub> receptor



al verandert tijdens de latente periode, is het van belang biomarkers te vinden waarmee de ontwikkeling van epilepsie ook tijdens die periode kan worden gekwantificeerd. Daarom werden de volgende twee methodes geselecteerd: (a) het meten van de drempel voor het opwekken van een epileptische aanval met behulp van elektrische stimulatie van de cortex en (b) het kwantificeren van de synchronisatie tussen beide hersenhelften gebaseerd op de detectie van pieken in het EEG.

Het onderzoek beschreven in mijn proefschrift heeft aangetoond dat kwantificeren van de synchronisatie tussen beide hersenhelften, gebruik makend van EEG, interessante biomarkers biedt om de ziekte progressie van epilepsie te kwantificeren en continu te meten. De drempel voor het opwekken van een epileptische aanval bleek echter niet bruikbaar te zijn als maat voor de exciteerbaarheid van het brein. De resultaten van deze experimenten wezen daarentegen op een beschermend mechanisme dat ontstaat ten gevolge van epilepsie of epileptische aanvallen.

De volgende stap was, om de expressie en functionaliteit van de GABA<sub>A</sub> receptor gedurende deze epilepsie ontwikkeling te meten, en veranderingen hierin te relateren aan de mate van epilepsie. Om de expressie van de GABA<sub>A</sub> receptor in een levend wezen te meten, is PET-scanning een aantrekkelijke methode. De ontwikkeling van PET-scanners met een hoge resolutie, zoals de voor mijn onderzoek gebruikte HRRT, maakt het bovendien mogelijk om dit soort methodes ook in kleine proefdieren toe te passen. Een voorbeeld van een PET-scan na toediening van <sup>11</sup>C gelabeld flumazenil in de rat, opgenomen met de HRRT-scanner aan het VUMC in Amsterdam, is te zien in figuur 1. Flumazenil is een antagonist voor de GABA<sub>A</sub> receptor.

Er werd een methode ontwikkeld om met behulp van PET-scanning zowel de expressie van de GABA<sub>A</sub> receptor ( $B_{max}$ ) als de affiniteit van flumazenil voor de receptor ( $K_D$ ) simultaan in één PET-scan te bepalen. Hiertoe werd een verzadigingsdoserings van flumazenil toegediend, resulterend in een maximale bezetting van de GABA<sub>A</sub> receptoren. Vervolgens werden gedurende een half uur de concentratie-tijd profielen in de hersenen en het bloed gemeten. Omdat flumazenil snel geklaard wordt in de rat, wordt binnen de tijd van een half uur het volledige bereik van de receptor bezetting bestreken. De concentratie-tijd profielen werden simultaan geanalyseerd met behulp van populatie PK-PD modellering, resulterend in betrouwbare schattingen van zowel  $B_{max}$  als  $K_D$ . In figuur 2 staan de gemeten concentratie-tijd profielen in de hersenen en het bloed, samen met de individuele voorspellingen door het PK-PD model.

Vervolgens werd de ontwikkelde methode toegepast in een ratmodel voor epilepsie. Hieruit bleek dat de expressie van de GABA<sub>A</sub> receptor met 36% afgenomen is in de epileptische

dieren vergeleken met controles. Deze afname is in dezelfde orde van grootte als de 28% afname in functionaliteit van deze receptor, gemeten in hetzelfde proefdiermodel. Dit suggereert dus, dat de afname in functionaliteit van de GABA<sub>A</sub> receptor veroorzaakt wordt door een verminderde expressie van deze receptoren.

Tenslotte werd de functionaliteit van de GABA<sub>A</sub> receptor in een diermodel voor progressieve epilepsie onderzocht. Hiervoor werd het effect op het EEG gemeten van liganden die selectief zijn voor verschillende receptor subtypes van de GABA<sub>A</sub> receptor. Het bleek dat de effectiviteit van het ene ligand, midazolam, sterk verminderd was, terwijl de effectiviteit van alphaxalone, een ander ligand, significant verhoogd was. Dit wijst erop dat de GABA<sub>A</sub> receptor niet zozeer verdwijnt, als wel verandert in epilepsie. Omdat midazolam en alphaxalone selectief zijn voor twee verschillende receptor subtypes, wijst dit op een verandering in subunit samenstelling van de receptor.

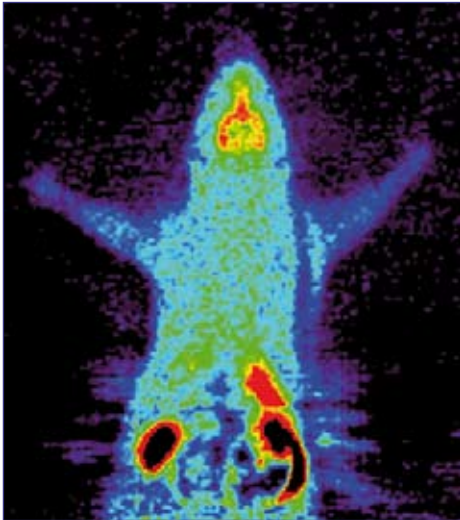
## Conclusies

Het kwantificeren van de synchronisatie tussen beide hersenhelften gebaseerd op de detectie van pieken in het EEG lijkt bruikbare biomarkers op te leveren om de progressie van epilepsie in kaart te brengen.

Om de expressie van de GABA<sub>A</sub> receptor te bepalen, werd een nieuwe methode ontwikkeld, die een belangrijke verbetering is ten opzichte van de bestaande methodes, omdat bij de laatstgenoemde methodes meerdere PET scans nodig zijn om zowel  $B_{max}$  als  $K_D$  te kunnen bepalen. Bij deze nieuwe methode daarentegen, wordt gebruik gemaakt van het volledige bereik van de receptor bezetting, gemeten in één experiment, waardoor beide parameters simultaan bepaald kunnen worden. Toepassing van deze methode in een diermodel voor epilepsie liet zien dat de receptor expressie in dit diermodel afgenomen was met 36%.

De resultaten laten zien dat deze nieuwe methode gebruikt kan worden om zowel de receptor expressie ( $B_{max}$ ), als de affiniteit van een ligand voor de receptor ( $K_D$ ) te bepalen in één experiment. Omdat het een *in vivo* techniek betreft, kunnen er meerdere PET studies in één dier gedaan worden, zodat de receptor expressie gedurende de ontwikkeling van epilepsie als functie van de tijd gemeten kan worden.

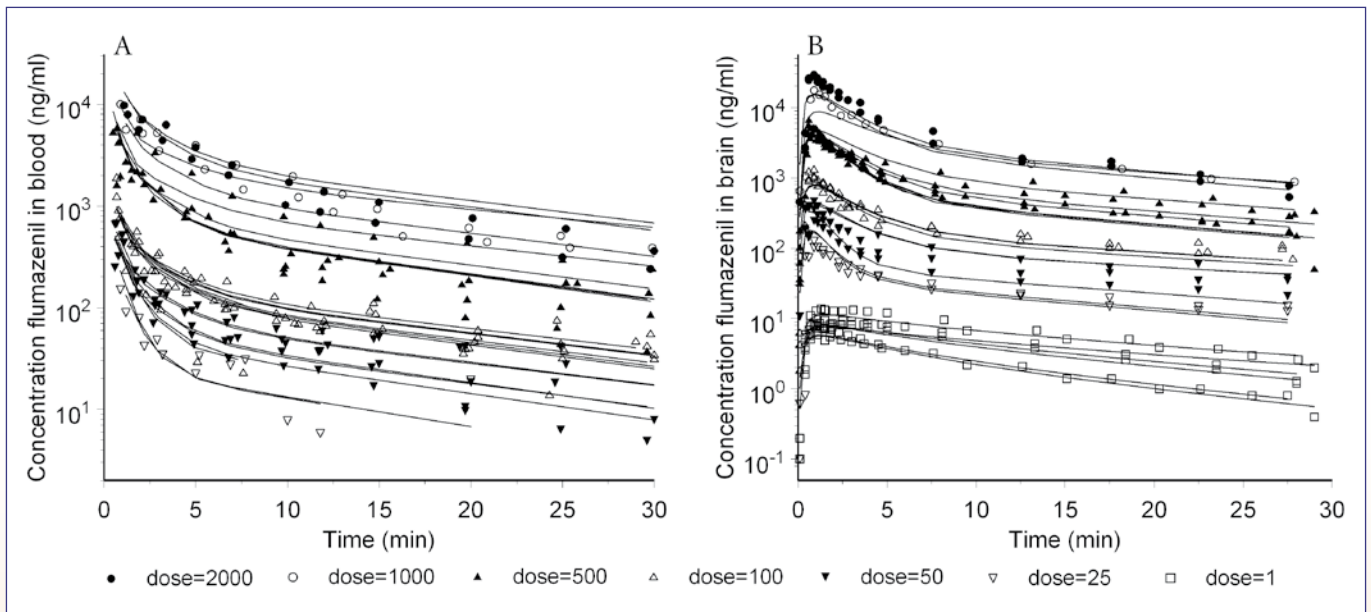
Verder werden veranderingen in de functionaliteit van de GABA<sub>A</sub> receptor tijdens de ontwikkeling van epilepsie onderzocht. Hieruit bleek dat de GABA<sub>A</sub> receptor niet zozeer verdwijnt, maar eerder verandert. Wanneer gebruik gemaakt wordt van liganden die selectief zijn voor andere receptor subtypes, zal dit meer kennis van mechanismen die ten grondslag liggen aan de progressie van epilepsie en farmacoresistentie opleveren. Het unieke van de gebruikte methode is dat de veranderingen in receptor subtypes *in vivo*



Figuur 1.  
 Voorbeeld van een PET-scan na toediening van  $^{11}\text{C}$  gelabeld flumazenil in de rat.  
 De PET-scan is opgenomen met een prototype single crystal layer 3-D high-resolution research tomograph (HRRT; CTI, Knoxville, TN). De figuur laat een dwarsdoorsnede zien van een rat. De kleur geeft de concentratie  $^{11}\text{C}$  gelabeld flumazenil weer (van lage naar hoge concentratie: blauw-groen-geel-oranje-rood).

bestudeerd worden, zodat deze veranderingen gedurende de tijd gemeten kunnen worden en vervolgens gerelateerd aan de progressie van epilepsie.

Alle experimenten beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd in diermodellen voor epilepsie. Uiteindelijk moeten de resultaten uiteraard vertaald worden naar de klinische situatie. Omdat de gebruikte technieken ook gebruikt kunnen worden in patiënten, zal dit de vertaalslag naar de kliniek vereenvoudigen.



Figuur 2.  
 Concentratie tijd profielen voor flumazenil in bloed (grafiek A) en hersenen (grafiek B).  
 De concentratie tijd profielen zijn gemeten na toediening van verschillende intraveneuze doseringen van flumazenil (1-2000  $\mu\text{g}$ ).  
 De lijnen geven de voorspelling van het PK-PD model weer voor de individueel gemeten flumazenil concentraties (weergegeven door de symbolen).

## STELLING

Het adagium "de meest voorkomende vorm van communicatie is miscommunicatie" vindt zijn oorzaak in het feit dat veel mensen interpretatie als noodzakelijk onderdeel van communicatie achten.

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



# **QUADRAMET®**

Samarium [<sup>153</sup>Sm] Lexidronam injection  
METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

[www.cisbio.com](http://www.cisbio.com)  
[www.iba-worldwide.com](http://www.iba-worldwide.com)

**Dr. A. Rijbroek**

9 december 2008  
 Faculteit der Geneeskunde  
 Vrije Universiteit  
 Amsterdam

Promotores:  
 Prof. dr. J.A. Rauwerda  
 Prof. dr. A.A. Lammertsma

Co-promotor:  
 Dr. R. Boellaard

## Carotid Surgery Potential of Cerebrovascular PET measurements

### Eerste ervaringen bij patiënten met een symptomatische carotisstenose voor en na een carotis endarteriëctomie met de zuurstof bolustechniek

#### Inleiding

De belangrijkste arteriën die de hersenen van bloed voorzien zijn de linker en rechter arteria carotis interna (ACI), die halverwege de hals ontspringen uit de linker en rechter arteria carotis communis.

Aan de achterzijde in de hals bevinden zich de kleinere linker en rechter arteria vertebralis, die via de arteria basilaris de kleine hersenen en de pars occipitalis van bloed voorziet. Deze beide systemen staan onderling intracranieel met elkaar in verbinding via de cirkel van Willis, die echter tot 50% kan variëren qua configuratie. Bij steno-occlusief vaatlijden van de ACI is deze cirkel van Willis een van de belangrijkste collateralen, hoewel ook via de leptomeningeale takken en de arteria carotis externa verbindingen naar de hersenen bestaan.

Van steno-occlusief vaatlijden van de ACI wordt over het algemeen gesproken wanneer er sprake is van een stenose van meer dan 50%, wat overeenkomt met oppervlaktereductie van het lumen van ongeveer 75%. Patiënten kunnen volledig klachtenvrij zijn (=asymptomatische carotisstenose) maar kunnen zich ook presenteren met neurologische uitvalverschijnselen (=symptomatische carotisstenose).

Deze symptomen kunnen variëren van een verlamming, gevoels- spraak- en visusstoornissen en kunnen volledig of deels herstellen, maar ook blijvend zijn en soms zelfs overlijden tot gevolg hebben. Er is sprake van een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) of voorbijgaande of blijvende hersenberoerte. In de meeste gevallen (90%) ontstaan de neurologische uitvalverschijnselen doordat er deeltjes losschieten uit de carotisstenose, die meegevoerd worden naar de hersenen en daar een/het herseninfect veroorzaken (zgn. thrombo- embolische oorzaak). In een enkel geval (10%) kan een verminderde doorbloeding door verschillende vaatafwijkingen en onvoldoende collateralen de oorzaak van het herseninfect zijn (zgn. hemodynamische oorzaak). Mogelijke zijn er synergistische effecten doordat de grootte en uitbreiding van een herseninfect,

maar ook het herstel, afhankelijk kunnen zijn van de ernst en diepte van de hersenischemie.

Ter voorkoming van een (nieuwe) hersenberoerte wordt in geval van een ernstige carotisstenose, naast maximaal conservatieve therapie, een carotis endarteriëctomie (CEA) geadviseerd. Tot op heden bepaalt met name de ernst van de carotisstenose en het optreden van klachten of iemand wel of niet geopereerd wordt. Ook een CEA heeft echter risico's en door de operatie kan bijvoorbeeld een hersenberoerte ontstaan. Het spreekt voor zich dat het voordeel van de operatie (voorkomen van een hersenberoerte) op termijn groter moet zijn dan het risico van de operatie (krijgen van een hersenberoerte of overlijden) en dat het operatierisico zo laag mogelijk moet zijn.

Uit verschillende prospectief gerandomiseerde studies bij ruim 6000 patiënten met een symptomatische carotisstenose, blijkt dat het 5-jaars risico op een blijvende hersenberoerte en/of overlijden voor patiënten met een vernauwing tussen de 70 tot 99% zónder operatie 31% is, en na een operatie 16% (inclusief 6% operatierisico). Kortom het absolute risico wordt door de operatie significant verlaagd met 15% en het number needed to treat (NNT) of het aantal patiënten dat geopereerd moet worden om één blijvende hersenberoerte en/of overlijden te voorkómen, is 7 patiënten (1).

Het voordeel van het opereren van een asymptomatische carotisstenose is minder groot. Prospectief gerandomiseerde studies bij ruim 4700 patiënten toonden aan dat bij een meer dan 60% carotisstenose het risico op een blijvende hersenberoerte en/of overlijden na 5 jaar 11,8% is en na een operatie 6,4%. Hoewel het risico significant wordt verlaagd door een CEA met 5,4% betekent het dat de NNT in 5 jaar 20 patiënten bedraagt (2).

De winst van een CEA bij een symptomatische carotisstenose is derhalve veel groter dan bij een asymptomatische carotisstenose. Het blijft echter wenselijk om te onderzoeken



of er groepen patiënten bestaan, met name bij patiënten zonder klachten, die een meer verhoogd risico hebben op een hersenberoerte en dus meer baat hebben bij een operatie. Voor symptomatische carotisstenose is inmiddels een risicomodel beschikbaar, waarin op basis van de volgende 6 variabelen; ernst van vernauwing, geslacht, leeftijd, tijdsduur tussen symptomen en operatie, aard van de symptomen en aard van de stenose, een individuele risico-inschatting op een nieuwe hersenberoerte kan worden gemaakt en waarmee het NNT nog scherper kan worden geschat (3). Voor asymptomatische carotisstenosen zijn deze klinische variabelen niet voorhanden.

**Cerebrovasculaire PET parameters**

Nieuwe onderzoekstechnieken en inzichten in de pathofysiologie van carotisafwijkingen en cerebrale perfusie en metabolisme kunnen mogelijk een rol spelen in een nog betere selectie van patiënten voor een CEA.

Een van deze onderzoekstechnieken is de positron emissie tomografie (PET). Met PET kan o.a. de cerebrale perfusie en metabolisme gemeten worden. Door gebruik te maken van radio-actief gelabelde zuurstof, die wordt ingebouwd in water, zuurstof en koolmonoxide kunnen onder andere de volgende verschillende parameters van de cerebrale perfusie en metabolisme berekend worden.

1. CBF = cerebrale blood flow = maat van hersenbloeddorstrooming in ml/ml hersenweefsel/min.
2. CBV = cerebral blood volume = hoeveelheid bloed in % of ml/ml hersenweefsel aanwezig in de hersenen; bij daling van het bloed-aanbod zullen de hersenen dit compenseren door de weerstand te verlagen zodat er meer bloed in kan stromen en de CBV zal dus toenemen.
3. CPP = cerebral perfusion pressure = maat voor bloed-aanbod aan de hersenen; wordt in principe constant gehouden, kan echter in bepaalde omstandigheden (verlaagde bloeddruk of verhoogde hersendruk) dalen; wordt berekend door de CBF te delen door de CBV.
4. MVTT = mean vascular transit time = doorlooptijd van het bloed in de hersenen in sec; wanneer er vermindering van het bloed-aanbod is, compenseren de hersenen dit door het bloed langer in de hersenen te houden, zodat het bloed een langere contacttijd met het hersenweefsel heeft waardoor een langere uitwisseling van voedings- en afvalstoffen

mogelijk is. Is het omgekeerde van de CPP en wordt dus berekend door CBV te delen door CBF. Als de CPP afneemt, neemt de MVTT derhalve toe.

5. OEF = oxygen extraction fraction = maat voor percentage zuurstof dat wordt onttrokken uit het bloed in de hersenen; als de doorstroming minder wordt zullen de hersenen dit compenseren door méér zuurstof uit het bloed te onttrekken en de OEF zal dus stijgen.
6. CMRO<sub>2</sub> = cerebral metabolic rate of oxygen = hoeveelheid zuurstof die door de hersenen verbruikt wordt.

**PET en cerebrale compensatiemechanismen**

Deze verschillende cerebrale hemodynamische parameters representeren, afhankelijk van hun waarde, verschillende stadia van mate van cerebrale ischemie, die gebaseerd zijn op het model van Powers (tabel 1). (4) Kenmerkend voor de hemodynamiek van de hersenen is de cerebrale autoregulatie en de verschillende compensatiemechanismen. Ondanks schommelingen in de bloeddruk en/of stenoserend carotislijden, zal de CPP tot op zekere hoogte intact blijven. Bij verdere daling van de CPP treden allerlei compensatiemechanismen op. Allereerst via collaterale flow (contralaterale carotis, cirkel van Willis, leptomeningeale arteriën), maar ook via de hemodynamische (daling van de weerstand door vasodilatatie van de arteriolen leidt tot verbeterde instroom) en uiteindelijk de metabole reservecapaciteit (toename van de zuurstofextractie wanneer maximale vasodilatatie bereikt is en verder daling van de perfusie optreedt) (5,6).

Met cerebrovasculaire PET studies kunnen dus deze verschillende hemodynamische stadia en parameters bepaald worden, maar de normaalwaarden en de gebruikte technieken verschillen.

Naast de al langer bestaande steady state techniek waarbij radio-actief gelabelde zuurstof continu wordt toegediend totdat er een evenwicht is ontstaan tussen opname en uitscheiding, bestaat er sinds enige jaren de dynamische techniek waarbij radio-actief gelabeld zuurstof als een eenmalig bolus via het infuus of via inhalatie aan de patiënt wordt toegediend. Voordelen van deze dynamische techniek zijn de veel lagere en efficiëntere stralingsdosis, de kortere scantijd (minder artefacten) en een betrouwbaardere (hyper-)

Stadia	CPP %	CBV	CBF	OEF	CMRO <sub>2</sub>
0=Normaal	100	N	N	N	N
1=Autoregulatie	60-100	↑	N	N	N
2=Oligemie	40-60	↑↑	↓	↑	N
3=Ischemie					
-reversibel	20-40	↑	↓↓↓	↑↑	↓
-irreversibel	<20	↓	↓↓↓	variabel	↓↓↓

Tabel 1. De verschillende stadia van de cerebrale hemodynamiek en parameters

perfusiemeting.

Aangezien er nog weinig ervaring is opgedaan met de dynamische techniek, hebben wij bij patiënten met een symptomatische carotisstenose enkele cerebrovasculaire PET parameters onderzocht en vergeleken met andere neurologische onderzoekstechnieken voor en na een CEA. Daarbij werden deze parameters bepaald in de drie stroomgebieden van beide hemisferen als volume of interest in plaats van in een enkele region of interest op enkele niveaus (7). (figuur 1)

### Cerebrale stroomsnelheid versus perfusie

Bij transcraniële doppler (TCD) wordt de stroomsnelheid van het bloed (BFV=blood flow velocity) gemeten met name in de MCA<sup>1</sup> (in cm/sec) wat als maat wordt gezien voor flow (ml/min) of perfusie (ml/ml hersenweefsel/min), aangezien de diameter van de grotere cerebrale vaten nauwelijks verandert. Met PET kan deze cerebrale perfusie wel bepaald worden. Bij 9 patiënten werd de stroomsnelheid, gemeten met TCD, in de linker en rechter arteria cerebri media vergeleken met de CBF, gemeten met PET. De PET metingen werden verricht in driedimensionale gebieden overeenkomend met het verzorgingsgebied van de desbetreffende linker en rechter arteria cerebri media. Alle TCD en PET studies werden op de dag vóór en ná de operatie verricht. De Pearson correlatie coëfficiënt bedroeg 0.751, wat duidt op een goede correlatie tussen de stroomsnelheid en CBF (figuur 2). Deze samenhang bestond voor en na de operatie, aan de geopereerde en niet-geopereerde hemisfeer zijde en zowel in de grijze als witte stof.

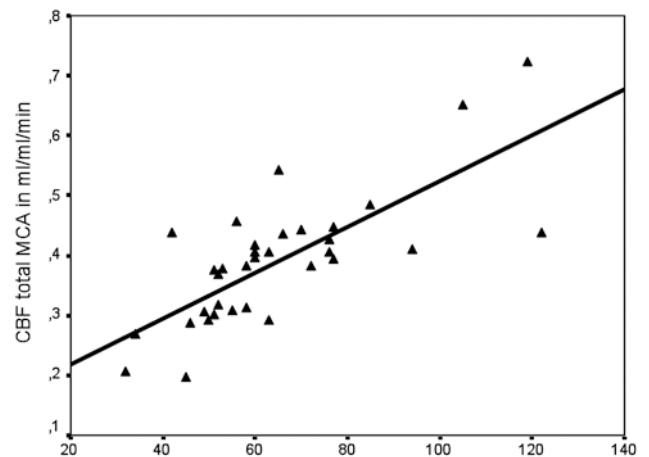
Hoewel het aantal patiënten gering is en er een anatomische variatie van de cerebrale arteriële verzorgingsgebieden en met name van de borderzones (overganggebieden) bestaat, is het een van de weinige studies die de veronderstelling

bevestigt dat de stroomsnelheid een maat is voor de hersendoorbloeding in patiënten met een symptomatische carotisstenose.

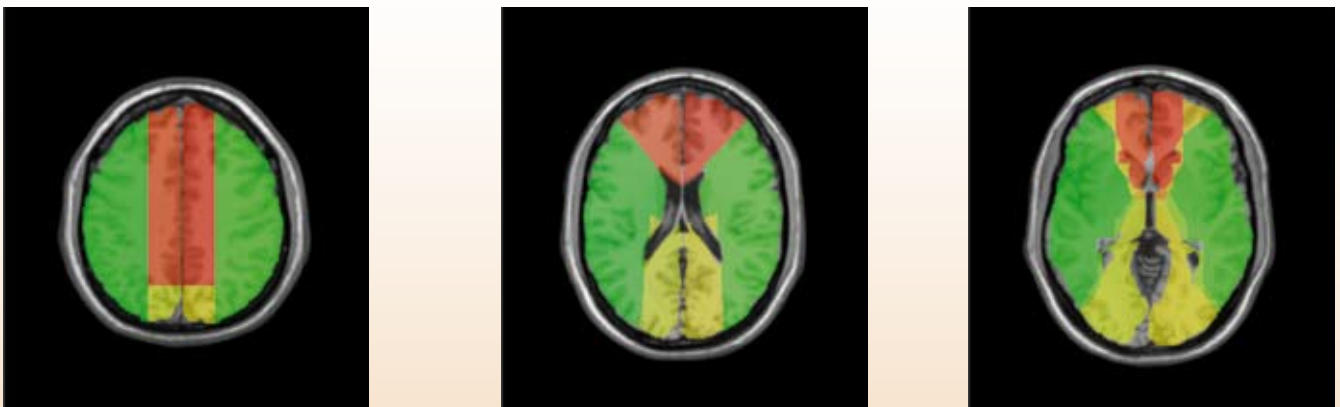
### Preoperatieve PET parameters versus peroperatieve neuromonitoring tijdens CEA

Wanneer besloten wordt tot een CEA onder algehele anaesthesie moet gedurende het afklemmen van de carotis, de cerebrale doorbloeding op een of andere manier gewaarborgd of gecontroleerd worden.

Dit wordt gedaan door verschillende neurologische bewakingstechnieken tijdens de operatie o.a. door EEG bewaking, TCD controle en/of stompdrukmeting. Indien deze afwijkingen vertonen na afklemmen, zal, om de perfusie van de hersenen aan de geopereerde zijde te waarborgen,



Figuur 2. Correlatie tussen blood flow velocity (BFV) in het MCA verzorgingsgebied gemeten met TCD en CBF gemeten met PET.



Figuur 1. Enkele axiale coupes van MRI hersenen waarop de 3 stroomgebieden in beide hemisferen zijn ingetekend (rood = anterior cerebral artery = ACA, groen = medial cerebral artery = MCA, geel = posterior cerebral artery = PCA) Deze stroomgebieden werden ingetekend in alle 64 axiale coupes, zodat er driedimensionale reconstructies van de 3 stroomgebieden werden verkregen, waarin de genoemde PET parameters werden bepaald.

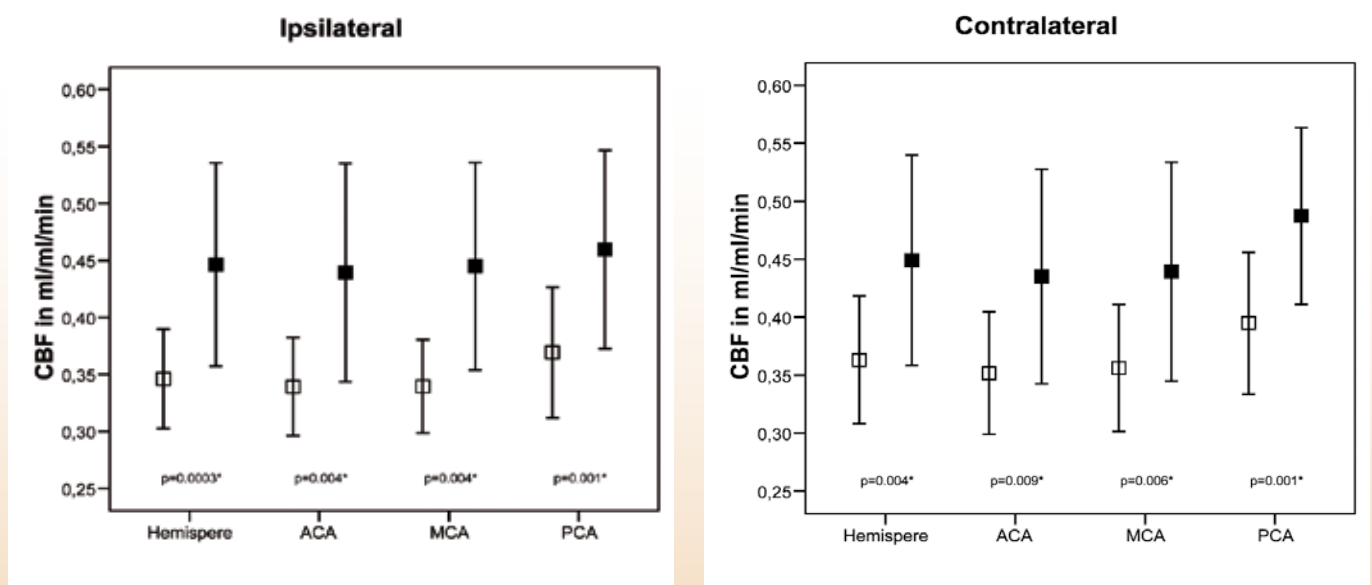


een shunt moeten worden ingebracht. Geen van deze bewakingstechnieken zijn echter 100% betrouwbaar en de vraag is of er preoperatieve technieken beschikbaar zijn die van te voren kunnen voorspellen of er shunt gebruik dient te worden tijdens afklemming van de voorste halsslagader. In 10 patiënten werden de preoperatieve PET gegevens (CBF, CBV, CPP, MVTT, OEF, en CMRO2) in de ipsilaterale hemisfeer, MCA-gebied en totale hersenen, vergeleken met de peroperatieve absolute stompdruk, de gemiddelde stompdruk, EEG en/of TCD afwijkingen en shunt-gebruik. Er kon geen samenhang worden aangetoond tussen de PET bevindingen en de peroperatieve neurologische bewakingsmethoden. Het lijkt er dus op dat preoperatief PET onderzoek niet in staat is om cerebrale ischemie tijdens de ingreep en dus het shuntgebruik, te kunnen voorspellen. Mogelijk speelt het gebruik van anaesthetica hierbij een rol als versturende factor (confounder) en zouden de PET bevindingen gecorreleerd moeten worden met shuntgebruik bij patiënten die een CEA onder lokoregionale anaesthesie ondergaan. Hierbij is namelijk het optreden van neurologische uitvalverschijnselen tijdens afklemmen de indicatie voor shuntgebruik. Daarnaast is het de vraag welk deel van de hersenen en welke PET parameter het beste gecorreleerd kan worden met de genoemde neurologische bewakingstechnieken.

**CBF na CEA**

Bij een CEA wordt de emboliebron verwijderd, maar verschillende onderzoekstechnieken, zoals TCD, MRI

en SPECT hebben aangetoond dat ook de cerebrale hemodynamiek na een CEA verbeterd is vooral aan de geopereerde, ipsilaterale zijde in de MCA. Met PET werden bij 10 patiënten de dag voor en de dag na een CEA de CBF, CBV en MVTT in de verschillende verzorgingsgebieden van de ACA, MCA en PCA, zowel aan de geopereerde zijde als contralaterale zijde, bepaald. In alle drie de verzorgingsgebieden, zowel aan de ipsi- als contralaterale zijde, bleek de absolute CBF waarde ná de operatie aanzienlijk verbeterd te zijn en onderling bestond er geen significant verschil tussen de geopereerde en niet-geopereerde zijde (figuur 3). De CBV was onveranderd en de MVTT was na de operatie alleen verlaagd in het verzorgingsgebied van de MCA aan de geopereerde zijde. De relatieve verhoudingen van de CBF, CBV en MVTT tussen de geopereerde en niet-geopereerde zijde was onveranderd, alleen de CBF in het verzorgingsgebied van de MCA aan de geopereerde zijde was relatief méér toegenomen. Kortom alle verzorgingsgebieden van de hersenen hebben een significant betere bloeddoorstroming op de 1e dag na een operatie. Een mogelijke verklaring hiervoor is de relatieve hyperflow via de geopereerde zijde en cirkel van Willis naar contralateraal. Echter een incomplete cirkel van Willis komt frequent voor. Een andere verklaring is, dat de vóór een CEA bestaande compensatoire hyperflow in de contralaterale carotis op de 1e dag na operatie, nog niet genormaliseerd is. Dit past ook bij aanwijzingen, dat het beoogde effect op de 1e postoperatieve dag niet blijvend is en dat na verloop van tijd een aanpassing van de CBF optreedt.



Figuur 3. Gemiddelde (± SD) preoperatieve (□) versus postoperatieve (■) CBF met 95% betrouwbaarheidsinterval in ipsi- en contralaterale hemisfeer en arteriële verzorgingsgebieden en p-waarden.

### Conclusies

In de cerebrovasculaire PET-literatuur worden bij patiënten met steno-occlusief carotislijden preoperatief over het algemeen een afname van CBF, CMRO<sub>2</sub>, en CPP en een toename van CBV, MVTT en OEF gevonden. Er bestaat echter een enorme variatie in de gevonden waarden en veranderingen zijn niet altijd significant en lijken duidelijker bij carotisocclusies dan bij carotisstenosen.

Het risico op een nieuwe hersenberoerte bij patiënten met een verhoogde OEF lijkt 4 tot 8 x hoger vergeleken met patiënten met een normale OEF (8,9). Na een revascularisatie (CEA of extra-intracraniale bypass = EICB) tonen de meeste onderzoeken aan dat er een verbetering van de cerebrale hemodynamiek en metabolisme optreedt. Echter geen enkel onderzoek heeft kunnen aantonen dat het risico op een nieuwe hersenberoerte bij patiënten met een verhoogde OEF in de toekomst afneemt door een operatie. Voorlopig zijn routinematige PET studies naar de cerebrale hemodynamiek en metabolisme bij patiënten met steno-occlusief carotislijden niet zinvol om te bepalen of iemand geopereerd moet worden.


### Toekomstperspectieven

De verwachting is echter dat in de toekomst PET wel een rol zal spelen in het verbeteren van het stellen van de indicatie tot operatie bij patiënten met steno-occlusief carotislijden. Echter, om dit te bereiken zullen PET onderzoeken meer beperkt moeten worden tot een subgroep van patiënten die waarschijnlijk verminderde cerebrale perfusie hebben, bijvoorbeeld patiënten met dubbelzijdige carotisafwijkingen of patiënten die een incomplete cirkel van Willis en dus verminderde collateraal-mogelijkheden hebben. Het combineren van TCD, MRI en PET bevindingen kan hierbij zinvol zijn.

Ten tweede kan PET een rol spelen om de aard van de stenose zelf te onderzoeken. Het lijkt erop dat stenosen met een hoog risico op thrombo-embolieën (instabiele plaques) gekenmerkt worden door een verhoogde ontstekingsreactie wat met FDG-PET zichtbaar gemaakt kan worden (10). Daarnaast zijn er zogenaamde 'afbraakenzymes' (zgn MMPs = matrix metalloproteasen) in de stenosen actief, die met PET aangetoond kunnen worden door gebruik te maken van radioactief gelabelde MMP-inhibitoren (11).

Kortom, PET kan zeker een rol spelen bij de selectie van patiënten voor een carotisoperatie,

### Referenties

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-16.
2. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-1502.
3. Rothwell PM. Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: the high-risk period and the high-risk patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 255-63.
4. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1991; 29: 231-40.
5. Baron JC. Clinical use of positron emission tomography in cerebrovascular diseases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 653-64.
6. Baron JC. Using PET to identify carotid occlusion patients at high risk of subsequent stroke: further insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1659-60.
7. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain. In: Bogousslavsky J, Caplan L, eds. *Stroke Syndromes Part II. Vascular topographic syndromes*. Cambridge University Press, 2001: 375-404.
8. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 1999; 40: 1992-8.
9. Grubb RL, Jr., Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998; 280: 1055-60.
10. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708-11.
11. Schafers M, Riemann B, Kopka K, Breyholz HJ, Wagner S, Schafers KP et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation* 2004; 109: 2554-59. 

## STELLING

Hoewel met cerebrovasculaire PET een verbetering van de cerebrale doorbloeding en stofwisseling na een cerebrale revascularisatie kan worden vastgesteld, dient de klinische relevantie nog te worden bepaald.



**Dr. J.J.M. Teunissen**

10 december 2008  
Erasmus MC, Rotterdam

Promotor:  
Prof. dr. E.P. Krenning

Co-promotor:  
Dr. D.J. Kwekkeboom

# Endocrine Tumours - Molecular Radiation on Target

## Samenvatting

<sup>177</sup>Lutetium gelabeld [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotaat (<sup>177</sup>Lu-DOTATAAT) is een veelbelovende therapie voor patiënten met somatostatinerceptor-positieve gastro-intestinale tumoren. Dit proefschrift beschrijft de effectiviteit van <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT bij deze specifieke patiëntengroep. Hierbij komen achtereenvolgens de toxiciteit, bijwerkingen, het effect op de tumorgrootte en de kwaliteit van leven na <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie aan de orde. Vervolgens is onderzocht welk somatostatine-analoog het meest geschikt is om te gebruiken bij peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met <sup>177</sup>Lu; DOTATAAT of (DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>)octreotide (DOTATOC). Naast <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT als therapie bij patiënten met gastro-intestinale neuroendocriene tumoren, zijn ook de eerste resultaten beschreven van <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie bij patiënten met inoperabel <sup>131</sup>I-negatief gedifferentieerd schildkliercarcinoom zonder alternatieve systemische therapeutische optie. Aangezien er bij deze patiënten wel duidelijke activiteitsstapeling werd gezien op de OctreoScan® werden zij behandeld met <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT.

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van de huidige behandelingsmogelijkheden van patiënten met gastro-intestinale neuroendocriene tumoren. Een groot aantal therapeutische opties, inclusief PRRT met radioactief gelabelde somatostatine-analogen, is beschreven waarbij uitkomstmaten en bevindingen zoals toxiciteit, bijwerkingen, therapierespons en overlevingsduur ter sprake komen (1).

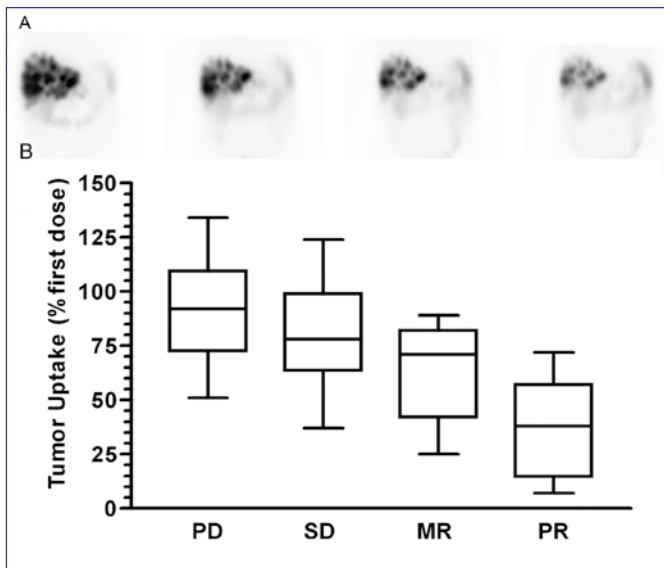
In **hoofdstuk 2** zijn zowel de eerste resultaten van <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie bij 35 patiënten met gastro-intestinale neuroendocriene tumoren beschreven, alsmede de resultaten in een grotere groep van in totaal 131 patiënten (2,3). Toxiciteit en bijwerkingen na behandeling met <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT kwamen niet frequent voor en waren meestal kortdurend. Tijdelijke milde beenmergdepressie was de meest voorkomende bijwerking. Naast deze resultaten zijn ook de effecten op tumorgrootte beschreven. Minimale, partiële of complete tumorrespons werd gevonden in 47% van de 125 geëvalueerde patiënten. Voorspellende factoren voor een goede respons waren zowel een hoge opname

van het radiofarmacon in de tumoren op de OctreoScan® voorafgaande aan de therapie als ook een minimale hoeveelheid metastasen in de lever. Daarentegen hadden patiënten met een lage Karnofsky Performance Score of een grote tumormassa, een hoger risico op progressieve ziekte na therapie.

Tevens kwam naar voren dat afname van <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT opname in de tumoren op de opeenvolgende posttherapie scintigrammen frequent samen bleek te gaan met een objectieerbare tumorrespons op de CT scan na het voltooien van de therapiecyclus (figuur 1). Ook werd duidelijk dat bij patiënten met stabiele ziekte of regressie als therapierespons, de mediane periode tot progressie meer dan 36 maanden bedroeg. Een direct vergelijk met chemotherapie werd niet verricht, aangezien chemotherapie relatief ineffectief is bij patiënten met inoperabele gastro-intestinale neuroendocriene tumoren. Wel werden onze resultaten vergeleken met historische data van studies waarbij meestal chemotherapie werd gebruikt als systemische cytotoxische therapie. Een grote variatie in de beschreven objectieerbare tumorresponsen maakt het echter nog steeds moeilijk om de studies goed met elkaar te kunnen vergelijken. Toch kwam naar voren dat in de meeste studies een responsduur van minder dan 18 maanden werd beschreven, hetgeen duidelijk minder is dan de door ons gevonden mediane periode tot progressie van 36 maanden. Verdere vergelijking bracht naar voren dat de toxiciteit van de gebruikte chemotherapie-schema's duidelijk ernstiger is en frequenter werd geconstateerd dan na <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie.

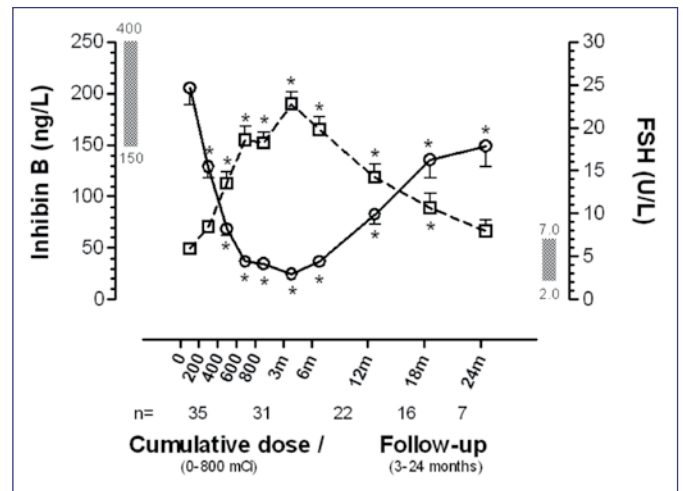
In **hoofdstuk 3** wordt de kwaliteit van leven van 50 patiënten na <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie beschreven (4). De kwaliteit van leven werd bepaald door middel van een gestandaardiseerde en gestructureerde vragenlijst van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); de EORTC QLQ-C30. Binnen de gehele patiëntengroep verbeterde de kwaliteit van leven, met name bij patiënten die later ook een goede tumorrespons lieten zien.

In **hoofdstuk 4** wordt ingegaan op de korte- en langetermijneffecten van <sup>177</sup>Lu-DOTATAAT therapie op de



Figuur 1a,b. (a) Posttherapie scans na 7,4 GBq [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ ,Tyr $^3$ ]octreotaat (van links naar rechts; scans 24 uur na de 1e t/m de laatste therapie zijn weergegeven) van een patiënt met een gastrinoom met uiteindelijk een partiële remissie (> 50% tumorreductie). Van belang is de zichtbare afname van uptake van het radiofarmacon in de levermetastasen. (b) Opname in de tumoren na de laatste dosis ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ ,Tyr $^3$ ) octreotaat (derde of vierde therapie), weergegeven als percentage van de uptake na de 1e therapie (y-as). Dit is weergegeven voor de diverse therapierespons (x-as). De grafiek toont de mediaan en 25-75% percentielen (n=125). PD, progressieve ziekte (toename > 50% tumorgrootte); SD, stabiele ziekte (< 25% toename of afname van tumorgrootte); MR, minimale respons (25-50% afname van tumorgrootte); PR, (partiële respons (> 50% afname van tumorgrootte). Beide figuren zijn eerder gepubliceerd: Kwekkeboom et al. 2005 (2).

hormonale functies (5). We toonden aan dat, net zoals bij mannen behandeld met hoge doses  $^{131}\text{I}$  na thyreoïdectomie, er een tijdelijke daling was van de concentratie van het hormoon inhibine B van ongeveer 24 maanden, terwijl de concentratie van het FSH een gelijktijdige tijdelijke stijging liet zien (figuur 2). Hoewel er geen analyse van het sperma van deze mannen was verricht, geven deze waarden aan dat de spermatogenese tijdelijk verminderd moet zijn geweest. Een andere opmerkelijke bevinding in deze studie is de daling van zowel LH als FSH concentraties in postmenopauzale vrouwen. Deze daling is duidelijk meer dan verwacht kan worden op basis van veroudering alleen (6). Daarnaast daalde de gemiddelde serumconcentratie van het schildklierhormoon vrij-T4 in de groep patiënten significant. De waarden bleven echter nog ruim binnen de geldende referentiewaarden. Met behulp van de lage dosis ACTH-stimulatietest werd aangetoond dat na  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT therapie geen bijnierschorsdeficiëntie ontstaat. Bij vijf patiënten werden verhoogde HbA1c waarden geconstateerd, zonder dat er sprake was van een aanwijsbare



Figuur 2. Serumconcentraties (+/- SEM) van FSH (onderbroken lijn met vierkanten) en Inhibin B (zwarte lijn met cirkels) van mannen met somatostatinereceptor-positieve tumoren vóór, tijdens en tot 24 maanden na therapie met [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ ,Tyr $^3$ ]octreotaat. Figuur eerder gepubliceerd: Teunissen et al. 2009 (5).

oorzaak, zoals bijvoorbeeld pancreaschirurgie in het verleden. Omdat het bekend is dat de eilandjes van Langerhans somatostatinereceptoren tot expressie brengen is een receptorafhankelijk stralingseffect van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT therapie op de glucosehuishouding niet uitgesloten. Ook het effect van langdurig gebruik van een "koud" somatostatine-analoog, hetgeen niet ongebruikelijk is bij deze groep patiënten, kan eventueel hebben bijgedragen aan onze bevindingen.

In het algemeen concludeerden we dat patiënten behandeld met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT, stralingsgeïnduceerde hormonale veranderingen kunnen ontwikkelen. Vaak zijn dergelijke veranderingen tijdelijk en klinisch niet relevant. De behandelend arts dient echter rekening te houden met eventuele veranderingen in de hormoonhuishouding, bij bijvoorbeeld jonge mannen met een kinderwens. Desondanks kan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT therapie op basis van door ons geobserveerde endocriene effecten als veilig worden beschouwd.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar welk van de twee  $^{177}\text{Lu}$ -gekoppelde somatostatine-analogen,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC, het meest geschikt is om gebruikt te worden bij PRRT (7). Beide gelabelde somatostatine-analogen hebben verschillende affiniteiten voor de bekende somatostatinereceptorsubtypen. Voor PRRT is de balans tussen opname in de tumor en in de dosislimiterende organen van belang, aangezien dit de therapeutische breedte van het radiofarmacon bepaalt. Een directe vergelijking van beide analogen in een therapeutische setting werd uitgevoerd. Verblijftijden van radioactiviteit in milt, nieren en aanwezige tumoren, die direct gerelateerd zijn aan de geabsorbeerde tumordosis, waren langer bij gebruik

van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT in vergelijking met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC. Daarbij waren de ratio's van de gemiddelde verblijftijden van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT versus  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC respectievelijk 1,5, 1,4 en 2,1. Dientengevolge is te verwachten dat hogere geabsorbeerde tumordoses worden bereikt met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT dan met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC. De langere verblijftijd in de nieren bij gebruik van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT kan echter een probleem vormen bij PRRT. De nieren kunnen namelijk naast het beenmerg ook dosislimiterend zijn. Indien de nieren echter inderdaad de limiterende factor zijn, doordat bij eventuele voortgang van therapie de maximale tolereerbare dosislimiet (MTD) van 23 Gy voor de nieren wordt overschreden, dan zal de geabsorbeerde tumordosis met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT altijd hoger zijn dan met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC. De ratio van de gemiddelde verblijftijd in de tumor(en) (2,1) is namelijk een factor 1,5 hoger dan de gemiddelde verblijftijd-ratio van de nieren (1,4) en derhalve in het voordeel van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT. Overigens bleek dat bij de meeste patiënten niet de nieren, maar het beenmerg (MTD van 2 Gy) het dosisbeperkende orgaan was.

In **hoofdstuk 6** worden de eerste patiënten beschreven met inoperabel en  $^{131}\text{I}$ -negatief gedifferentieerd schildklier carcinoom die behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT hebben ondergaan (8).

Vijf patiënten met gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom (3x Hürthle cel carcinoom; 1x papillair schildklier carcinoom; 1x folliculair schildklier carcinoom) werden behandeld met 22,1-30,1 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT. Na therapie hadden 2 patiënten stabiele ziekte, 2 patiënten hadden een verkleining van de tumor en 1 patiënt had progressieve ziekte. Naast de objectieve therapierespons was er tevens een gunstige progressievrije periode. Therapie met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT bij deze patiëntengroep, waarvoor geen alternatieve therapeutische opties meer zijn, kan een goede behandelingsoptie zijn.

Ook is een literatuuroverzicht gegeven van het gebruik van somatostatinerescintigrafie en PRRT bij het  $^{131}\text{I}$ -negatief gedifferentieerd schildklier carcinoom. (9) Somatostatinerescintigrafie bleek behulpzaam te zijn om de tumoren te localiseren indien er aanwijzingen zijn voor aanwezigheid van ziekte, zoals bijvoorbeeld een verhoogde thyroglobulineconcentratie in het serum, zonder duidelijke stapeling van  $^{131}\text{I}$  bij totale lichaamsscintigrafie na  $^{131}\text{I}$ -behandeling. In meer dan 50% van de patiënten is somatostatinerescintigrafie alsnog in staat om de ziekte te localiseren en kan daarom van belang zijn bij staging en het verdere behandeltraject.

PRRT bij gedifferentieerd schildklier carcinoom is beschreven in slechts 62 patiënten. Drie verschillende radionucliden ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  and  $^{177}\text{Lu}$ ) gekoppeld aan 4 verschillende somatostatine-analogen (DOTATOC, (DTPA<sup>0</sup>)octreotide, lanreotide and DOTATAAT) zijn hiervoor gebruikt. De somatostatine-analogen gekoppeld aan  $^{90}\text{Y}$  en  $^{177}\text{Lu}$  waren veelbelovender met betrekking tot tumorrespons dan het  $^{111}\text{In}$ -gekoppeld

analoog.  $^{111}\text{In}$ -gekoppelde analogen worden daarom, net zoals bij de behandeling van gastro-intestinale neuroendocriene tumoren, niet meer aanbevolen voor PRRT bij gedifferentieerd schildklier carcinoom.

## Slotconclusies


PRRT met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT is de aangewezen therapie bij patiënten met inoperabele, gemetastaseerde, goed gedifferentieerde, somatostatinerescptor-positieve gastro-intestinale neuroendocriene tumoren. De uitkomsten op het gebied van objectieve tumorrespons, kwaliteit van leven, gemiddelde periode tot progressie en de eerste overlevingsduuranalyse laten zien dat in vergelijking met de historische data van andere beschikbare therapeutische benaderingen, inclusief de huidige chemotherapie, PRRT met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT beter is. Daarbij zijn de geobserveerde bijwerkingen minder en is het toxiciteitsprofiel relatief gunstig. Bij het ontbreken van chirurgische opties bij  $^{131}\text{I}$ -negatief gedifferentieerd schildklier carcinoom kan behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT als therapeutische behandeling overwogen worden.

Tenslotte laat het gebruik van PRRT bij patiënten met somatostatinerescptor-positieve tumoren zien dat een therapie gebaseerd op een radionuclide gekoppeld aan een peptide zeer succesvol kan zijn. PRRT is daarom veelbelovend voor de behandeling van andere vormen van kanker. Nieuwe tumor-specifieke receptoren worden veelvuldig ontdekt. Deze receptoren zijn in principe allemaal een potentiële doelwit voor radioactief gelabelde peptiden en dus ook voor PRRT. Het is dan ook niet ondenkbaar dat PRRT in de toekomst ook in andere deelgebieden van de oncologie een belangrijke therapeutische optie zal zijn.

## Referenties

1. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Esser JP, Valkema R, Krenning EP. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:595-616.
2. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>) octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:2754-62.
3. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastroentero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA(0),Tyr<sup>3</sup>)octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:417-22.
4. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>)octreotate. *J Clin Oncol.* 2004;22:2724-9.
5. Teunissen JJ. Effects of therapy with ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>) octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;Online first.
6. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Lamberts SW. Serum gonadotropins and



- alpha-subunit decline in aging normal postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:944-50.
7. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ, Kooij PP, van Gameren AL, Bakker WH, et al. Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)] octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33:1346-51.
  8. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 2005;46 Suppl 1:107S-14S.
  9. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Staging and treatment of differentiated thyroid carcinoma with radiolabeled somatostatin analogs. Trends Endocrinol Metab. 2006;17:19-25. 

## STELLING

<sup>177</sup>Lutetium-DOTATAAT als therapie bij patienten met gemetastaseerde, somatostatinereceptor-positieve gastro-intestinale tumoren is niet alleen gunstig in termen van meetbare tumorrespons, maar ook in termen van een verbetering van de kwaliteit van leven.

**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](mailto: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





academisch ziekenhuis  
Maastricht

azM

> <http://www.azm.nl/info/werkenbijhetazm>



In het academisch ziekenhuis Maastricht nemen naast de standaard patiëntenzorg, topklinische zorg en topreferente zorg een belangrijke plaats in. Die zijn nauwgezet afgestemd met het fundamenteel onderzoek van de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences van de Universiteit Maastricht. Dit resulteert in de klinische onderzoeksspeerpunten Hart en vaten, Oncologie,

Chronische ziekten en Geestelijke gezondheidszorg en neuro-wetenschappen. Het azM fungeert op het gebied van patiëntenzorg als algemeen ziekenhuis voor Maastricht en omgeving en vervult daarnaast de rol van academisch ziekenhuis voor de provincie Limburg en een deel van Oost-Brabant. Dit betekent een unieke mix van topklinische, top referente en reguliere zorg.

## Klinisch Fysicus m/v 36u p.w.

Vacaturenummer: 2009.019/BV

### Functie-inhoud:

De werkzaamheden bestaan in belangrijke mate uit wetenschappelijk onderzoek in al haar facetten, inclusief het verwerven van onderzoeksgelden en het begeleiden van jonge onderzoekers. Een tweede belangrijke taak omvat de fysische werkzaamheden die nodig zijn om het klinisch-diagnostisch onderzoek te faciliteren. Ook wordt een bijdrage aan het onderwijs verwacht.

### Wij vragen:

Een gepromoveerde fysicus met bewezen onderzoekskwaliteiten en met affiniteit voor het werken in een klinisch-medische omgeving. Registratie als klinisch fysicus met specialisatie nucleaire geneeskunde is een vereiste, en relevante ervaring strekt tot aanbeveling.

### Algemene informatie:

Nucleaire geneeskunde omvat alle toepassingen van radioactieve tracers in de patiëntenzorg (diagnostiek en behandeling) en het klinisch wetenschappelijk onderzoek. Het is een multidisciplinair vakgebied, waarbinnen artsen, fysici, radio- en biochemici en ziekenhuisapothekers werkzaam zijn. In het azM werken 3 nucleair geneeskundigen, 1 fysicus, een apotheker (part time), 4 assistenten in opleiding, 2 analisten, 9 medisch nucleair werkers, een teamleider en 4 administratief medewerkers. Een volledige vervanging en modernisering van de apparatuur is net afgerond. De afdeling werkt in toenemende mate samen met de afdeling Radiologie en participeert in een groot aantal wetenschappelijke projecten van de verschillende klinische afdelingen en de universiteit. Behalve dat de afdeling nucleair-geneeskundigen

opleidt, is ze actief betrokken bij de vernieuwing van deze opleiding. Ook draagt ze bij aan het onderwijs van de faculteiten Geneeskunde en Biomedische Technologie (BMT; een samenwerking van de Technische Universiteit Eindhoven en het Maastricht Medisch Universitair Centrum.

### Arbeidsvoorwaarden:

Het betreft een fulltime functie voor onbepaalde tijd, voorafgegaan door een proeftijd van één jaar, voor gemiddeld 36 uur per week. Afhankelijk van opleiding en ervaring bedraagt het salaris maximaal € 5.984,- bruto per maand bij een fulltime dienstverband, conform schaal A14 van de CAO-UMC. Tijdens de sollicitatieprocedure zal een passend salaris aanbod worden gedaan. De CAO Universitair Medische Centra is op deze functie van toepassing.

### Informatie:

Informatie over deze vacature kunt u inwinnen bij Prof. Dr. J. Wildberger, directeur RVE Beeldvorming, tel. Secretariaat 043 - 387 69 10 of bij de klinisch fysicus, Dr. GJ Kemerink, (tel. secretariaat 043 - 387 47 46).

### Sollicitaties:

Uw schriftelijke sollicitatie dient, met CV en lijst van publicaties en referenties, met vermelding van het vacaturenummer, zowel op brief als op envelop, vóór 23 september 2009, te worden gericht aan Academisch ziekenhuis Maastricht, Afdeling Werving & Selectie, Stafdirectoraat Personeelszaken, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

**Grensoverschrijdend werken in het hart van de Euregio** Werken en wonen in de beste stad van Nederland. Wie wil dat niet? Maastricht ligt in het centrum van de Euregio Maas-Rijn, met de universiteitssteden Luik en Aken, eveneens met academische ziekenhuizen. Samenwerking op verschillende deelterreinen van de zorg binnen die Euregio maakt van het azM een internationale werkgever die klinische expertise deelt met zusterinstellingen over de grens, evenals het wetenschappelijk onderzoek. **Grensverleggend werken in het hart van de zorg**

Acquisitie naar aanleiding van deze vacature wordt niet op prijs gesteld

Reageren op deze vacature doe je via



ZorgnetLimburg.nl is powered by Zorg aan Zet

ALLES OVER WERKEN EN LEREN IN ZORG EN WELZIJN

## HOVON 75 MCL:

### Bortezomib maintenance therapy in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, responsive on rituximab combined with CHOP and high dose Ara-C and after BEAM with auto PSCT rescue

coördinatoren	patiëntenaantal	participerende ziekenhuizen
dr. J.K. Doorduijn prof.dr. J.C. Kluin-Nelemans dr. M. van Gelder dr. J.M. Zijlstra	60	16 centra in Nederland



De lymfoomwerkgroep binnen HOVON (HematoOncologie voor Volwassenen Nederland) initieert nieuwe studies voor patiënten met lymfeklierkanker.

De HOVON-75 studie betreft een prospectief Fasell onderzoek bij patiënten met een mantelcel lymfoom jonger dan 65 jaar. Het mantelcel lymfoom is een tamelijk zeldzame aandoening; 6% van alle patiënten met een non-Hodgkin lymfoom heeft dit subtype.

Vaak is er bij eerste presentatie al sprake van een stadium IV ziekte, met uitgebreide infiltratie in het beenmerg en miltvergroting. Ook polipeuze lokalisaties in het ileum en colon komen frequent voor.

De prognose van het mantelcel lymfoom is slechter dan die van ander types non-Hodgkin lymfoom, de mediane overleving is slechts 3 jaar. Met standaard R-CHOP behandeling wordt meestal geen langdurige remissie bereikt. Om die reden worden patiënten tot 65 jaar nu vaak behandeld met een inductieschema met R-CHOP, gevolgd door intensificatie met hoge-dosis Cytarabine en een autologe stamceltransplantatie. Echter, zelfs na deze intensieve eerstelijns behandeling treden frequent recidieven op en tonen de overlevingscurven geen plateau. Een belangrijke reden om nieuwe geneesmiddelen met een potentieel gunstig effect (zoals bortezomib, een proteasoomremmer) te gaan toepassen als


onderhoudsbehandeling na stamceltransplantatie.

Een van de belangrijkste prognostische factoren is de remissie status vóór autologe stamceltransplantatie. Voor de evaluatie van residuale ziekte bij het non-Hodgkin lymfomen in het algemeen blijkt FDG-PET sensitiever te zijn dan CT-scan. Gegevens over de prognostische waarde van FDG-PET bij de evaluatie van het mantelcel lymfoom ontbreken tot op heden.

In de HOVON75 studie wordt onder andere onderzocht wat de waarde is van FDG-PET voor de bepaling van de kwaliteit van de respons na inductie met chemo-immunotherapie vóór autologe stamceltransplantatie én gedurende de onderhoudsbehandeling met bortezomib, in vergelijking met CT-scans en gerelateerd aan de uitkomst na behandeling. In totaal dienen 90 patiënten te worden geïncludeerd. Inmiddels zijn reeds 60 patiënten geregistreerd, vanuit 16 deelnemende centra.

De verantwoordelijke onderzoekers zijn dr. J.K. Doorduijn (ErasmusMC), prof.dr. J.C. Kluin-Nelemans (UMCG), dr. M. van Gelder (UMCM), dr. J.M. Zijlstra (VUMC)

De PET-scans in deze studie worden centraal gereviewed door prof.dr. E.F.I. Comans, nucleair geneeskundige in het VU medisch centrum.

Verdere informatie kunt u vinden op [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl) of verkrijgen via het HOVON data centrum (010-7041560) 

## Bij/nascholing $^{99m}\text{Tc}$ -chemie

In Radboud ziekenhuis, Nijmegen

Prof. Dr. P.H. Elsinga, UMC Groningen

### Website, kosten, accreditatie-punten


www.radiochemie.nl, geen kosten en accreditatiepunten

### Opzet/inhoud, groepsgrootte en samenstelling

Er was plaats voor 8 cursisten in verband met het praktische gedeelte. Er waren 5 aanmeldingen. De cursus duurde 2 dagen. Op de eerste ochtend werd de theorie van productie en gebruik van  $^{99m}\text{Tc}$  behandeld. Diverse labellingsmethoden zijn besproken.

De middag en de volgende dag werden gebruikt om een aantal  $^{99m}\text{Tc}$  labellingsmethoden in de praktijk uit te voeren, zoals de iminothiolane methode, tricarbonyl, het effect van verschillende reductoren, conjugatie van IgG met HYNIC.

### Evaluatie

De cursus was zeer effectief. Na een heldere theoretische introductie door Otto Boerman, werd het practikum uitgevoerd. Oorspronkelijk was het de bedoeling om met tweetallen te werken, maar gezien het aantal van 5 werkte een ieder alleen. Er waren 2-3 begeleider om tips te geven en zaken uit te leggen. Aan het eind van de cursus werden de resultaten plenair teruggekoppeld en werd de link gelegd met de theorie. 

## ESMI meeting Barcelona

Prof. Dr. A.A. Lammertsma, VU Medisch Centrum, Amsterdam

### Website, kosten

Van 27 t/m 30 mei werd in Barcelona de "4th European Molecular Imaging Meeting" gehouden. www.e-smi.eu

Kosten: member 650 euro, non-member 750 euro, student member 400 euro

Deze bijeenkomst is het jaarlijkse congres van de European Society for Molecular Imaging (ESMI) met medewerking van de EANM.

### Opzet/inhoud


ESMI werd in juli 2005 opgericht en kwam voort uit een aantal door het zesde kaderprogramma gesubsidieerde "European networks of excellence", waaronder EMIL (European Molecular Imaging Laboratories) en DiMI (Diagnostic Molecular Imaging).

Het wetenschappelijke programma van de Barcelona meeting beoogde om ontwikkelingen in imaging technologieën te combineren met toepassingen in drug development, basic science en klinische translationele studies met een focus op kanker, cardiovasculaire aandoeningen en neurodegeneratie. Naast 6 plenaire sessies met invited speakers waren er 16

sessies (steeds 2 in parallel) met sprekers die deels waren uitgenodigd en deels waren geselecteerd op basis van een ingezonden abstract. Tenslotte was er dagelijks een poster sessie met in totaal 136 posters.

### Evaluatie

Het belangrijkste aspect van de meeting is, dat het experts uit diverse modaliteiten (PET, MRI, optical) bij elkaar bracht. Met andere woorden, het is een ideaal forum om eens over de grenzen van je eigen veld te kijken. Naast sessies over technology en probe design waren vooral de zogenaamde "Bench to Bedside" sessies interessant. In die sessies werden afwisselend preklinische en klinische studies gepresenteerd, waar mogelijk met betrekking tot hetzelfde proces of ziekte.

Aan de thema's is nog wel te merken dat ze gebaseerd zijn op de onderzoeksthema's van bovengenoemde netwerken. Over een jaar lopen die echter ten einde en dan moet dit congres op eigen benen staan. Gezien de grote belangstelling, ook van buiten de netwerken, lijkt dit geen probleem te worden. Het congres is een aanrader voor onderzoekers die geïnteresseerd zijn in de diverse aspecten van translationeel onderzoek en/of in de kruisbestuiving van verschillende imaging modaliteiten. 

# Animal Imaging Workshop door AMIE

## Applied Molecular Imaging Erasmus MC

**Drs. Sandra Dieleman, Erasmus MC, Rotterdam**

### Website, kosten, accreditatie-punten

<http://www.molmed.nl>

De kosten van de cursus bedragen €250, maar bepaalde deelnemers krijgen korting: Erasmus MC cursisten, leden van de postgraduaat scholen MolMed, MGC en Coeur, promovendi, master studenten en postdocs.

MolMed zelf deelt geen ECTS (European Credit Transfer Systeem) accreditatiepunten uit. Een eigen coach of werkgroep leider kan aangesproken worden om ECTS accreditatiepunten te laten registreren. Na afloop wordt een certificaat van deelname toegestuurd.

### Opzet/inhoud, groepsgrootte en samenstelling

Deze driedaagse workshop is bedoeld als brede introductie tot het arsenaal aan preklinische moleculaire beeldvormende technieken en hun toepassingen in de biologie en geneeskunde. De cursus wordt voornamelijk georganiseerd voor promovendi en postdocs van de Erasmus Postgraduaat scholen MolMed, MGC, Coeur e.a., maar ook studenten en medewerkers van andere universiteiten, instituten of bedrijven die werkzaam zijn in dit gebied zijn welkom. Het aantal deelnemers voor de lezingen is gelimiteerd tot 70, bij de demonstraties en rondleidingen in de laboratoria zijn het er maximaal 40.


De workshop kan grofweg ingedeeld worden in twee hoofdlijnen:

1. apparatuur voor de beeldvorming van kleine dieren en hun toepassingen
2. toepassingen in translationeel onderzoek: multi-modality detectie en beeldvorming van kanker en vaatziekten

Verder komen ook volgende onderwerpen aan bod: optische beeldvorming, röntgenstraling, MRI, PET en SPECT, echografie, fotodynamische diagnostiek en therapie, ramanspectroscopie en beeldanalyse.

### Evaluatie

De workshop levert een goed platform voor wetenschappers die geïnteresseerd zijn in beeldvormende technieken en moleculaire beeldvorming in het algemeen. De combinatie van lezingen en demonstraties maakt dat je de theorie onmiddellijk kunt toetsen aan de praktijk. Een Engelstalige

cursus als deze brengt een waaier aan mensen bij elkaar, elk met hun eigen achtergrond en interesse, wat tot boeiende gesprekken en contacten kan leiden. Kort samengevat: Van harte aanbevolen! 

## VANDERWILT

t e c h n i q u e s



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products

**T +31 (0)411 68 60 19 | [www.for-med.nl](http://www.for-med.nl)**

FOR  
MED

## Een bijzondere bevinding bij $^{131}\text{I}$ -Nal scintigrafie posttherapie

**Prof. dr. B.L. van Eck-Smit, drs. J. Emmering**

*Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

Bij een 67-jarige man werd in het voorjaar van 2009 in 2 tempi totale thyreoïdectomie met halsklierdissectie verricht i.v.m. papillair schildkliercarcinoom van de rechter schildklierkwab. Het pathologieverslag (PA) vermeldt een papillair carcinoom, oncocytaire variant met een diameter van minstens 3,5 cm en kapsel-doorbraak. Bovendien werden 3 tumorpositieve lymfeklieren gevonden. Patiënt werd voor een protocollaire ablatie met  $^{131}\text{I}$ -Nal naar het AMC verwezen. Op basis van de PA bevindingen werd patiënt geclassificeerd als "hoog risico" en werd er een therapeutische dosis van 5500 MBq gegeven.

Op de dag van behandeling wordt een TSH van 122 mE/l, een FT4 van < 2.0 pmol/l en een Tg < 1 pmol/l gemeten. Eén dag na toediening van  $^{131}\text{I}$ -Nal werd gestart met een suppressieve dosis Levothyroxine (dd 200 µg). Een week na toediening van  $^{131}\text{I}$ -Nal is er een post-therapiescintigram gemaakt met aanvullende SPECT-CT opnamen.

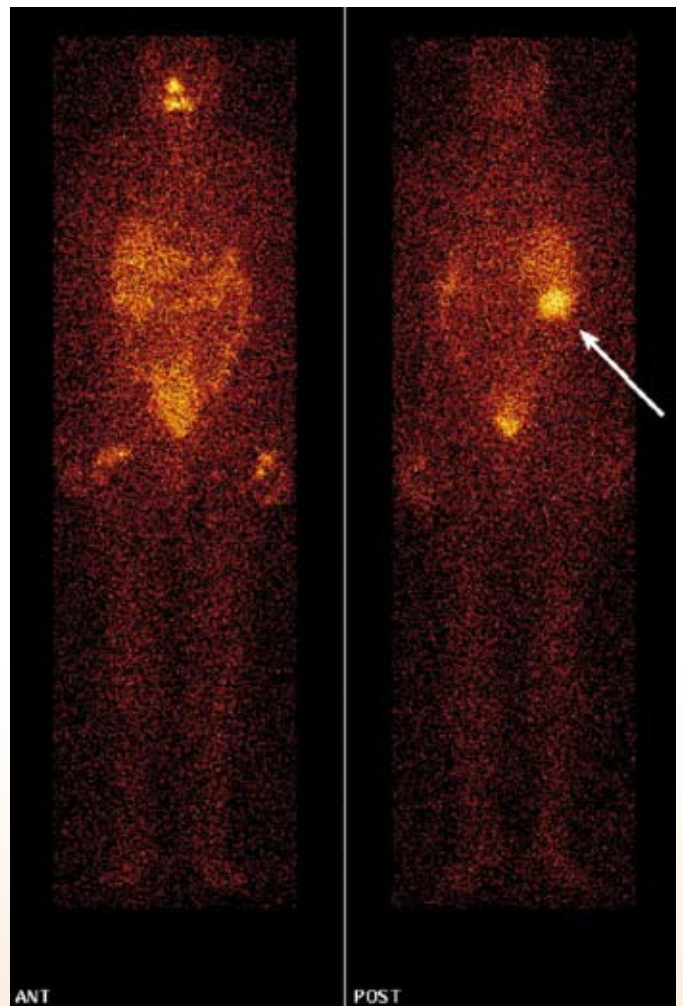
De totale lichaamsscintigrafie laat geen retentie van  $^{131}\text{I}$ -Nal in de halsregio zien. Wel is er fysiologische activiteit in speekselklieren, mondholte, tractus digestivus en lever. De activiteit ter hoogte van beide handen wordt beschouwd als contaminatie van zakdoeken in de broekzakken. Opvallend is de relatief hoge activiteit hoog rechts in het abdomen, het beste afgebeeld op de posterior opname (figuur 1, witte pijl). Voor betere beoordeling van deze bevinding werden aanvullende SPECT-CT opnamen (GE Infinia Hawkeye) van deze regio gemaakt. Hierop is te zien dat de accumulatie van  $^{131}\text{I}$ -Nal overeenkomt met een op CT zichtbare niercyste met een diameter van ruim 7 cm (figuur 2, blauwe pijlen).

### Bespreking:

Visualisatie van opname van  $^{131}\text{I}$ -Nal in een niercyste is zeldzaam, maar in de vorm van casuïstiek al wel eerder beschreven in de literatuur (1-5). Mogelijke mechanismen zijn: communicatie tussen het verzamelsysteem van de nier en de cyste, diffusie via het lymfatisch systeem of actieve jodiumsecretie door de cystewand.

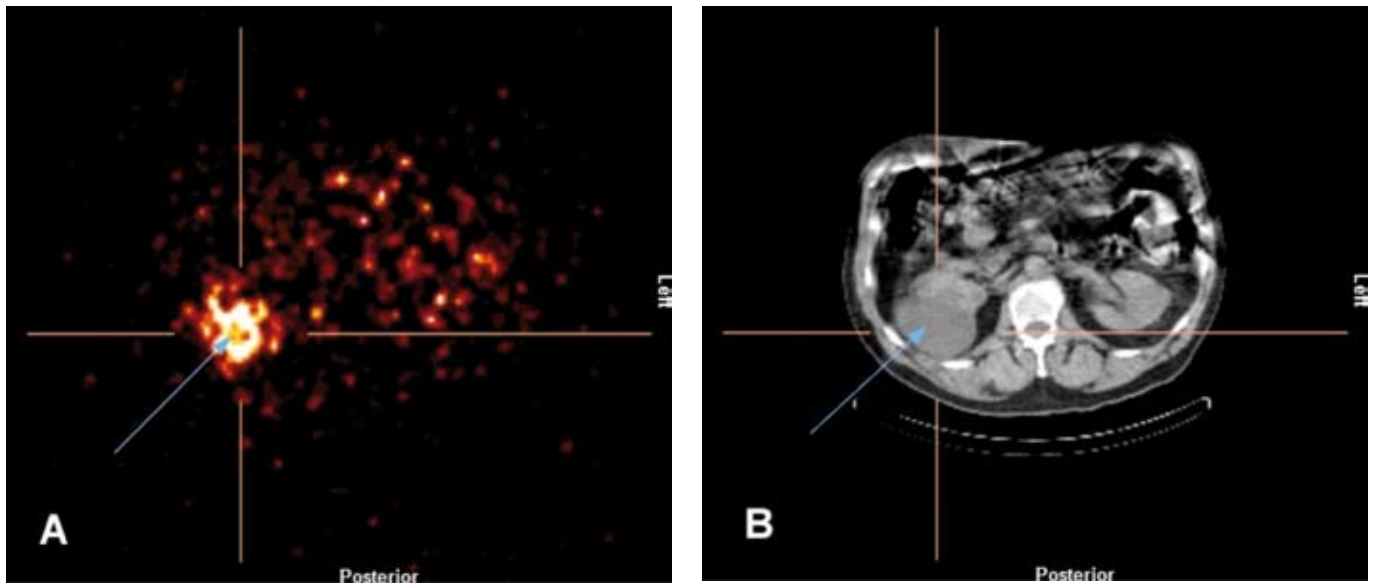
Het is aangetoond dat de Natrium Iodide Symporter (NIS) ook buiten de schildklier veelvuldig tot expressie komt. In speekselklieren, traanklieren, maag- en colonmucosa, mammaweefsel, pancreas, ovarium, testis, bijnier, hart longen, thymus en ook de tubuluscel van de nier is hNIS RNA aangetoond (6). Er wordt dan ook van uitgegaan dat uitscheiding van jodium door de nier berust op een actief proces van de niertubuluscel via de NIS. Aangezien het

niercyste-epitheel grote gelijkenis heeft met het tubulus-epitheel is de aanwezigheid van NIS in het cyste-epitheel zeer waarschijnlijk en lijkt secretie van  $^{131}\text{I}$ -Nal door de cystewand meest voor de hand liggende verklaring van onze bevinding.



*Figuur 1. Anterior (l) en posterior (r) totale lichaamsopnamen 1 week na therapie. Op de posterior opname is er ongebruikelijke accumulatie van  $^{131}\text{I}$  rechts hoog in het abdomen (witte pijl).*





Figuur 2.

Transversale doorsnede ter hoogte van de  $^{131}\text{I}$  accumulatie rechts hoog in het abdomen (A) met overeenkomstige transversale CT doorsnede (B). De  $^{131}\text{I}$  accumulatie komt overeen met een op CT zichtbare cyste aan de dorsale zijde van de rechternier (blauwe pijlen). 

#### Literatuur:

1. Wen C, Ivanow E, Oates E, Lee SL, Perrone R. J. Post-therapy iodine-131 localization in unexpected large renal cyst: possible mechanism. *Nucl Med* 1998;39:2158-61
2. Thust S, Fernando R, Barwick T, Mohan H, Clarke SEM. SPECT-CT Identification of post-radioactive iodine treatment false-positive uptake in a simple renal cyst. *Thyroid* 2009;19:75-76
3. Brachman M, Rothman B, Tanasescu D, Adelberg H, Waxman A. False-positive iodine-131 body scan caused by a large renal cyst. *Clin Nucl Med* 1988;13:416-18.
4. Letaief B, Boughattas S, Guezguez M, Hassine H, Essabah H. Abdominal uptake of iodine-131 revealing a large renal cyst. *Clin Nucl Med* 2001;26:255-56
5. Kim W, Bartel T, Juweid M, Lal G, Graham M. Renal cyst uptake following  $^{131}\text{I}$ - treatment for thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1315-16.
6. Spitzweg C, Dutton CM, Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Heufelder AE, Morris JC. Expression of the sodium iodine symporter in human kidney. *Kidney Int* 2001;59:1013-23



# Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede

**Mark van Kooten,**

*Teamhoofd Nucleaire Geneeskunde MST*

## Hoe het begon

De afdeling Nucleaire Geneeskunde in Enschede kent een lange geschiedenis. De afdeling van nu is voortgekomen uit een fusieproces van het algemene Ziekenhuis "Ziekenzorg" en de katholieke "Stadsmaten" of het vroegere St. Jozef waar jaren geleden de nonnen het voor het zeggen hadden. Op beide locaties, die op steenworp afstand van elkaar stonden, was een afdeling Nucleaire Geneeskunde. In het Ziekenzorg werd vanaf 1972 Nucleaire Geneeskunde bedreven, hierbij lag het accent op in-vitro bepalingen in de vorm van T3/T4- en vitamine B-12 bepalingen in bloed met behulp van <sup>125</sup>I. Wat daar nu in de huidige afdeling nog rudimentair van over is, is het naar verhouding grote C-laboratorium. Ook in de Stadsmaten is de Nucleaire rond 1972 opgericht. Hier ontstond de afdeling door de samenwerking van de apotheek, het klinisch chemisch lab en de EEG-afdeling. Bij deze afdeling lag het accent op de beeldvorming, dit uitte zich in de begin jaren met de beeldvorming door de Siemens ZLC-37 camera en de DSX van Sopha. Uiteindelijk concentreerde de afdeling zich na de fusie op 1 locatie.

## Ontwikkeling

De huidige afdeling is langzaam maar zeker geëvolueerd naar een State of the Art afdeling waar diagnostiek wordt bedreven van hoogstaande kwaliteit. Vooral door de komst van de SPECT-CT (Symbia T6) én door de verbouwing spelen we in op de behoefte van onze klanten: hoogstaande diagnostiek in een vertrouwde omgeving.

Ons team (zie figuur 1) bestaat uit 3 Nucleair Geneeskundigen, 9 laboranten, 1 klinisch fysicus, 1 stralinghygiënist, 3 medisch secretaresses en 1 teamhoofd. Ons team kenmerkt zich door flexibel ingestelde, hardwerkende professionals. De afgelopen jaren zijn niet altijd makkelijk geweest zoals ten tijde van de verbouwing en organisatorische veranderingen, maar over de manier waarop de afdeling hierdoor geëvolueerd is, mogen we best wel trots zijn.

De in 2008 verbouwde afdeling beschikt nu over 1 enkelkops camera, 3 dubbelkops camera's, waarvan 1 SPECT-CT, 2 therapie kamers, een in 2003 verbouwd B en C laboratorium, genoeg kantooruimte/verslagruimte/presentatieruimte én heel belangrijk: een koffiekamer met daglicht. Dit lijkt van weinig betekenis maar tot vorig jaar waren we geheel in pandig.

Er wordt nu gefaseerd gewerkt aan een groot ICT normalisatie project. De reeds afgeronde pijlers zijn het werken met werklijsten op de modaliteiten en het archiveren van beelden in het Fuji PACS. Momenteel is toewerken naar het spraakherkenningsysteem ten behoeve van de verslaglegging en het digitaliseren van aanvragen in een vergevorderd stadium. In 2010 hopen we het project te beëindigen met de implementatie van een hotlabmanagementsysteem.

Door de komst van de gecombineerde SPECT/CT scanner is de

afdeling qua verrichtingen flink gegroeid. Aan de aanschaf van een tweede SPECT/CT wordt intussen gewerkt. Hierbij ligt het accent op de cardiologische verrichtingen, inclusief het bepalen van calciumscores (ter illustratie zie figuur 2) en de fusie met angio-CT, alsook op botonderzoeken. Bijna bij alle botonderzoeken wordt een SPECT/CT verricht, zelfs bij oorspronkelijk planaire studies van de hand. We merken dat het maken van SPECT/CT beelden voor de aanvrager een belangrijk medium is voor de interpretatie van de beelden, en dat we met name door de beeldfusie (inclusief 3D technieken, zoals Volume Rendering) een toegenomen concurrerend diagnostisch middel hebben terwijl we het in het verleden met "vage" planaire beelden moesten doen.

## Samenwerking

De afdeling kijkt ook over haar grenzen heen. Zo is in 2008 een belangrijke samenwerking gestart met de afdeling Nucleaire Geneeskunde van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT-Hengelo) op het gebied van PET/CT. Na installatie van een PET/CT-scanner (TrueV Biograph 40) in 2007 in ZGT wordt sinds 2008 gezamenlijk gebruik gemaakt van deze modaliteit: laboranten van beide ziekenhuizen bedienen de scanner, klinisch fysici werken samen om de kwaliteit te waarborgen en het beste uit het systeem te halen. De verslaglegging wordt door nucleair geneeskundigen van beide ziekenhuizen uitgevoerd. Zo worden PET/CT-beelden van patiënten aangevraagd vanuit MST via een digitale lijn naar Enschede gestuurd alwaar de nucleair geneeskundigen de verslaglegging uitvoeren.

Het gebruik van PET/CT, maar zeker ook SPECT/CT, biedt ons grote ontwikkelmogelijkheden, mede vanwege het aanwezige thoraxcentrum (longoncologie en cardiologie) en de afdeling radiotherapie. Onlosmakelijk hieraan verbonden is een intensieve samenwerking met de radiologie.

Daarnaast zijn recentelijk samenwerkingsverbanden gestart met de Universiteit Twente (UT): participatie in onderwijs aan de UT en het uitvoeren van divers onderzoek door stagiaires op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van MST vormen het begin van deze samenwerking. Zo hebben studenten Biomedische Technologie en Technische Natuurkunde reeds innovatief werk verricht op het gebied van risicoanalyses (van medische apparatuur en gebruik van radioactieve stoffen) en PET-onderzoek (dosisoptimalisatie bij FDG toediening). Studenten van de unieke studie Technische Geneeskunde zullen dit jaar starten met stages aan onze afdeling. Deze afdelingsoverstijgende zaken leiden tot innovatieve processen passend en horende bij een topklinisch ziekenhuis als MST.

## Toekomst

Hoe ziet onze toekomst eruit? De Raad van Bestuur van MST buigt zich momenteel over de haalbaarheid van een nieuw ziekenhuis op de huidige locatie. Onze afdeling zal zoals het er nu

uitziet op de huidige locatie blijven. Dit biedt kans ruimte om ons heen te creëren voor de toekomst.

Voor wat betreft de marktpositie in het ziekenhuis ten opzichte van andere afdelingen proberen we met onze afnemers in de jaarplancyclus de discussie aan te gaan wat ze van ons verwachten in het volgende jaar om zo onze interne processen en ons eigen jaarplan optimaal in te kunnen stellen. Deze nieuwe benadering heeft nogal wat voeten in aarde, onze klanten moeten wennen aan deze benadering. Maar we willen ons opstellen als een "winkel" waarbij de aanvrager zijn inkopen kan doen. Hiervoor hebben we voor onze afdeling een kostprijsmodel ontwikkeld waarbij de aanvrager een maandelijks overzicht krijgt van de mutatie ten opzichte van vorig jaar en de kosten die daaraan verbonden zijn.

De afgelopen tijd is er met een aantal medewerkers een sessie geweest waarin we onze visie herijkt hebben. Het is goed om met elkaar te bespreken wat we van een ieder verwachten en

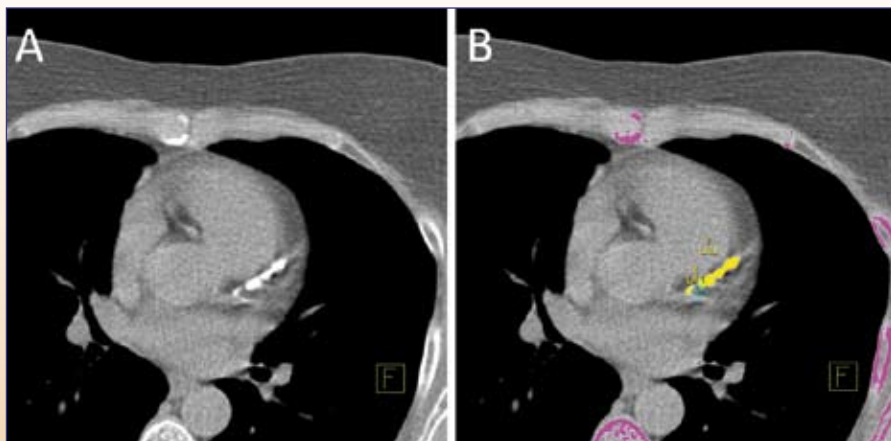
hoe we ons toekomstbestendig kunnen maken. Waar willen we staan over een aantal jaar? Waar willen en kunnen we ons in profileren? Wat is onze rol ten opzichte van onze klanten/afnemers of andere diagnostische disciplines? Alles met als primair doel hoogwaardige therapie en diagnostiek van constante kwaliteit te blijven verrichten ten behoeve van patiëntenzorg.

De medische beeldvorming kent een grote beweging naar een volledige integratie tussen de anatomische, functionele en moleculaire beeldvorming: zie het aangehaalde voorbeeld van coronaire calciumscoring en de fusie met de angio-CT van de coronairen. Hierin wil MST een voorloper zijn in Nederland. Een multidisciplinaire samenwerking zowel binnen MST, met een eigen PET/CT faciliteit, als regionaal en met de UT wordt daarom nagestreefd.

*Wordt zeker vervolgd!*



Figuur 1. Medewerkers afdeling Nucleaire Geneeskunde MST (foto: Medische Fotografie, MST)



Figuur 2. Een illustratie van geïntegreerde anatomische en functionele beeldvorming. Calciumscoring met Symbia T6, zonder contrastinjectie, bij een patiënt met thoracale pijn van onbekende origine. De myocardperfusiescintigrafie toonde vervolgens ischemie ter hoogte van de anterolaterale wand. A: CT met duidelijk aanwezige kalkafzetting in de coronairen. B: zelfde CT waarbij calciumscoring is toegepast. Totaal equivalent Agatston score is duidelijk verhoogd tot 483 (LAD: 384 (geel), CX: 96 (blauw) score).

# Fundamentals of Nuclear medicine Dosimetry

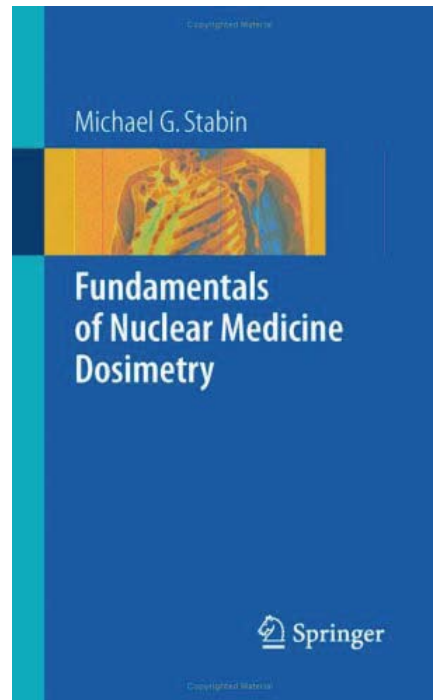
Onder redactie van **Michael G. Stabin, PhD.**  
**Springer Science+Business Media**  
**ISBN:978-0-387-74578-7**  
**e-ISBN: 978-0-387-74579-4**  
**Prijs 39,95 euro**


Dit soft cover klein formaat boekje geeft een helder, beknopt en geordend overzicht van fundamentele dosimetrie voor toepassing in de nucleaire geneeskunde. Het boekje is voornamelijk te gebruiken als naslagwerk voor het inschatten van de geabsorbeerde dosis bij de meest voorkomende nucleair geneeskundige onderzoeken. De indeling is overzichtelijk en begint bij de basisprincipes, waarna verschillende modellen voor berekening van de interne dosis worden besproken, gevolgd door een stapsgewijze uitleg van de dosisberekening.

Tevens is er een hoofdstuk met case studies. Deze zijn helaas niet allemaal even praktisch toepasbaar. De laatste twee hoofdstukken worden gewijd aan radiobiologische principes en praktische stralingshygiëne.

Erg verrassend is het boek niet. De informatie die het geeft kan veelal ook in de nucleair geneeskundige en stralingshygiëne boeken gevonden worden, die zich vaak al in ieders boekenkast bevinden.

Het boek is klein, maar net niet klein genoeg om van een handig zakformaat te spreken.



**Drs. R. Gilles**  
 AIOS Nucleaire Geneeskunde  
 UMC St. Radboud, Nijmegen 

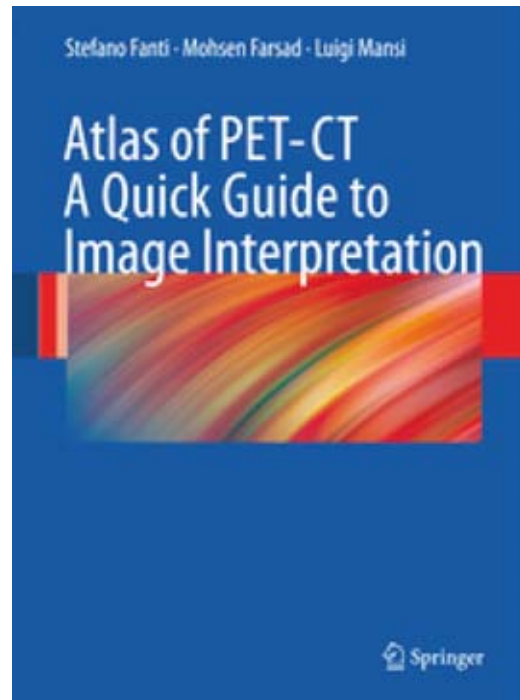
# Atlas of PET-CT

## A Quick Guide to Image Interpretation

**Stefano Fanti, Mohsen Farsad, Luigi Mansi. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. 288 pagina's. ISBN 978-3-540-77771-7. Prijs 60 euro.**

Het boek behandelt de interpretatie van PET-CT beelden in de oncologie en bestaat uit vier overzichtelijke hoofdstukken. Allereerst wordt de normale distributie van FDG besproken. Na een beknopte beschrijving van enkele pagina's volgen 17 casus met nagenoeg alleen PET-CT afbeeldingen en per casus een kort 'teaching point'. De voorbeelden betreffen onder andere fysiologische uptake in tonsillen en oogspieren, aspecifieke longhilus-uptake en darmuptake. Het tweede hoofdstuk besteedt aandacht aan contrast-enhanced CT in PET-CT (PET-CECT). In twee pagina's wordt vanuit een radiologisch standpunt kort beschreven wat een nucleair geneeskundige moet weten van contrast (negatief en positief, oraal en intraveneus), slicedikte en aspecten van stralingshygiëne bij CT. Vervolgens wordt, net als in het vorige hoofdstuk, een en ander door middel van zeven voorbeeldcasus geïllustreerd.

Hoofdstuk 3 gaat over de pitfalls in FDG-PET-CT aan de hand van de volgende thema's: abdomen, bot, hoofd-hals, thorax en bekken. Ook hier geven talrijke afbeeldingen de lezer meer inzicht in kwesties als foutpositieve laesies (inflammatie, benigne laesies), bewegingsartefacten, postchirurgische patronen, effecten van bestraling, bruin vet, uptake in thymus en verhoogde spieropname door inadequate voorbereiding. In het laatste en tevens belangrijkste hoofdstuk worden oncologische toepassingen van FDG-PET besproken, waarbij men dieper ingaat op diagnose, stadiëring, response monitoring en recurrence. Hierop volgen twintig subhoofdstukken (zoals slokdarmcarcinoom, longcarcinoom, kanker van onbekende origine, prostaatacarcinoom en schildkliercarcinoom) die genoemde items uitgebreid illustreren, wederom geleid door meerdere casus. Met dit boek hebben de auteurs een gebruikersvriendelijke atlas willen maken, een snelle gids om PET-CT imaging te kunnen interpreteren. De grote hoeveelheid en



verscheidenheid van PET-CT beelden (ongeveer vijfhonderd) zorgen er inderdaad voor dat men in korte tijd een uitgebreid referentiekader kan opbouwen. Voor collega's die een PET-CT gaan aanschaffen is het dus een erg nuttige gids, die zich bovendien uitstekend leent om enkele hoofdstukken te verwerken in een cursus over PET-CT. Voor degenen met enkele jaren PET-CT ervaring is dit boek waarschijnlijk minder relevant omdat het meeste hen al wel bekend zal zijn. Tot slot moet worden opgemerkt dat de inhoudsopgave en index te summier zijn om het boek als handig naslagwerk te gebruiken.

**Drs. J.W.A. Postema**

AIOS Nucleaire Geneeskunde  
UMC St. Radboud, Nijmegen





# Koninklijke onderscheiding voor Mr. Annie K. van Zanten en Prof. dr. Anne M. J. Paans

Het heeft Hare Majesteit behaagd, bij gelegenheid van Koninginnedag 2009, Annie van Zanten een Koninklijke onderscheiding te verlenen, door haar te benoemen tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau. Tijdens de uitreiking door Burgemeester Wallage in gemeentehuis van Groningen werd genoemd dat Annie van Zanten zich tot aan haar pensionering sterk inzette voor de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Mr. Annie van Zanten werkt al ruim 40 jaar in het UMCG. Aanvankelijk als analiste op de afdeling en na de studie Rechten aan de Universiteit Utrecht als verantwoordelijke manager bedrijfsvoering Nucleaire Geneeskunde. Op kwaliteitsgebied heeft ze bijzonder bijgedragen aan het realiseren in 2000 van de ISO-9001 certificatie. De afdeling Nucleaire Geneeskunde in Groningen pionierde met deze kwaliteitsborging in het UMCG en vormt nu samen met

Utrecht de enige afdeling Nucleaire Geneeskunde met deze certificatie in Nederland.

Ook daaropvolgende succesvolle recertificaties, en het huidige streven naar de hoogste Europese kwaliteitsnorm voor de afdeling, de European Foundation for Quality Management Award voor Excellentie, dragen haar stempel. Annie van Zanten vervult haar verschillende taken met een zeer grote inzet en zorgvuldigheid. De redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde wil Annie van Zanten van harte gelukwensen met de Koninklijke onderscheiding.

Namens de Redactie en de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming UMCG, Riemer Slart.



*Mr. Annie K. van Zanten en burgemeester J. Wallage*

Tijdens de afgelopen lintjesregen werd, aan de vooravond van zijn emeritaat, prof.dr. Anne M.J. Paans benoemd tot Officier in de Orde van Oranje-Nassau.

Anne Paans werd geboren op 26 juni 1944 in Raamsdonk. Zijn middelbare schooltijd bracht hij door op het Baarnsch Lyceum, een illustere school waar vele BN-ers, zoals bv. koningin Beatrix, prins Willem-Alexander, de schrijver Ronald Giphart en Jean-Marc van der Tol (tekenaar van Fokke en Sukke) op hebben gezeten. Aansluitend is hij in Utrecht natuurkunde gaan studeren.

Samen met wijlen Prof.dr. Willem Vaalburg heeft Anne Paans aan de wieg gestaan van de ontwikkeling van de positronemissietomografie in Nederland. Anne is een autoriteit op het gebied van de (fysische) eigenschappen van PET-camera's, cyclotron, maar ook op het gebied van gammacamera's en MRI. De uitstraling van zijn kennis en inzet reikt tot ver over onze landsgrenzen. Binnen het vakgebied heeft Anne (bestuurs) functies vervuld in verschillende beroepsverenigingen. Zo is hij lid geweest van de Opleidingscommissie Klinische Fysica en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde,

aanvankelijk als vicevoorzitter, later als secretaris algemene zaken. Ook is Anne opgetreden als adviseur voor diverse instanties binnen en buiten de landsgrenzen, zoals bv. de Duitse Kernforschungsgemeinschaft.

Momenteel is Anne Paans lid van de Medisch-Ethische Toetsingscommissie van het UMCG en de Rijksuniversiteit Groningen, een functie die hij ook na zijn emeritaat zal voortzetten.

Naast zijn drukke werkzaamheden heeft Anne ook tijd gevonden voor maatschappelijke activiteiten. Zo is Anne Paans meerdere jaren ouderling-kerkrentmeester en scriba geweest van de Hervormde Gemeente Noord- en Zuidwolde (Gr). Verder is hij de grote motor geweest achter de restauratie van het historische (1640) orgel in de kerk van Noordwolde.

Binnen de afdeling hebben we Anne leren kennen als een beminnelijke persoonlijkheid, die desondanks zijn mening niet onder stoelen of banken stak. De afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming is dan ook blij dat Anne Paans parttime als adviseur aan de afdeling verbonden blijft na zijn emeritaat.

**Dr. J. Pruim** 



*Prof. dr. Anne M.J. Paans en echtgenote*



# 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](mailto:comecer@comecer.com)

**Your local contact**

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

[www.comecer.com](http://www.comecer.com)



## Bureau NVNG

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

Fax: (030) 291 99 58  
Email: [info@nvng.nl](mailto:info@nvng.nl)  
Internet: [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)

### Nieuwe leden

Drs. O.V. Mirankova  
*Werkadres:*  
UMC Groningen  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire  
Beeldvorming  
Postbus 30001  
9700 RB GRONINGEN  
E-mail: [o.v.mirankova@ngmb.umcg.nl](mailto:o.v.mirankova@ngmb.umcg.nl)

Drs. J.H. Beljaars  
*Werkadres:*  
UMC St. Radboud Nijmegen  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Gert Grootplein 8  
6500 HB NIJMEGEN  
Telefoon: 024-3611111  
E-mail: [J.Beljaars@nucmed.umcn.nl](mailto:J.Beljaars@nucmed.umcn.nl)

Drs. G.M. Boeke  
*Werkadres:*  
Tergooiziekenhuizen  
Afdeling Klinische Farmacie  
Postbus 10016  
1201 DA HILVERSUM  
Telefoon: 035-6887152  
E-mail: [gboeke@tergooziekenhuizen.nl](mailto:gboeke@tergooziekenhuizen.nl)

Dr. K.M.L. Crommentuyn  
*Werkadres:*  
Westfries Gasthuis  
Afdeling Klinische Farmacie  
Maelsonstraat 3  
1624 NP HOORN  
Telefoon: 0229-208444  
E-mail: [k.m.l.crommentuyn@westfriesgasthuis.nl](mailto:k.m.l.crommentuyn@westfriesgasthuis.nl)

Drs. J.C. Faggiday  
*Werkadres:*  
Meander MC  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Utrechtseweg 160  
3818 ES AMERSFOORT  
Telefoon: 033-8504120  
E-mail: [jc.faggiday@meandermc.nl](mailto:jc.faggiday@meandermc.nl)

### Adreswijzigingen

Drs. L. Cozijnsen  
*Nieuw werkadres:*  
Gelre Ziekenhuis, Locatie Apeldoorn  
Afdeling Cardiologie  
Albert Schweitzerlaan 31  
7334 DZ APELDOORN

Prof.dr. P.L. Jager  
*Nieuw werkadres:*  
Regiomaatschap Zwolle-Emmen-Sazinson  
P/a Isala Klinieken  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Postbus 10400  
8000 GK ZWOLLE  
Telefoon: 038-4247909 / 0522-233040  
E-mail: [p.l.jager@isala.nl](mailto:p.l.jager@isala.nl)

Dr. H. van Langen  
*Nieuw werkadres:*  
VieCuri MC voor Noord-Limburg  
Afdeling Klinische Fysica  
Postbus 1926  
9500 BX VENLO  
Telefoon: 077-3205365  
E-mail: [hvanlangen@viecuri.nl](mailto:hvanlangen@viecuri.nl)

Drs. D.E. Oprea-Lager  
*Nieuw werkadres:*  
VU medisch centrum  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research  
De Boelelaan 1117  
1081 HV AMSTERDAM  
Telefoon: 020-4444214  
E-mail: [d.oprea-lager@vumc.nl](mailto:d.oprea-lager@vumc.nl)

Drs. A.M.A. Prins  
*Nieuw werkadres:*  
Ziekenhuisapotheek Noord-Brabant  
Jeroen Bosch Ziekenhuis  
Afdeling Radiofarmacie  
Postbus 3406  
5203 DK 'S-HERTOGENBOSCH  
Telefoon: 073-6405900  
E-mail: [m.prins@jzbz.nl](mailto:m.prins@jzbz.nl)

Drs. E. Vegt  
*Nieuw werkadres:*  
Maastricht UMC  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Postbus 5800  
6202 AZ MAASTRICHT  
E-mail: [E.Vegt@mumc.nl](mailto:E.Vegt@mumc.nl)

Dr. T.C. de Wit  
*Nieuw werkadres:*  
Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde F2N  
Meibergdreef 9  
1105 AZ AMSTERDAM  
Telefoon: 020-5664550  
E-mail: [t.c.devit@amc.uva.nl](mailto:t.c.devit@amc.uva.nl)

Flex Medical Imaging  
Contactpersoon: R. Migchielsen  
Stuyvesantstraat 53 hs  
1058 AK AMSTERDAM

Hermes Medical Solutions  
Contactpersoon: J. Martin  
Grove House, 2 Orange Street  
WC2H 7DF LONDON  
United Kingdom  
Telefoon: 00-44-7901718038  
E-mail: [julie@hermesmedical.com](mailto:julie@hermesmedical.com)



## 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@nvmbnr.nl](mailto:info@nvmbnr.nl)  
Internet: [www.nvmbnr.nl](http://www.nvmbnr.nl)

### Hoofdbestuur

Dagelijks Bestuur  
Voorzitter: Fred Felderhof,  
Penningmeester: Wim Dankaart  
Secretaris: Hendrik Harders

### Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt (echografie),  
Cocky Heemskerk (radiologie), Guus  
Veenendaal (radiotherapie), Suzanne  
Lansbergen (nucleaire geneeskunde),

Peter Kappert (MRI), Jo Duvivier  
(kwaliteit), Dirk Zweers (straling)

### Nascholing

60ste NVMBR Jaarcongres  
27 en 28 mei 2010 MECC Maastricht

NVMBR nascholingsdagen  
thema "Tractus Respiratorus"  
3 november 2009 Congrescentrum  
"de Jaarbeurs" te Utrecht

### Workshops

ECG,  
27 november 2009  
12 februari 2010  
Verenigingsbureau NVMBR

Ergometrie  
19 november 2009  
12 maart 2010  
Verenigingsbureau NVMBR

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 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

mw. B. Bosveld  
mw. drs. F. Celik  
dr. J.A. van Dalen  
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. Valdés Olmos

#### Bureau redactie

Yvonne van Pol-Houben  
T 0475 60 09 44  
E nucleaire@kloosterhof.nl

#### Advertentie-exploitatie

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij  
Sandra Geraedts  
T 0475 59 74 21  
E. sandra@kloosterhof.nl

#### Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving  
Marie-José Verstappen  
E marie-josé@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 4 18 december 2009

#### Verschijningsdata, jaargang 32

Nummer 1 26 maart 2010  
Nummer 2 25 juni 2010  
Nummer 3 24 september 2010

#### Aanleveren kopij, jaargang 31

Nummer 4 1 oktober 2009

#### Aanleveren kopij, jaargang 32

Nummer 1 1 januari 2010  
Nummer 2 1 maart 2010  
Nummer 3 1 juni 2010

#### 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

#### ASNC 2009

1 - 4 October, 2009. Minneapolis, USA. [www.asnc.org/asnc2009](http://www.asnc.org/asnc2009)

#### Feldkircher Nuklearmedizin-Symposium

2 - 3 October, 2009. Feldkirch, Austria. [www.ogn.at](http://www.ogn.at)

#### EANM'09

10 - 14 October, 2009. Barcelona, Spain. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

#### PIEAS Conference on Nuclear Medicine and Oncology

21 - 22 October, 2009. Islamabad, Pakistan. [www.pieas.edu.pk](http://www.pieas.edu.pk)

#### CSM 2009 Meeting

22 - 25 October, 2009. Brisbane, Australia. [www.csm2009.com](http://www.csm2009.com)

#### 2009 IEEE NSS/MIC

25 - 31 October, 2009. Orlando, USA. [www.ieee-npss.org](http://www.ieee-npss.org)

#### Practical Nuclear Cardiology Course

29 - 30 October, 2009. London, Great Britain. [www.bnmsonline.co.uk](http://www.bnmsonline.co.uk)

#### UK PET/CT Reporting Course

13 November, 2009. Worcestershire, Great Britain. [www.bnmsonline.co.uk](http://www.bnmsonline.co.uk)

#### 3rd International Conference on Radiopharmaceutical Therapy 2009

3 - 7 November, 2009. Cartagena, Colombia. [www.icrt-09.warmolth.org](http://www.icrt-09.warmolth.org)

#### EANM Paediatric Course

7 - 8 November, 2009. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

#### Technologists PET/CT, 1st advanced course

November 14-15, Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

#### EANM/ESTRO Educational Seminar on PET in Radiation Oncology

21 - 22 November, 2009. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

#### EANM Technologists PET/CT Course

28 - 29 November, 2009. Vienna Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

#### RSNA 2009

29 November - 4 December, 2009. Chicago, USA. [www.rsna.org](http://www.rsna.org)

#### EANM Clinical PET/CT Course

5 - 6 December, 2009. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

2010

#### BiOS 2010

23 - 28 January, 2010. San Francisco, USA. [www.spie.org](http://www.spie.org)

#### Creatiave Counting in Nuclear Medicine

9 February, 2010. London, Great Britain. [www.ipem.ac.uk](http://www.ipem.ac.uk)

## 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](mailto: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](http://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