

33e jaargang 2011 nummer 3 issn 1381 - 4842

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

Kinderen en nucleaire geneeskunde:

**Neuroblastoom; een heterogene ziekte**

**Renografie bij baby's met een afwijkende  
prenatale echo van de urinewegen**

1966

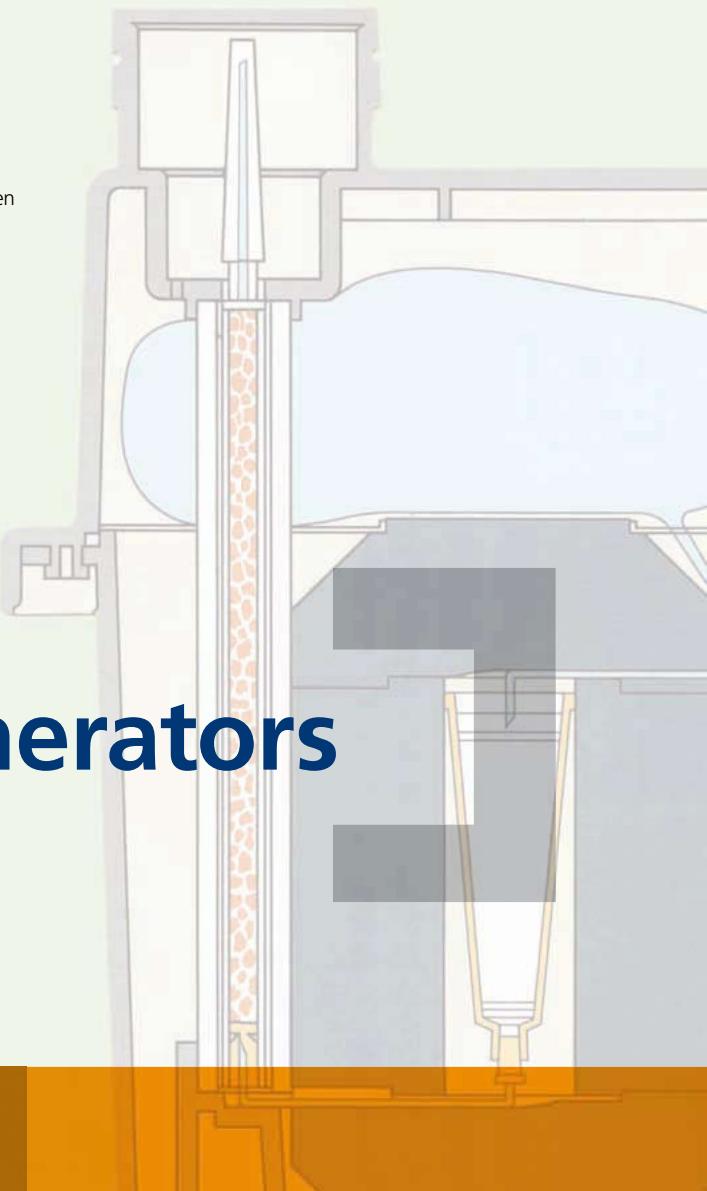
### The first commercial technetium-99m generators marketed in the US and Europe

Between 1963 and 1966, the interest in technetium -99m grew as its numerous applications as a radiotracer and diagnostic tool began to be described in publications.

By 1966, unable to cope with the demand for technetium-99m generators, Brookhaven withdrew from production and distribution in favour of commercial generators.

The first commercial generator was produced by **Nuclear Consultants, Inc.** of St. Louis (later taken over by Mallinckrodt), and Union Carbide Nuclear Corporation, New York.

In 1968, the first technetium-99m generator marketed in Europe was produced and distributed by **Philips Duphar** in Petten, the Netherlands (later Mallinckrodt). This was a separation column with aluminium oxide eluted with 0.9% sodium chloride solution, that was kept in a 200ml bag in the system. The column had two needles – one on top leading from the bag containing the saline solution and the other downwards to the collection vial. Gravity took care of the elution.



# We are generators



PAST > PRESENT > FUTURE

Generations of reliable supply.

For nearly fifty years we have been involved with the pioneering, discovery, realisation and development of the worlds market leading technetium generators.

We produced the first generator in 1966 and nearly half a century later are still innovating and investing to ensure a continuous supply for future generations.

**Covidien. We are generators.**

Visit us at [www.covidien.com](http://www.covidien.com) or call your local Covidien representative for more information.



**COVIDIEN**

*positive results for life™*

**REVIEW ARTIKEL**

- Neuroblastoma: a heterogeneous tumour  
Drs. G. Bleeker 724

- De rol van  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 renografie in de postnatale evaluatie van kinderen met verdenking op een congenitale afwijking van de tractus urogenitalis  
Drs. L. Koster-Kamphuis 733

- Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy - recent developments  
Dr. E. Vegt 742

**CBO RICHTLIJN**

- Richtlijn urineweginfecties bij kinderen  
Dr. J.A.E. van Wijk 750

**BESCHOUWING**

- Doseringen bij nucleair geneeskundig onderzoek bij kinderen  
Mw. I.R. de Waard-Schalkx 754

**CASE REPORT**

- Nuclear optical illusions; different PET-tracers can change a person's appearance  
Drs. R.W.J. van Rheenen 758

**CASE REPORT E-LEARNING WEBSITE**

- $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in a patient with pancreatitis  
Drs. N. Groen 760

**PROEFSCHRIFT**

- Radiopeptiden voor doelgerichte tumortherapie en de nier  
Dr. M. Melis 762

- Diagnosis and prognosis of cardiac syndrome X  
Dr. I.A.C. Vermeltfoort 764

- FORUM** 765

- VERENIGINGSNIEUWS** 766

- MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN** 769

- CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 770

**Kinderen en nucleaire geneeskunde**

Onderaan deze rubriek ziet u een ander gezicht dan u gewend bent. Jarenlang heeft ons Tijdschrift mogen profiteren van de vele inspanningen van Lioe-Fee de Geus-Oei als hoofdredacteur. Door haar gedrevenheid en nauwgezetheid heeft zij een belangrijke rol gespeeld bij het professionaliseren van ons Tijdschrift. Het is voor mij, als nieuwe hoofdredacteur, dan ook een uitdaging om het werk van Lioe-Fee zo goed mogelijk voort te zetten. Maar deze uitdaging ga ik, samen met de andere redactieleden, graag aan.

In de komende tijd zal ik u in deze rubriek op de hoogte brengen van de gedachten en ideeën, die bij de redactie leven om de kwaliteit van het Tijdschrift te handhaven en waar mogelijk te verbeteren. Ook zal op gezette tijden aandacht zijn voor ontwikkelingen die al gaande zijn, zoals de beoogde PubMed kwalificatie van ons Tijdschrift.

In deze uitgave is er uitgebreid aandacht voor de toepassing van nucleair geneeskundige technieken bij een kwetsbare patiëntengroep, namelijk kinderen. Collega Bleeker gaat uitvoerig in op de diagnostiek en behandeling met MIBG bij kinderen met neuroblastoom. Na het lezen van dit artikel bent u volledig op de hoogte dat neuroblastoom een heterogene ziekte is, over de rol van MIBG bij de diagnostiek van het neuroblastoom, en de steeds prominentere rol van MIBG therapie bij de behandeling ervan. Ook andere belangrijke ontwikkelingen op therapeutisch gebied licht zij toe.

Door het routinematisch uitvoeren van echografie bij zwangeren, worden afwijkingen van het urogenitale systeem frequent gedetecteerd bij de ongeborene. Als gevolg van deze ontwikkeling worden baby's regelmatig verwezen voor renografie, vaak al binnen een aantal weken na de geboorte. Collega Koster-Kamphuis brengt ons op de hoogte hoe het best renografisch onderzoek uitgevoerd en geïnterpreteerd kan worden in deze groep van jonge patiënten, en wat de bijdrage van dit onderzoek is bij de follow-up van congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis.

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) is een richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van urineweginfecties bij kinderen. Een paar onderdelen van deze richtlijn zijn uiterst relevant voor de nucleair geneeskundige. Kinderarts van Wijk geeft aan wanneer de DMSA scan bij (verdenking op) een urineweginfectie geïndiceerd is. Deze bijdrage bevat twee tabellen die handig zijn om bij de hand te hebben als een kinderarts u belt en vraagt of een DMSA scan geïndiceerd is voor zijn patiënt. Bij nucleair geneeskundig onderzoek in het algemeen, en in het bijzonder bij kinderen, is een cruciale vraag wat een optimale dosering is van het toe te dienen radiofarmacon. Naar aanleiding van een doseringsschema dat gepubliceerd is in de aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), heeft de werkgroep kindergeneeskunde van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) de doseringsschema's voor kinderen herzien.

Mevrouw de Waard-Schalkx, werkzaam bij het Laboratorium voor Stralingsonderzoek (LSO) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), laat zien wat voor gevolgen hiervan zijn voor de stralenbelasting bij het kind.

**Jan Booij,**  
Hoofdredacteur



Voorplaat: (fragmenten) van DMSA scans die zijn uitgevoerd in het AMC bij kinderen met een (verdenking) op urineweginfectie.

# Neuroblastoma: a heterogeneous tumour

Drs. G. Bleeker<sup>1</sup>

Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit<sup>2</sup>

Prof. dr. H.N. Caron<sup>1</sup>

Dr. G.A.M. Tytgat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatric Oncology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

## Abstract

Bleeker G, Van Eck-Smit BLF, Caron HN, Tytgat GAM.

### Neuroblastoma: a heterogeneous tumour.

Neuroblastoma is an embryonic tumour of the neural crest. It is the most common extracranial malignant solid tumour of childhood. It accounts for 7 to 10% of all childhood cancers and for approximately 15% of cancer deaths in children. To improve the prognosis of children with high risk neuroblastoma, a new protocol of the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), the 'DCOG NBL 2009 protocol' has been proposed in the Netherlands, which adds <sup>131</sup>I-MIBG treatment upfront to the induction chemotherapy.

The 'DCOG NBL 2009 protocol' recommends on diagnosis and treatment of neuroblastoma patients. Diagnosis implies ultrasound, magnetic resonance imaging, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) scintigraphy, tumour biopsy and bone marrow aspirates. Patients are stratified into three risk groups according to stage, age at diagnosis, MYCN amplification and chromosomal 1p loss of heterozygosity.

Neuroblastoma treatment protocols comprise the same elements all over the world: induction chemotherapy, surgery, high dose chemotherapy and irradiation if necessary. Despite all efforts in optimizing treatment protocols, the event free survival (EFS) of high risk patients varies from 20% to 40% and no treatment of relapses has proven curative. Current trials try to optimize treatment protocols. Recently, anti-GD2 treatment has been reported to be effective in preventing relapses. Further research should identify more key molecular targets for drug development.

Tijdschr Nucl Geneesk 2011; 33(3):724-732

## Epidemiology

Neuroblastoma is the most common extracranial malignant solid tumour of childhood (1-3). It accounts for 7 to 10% of all childhood cancers and for approximately 15% of cancer deaths in children (2-8). About 25 patients per year are diagnosed in the Netherlands. Ninety percent of patients are younger than five

years of age at diagnosis with a median age of 22 months (6-9). Neuroblastoma is an embryonic tumour derived from the sympathico-adrenal lineage of the neural crest. Consequently, neuroblastomas arise anywhere in the sympathetic nervous system, most frequently in the abdomen (65%) with half of them in the adrenal glands. Other common sites are the neck, chest and pelvis (3,4,10).

Approximately 1% of neuroblastoma patients have a positive family history. Recently, germline mutations in the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene on chromosome 1p23 were discovered to be present in about 50% of familial neuroblastomas. This makes ALK the major familial neuroblastoma predisposition gene, next to the known PHOX2B gene (10,11). PHOX2B mutations explain only a small subset of hereditary neuroblastoma and almost exclusively in patients with associated disorders as congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease (10,12-14).

## Presentation

Clinical presentation depends on extent and site of disease. About 40% of neuroblastoma patients have localized disease at diagnosis, varying from incidentally diagnosed adrenal tumours to large locally invasive neuroblastomas with abdominal distension, mass and pain (3,4). Cervical tumours may present with Horner's syndrome (4,15). Paraspinal tumours occur in 5 to 15% of neuroblastoma patients. If extending into the neural foramina, these tumours may cause neurological symptoms by myelum compression, like motor weakness, pain and sensory loss. These patients need immediate treatment with chemotherapy, radiotherapy or laminectomy of which the results are similar. However, one should take into account that laminectomy has serious orthopaedic consequences (16-19).

Two major paraneoplastic syndromes occur in localized neuroblastoma patients. The opsoclonus-myoclonus syndrome presents with myoclonic jerks and rapid eye movements or progressive cerebellar ataxia and it occurs in 2 to 4% of neuroblastoma patients. These patients have a good prognosis concerning the neuroblastoma, but 70 to 80% have long term neurological deficits, affecting predominantly cognitive and behavioural and in a lesser extent motor function (20). The second syndrome consists of excretion of the vaso-active intestinal peptide (VIP) with watery diarrhoea and failure to thrive.

This syndrome mostly disappears after removal of the tumour (21,22).

Distant metastases are present at diagnosis in 50% of patients (4,10,23). Dissemination occurs through lymphatic and haematogenous routes and tumour cells affect predominantly the bone, bone marrow and lymph nodes and less frequently the liver and lungs (4,10,23). Children with metastatic disease are quite ill at presentation. As the tumour disseminates to the bone, patients often present with bone pain, limping or both. Patients may have anaemia at diagnosis because of marrow failure or tumour bleedings. Other typical signs are periorbital ecchymoses (raccoon eyes), proptosis or both, caused by metastases in the bony orbit. Orbital metastases are specific for neuroblastomas and are uncommon in childhood cancers. In the group of children with orbital metastases, neuroblastomas account for the greater part (3,4,6,24,25). Some patients have hypertension due to compression of the renal vasculature by the primary tumour and sometimes due to catecholamine release (4,6).

These high risk patients show an overall survival of about 40% despite intense multi-modality treatment (1,3,4,10), although the addition of anti GD-2 therapy might improve this outcome (26).

### Protocols for diagnosis and treatment of neuroblastoma

Worldwide there are three major collaborative groups for the diagnosis and treatment of childhood neuroblastoma: the Childhood Oncology Group (COG) in the USA; the Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Europe Neuroblastoma group (SIOP-EN) in Europe; and the German Paediatric Oncology Group (GPOH) in Germany. All three groups have randomised trials ongoing for high-risk patients with sufficient accrual rates (27).

The Dutch Children's Oncology Group (DCOG) selected the GPOH treatment strategy, as it is the neuroblastoma treatment protocol with the least morbidity-inducing strategy for low risk patients, an effective treatment for medium risk patients and the most efficient induction chemotherapeutic approach for high risk patients (27). To improve the prognosis of children with high risk neuroblastoma this Dutch protocol adds <sup>131</sup>I-MIBG treatment upfront to induction chemotherapy.

### Diagnosis

Initial assessment of all patients to establish the diagnosis of neuroblastoma must reveal the extent of the disease and determine tumour characteristics necessary for risk classification. The complete staging and tumour characterisation should be performed prior to any therapy.

### Pathology

The recommended criteria for diagnosing neuroblastoma according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) are: 1. An unequivocal pathological diagnosis (International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) from tumour tissue (with or without immunohistology, increased urine catecholamines or metabolites); or 2. A bone marrow aspirate

or trephine biopsy containing unequivocal tumour cells and increased urine catecholamines or metabolites (28,29). Bone marrow metastases are assessed by bone marrow aspirates from at least four different puncture sites (bilateral posterior iliac crest, two left and two right) with at least one single positive site which is determined by morphology on smears and biopsies (28,29).

### Imaging

To evaluate the primary tumour, international consensus was achieved in the International Neuroblastoma Risk Group (INRG). The INRG recommends performing magnetic resonance imaging (MRI) and/or computed tomography (CT) with three-dimensional measurements (29). These two imaging modalities are necessary to address image defined risk factors (IDRF). In addition, metastatic sites should also be measured by CT and/or MRI, because this information is useful for evaluation of the treatment response (29). In contrast to these recommendations, the 'DCOG NBL 2009 treatment protocol' (27) states that MRI is superior to CT and should not be substituted by CT, because of the following reasons: detailed resolution, better soft tissue contrast, better detection of intraspinal or intraforaminal tumour tissue, and no exposure to radiation (27). The 'DCOG NBL 2009 protocol' recommends to perform a three-dimensional ultrasound assessment of the primary tumour region as well, unless the anatomical location does not make investigation with ultrasound possible (e.g., thoracic neuroblastoma) (27); and all patients should have <sup>123</sup>I-metiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy according to the guidelines of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (30,31). One unequivocal MIBG-positive lesion at a distant site is sufficient to define metastatic disease. A single dubious lesion on MIBG requires confirmation by another imaging modality (32).

Sensitivity and specificity of MIBG scans, either labelled with <sup>123</sup>I or <sup>131</sup>I, were reported by Shulkin et al in 1998 as 87% (57-100%) and 94% (60-100%), respectively (33). Vik et al reported that <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy had a sensitivity of 88% and a specificity of 83% (34). SPECT increases the accuracy of localisation of the primary tumour and metastases and it enables to differentiate lesions from areas of uptake (35).

Around 90% of neuroblastomas show MIBG uptake and causes of negative MIBG scans are not entirely clear yet. Pharmacological interference is probably the most frequent cause of a false-negative MIBG scans. Many drugs can interfere with the uptake and/or vesicular storage of <sup>123</sup>I-MIBG, or both (30,36,37). A substantial part of the neuroblastoma patients presents with hypertension and has to be treated with antihypertensive agents. Most antihypertensive agents used in children, for example labetalol, interfere with MIBG uptake. It is recommendable to stop all interfering medication before the procedure (30,37). However in case of severe hypertension this is not possible and usually the antihypertensive agent is changed into one that does not decrease uptake of MIBG (30,36,37). Furthermore MIBG scans can be negative because of low expression of the norepinephrine transporter (38,39).

The 'DCOG NBL 2009 protocol' recommends that in all patients with a MIBG-negative neuroblastoma on the MIBG scan, regardless of stage,  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP bone scintigraphy is used to detect bone metastases (27,35,40,41). The clinical value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging for diagnosing neuroblastoma is not clear yet. Some studies report superiority of  $^{123}\text{I}$ -MIBG over  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in high risk neuroblastomas (42). Others report a higher sensitivity and specificity of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging of neuroblastoma lesions and recommend  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging in case of discrepant or inconclusive findings. Recent studies have shown that  $^{18}\text{F}$ -FDG avidity is a strong prognostic feature of survival (42).

Indium-111-Octreotide/pentreotide (somatostatin) scintigraphy might also be used as second line diagnostic scintigraphy in MIBG-negative neuroblastoma. In general, the sensitivity of  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy is lower than  $^{123}\text{I}$ -MIBG imaging (27).

In summary, to diagnose neuroblastomas, the 'DCOG NBL 2009 protocol' recommends ultrasound, MRI and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy including SPECT imaging. Additional assessments are tumour markers, serum ferritin, serum lactate dehydrogenase and catecholamine metabolites in the urine (vanillylmandelic acid (VMA) and homovanillic acid (HVA)) (27). If the  $^{123}\text{I}$ -MIBG scan is negative and tumour markers or other imaging modalities suggest neuroblastoma, a  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP bone scan should be performed. Furthermore, tumour biopsy for histology and molecular genetics and bone marrow aspirates

from at least four different punctures should be performed (27). Assessment during chemotherapy consists of urine catecholamine metabolites, ultrasound, MRI,  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy and bone marrow (27).

### Staging

Staging of neuroblastomas previously occurred according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) (Table 1) (28,43). Stages 1 to 2 neuroblastomas are localised, stage 3 tumours show regional disease and stage 4 neuroblastomas have distant metastases. A unique pattern of metastases, limited to the liver, skin and less than 10% of bone marrow in children younger than one year, is defined as stage 4S, which have a potential for spontaneous regression.

Because the INSS system is a postsurgical staging system, the INRG published a new clinical staging system in 2008 that uses image defined risk factors on CT or MRI scan instead of surgical evaluation (Table 2) (29,44).

Image defined risk factors represent the involvement of vital structures with the risk of injury to these structures during surgery (44). In the INRG staging system, stage L tumours are localized; L1 tumours do not involve vital structures as defined by the image defined risk factors and the tumour must be confined within one body compartment; L2 tumours are locoregional tumours with one or more image defined risk factors and the tumour may extend in adjacent body compartments ipsilaterally.

Stage	Explanation
1	Localised tumour with complete gross excision with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumour microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumour may be positive).
2A	Localised tumour with incomplete gross resection; representative ipsilateral non-adherent lymph nodes negative for tumour microscopically.
2B	Localised tumour with or without complete gross excision with ipsilateral non-adherent lymph nodes positive for tumour; enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.
3	Unresectable unilateral tumour infiltrating across the midline <sup>a</sup> with or without regional lymph node involvement, localised unilateral tumour with contralateral regional lymph node involvement, or midline tumour with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.
4	Any primary tumour with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin or other organs (except as defined for stage 4S).
4S	Localised primary tumour (as defined for stage 1, 2A or 2B) with dissemination limited to skin, liver or < 10% of bone marrow (limited to infants < 1 year of age). <sup>b</sup>

Table 1. Description of original International Neuroblastoma Staging System (28,43)

Multifocal primary tumours (e.g. bilateral adrenal primary tumours) should be staged according to the greatest extent of disease, as defined in the table, and followed by a subscript 'M' (e.g. 3M).

a The midline is defined as the vertebral column. Tumours originating on one side and crossing the midline must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.

b Marrow involvement in stage 4S should be minimal (i.e. < 10% of total nucleated cells identified as malignant on bone marrow biopsy or marrow aspirate). More extensive marrow involvement would be considered to be stage 4. The MIBG scan (if performed) should be negative in the marrow.

Stage	Explanation
L1	Localised tumour not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors and confined to one body compartment.
L2	Locoregional tumour with presence of one or more image-defined risk factors.
M	Distant metastatic disease (except stage MS).
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver and/or bone marrow.

Table 2. Description of International Neuroblastoma Risk Group Staging System (32)

Stage M tumours have distant metastatic disease and stage MS tumours show metastases confined to the skin, liver and bone marrow (less than 10%) in patients younger than 18 months (29).

### Prognostic features

Neuroblastoma is a tumour with very heterogeneous clinical and biological behaviour. The clinical course ranges from spontaneous regression to rapid and fatal tumour progression despite extensive treatment.

Current clinical and biological prognostic markers used for treatment stratification of neuroblastoma patients are stage, age at diagnosis, histology, MYCN amplification, chromosome 1p aberration, chromosome 11q aberration, chromosome 17q gain and DNA content (1,4,28,43,45-48).

Children younger than 18 months have a better prognosis than older children.

Histopathologic assessment of neuroblastomas is commonly performed according to the International Neuroblastoma Pathology Classification system (INPC), which uses the Shimada classification (Table 3) (49-51).

Amplification of the MYCN oncogene occurs in about 20% of the primary tumours and is correlated with advanced stage of disease. It strongly predicts outcome in stage 1 to 3 and 4S neuroblastomas, but its prognostic significance is less clear in stage 4 disease (4,23,52,53). Deletion of the short arm of chromosome 1 (1p) is seen in 25 to 35% of neuroblastomas and is correlated with MYCN amplification and with advanced stage of disease. Whether it is an independent prognostic factor is not clear yet, but some studies suggest that 1p deletion gives an increased risk of relapse in localised tumours (4,54,55). Chromosome 11q loss is observed in 35 to 45% of neuroblastomas. It is not frequently observed in MYCN amplified tumours, but it correlates with other high risk features (48,56).

Chromosome 17q gain is often caused by an unbalanced translocation with chromosome 1 or 11 and correlates with more aggressive tumour behaviour. The prognostic significance of 17q gain relative to other clinical biological parameters is currently under investigation (4). DNA content is a prognostic factor for patients younger than two years (1,4,48).

The current risk classification system of the INRG uses stage, age at diagnosis, histology, MYCN amplification, 11q aberration and DNA content to identify four risk groups: very low, low, intermediate and high, with Event Free Survival of >85%, 75 to

85%, 50 to 75% and <50% respectively (47).

The 'DCOG NBL 2009 protocol' stratifies neuroblastoma patients into three risk groups according to the risk factors stage, age at diagnosis, MYCN amplification and 1pLOH: observation, medium risk and high risk patients (Figure 1).

### Therapy

Despite the fact that neuroblastoma was already first described by R.L.K. Virchow (57) in 1864, survival of metastatic neuroblastoma is still only around 40%.

Neuroblastoma treatment protocols comprise the same elements all over the world: induction chemotherapy, surgery, high dose chemotherapy and irradiation if necessary.

### Localised and 4S neuroblastoma

Most localised neuroblastomas (INSS stage 1-2, INRG stage L1) have favourable clinical biological features. Some do not need any treatment, because they spontaneously regress. Most other localised tumours can be treated with surgery alone (4,58).

Treatment of more invasive locoregional tumours (INSS stage 3, INRG stage L2) is controversial. Chemotherapy is administered to enable surgical resection (17-19,59). Since the prognosis of these locoregional neuroblastomas is good, toxicity and late

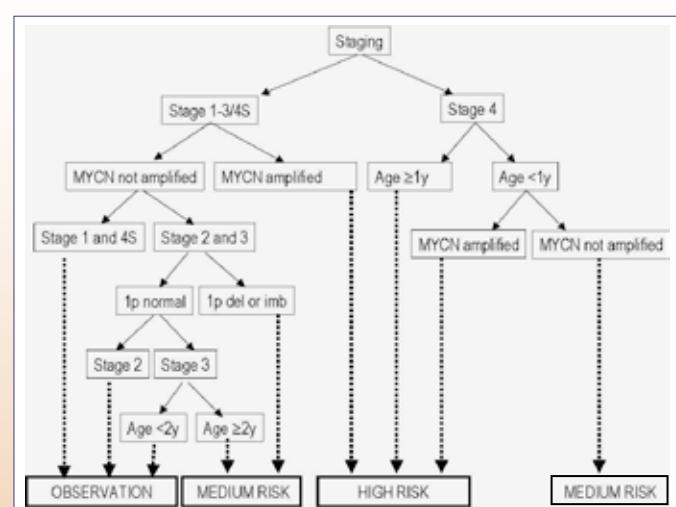


Figure 1. Risk groups according to the 'DCOG NBL 2009 protocol'

Category	Favourable		Unfavourable	
	Grade of differentiation	MKI	Grade of differentiation	MKI
Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor) Age < 18 months	Poorly differentiated Differentiating	Low or intermediate Low or intermediate	Undifferentiated Poorly differentiated Differentiating	Any High High
	Differentiating	Low	Undifferentiated Poorly differentiated Differentiating	Any Any Intermediate/high
	-	-	Any	Any
Ganglioneuroblastoma intermixed (Schwannian stroma-rich)	All cases		-	-
Ganglioneuroma (Schwannian stroma-dominant)	All cases		-	-
Ganglioneuroblastoma nodular (composite, Schwannian stroma-rich, -poor, -dominant)	Favourable subset		Unfavourable subset	

MKI: mitosis-karyorrhexis index, low < 100/5000 cells, intermediate 100-200/5000 cells, 200/5000 cells.

Table 3. Description of the International Neuroblastoma Pathology Classification system (44,49-51)

effects should be prevented as much as possible, for example by avoiding radical surgery and radiotherapy (4,58).

Stage 4S neuroblastoma without MYCN amplification undergoes spontaneous regression in the majority of patients. Chemotherapy or low-dose radiotherapy may be indicated for patients with large tumours or massive hepatomegaly with consequently mechanical obstruction, respiratory insufficiency or liver dysfunction (3,60).

The 'DCOG NBL 2009 protocol' identifies an observation and a medium risk group (figure 1). Patients in the observation group do not receive any treatment (figures 2 and 3). If progression has been confirmed, patients start chemotherapy (N4 cycles: vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, MESNA). As soon as tumour growth is stopped and the symptoms are relieved, no further chemotherapy cycles are administered. The OS of patients in the observation group of the equivalent GPOH97 protocol was 97% and the EFS 86% (27).

The medium risk group receives six alternating chemotherapy cycles, consisting of N5 (cisplatin, etoposide, vindesine) and N6 (vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicine) alternating, followed by four N7 (cyclophosphamide) maintenance cycles and a 6 plus 3 months 13-cis-retinoic acid consolidation treatment (figure 3). OS and EFS in the GPOH medium risk group varied from 75% to 93% and 86% to 97% respectively (27).

### Metastatic neuroblastoma

Treatment of high-risk neuroblastomas currently consists of at least four components: induction, local control, consolidation and treatment of minimal disease with biological agents. To improve outcome, it has been shown that dose intense chemotherapy (the same dose in less time given) is better than conventional given treatment (61). Local control consists of a combination of surgical resection and external-beam radiotherapy to the primary tumour site. Delayed surgical resection after initial induction chemotherapy improves the resection and may improve OS and may minimize acute complications (3,62).

Consolidation aims to eliminate any remaining tumour cells with myeloablative cytotoxic agents and stem cell rescue. Several studies reported on the efficacy of myeloablative consolidation chemotherapy. The Children's Cancer Group (CCG) reported a better 3-year EFS and OS of patients treated with myeloablative chemotherapy versus non-myeloablative maintenance chemotherapy, 59% vs. 38% and 30% vs. 19% respectively (63,64). The GPOH reported an improvement of the 3-year EFS in patients with myeloablative megatherapy compared with maintenance therapy (47 vs. 31%). The three year OS, however, did not differ significantly (65).

Biological therapy has been added at the end of treatment protocols with the aim to treat persistent minimal residual disease. Retinoids induce terminal differentiation of

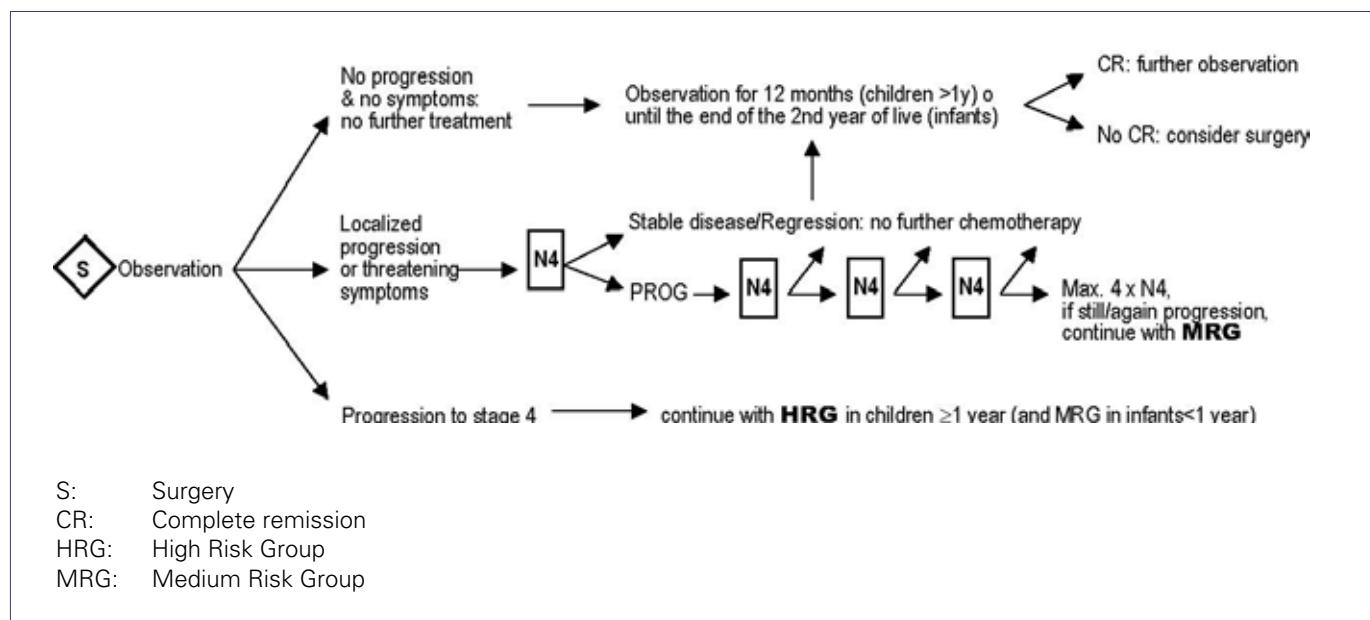


Figure 2. 'DCOG NBL 2009 treatment protocol' for the Observation Group

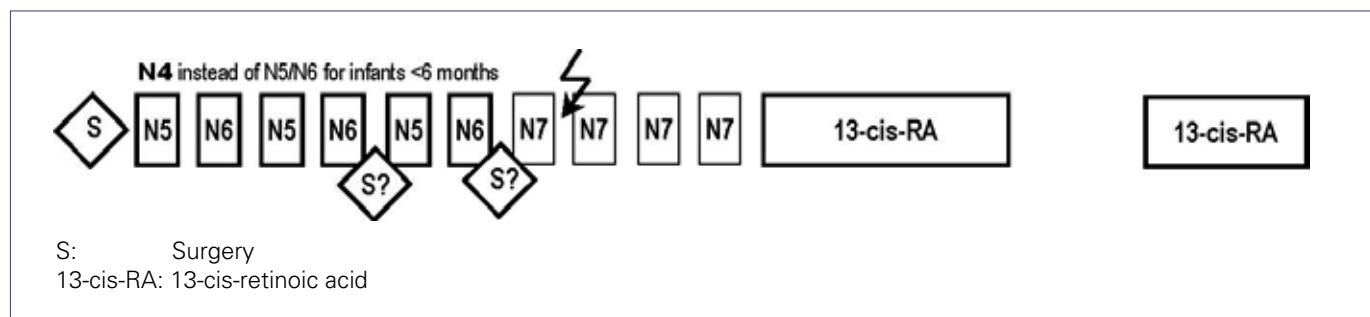


Figure 3. 'DCOG NBL 2009 treatment protocol' for the Medium Risk Group

neuroblastoma cells in vitro. The CCG reported that 13-cis-retinoid improved EFS compared to those that did not receive further therapy (46% vs. 29%) (63).

Recently, the COG reported that immunotherapy with ch14.18 (anti-GD2), GM-CSF, and interleukin-2 was associated with a significantly improved outcome as compared with 13-cis-retinoid alone (EFS 66% vs. 46% and OS 86% vs. 75% in two years). Future studies are needed to find ways to administer this therapy without severe toxic effects (pain, capillary leak syndrome, hypersensitivity reaction) (26).

#### **Improving outcome of high risk neuroblastoma patients in the Netherlands**

Phase I/II studies with  $^{131}\text{I}$ -MIBG in patients with refractory or relapsed neuroblastoma showed response rates ranging from 10-56% (66-73). In these extensively pre-treated patients prolonged thrombocytopenia was the main toxicity observed (66,71,74-76). Based on these results, the 'DCOG NBL 2009

protocol' added  $^{131}\text{I}$ -MIBG treatment upfront to the high risk treatment (Figure 4). Next, induction chemotherapy consists of six alternating N5 and N6 cycles. Surgery is attempted after the fourth or sixth chemotherapy cycle. Radiation therapy is reserved for patients with active residual primary tumour after six cycles of induction chemotherapy, i.e. prior to myeloablative chemotherapy. After induction chemotherapy, patients will receive myeloablative high-dose chemotherapy (melphalan, etoposide and carboplatin) and subsequently stem cell reinfusion. Consolidation consists of 13-cis-retinoid.

#### **Conclusion and future perspectives**

Neuroblastoma is a very heterogeneous tumour and despite all efforts in optimizing treatment protocols, the EFS of these high risk patients varies from 20 to 40%. Recently, anti-GD2 treatment has been reported to be effective in preventing relapses (26). Efforts are made to make this treatment less toxic. Other new approaches to relapsed disease include angiogenesis

inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. Demethylating agents like decitabine are also under investigation. Furthermore histone deacetylase inhibitors are in clinical trials for patients with refractory solid tumours (4,58).

Efforts are made to use the proven effective  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in consolidation therapy (10). The 'DCOG NBL2009 protocol' investigates the use of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in induction treatment.

Because neuroblastoma is such a heterogeneous tumour it is important to get to understand the underlying biology that may give key pathways or targets for treatment. Currently, several groups perform genomic profiling and sequencing to discover processes that drive oncogenesis. Murine models of paediatric cancers are used to screen drugs that are in early development for use in treatment of adult cancers. One of the results is an interesting drug for neuroblastoma, an aurora kinase A inhibitor that is a key regulator of the cell-cycle G2-M checkpoint (10). Another target might be the ALK gene. Besides a neuroblastoma predisposition gene, mutations of ALK resulting in oncogene activation are also somatically acquired in 5 to 15% of neuroblastomas (10,77). Preclinical data show that targeted inhibition of ALK in cell models that have ALK mutation or amplification is highly effective (10,77).

In conclusion, optimal treatment of patients with neuroblastoma warrants heaps of research to unravel aetiology, behaviour, biology and genetics of this heterogeneous group of embryonic tumours. In the development of new treatment strategies key molecular targets for drug development have to be investigated.

#### Reference List

- Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:203-16
- Castleberry RP. Neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1997;33:1430-7
- Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:97-120
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106-20
- Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2081-91
- Esishvili N, Anderson C, Katzenstein HM. Neuroblastoma. *Curr Probl Cancer*. 2009;33:333-60
- Gurney JG, Davis S, Severson RK et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*. 1996;78:532-41
- Gurney JG, Ross JA, Wall DA et al. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:428-32
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:277-85
- Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362:2202-11
- Mosse YP, Laudenslager M, Longo L et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455:930-5
- Bourdeaut F, Trochet D, Janoueix-Lerosey I et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2005;228:51-8
- Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;74:761-4
- Van Limpt V, Schramm A van Lakeman A, et al. The Phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene*. 2004;23:9280-8
- Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ et al. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:651-9
- De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol*. 2001;19:183-90
- Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C et al. [Dumbbell neuroblastoma. Experience at the Gustave Roussy Institute in 38 cases treated from 1982 to 1987]. *Arch Fr Pediatr*. 1991;48:529-33
- Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C et al. Localized dumbbell neuroblastoma: a study of 25 cases treated between 1982 and 1987 using the same protocol. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:249-53

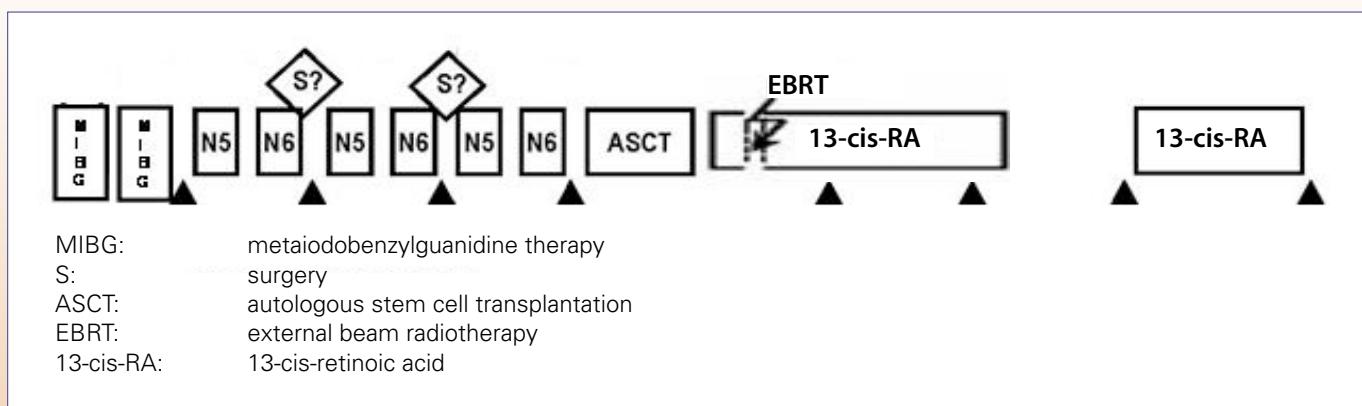


Figure 4. 'DCOG NBL 2009 treatment protocol' for the High Risk Group

19. Plantaz D, Rubie H, Michon J et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients—results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer.* 1996;78:311-9
20. Catsman-Berrevoets CE, Aarsen FK, van Hemsbergen ML et al. Improvement of neurological status and quality of life in children with opsoclonus myoclonus syndrome at long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1048-53
21. Bourdeaut F, de Carli E, Timsit S et al. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: A retrospective study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:585-90
22. Reindl T, Degenhardt P, Luck W et al. The VIP-secreting tumor as a differential diagnosis of protracted diarrhea in pediatrics. *Klin Padiatr.* 2004;216:264-9
23. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol.* 2003;4:472-80
24. Ng E, Ilsen PF. Orbital metastases. *Optometry.* 2010;81:647-57
25. Shields JA, Shields CL, Brotman HK et al. Cancer metastatic to the orbit: the 2000 Robert M. Curts Lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001;17:346-54
26. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363:1324-34
27. Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), Dutch Childhood Oncology Group (DCOG). DCOG NBL 2009 treatment protocol - for risk adapted treatment of children with neuroblastoma. 2009
28. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466-77
29. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol.* 2009;27:298-303
30. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:BP132-9
31. Olivier P, Colarinha P, Fettich J et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:B45-50
32. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27:298-303
33. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med.* 1998;39:679-88
34. Vik TA, Pfluger T, Kadota R et al. (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:684-90
35. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer.* 2010;102:1319-26
36. Boubaker A, Bischof DA. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52:388-402
37. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C et al. 131I/123I-metiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2436-46
38. Boubaker A, Bischof DA. Nuclear medicine procedures and neuroblastoma in childhood. Their value in the diagnosis, staging and assessment of response to therapy. *Q J Nucl Med.* 2003;47:31-40
39. Taggart D, Dubois S, Matthay KK. Radiolabeled metiodobenzylguanidine for imaging and therapy of neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52:403-18
40. Gordon I, Peters AM, Gutman A et al. Skeletal assessment in neuroblastoma—the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med.* 1990;31:129-34
41. Perel Y, Conway J, Kletzel M et al. Clinical impact and prognostic value of metiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:13-8
42. Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med.* 2011;52:519-25
43. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1988;6:1874-81
44. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011; in press
45. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer.* 2009;100:1471-82
46. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19:93-101
47. Cohn SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27:289-97
48. Maris JM. The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:7-13
49. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 2003;98:2274-81
50. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Jr. et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst.* 1984;73:405-16
51. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999;86:364-72
52. Maris JM, Matthay KK. Molecular biology of neuroblastoma. *J*

- Clin Oncol. 1999;17:2264-79
53. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med.* 1985;313:1111-6
  54. Caron H, van Sluis P, de Kraker J et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1996;334:225-30
  55. Maris JM, Weiss MJ, Guo C et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000;18:1888-99
  56. Plantaz D, Vandesompele J, Van Roy N et al. Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking MYCN amplification. *Int J Cancer.* 2001;91:680-6
  57. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. Die Krankhaften Geschwulste. 1865;11:149-50
  58. Evans AE, Silber JH, Shpilsky A, D'Angio GJ. Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. *J Clin Oncol.* 1996;14:2504-10
  59. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol.* 2011;29:449-55
  60. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000;18:477-86
  61. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:247-56
  62. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg.* 2004;39:931-6
  63. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1165-73
  64. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1007-13
  65. Berthold F, Boos J, Burdach S et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:649-58
  66. DuBois SG, Matthay KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol.* 2008;35 Suppl 1:S35-8
  67. Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer.* 1999;81:1378-84
  68. Hoefnagel CA, Voute PA, de KJ, Valdes Olmos RA. 131I metaiodobenzylguanidine therapy after conventional therapy for neuroblastoma. *J Nucl Biol Med.* 1991;35:202-6
  69. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol.* 1992;10:1889-96
  70. Mastrangelo R, Tornesello A, Mastrangelo S. Role of 131I-metaiodobenzylguanidine in the treatment of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31:22-6
  71. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer.* 2001;84:460-4
  72. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:229-36
  73. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2142-9
  74. De Kraker J, Hoefnagel CA, Caron H et al. First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1995;31A:600-2
  75. DuBois SG, Messina J, Maris JM et al. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2452-60
  76. Garaventa A, Guerra P, Arrighini A et al. Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *Cancer.* 1991;67:922-8
  77. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 2011;102:302-8



# De rol van $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 renografie in de postnatale evaluatie van kinderen met verdenking op een congenitale afwijking van de tractus urogenitalis

Drs. L. Koster-Kamphuis<sup>1</sup>

Dr. L.F. de Geus-Oei<sup>2</sup>

Dr. M.F. Schreuder<sup>1</sup>

Prof. dr. W. Feitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Kindernefrologie

<sup>2</sup>Afdeling Nucleaire Geneeskunde

<sup>3</sup>Afdeling Urologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud, Nijmegen

## Abstract

**Koster-Kamphuis L, de Geus-Oei LF, Schreuder, MF, Feitz, W. The role of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 renography in the postnatal evaluation of children suspected for an anomaly of the kidney or urinary tract.**

Following the introduction of routine prenatal ultrasound screening, the diagnosis of fetal renal tract abnormalities has become well established. Such infants are referred for postnatal imaging, including renography. The urgency with which to undertake imaging depends on the suspected antenatal diagnosis and clinical scenario. Treatment is mainly preventive and relies on close follow-up and timely intervention. In the past the combination of clinical symptoms and an obstructive pattern on diuretic renography was enough for the decision to perform surgery. Nowadays in the group of babies without symptoms the antenatal detection of urinary tract dilatation does not automatically indicate obstruction. In the majority of cases congenital upper urinary tract dilatation disappears spontaneously, without intervention. Performing diuretic renography in young children needs special precautions. Special consideration during interpretation is highly needed because of the specific indication and physiology of the neonatal kidney. Hydration, positioning, timing of diuretic administration, bladder emptying and post micturition imaging are discussed. Pitfalls in interpretation of differential renal function, renal and cortical transit time and excretion phase are discussed. Examples of interpretation in the clinical context are given.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2011; 33(3):733-741**

## Inleiding

Congenitale afwijkingen van het urogenitale stelsel zijn frequent gediagnosticeerde afwijkingen bij prenataal echoscopisch onderzoek. Van deze afwijkingen is dilatatie van het pyelocalicieel systeem de meest frequent gevonden afwijking (1-5% van alle zwangerschappen) (1-3). Dilatatie kan van voorbijgaande aard zijn. Dilatatie kan ook het gevolg zijn van obstructie op de overgang van het pyelum naar de ureter (UPJ-stenose), de ureter naar de blaas (obstructieve mega-ureter), of een blaasuitgangsobstructie (urethrakleppen of ureterocèle). Tevens kan een refluxende mega-ureter en vesico-ureterale reflux (VUR) de oorzaak zijn van dilatatie (1,4). Kinderen met een pyelumdilatatie hebben een verhoogd risico op (opstijgende) urineweginfecties (UWI) (3), met daarbij het risico op permanente nierschade. Overige congenitale afwijkingen betreffen multicysteuze dysplasie (MCDK), agenesie, hypo- of dysplasie, vorm- en liggingafwijkingen (bekkennier, hoefijzernier) en dubbel systeem.

In de literatuur bestaat geen consensus over de postnatale follow-up van kinderen met antenataal gediagnosticeerde pyelumdilatatie (1-3,5). In dit artikel bespreken wij de methode en interpretatie van de Technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) renografie en de bijdrage van dit onderzoek bij de follow-up van congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis.

## Postnatale evaluatie

Postnatale evaluatie van een pasgeborene met verdenking op een congenitale afwijking van de nieren en/of urinewegen start altijd met echografie van nieren en blaas (1,6). Echografie echter blijkt slecht te kunnen voorspellen welke kinderen chirurgische interventie behoeven (7). Ook kan een definitieve diagnose meestal niet worden gesteld op basis van alleen echografie. Overige veel gebruikte onderzoeken voor nadere diagnostiek naar de aard van de aangeboren afwijking van de

tractus urogenitalis zijn mictiecytografie (MCG), renografie en in mindere mate ook Magnetic Resonance Imaging Urography (MRU). In geselecteerde gevallen wordt ook gebruik gemaakt van retrograde studies voor afbeelding van de urinewegen.

## Indicatie voor renografie

Veel afwijkingen van de tractus urogenitalis bij zuigelingen worden tegenwoordig ontdekt bij het standaard echoscopisch onderzoek (SEO) rond de 20e week van de zwangerschap. Dit standaard onderzoek is in Nederland in 2007 geïntroduceerd. Door deze standaard screening worden wij geconfronteerd met een groot aantal pasgeboren baby's met antenataal gedetecteerde urinewegpathologie, waarvan de klinische significantie lang niet altijd evident is. Voorheen presenteerden zuigelingen met een congenitale afwijking van de tractus urogenitalis zich met klinische tekenen zoals een massa in het abdomen (zoals bij UPJ stenose of MCDK kan voorkomen), een urineweginfectie (zoals bij VUR, mega-ureter of bijvoorbeeld urethrakleppen kan voorkomen), hematurie, kolieken (zoals bij UPJ stenose), een palpabele blaas (zoals bij blaasuitgangsobstuctie door urethrakleppen of ureterocèle) of andere kenmerken bij lichamelijk onderzoek zoals het ontbreken van buikwandmusculatuur in combinatie met niet ingedaalde testes (Prune-belly syndroom). De combinatie van symptomen en een afwijkend (obstructief) renogram gaf voldoende argumenten voor operatief ingrijpen. Tegenwoordig betreffen het veel vaker symptomloze baby's met een afwijkende antenatale echo.

De grootste beperking van de antenatale detectie van dilatatie van de tractus urogenitalis is dat dilatatie niet automatisch obstructie betekent en dat er geen gegevens zijn over de functie van de aangedane nier. Tevens wordt het meer en meer duidelijk dat veel gevallen van antenataal vastgestelde dilatatie spontaan verbeteren en zelfs verdwijnen zonder chirurgische interventie (8,9). Postnatale evaluatie moet dus gericht plaatsvinden, waarbij zuigelingen niet onnodig met invasieve onderzoeken worden belast, maar afwijkingen die behandeling behoeven niet worden gemist. Diurese renografie is een van de onderzoeken die kan helpen bij het vaststellen van de aard en de ernst van de antenataal gevonden afwijking, welke postnataal echografisch is bevestigd. Het renogram vereist zorgvuldige interpretatie in deze groep zuigelingen gezien de specifieke indicatie en de fysiologie van het jonge kind voor wat betreft de rijpende en uitgroeiente nier.

## Voorbereiding voor het renogram

Het is nodig speciale voorzorgsmaatregelen te treffen wanneer bij kinderen een renogram wordt gemaakt. Het kind moet voldoende gehydreerd zijn voor zowel het standaard als het diurese renogram. Er bestaat geen consensus over de beste methode van hydreren (oraal, i.v.). Echter ook indien het kind niet optimaal gehydreerd is aan het begin van de procedure zal de toediening van furosemide en het maken van late post mictie opnamen leiden tot een goede drainage in geval van

een normale nierfunctie (10). Het kind dient, indien mogelijk, direct voorafgaand aan het onderzoek te plassen zodat er een lege blaas is bij aanvang van het onderzoek. Drainage kan in aanwezigheid van een volle blaas verminderd zijn, zelfs bij een normale nier. Meestal treedt, ook bij heel jong kinderen, mictie op na toediening van het diureticum. Routinematiig vervaardigen van opnamen na mictie maakt het analyseren van de nieren bij lege blaas mogelijk. Het routinematiig vervaardigen van late post mictie opnamen (na een periode verticale positie om slechte drainage door liggende positie te voorkomen) maakt het inbrengen van een blaaskatheter vrijwel altijd overbodig. Slechts in zeldzame gevallen, zoals het uitbliven van mictie door bijvoorbeeld een neuropathische blaas, kan het plaatsen van een blaaskatheter noodzakelijk zijn (11). Diuretica kunnen op verschillende tijdstippen tijdens het maken van het renogram worden toegediend. Furosemide is het meest gebruikte diureticum. Het tijdstip van toediening wordt weergegeven als F-15 bij toediening 15 minuten voorafgaand aan het inspuiten van het radiofarmacon, F0 bij toediening gelijktijdig met het radiofarmacon en F+2 en F+20 bij toediening 2 respectievelijk 20 minuten na injectie van het radiofarmacon. Er zijn geen data die aangeven wat het optimale tijdstip is van toediening van furosemide (11,12). Voor de interpretatie van drainage is het belangrijk de late post mictie opnamen op gestandaardiseerde wijze te maken en zo drainage op opeenvolgende scans met elkaar te kunnen vergelijken.

## Renografie

Bij renografie wordt een snel via de nier uit te scheiden radiofarmacon als bolus i.v. ingespoten en vervolgens wordt een seriescintigram vervaardigd. Gangbare radiofarmaca zijn Technetium-99m-diethylenetriaminepentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA), <sup>99m</sup>Tc-MAG3 en Iodine-123-orthoiodohippurate (<sup>123</sup>I-OIH) (13). De voorkeur gaat uit naar radiofarmaca met hoge extractie snelheid zoals <sup>99m</sup>Tc-MAG3 en I-123-OIH, omdat het seriescintigram en renogram daarmee beter te interpreteren zijn. Aangezien de stralingsbelasting van <sup>99m</sup>Tc-MAG3 lager is, <sup>123</sup>I-OIH kostbaar is, een lage beschikbaarheid heeft en een relatief matige resolutie, is <sup>99m</sup>Tc-MAG3 het radiofarmacon van voorkeur. Follow-up renografie dient met hetzelfde radiofarmacon plaats te vinden om opeenvolgende onderzoeken met elkaar te kunnen vergelijken (11). <sup>99m</sup>Tc-MAG3 is in Nederland het meest gebruikte radiofarmacon bij postnatale evaluatie van pasgeborenen met een congenitale afwijking van de tractus urogenitalis. De nierfunctie moet na de geboorte op gang komen, waardoor dit een beperkende factor is in de vervaardiging van een renogram. Vanaf de leeftijd van 1 maand wordt de nierfunctie acceptabel geacht voor het vervaardigen van een renogram (11). In speciale gevallen, indien bijvoorbeeld een schatting van de gescheiden nierfunctie (differential renal function, DRF) gewenst is, kan het onderzoek al in de eerste levensweek plaatsvinden (14).

Standaard renografie beoordeelt twee aspecten van de nierfunctie. Ten eerste de meting van de DRF, die berekend wordt uit de curve verkregen in de eerste 2 minuten na injectie

van het radiofarmacon. Ten tweede de excretie, door de uitscheiding van het radiofarmacon uit de nier. De beoordeling van de excretie gebeurt aan de hand van de bevindingen gedurende 20 tot 30 minuten (11,13). Diuretica kunnen worden gebruikt om de diurese te stimuleren (diurese renografie) zodat bij stapeling van het radiofarmacon in het pyelum een betere interpretatie van de afvoer gemaakt kan worden. Het tijdstip voor het maken van de late post mictie opnamen is tenminste 20 minuten na toediening van het diureticum in geval van F+20 en F-15. Bij F0 na tenminste 40 minuten of zelfs nog later (12). In geval van dilatatie van het verzamelsysteem worden late post mictie opnamen gemaakt 50 tot 60 minuten na injectie van het radiofarmacon. Dit tijdstip wordt gekozen aangezien de maximale urineflow dan bereikt is ongeacht het tijdstip van toediening van diuretica (F-15, F0, F+2 of F+20) aangezien het maximale effect van furosemide 15 minuten na i.v. toediening ligt (11,15).

### Interpretatie

#### **DRF**

Voor een juiste interpretatie van DRF is correctie voor achtergrondactiviteit noodzakelijk, met name bij asymmetrische DRF, bij algeheel verminderde nierfunctie en vooral bij jonge kinderen met lagere uptake van het radiofarmacon door onrijpheid van de nier waardoor hoge achtergrondactiviteit aanwezig is (11,16). Normaalwaarden voor DRF liggen tussen 45 en 55% opname. Aangezien DRF relatieve functie weergeeft kunnen veranderingen ook veroorzaakt worden door veranderingen van de contralaterale nier in plaats van de aangedane nier, zoals compensatoire hypertrofie (17,18). DRF moet binnen de klinische context worden geïnterpreteerd, aangezien DRF bij bilaterale afwijkingen en bij chronische nierinsufficiëntie in de normale range kan liggen. In geval van een ectopisch gelegen nier zal de DRF de functie van de ectopische nier altijd onderschatten door de ectope, meer anterieure ligging. Technetium-99m-dimercaptosuccinyl zuur (<sup>99m</sup>Tc-DMSA) scan met opnamen van zowel anterior als posterior of een <sup>99m</sup>Tc-MAG3 renogram met 2-koppige gamma camera en dataverzameling door beide koppen kan in dergelijke gevallen gebruikt worden om de DRF van de ectopisch gelegen nier te bepalen.

#### **Transit Time**

De doorvoer van het radiofarmacon door de nier (transit time, TT) kan beoordeeld worden met verschillende methoden zoals  $T_{max}$  en deconvolution analysis (19).  $T_{max}$  is een beschrijvende parameter, die de tijd aangeeft tot het maximum van de renogramcurve. Het geeft het punt weer waarop de opname van het radiofarmacon gelijk is aan de drainage ervan. Deconvolution analysis is de tijd die het radiofarmacon in het nefron is, oftewel de verhouding tussen nefronvolume en urineflow. Het bepalen van de TT door het nierparenchym wordt beschouwd als potentieel van waarde voor het bepalen van de functionele status. Het principe van het meten van de TT door het parenchym in plaats van door de hele nier is gebaseerd op het feit dat de corticale transit de mate van nierschade ten gevolge van obstructie weergeeft en niet wordt beïnvloed door

de reservoircapaciteit van het gedilateerde verzamelsysteem (19). Bij ernstige dilatatie is een limiterende factor voor de interpretatie van de corticale TT, de overlap tussen corticale regio en het verzamelsysteem. Het is moeilijk te differentiëren of er sprake is van overlap of daadwerkelijk verlengde corticale TT. Ook geringe bewegingen kunnen de meting verstören (20,21). Een ander probleem betreffende de corticale TT is het ontbreken van een adequate gouden standaard (20). Het verschijnen van een perifere rand van activiteit overeenkomend met de cortex met slechts geringe activiteit in de diepere structuren, gedurende tenminste 3 minuten geeft een vertraagde corticale TT aan en wordt door sommige auteurs als veelbelovend criterium beschouwd in het onderscheiden van bedreigde nieren met operatie-indicatie en niet bedreigde hydronefrotische nieren (21).

#### **Excretie uit pyelum**

In geval van unilaterale verwijding van het verzamelsysteem kan, als vuistregel, het kind als adequaat gehydrateerd worden beschouwd indien het radiofarmacon na 10 minuten of eerder in de blaas wordt gezien. Wanneer na 20 minuten nog geen radiofarmacon in de blaas wordt gezien moet het kind als onvoldoende gehydrateerd worden beschouwd en moet de interpretatie van de resultaten van drainage van beide nieren met voorzichtigheid gebeuren, tenzij diuretica zijn gegeven en late post mictie opnamen zijn gemaakt (11). Beoordelen van de excretie vindt plaats door te kijken naar de curve van het renogram: een vroege piek gevolgd door een snelle daling is typisch voor een normale excretie. Vertraagde excretie wordt zichtbaar door een continue stijging gedurende 20 minuten of een curve die als plateau verschijnt. Bij bestaande dilatatie van het verzamelsysteem zal het standaard renogram (renogram zonder diureticum) een continue stijging van de curve tonen, hetgeen wijst op slechte drainage van de nier. Toediening van diuretica is in dat geval geïndiceerd opdat de urineflow toeneemt. Zo kan een onderscheid worden gemaakt tussen goede, matige of slechte afvoer (11). Geen retentie van het radiofarmacon op de late post mictie opnamen sluit obstructie uit. Ten gevolge van een volle blaas kan drainage vanuit het pyelum vertraagd zijn, zelfs bij normale nieren. Het is geïndiceerd aanvullende opnamen te maken na mictie zodat analyse van het onderzoek mogelijk is bij een lege blaas. Ook is het geïndiceerd het kind in verticale positie te houden enige tijd na toediening van het diureticum om het effect van de zwaartekracht te laten inwerken en ogenschijnlijk slechte drainage bij een verwijde verzamelsysteem in horizontale positie te doen verdwijnen. Interpretatie van de respons op diuretica houdt in de visuele beoordeling van de scintiplaatjes, de curve van het renogram en beoordeling door middel van late post mictie opnamen. Een continu stijgende curve, zelfs na furosemide en late post mictie opnamen met gelijke of toegenomen activiteit in de nier ten opzichte van de opnamen na furosemide geeft slechte drainage aan. Slechte unilaterale functie resulteert niet zelden in een foutieve conclusie van slechte drainage doordat er minder radiofarmacon geëxtraheerd wordt, langzamere vulling van het gedilateerde verzamelsysteem optreedt en daardoor slechte

drainage zichtbaar is. Een kwantitatieve benadering Output Efficiency (OE) en NOrmalised Residual Activity (NORA) geeft een betere inschatting van werkelijke drainage aan. OE is de hoeveelheid radiofarmacaon dat de nier heeft verlaten op een bepaald tijdstip als percentage van de opname vanuit het bloed (11), dus een methode om drainage te normaliseren in relatie tot functie. NORA wordt gedefinieerd als de residuale nieractiviteit op tijdstip t (gemeten gedurende 1 minuut) ten opzichte van de activiteit in het nierparenchym in de eerste 2 minuten na injectie. De meest gebruikte tijd om deze ratio te bepalen is 20 minuten na injectie van het radiofarmacaon (19). Ook wijst slechte drainage niet altijd op een lage urineflow door een nauw segment. Slechte ontlediging van een gedilateerd verzamelsysteem betekent dus niet automatisch obstructie (11). Beoordeling van de drainage van een ectopisch gelegen nier kan moeilijk zijn indien deze nier dichtbij of achter de blaas is gelegen.

## Interpretatie in de klinische context

### **Subpelviene stenose (UPJ stenose)**

Van de antenataal gedetecteerde congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis is de UPJ stenose de meest voorkomende afwijking. De (relatieve) obstructie bevindt zich tussen het pyelum en het proximale deel van de ureter. Oorzaken zijn anatomische en functionele obstructie en verstoring van de peristaltische golf van pyelum naar ureter door een bloedvat dat de ureter-pyelumovergang afklemt. Het nierbekken kan sterk uitgezet raken, vaak zonder hoge drukken of functieverlies van de aangedane nier. Beschadiging van nierweefsel met blijvend verlies aan functie is echter de achterliggende reden voor het operatief verbeteren van de urine afvoer (pyeloplastiek). Gangbaar, maar meer en meer ter discussie staand, is tot operatie over gaan bij een relatieve functie van minder dan 40% van de aangedane nier (5,22). Ook progressie van de dilatatie na de geboorte en het optreden van klachten kan een reden zijn om tot operatie over te gaan (5). Andere auteurs geven als reden voor operatie aan een obstructieve curve waarbij  $T_{1/2}$  langer dan 20 min is (6).  $T_{1/2}$  staat voor de tijd om 50% afname van activiteit te bereiken. Echter er bestaan verschillende definities van  $T_{1/2}$  hetgeen kan leiden tot verschillende resultaten (19). Sommige auteurs geven aan dat de  $T_{1/2}$  van de curve met diuretica niet langer geaccepteerd wordt als methode om afname van activiteit te evalueren (11). Bij ernstige dilatatie bestaat het gevaar van overschatting van DRF van de gedilateerde nier. Ook zal een groot, gedilateerd pyelum trager draineren dan een kleiner pyelum. Dit effect wordt nog versterkt na toediening van een diureticum, aangezien de toename van urineflow het volume van het pyelum doet toenemen in geval van een compliant systeem en zal zo tot verdere vertraging in de afvoer leiden. Ook het tijdstip van toediening van het diureticum heeft invloed op het drainagepatroon van het radiofarmacaon (12). Ook kan een lage DRF het gevolg zijn van geassocieerde nierdysplasie. Van potentiële waarde voor het voorspellen welke nier baat heeft bij operatief ingrijpen is de visualisering van een perifere rand van activiteit ter plaatse van de cortex gedurende tenminste 3 minuten op het scintigram (21). Hoewel de criteria voor

operatie duidelijk lijken, bestaat er nog veel twijfel over wanneer chirurgie geïndiceerd is en het optimale tijdstip voor chirurgie. Het vooraf kunnen voorspellen welke nieren in gevaar zijn voor achteruitgang in functie in plaats van wachten op achteruitgang van functie zou enorme verbetering geven in indicatiestelling voor chirurgisch ingrijpen. Op dit moment zijn de criteria voor al dan niet operatief ingrijpen subjectief en variëren tussen instellingen afhankelijk van individuele voorkeuren en lokale gebruiken (23).

Het diurese renogram dient als hulpmiddel naast de echo en klinische toestand van het kind en kan niet beschouwd worden als onafhankelijke voorspeller van obstructie (6), noch van nierfunctie op de lange termijn, met uitzondering in geval van ongestoorde drainage (20). Vaak worden meerdere opeenvolgende diureserenografieën in combinatie met echografieën gebruikt om achteruitgang vast te stellen (24).

### **Prevesicale obstructie**

De obstructie bevindt zich op het niveau van de ureter-blaasovergang. Oorzaken zijn een obstructieve mega-ureter, obstructie ten gevolge van een sterk verdikte blaaswand zoals bij urethrakleppen of een neuropathische blaas. Ook ernstige VUR met sterk gekronkelde mega-ureter kan leiden tot functionele obstructie. Het vaststellen van de mate van obstructie kan erg moeilijk zijn. Door de elasticiteit kunnen de urinewegen zich fors uitzetten zonder drukverhoging. Diurese renografie levert niet altijd betrouwbare uitslagen op. Patiënten met een obstructieve component met achteruitgang van de nierfunctie of het ontwikkelen van symptomen komen in aanmerking voor operatief ingrijpen (5).

### **Blaasuitgangsobstructie**

Kleppen in de urethra posterior komen alleen bij jongens voor en zijn de meest voorkomende oorzaak van infravesicale obstructie. Deze obstructie kan leiden tot nierdysplasie, nierinsufficiëntie en blaasdysfunctie. Meer dan de helft van de jongens met ernstige urethrakleppen heeft tevens ernstige VUR. De reflux kan primair ontstaan en ook in combinatie met dysplasie voorkomen. De reflux kan ook secundair zijn ten gevolge van de sterk verhoogde intravesicale druk. Een ureterocèle is een ballonvormige dilatatie van het intravesicale uretersegment. Meestal horen ureterocèles bij de bovenpoolsureter van een dubbelsysteem, maar kunnen ook bij enkelvoudige afvoersystemen voorkomen. De op de ureterocèle drainerende bovenpool is meestal dysplastisch en slecht functionerend. Grote ureterocèles kunnen obstructie veroorzaken van de blaasuitgang en van andere ostia en ureteren. Het beeld lijkt dan op het beeld van urethrakleppen.

### **Vesico-ureterale reflux**

Bij VUR stroomt een deel van de urine tijdens mictie de ureter in en na de mictie weer terug in de blaas. Bestaat er tijdens mictie een hoge druk in de blaas dan wordt deze voortgeleid naar de nieren. De combinatie van infecties en hoge druk kan de nieren ernstig beschadigen. Ernstigere vormen van

VUR gaan regelmatig gepaard met nierdysplasie. VUR is vaak primair (congenitaal), maar kan ook secundair optreden t.g.v. urethrakleppen of een neuropathische blaas. VUR wordt geklassificeerd op grond van bevindingen bij het MCG. Volledige evaluatie bestaat daarnaast uit echografie en  $^{99m}$ Tc-MAG3 renografie of  $^{99m}$ Tc-DMSA en het bepalen van de nierfunctie en bloeddruk.

### **Agenesie, vorm- en liggingafwijkingen**

Bij echografisch onderzoek kan verdenking zijn op agenesie, vorm- en liggingafwijkingen van de nier. Het renogram kan duidelijkheid geven over het al dan niet aanwezig zijn van functioneel nierweefsel en de lokalisatie hiervan. Een voorbeeld van vormafwijking is de hoefijzernier. Hierbij bevindt zich tussen de onderpolen van beide nieren een parenchymbrug. Wanneer een van de ureteren door de parenchymbrug wordt gebosten, ontstaat dilatatie en toegenomen kans op infecties en steenvorming. Hierdoor kan achteruitgang van nierfunctie optreden. Meestal is de hoefijzernier een toevalsbevinding, die geen behandeling behoeft. Voorbeeld van liggingafwijking is de bekkennier en gekruiste ectopie. Deze hebben meestal geen nadelige gevolgen.

### **Multicysteuse dysplastische nier**

MCDK gaat gepaard met atresie van (een deel) van de ureter. Niet-doorgankelijke ureteren hebben een sterke invloed op de nierontwikkeling. Het leidt tot cysteuse degeneratie van de nier die niet functioneel is en meerderen in grootte wisselende cysten bevat met tussenliggend dysplastisch weefsel. Echografisch is niet altijd duidelijk onderscheid te maken tussen een zeer ernstige UPJ stenose en een MCDK. Een MCDK is over het algemeen affunctioneel. Dit kan worden vastgesteld door middel van  $^{99m}$ Tc-MAG3 renografie of  $^{99m}$ Tc-DMSA. Indicaties voor nefrectomie van de cysteuse nier zijn massawerking van de cysteuse nier met ademhalings- of voedingsproblemen of een toename van de grootte van de nier. In 30% zijn er geassocieerde afwijkingen aan de contralaterale nier (UPJ stenose, VUR, ureterstenose) (25).

### **Take home messages**

In de postnatale evaluatie van het brede palet aan aangeboren aandoeningen van de nier en urinewegen heeft (diurese) renografie een belangrijke rol. Het kan informatie verschaffen over DRF, lokalisatie van de nier, en urine-afvoer. In combinatie met andere onderzoeken kan zo voor elke patiënt een beleid geformuleerd worden dat de functie en ontwikkeling van de nieren optimaliseert en onnodig operatief ingrijpen voorkomt. Elke afdeling nucleaire geneeskunde dient te werken volgens een gestandaardiseerd protocol voor diureserenografie bij jonge kinderen zodat opeenvolgende onderzoeken onderling vergelijkbare resultaten opleveren. Een post mictie opname na verticale positie en met lege blaas mag niet ontbreken in geval van niet volledige drainage.

Drainage op een diureserenografie is afhankelijk van vele variabelen; nierfunctie, rijping van de nieren van de zuigeling,

snelheid van urineflow, tijdspit van toediening van het diureticum, mate van dilatatie (grootte) van het pyelum, invloed van de zwaartekracht op drainage, blaasvulling, tijdspit van vervaardigen van late post mictie opname. Met dit in gedachten moge het duidelijk zijn dat slechts kijken naar de drainagecurve een te simpele benadering is van een complex geheel. Goede drainage is eenvoudig te definiëren. Voor het van elkaar onderscheiden van klinisch niet relevante dilatatie en grote kans op obstructie bestaat nog geen exclusieve discriminerende parameter op de  $^{99m}$ Tc-MAG3. In deze gevallen is het belangrijk alle gegevens van het diureserenogram te interpreteren tezamen met de gegevens van andere beeldvorming zoals onder andere echografie om de beslissing tot operatief ingrijpen te nemen. Slechte drainage is niet per se een teken van obstructie bij een asymptomaticke zuigeling met dilatatie van pyelo-caliceel systeem.

### **Referenties**

1. Nguyen HT, Herndon A, Cooper C et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J of Pediatric Urology. 2010;6:212-31
2. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD et al. Antenatal Hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics. 2006;118:586-93
3. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol. 2006;21:218-24
4. Van Eerde AM, Meutgeer MH, De Jong TP et al. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29:463-9.
5. Nijman RG, Nijman RJM. Follow-up van antenataal vastgestelde afwijkingen van het urogenitale stelsel. Praktische Pediatrie 2008;1:21-7
6. Kitchens DM, Herndon A. Postnatal imaging of antenatal hydronephrosis. The Scientific World Journal. 2009;9:393-9
7. Hafez AT, McLorie G, Bagli D et al. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. J Urol. 2002;168:1518-21
8. Woodwork M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. BJU Int. 2002;89:149-56
9. Elskild-Jensen A, Gordon I, Piepsz A et al. Congenital unilateral hydronephrosis: a review of the impact of diuretic renography on clinical treatment. J Urol. 2005;173:1471-76
10. Conway JJ. "Well-tempered" diuresis renography: its historical development, physiological and technical pitfalls and standardized technique protocol. Review Sem Nucl Med. 1992;22:74-84
11. Gordon I, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:1175-88
12. Gordon I. Pathophysiology of renal function and its effect on isotope studies in the workup of hydronephrosis. World J Urol. 2004;22:411-4
13. Barneveld PC, Urk van P. Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde. Kloosterhof, 2007. ISBN 987-90-788-76-01-4; 228-34
14. Piepsz A, Arnello F, Tondeur M et al. Diuretic renography in children.

- J Nucl Med. 1998;39:2015-6
15. Upsdell SM, Leeson SM, Brooman PJ et al. Diuretic-induced urinary flow rates at varying clearances and their relevance to the performance and interpretation of diuresis renography. Br J Urol. 1988;61:14-8
  16. Rutland MD. A comprehensive analysis of renal DTPA studies I. Theory and normal values. Nucl Med Commun. 1985;6:11-20
  17. Prigent A, Cosgriff P, Gates GF et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. Sem Nucl Med. 1999;29:146-59
  18. Eskild-Jensen A, Gordon I, Piepsz A et al. Interpretation of the renogram: problems and pitfalls in hydronephrosis in children. BJU Int. 2004;94(6):887-92
  19. Durand E, Blaufox MD, Britton KE et al. International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) consensus on renal transit time measurements. Sem Nucl Med. 2008;38:82-102
  20. Piepsz A. The predictive value of the renogram. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36:1661-4
  21. Piepsz A, Tondeur M, Nogarède C et al. Can severely impaired cortical transit predict which children with pelvi-ureteric junction stenosis detected antenatally might benefit from pyeloplasty? Nucl Med Commun. 2011;32(3):199-205
  22. Kortmann B, Feitz WFJ, Nijman RJM. Werkboek kinderfrologie, kinderuologische aandoeningen, 2010. ISBN 978 90 8659 462 7:164-79
  23. Piepsz A. Antenatal detection of pelviureteric junction stenosis: main controversies. Sem Nucl Med. 2011;41:11-9
  24. Ozcan Z, Anderson PJ, Gordon I. Assessment of regional kidney function may provide new clinical understanding and assist in treatment of children with prenatal hydronephrosis. J Urol. 2002;168:2153-7
  25. Schreuder MF, Westland R, Wijk van JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:1810-8

## Casus 1

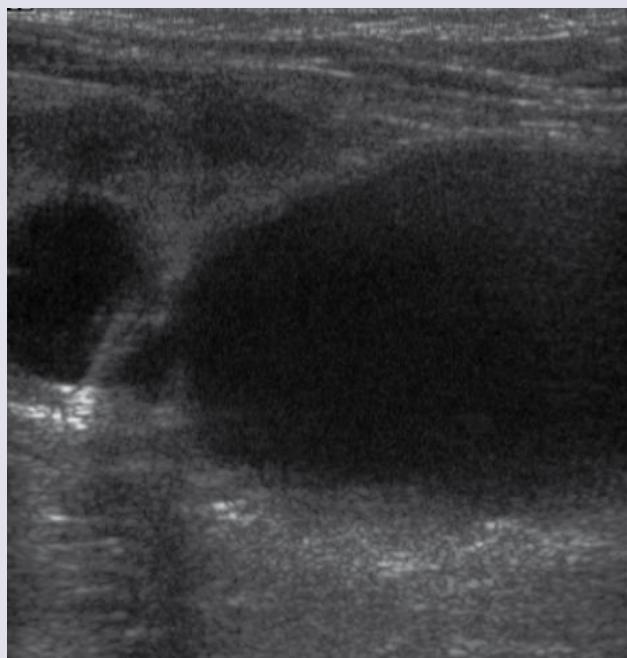
Een mannelijke zuigeling met antenataal een dilatatie van de linker nier en beeld van een gladwandige cyste onder deze nier.

Nadere analyse op de leeftijd van 14 dagen toont echografisch een normale rechternier en een forse dilatatie van de onderpoolskelk van de linker nier (figuur 1). MCG toont geen tekenen van VUR.

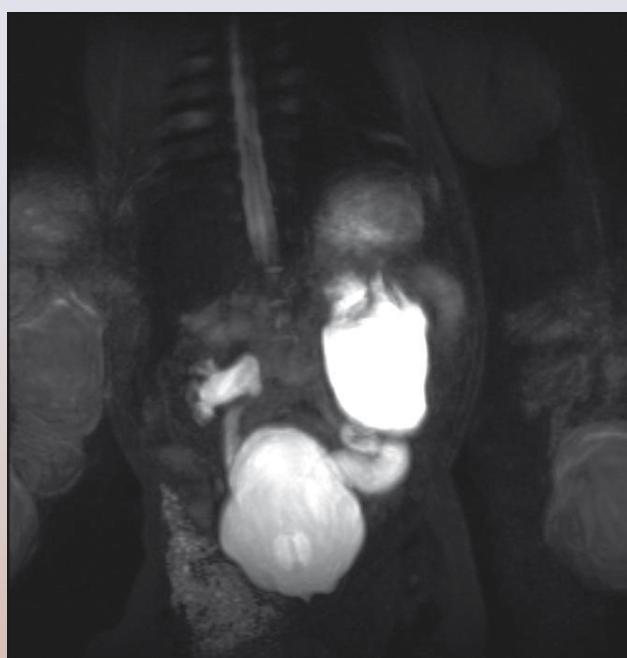
MRU op de leeftijd van 3 weken toont een forse dilatatie van de onderpool van de linker nier en dilatatie van de ureter. Rechts is ook een licht gedilateerde ureter te zien (figuur 2).

<sup>99m</sup>Tc-MAG3 renografie op de leeftijd van 2 maanden toont een matige functie van de onderpool van de linkernier en retentie van het radiofarmaco in het verzamelsysteem van de linker nier (figuur 3), zonder verdere noemenswaardige afname op de late opname.

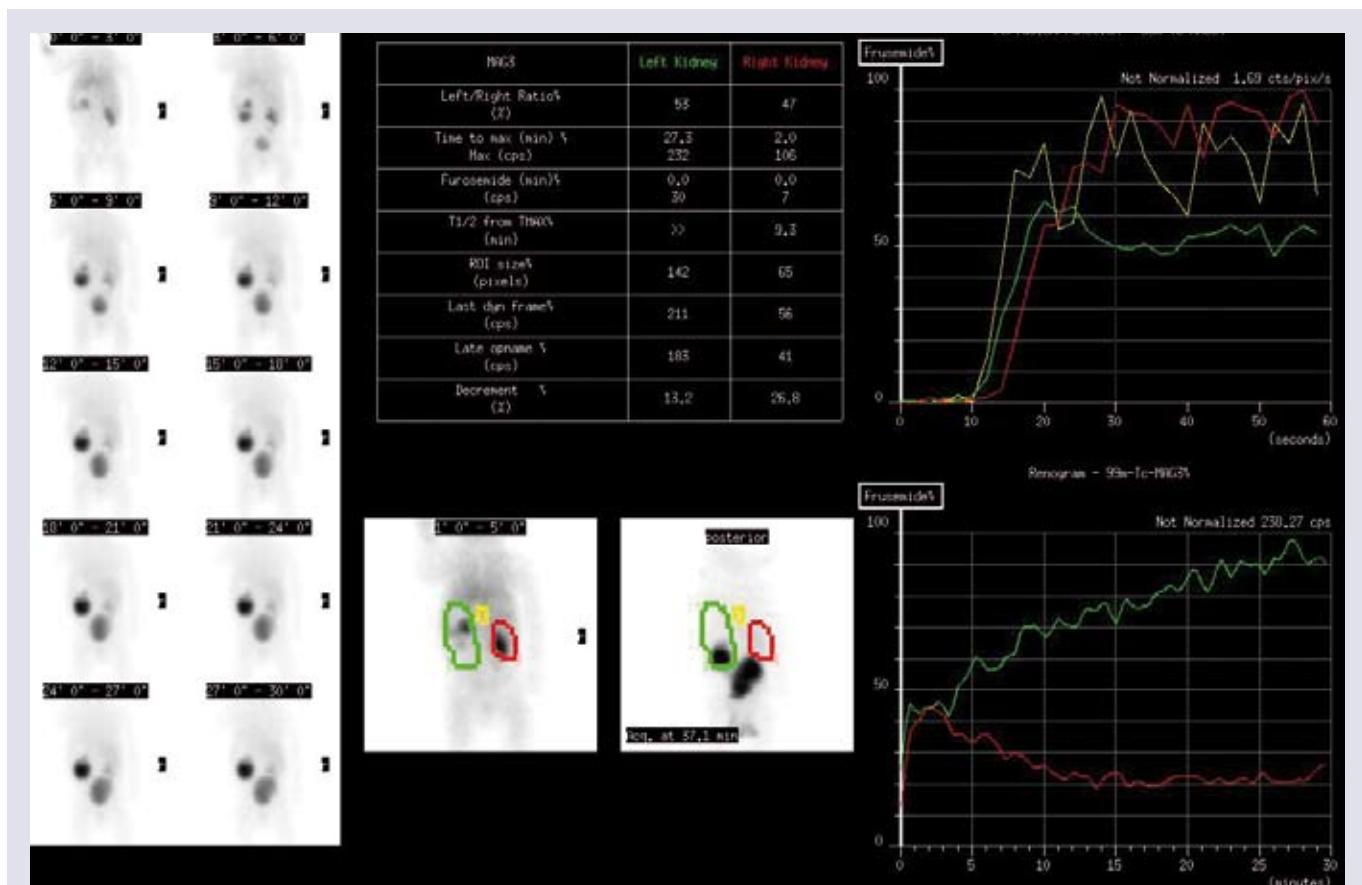
Er wordt een retrograde pyelografie verricht waarbij de diagnose UPJ stenose is gesteld (figuur 4). Op de leeftijd van 2,5 maand wordt een pyeloplastiek links verricht.



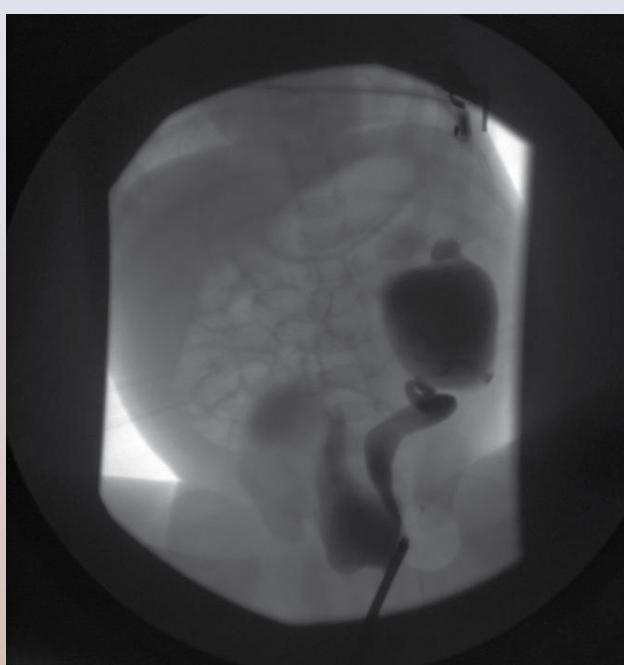
Figuur 1



Figuur 2



Figuur 3



Figuur 4

### Casus 2

Een vrouwelijke zuigeling waarbij antenataal een bilaterale hydronefrose met ureter dilatatie en ureterocèle werd gezien.

Nadere analyse postnataal toont echografisch een bilateraal dubbelsysteem met gedilateerde ureteren en ureterocèle (linker nier figuur 1, blaas figuur 2).

Een MCG toont het beeld van ureterocèle links en geringe VUR.

Een ureterocystoscopie wordt verricht met incisie van een ureterocèle links.

$^{99m}$ Tc-MAG3 renografie op de leeftijd van 6 weken toont een bilateraal dubbelsysteem met een als affunctioneel imponerende bovenpool van de linker nier, minder goed functionerende bovenpool rechts en stase van activiteit met name in de linker onderpool (figuur 3).

Op de leeftijd van 5 maanden wordt retrograde pyelografie verricht. Daarbij wordt beiderzijds slechts 1 ureter ostium gevisualiseerd.

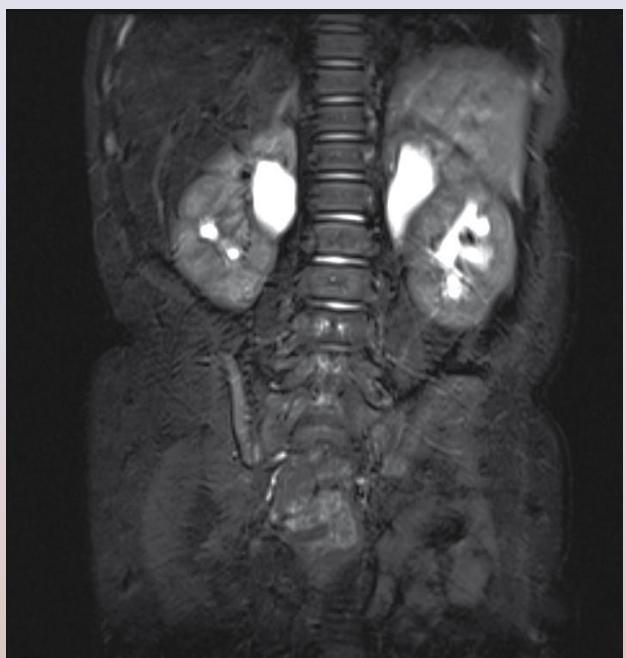
MRU 1 maand later toont een bilateraal dubbelsysteem (figuur 4) met links een ureterocèle van de bovenpoolsureter en rechts een ectope uitmonding van de bovenpoolsureter. Plan is nu uitgebreide operatieve correctie met bilaterale ureterreimplantatie, resectie van de ureterocèle en blaashalsplastiek. ☺



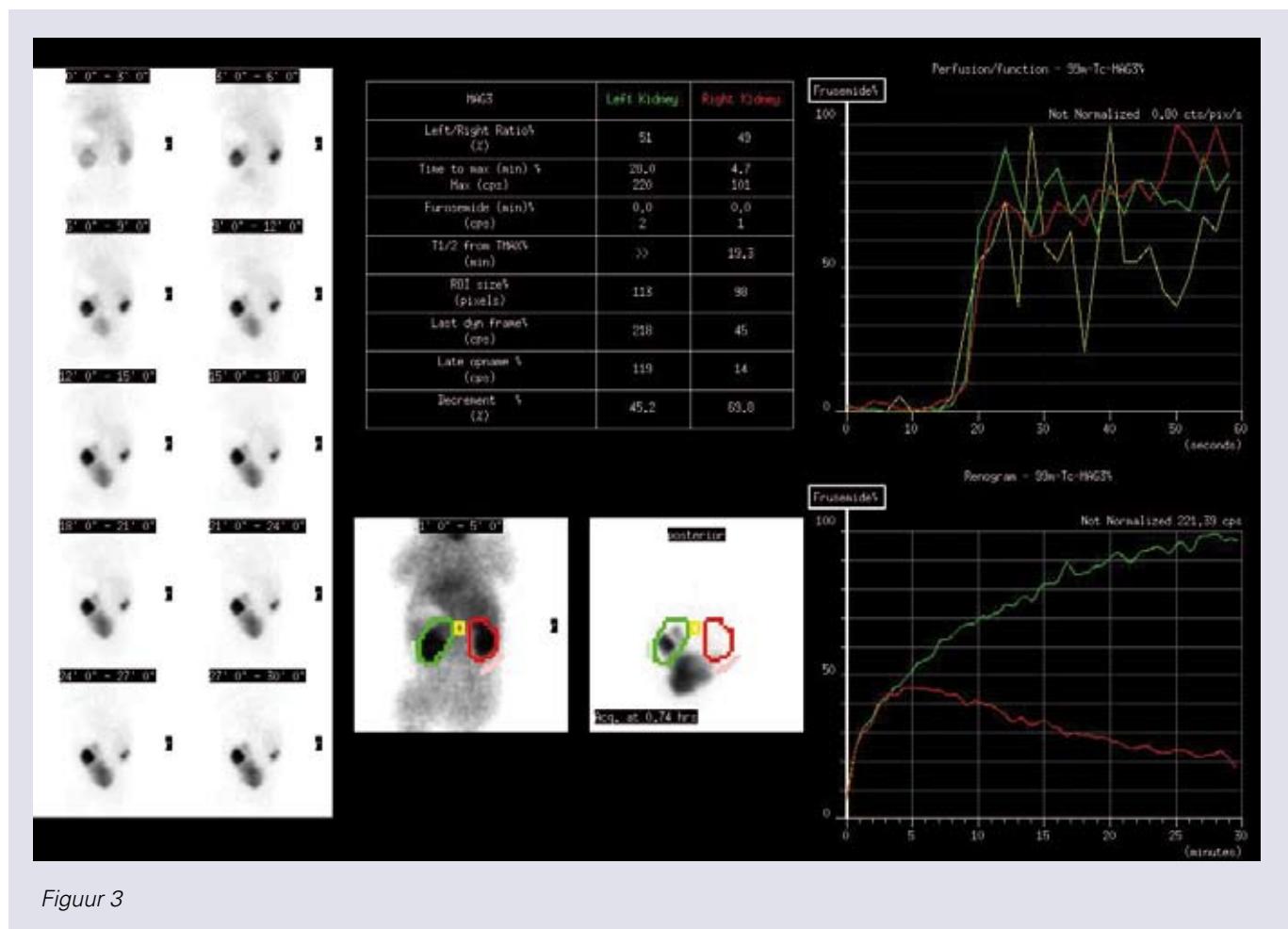
Figuur 1



Figuur 2



Figuur 4



Figuur 3

# Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy - recent developments

**Dr. E. Vegt<sup>1</sup>**

**Dr. M. Melis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

## Abstract

### Vegt E, Melis M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy - recent developments

Tumour cells overexpressing receptors for regulatory hormones can be targeted using specific radiolabelled ligands. In peptide receptor scintigraphy, radiolabelled peptides are used to image and localize the primary tumour and/or suspected metastases, while the aim of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is to treat patients with tumours and metastases by irradiation using therapeutic radionuclides, such as <sup>90</sup>Y and <sup>177</sup>Lu. Currently, the most common and best-established form of PRRT is the therapy of neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin (sst) analogues. However, the effectiveness and safety of somatostatin analogue PRRT are limited by relatively high uptake of the radiolabelled peptides in the kidneys, which may lead to late nephrotoxicity.

Several other radiolabelled peptide analogues have been established, such as analogues of gastrin releasing peptide (GRP), gastrin, or glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Receptors for these peptides are overexpressed on e.g. prostate and breast carcinoma or insulinoma. However, therapeutic application of these peptides will be limited due to even higher renal uptake than somatostatin analogues: the renal uptake of exendin, targeting the GLP-1 receptor, is approximately 20-fold higher than that of octreotide. Several methods have been investigated to reduce the renal uptake of radiolabelled peptides, limiting the risk of radiation-induced damage and enabling increase of the administered therapeutic dose. This article gives an overview of the recent developments in this field.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2011; 33(2):742-749**

used either as diagnostic or therapeutic tools in tumour imaging and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). Neuroendocrine tumours (NETs) often show a high expression of somatostatin receptors (2-4) compared to normal tissues. NETs hardly respond to chemotherapy, therefore the treatment of patients with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using  $\beta$ -particle-emitting <sup>90</sup>Y-DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotide or <sup>177</sup>Lu-DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotate somatostatin analogues has been implemented in several centres (5-7), with favourable therapeutic results compared to historical controls (8-10). <sup>177</sup>Lu-DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotate PRRT resulted in an objective response in 29% of patients, a minor response in 16%, stable disease in 35%, while 20% of patients still showed progressive disease (5).

Most radiolabelled peptides are rapidly cleared into the urine via the kidneys, but a percentage is reabsorbed and retained in the cortical proximal tubules (11, 12). In scintigraphy, retained renal radioactivity can obscure tumours located in the abdomen. Although inconvenient, this can be solved by acquiring tomographic images. However, the effectiveness and safety of somatostatin analogue PRRT is limited by renal retention of radiopeptides, delivering a high radiation dose to the renal cortex which may lead to long-term renal toxicity (13), especially when long range <sup>90</sup>Y-labelled analogues (maximum range 12 mm, 2281 keV maximum particle energy) are used (14, 15).

A maximum tolerated kidney dose of 23 Gy for PRRT has been adapted from external beam radiation therapy (16). Recently, individual dosimetry has been introduced in PRRT. Calculation of the biological equivalent dose (BED), corrected for CT-assessed kidney volume and dose fractionation, resulted in a more accurate prediction of kidney toxicity. A dose of 40-45 Gy appeared to be safe in patients without other risk factors for kidney disease such as hypertension or diabetes (17-19).

The charge of (radiolabelled) peptides appears to play an important role in the extent of renal reabsorption: substitution or deletion of charged amino acid residues reduced the renal uptake of peptides, whereas addition of charged residues often increased their renal uptake (20).

Co-infusion of positively charged lysine and arginine (Lys/Arg) during somatostatin analogue PRRT reduces the renal

## Introduction

Malignant cells often express a high membrane density of G-protein coupled receptors for regulatory peptides such as somatostatin, gastrin and exendin (1). Radiolabelled peptide analogues specifically targeting these receptors are being

retention of the radiopeptides with approximately 35% (21-23). Significantly reduced kidney absorbed radiation doses and less nephrotoxicity have been proven, therefore it is now a standard procedure during clinical PRRT (24, 25). These amino acids probably inhibit the renal reabsorption of the positively charged radiolabelled octreotide/octreotate (12). However, amino acid infusion may cause nausea and vomiting, and sometimes even hyperkalaemia (22, 26).

Our current clinical protocol of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotide PRRT, consisting of four cycles with a total cumulative dose of 29.6 GBq and co-infusion of cationic amino acids, seems to be safe with respect to kidney function (27). But nephrotoxicity is an issue after  $^{90}\text{Y}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotide PRRT, in a cumulative dose of 15.2 GBq as is being used in several clinical studies (15).

To improve cure rates, more cycles of PRRT may be administered per patient (5). Recent developments include salvage therapy and combined therapy with both  $^{90}\text{Y}$ - and  $^{177}\text{Lu}$ -labelled radiopeptides, increasing the need for kidney protection (28-30).

Insight in the mechanisms of renal retention of radiolabelled somatostatin and other peptide analogues may help to further design efficient approaches to reduce their accumulation, which will enable the administration of higher activity doses and open possibilities for therapeutic use of new radiopeptides. In this paper we will give an overview of recent studies in this field.

## Results

### Megalin

Megelin is an endocytic receptor located at the apical side of proximal tubular cells in the renal cortex. It functions in close interaction with cubilin and amnionless to reabsorb glomerular filtered substances, primarily small proteins and peptides including albumin, transferrin, vitamin-carrier proteins as well as peptide hormones and drugs (31-33). It is a very large protein of about 600 kilo Dalton (kDa), primarily consisting of a large extracellular domain, a transmembrane segment and a small cytoplasmic domain (34). Its net charge is negative, but each of the four extracellular clusters contains both positive and negative amino acid residues facilitating high-affinity, charge-dependent receptor-ligand interactions (35).

Ex vivo autoradiography of rat, mouse and human kidneys after administration of radiolabelled somatostatin analogues revealed localisation of most radioactivity in the cortex, less in the outer medulla and none in the pelvic region (36, 37), as illustrated in figure 1. Micro-autoradiography proved that radioactivity was localised in the proximal tubules (12), in a pattern similar to the immunohistochemical staining of megalin, supporting the involvement of megalin in the reabsorption of radiopeptides (12).

The renal uptake of different  $^{111}\text{In}$ -labelled peptides ranges from low to very high (bombesin ~ neurotensin < octreotide < octreotate << minigastrin << exendin) in mice and rats (36). A role of megalin in the renal reabsorption of all these



Figure 1. Ex vivo autoradiograms of human (left), rat (centre) and mouse (right) kidney after administration of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide. C = cortex, (O)M = (outer) medulla

radiolabelled peptides was proven in our studies with kidney-specific megalin deficient mice ( $\text{megelin}^{\text{lox}/\text{lox}}$ ;  $\text{apoE}^{\text{Cre}}$ ) (38). The variable levels of renal uptake were measured three hours after injection of the radiopeptides in these mice and compared with the uptake in wild type mice. Images were acquired using micro-SPECT and renal uptake was quantified. The renal uptake of all peptides was significantly lower in megalin-deficient mice than in wild type mice, ranging from 23% (neurotensin) to 62% of normal (exendin) (39, 40). The images acquired after  $^{111}\text{In}$ -minigastrin are shown in figure 2, demonstrating 43% less uptake in megalin-deficient versus wild type mice.

Given the fact that megalin plays a pivotal role in the renal reabsorption of radiopeptides, methods interfering with the megalin-mediated reabsorption process may reduce the renal uptake of radiopeptides. We aimed to saturate megalin by co-administration of the plasma expander Gelofusine or albumin derivatives. They were compared with the effect of

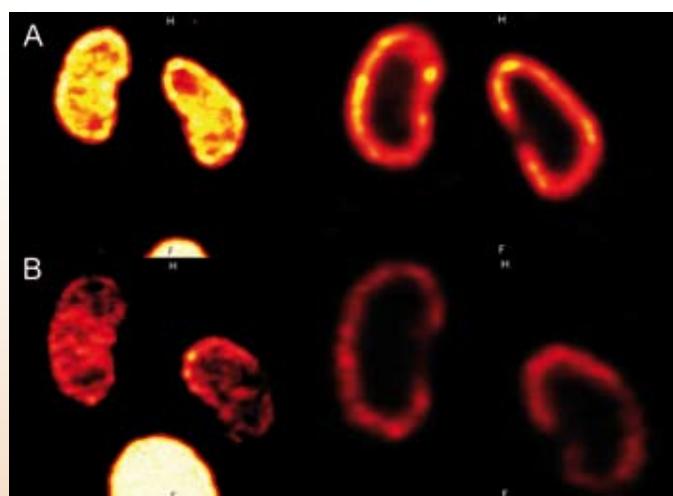


Figure 2. SPECT images of the kidneys of wild type (A) and megalin-deficient (B) mice, 3 h after injection of  $^{111}\text{In}$ -minigastrin. Left: maximum intensity projections; right: coronal slices.

co-administration of lysine, a basic amino acid. Gelofusine and albumin derivatives were studied in vitro in the megalin-expressing cell line BN-16 with radiolabelled somatostatin, exendin and gastrin analogues (41, 42). Studies in mice and (tumour-bearing) rats were performed to test effects on uptake and retention of radiopeptides in kidney, receptor-expressing organs and tumour.

### Gelofusine

Protein-based plasma expanders, often used in acute care, are known to cause low molecular weight proteinuria, probably by competitive inhibition of the proximal tubular reabsorption of low molecular weight proteins (43, 44). Gelofusine consists of succinylated gelatin, and has a net negative charge. Co-administration of Gelofusine with radiopeptides, in an optimal dose of 80 mg/kg body weight in rats (~20 mg/rat), decreased renal uptake of radiolabelled somatostatin analogues with 40%, which is similar to lysine co-administration (45, 46). In human volunteers, scintigraphic quantification of renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -octreotide revealed significant reduction of renal radioactivity by 45 % after infusion of Gelofusine, whereas a starch-based plasma expander did not have any effect (47). Infusion of Gelofusine did not cause any side effects. In rats, the combination of lysine and Gelofusine appeared to have an additive effect on the reduction of renal uptake of radiolabelled somatostatin analogues (48, 49). This combination renoprotective protocol is already clinically applied in over 1000 cycles of  $^{90}\text{Y}$ -DOTA, $\text{Tyr}^3$ -octreotide PRRT with promising results, but its effect on kidney and tumour dosimetry has not yet been characterised (6, 33). Recently, data were presented that patients receiving combined lysine and Gelofusine kidney protection showed less decrease of glomerular filtration rate than patients with single amino acid co-infusion to reduce the kidney dose (50). Serious side effects of Gelofusine are very rare. Severe anaphylactoid reactions are described in approximately 0.04% of patients when used as blood volume substitute; mild to moderate allergic reactions occurred in 1.4% (51). As yet, the centres in Bad Berka and Liverpool have encountered no severe allergic reactions. The addition of Gelofusine to the standard co-infusion with basic amino acids seems a promising and safe way to reduce the risk of nephropathy after PRRT.

### Albumin derivatives

Albumin is a natural ligand of megalin and cubilin (52) making it a promising candidate for competitive inhibition of the renal uptake of radiopeptides. Intact albumin is too large to be efficiently filtered through the glomerular basement membrane, limiting its concentration in the proximal tubules. We fragmented albumin by enzymatic digestion and studied the effect of albumin fragments on renal uptake of radiopeptides. They significantly reduced uptake of  $^{111}\text{In}$ -octreotide,  $^{111}\text{In}$ -exendin and  $^{111}\text{In}$ -minigastrin by BN16 cells in vitro. Co-administration of 1-2 mg of these albumin fragments proved to reduce the renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -octreotide and  $^{111}\text{In}$ -

exendin in rats at least as efficiently as lysine (41).

Furthermore, six different albumin-derived peptides were selected based on charge distribution, and synthesised to be tested in vitro in competitive assays using BN16 cells. The albumin-derived peptides showed different potencies in reducing the uptake of  $^{111}\text{In}$ -albumin,  $^{111}\text{In}$ -exendin and  $^{111}\text{In}$ -minigastrin. The peptide demonstrating most efficient reduction of uptake was subsequently studied in vivo in rats. Co-administration of 5 mg of this albumin peptide #6, a 36 amino acid peptide (3.8 kDa) derived from the C-terminal end of albumin, very efficiently inhibited the renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -minigastrin by 88%. Uptake of  $^{111}\text{In}$ -exendin and  $^{111}\text{In}$ -octreotide was reduced by 26% and 33%, respectively (42). Before albumin derivatives may be clinically applied, these fragments and peptides should be produced under GMP conditions and will need to undergo toxicological studies.

### Combinations

Next to the combination of basic amino acids and Gelofusine to obtain further reduction of renal retention of radiopeptides, combinations with albumin peptide #6 were tested in in vivo studies using somatostatin receptor-expressing CA20948 tumour-bearing rats. Biodistribution studies were performed 24 h after injection of 15  $\mu\text{g}$   $^{111}\text{In}$ -DOTA, $\text{Tyr}^3$ -octreotate with or without co-administration of lysine (100 mg/rat), Gelofusine (20 mg/rat) and/or albumin peptide #6 (4 mg/rat). All three agents in single co-administration effectuated a ~40% reduction of renal uptake, whereas the combination of Gelofusine and albumin peptide resulted in a significant additive inhibitory effect as was described earlier for the combination of Gelofusine and lysine. All three agents together did not result in a further decrease of renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -DOTA, $\text{Tyr}^3$ -octreotate, suggesting that the remaining uptake occurs through other receptors or mechanisms. No effects on tumour uptake or uptake in somatostatin receptor expressing tissues such as pancreas, stomach and adrenals were noticed. An overview of renal and tumour uptake values is summarised in figure 3.

### Other methods to reduce renal uptake and nephrotoxicity in PRRT

Several other approaches to reduce renal uptake of radiolabelled peptides have been studied. Drugs, that disturb the proximal tubular transport by other mechanisms than competitive inhibition, are known, but only a few have been tested in vivo. Colchicine, which disrupts the formation of microtubules, reduced the renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -octreotide in rats (53). Co-administration of maleate, an agent reducing energy metabolism in cells, also revealed a strong reduction of  $^{111}\text{In}$ -octreotide uptake in rat kidneys (12). However, both these agents generate toxic effects, hampering clinical implementation. Probenecid, an approved drug that inhibits the organic anion transport system, was described to reduce the renal uptake of  $^{111}\text{In}$ -octreotide at a relatively low dose (54), but we could not confirm these results.

Besides interference in the initial renal uptake and retention of radiopeptides during administration, other ways to reduce long-term nephrotoxicity were explored. Dose fractionation of

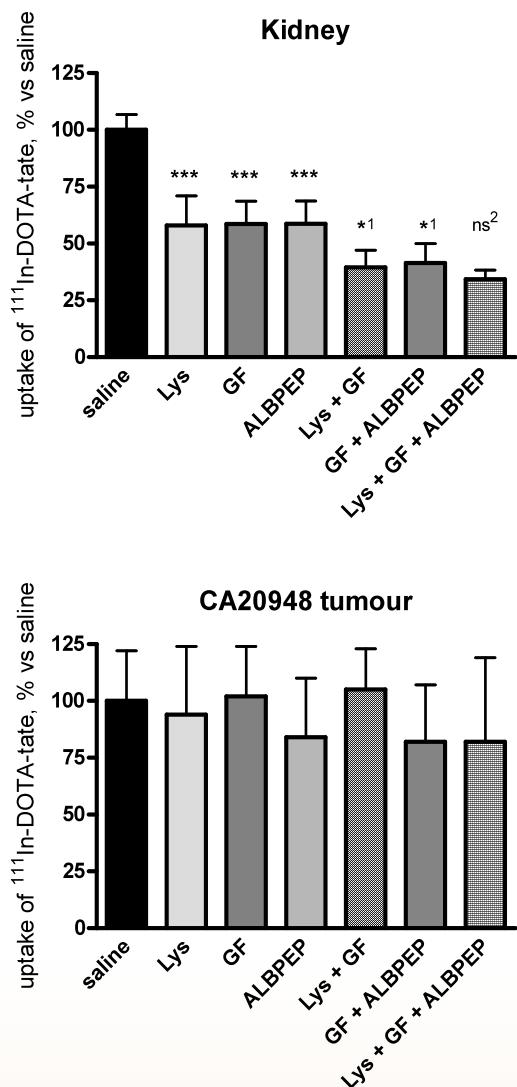


Figure 3. Biodistribution data 24 h after injection of 15 µg  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate in rats with or without co-administration of Lys (100 mg/rat), Gelofusine (GF, 20 mg/rat) and albumin peptide #6 (ALBPEP, 4 mg/rat).

Uptake in kidneys and sst-expressing CA20948 tumours was calculated as % injected activity/gram (%IA/g). SD. n = 2-4 rats per group. The value of the saline group was set at 100%. Difference in renal uptake vs. saline group of all single agent groups was significant ( $p < 0.001$ ). Combination of Lys+GF and GF+ALBPEP showed significant additive reduction vs. single use ( $p < 0.01 = *^1$ ), whereas Lys+GF+ALBPEP was not significantly (ns<sup>2</sup>) different vs. Lys+GF or GF+ALBPEP. No significant differences were found for CA20948 tumour uptakes in all groups.

a given radiation dose in terms of amount of cycles and length of time interval between cycles deserves attention (17, 55). Furthermore, kidney protection may also be achieved by reduction of radiation-induced tissue damage by radioprotective drugs such as amifostine (Ethylol) (56, 57). It is FDA approved to be used during radiotherapy (58, 59) and chemotherapy (60-62) to protect healthy tissues such as kidneys, salivary glands and progenitor cells in bone marrow (63). The pro-drug amifostine is converted into the active compound WR-1065 after dephosphorylation by the enzyme alkaline phosphatase (AP) which is present on plasma membranes of e.g. arteriolar endothelium of various normal tissues and proximal tubular epithelium in the kidney, but hardly in tumour tissue (64). In rats, co-administration of amifostine protected kidneys from long-term toxicity after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate (56). Amifostine is a promising radioprotective agent in PRRT because it may protect both the kidneys and the bone marrow. However, some adverse effects such as a transient hypotension, nausea and local skin reaction have been described (65).

#### Gastrin and exendin peptide analogues

Besides somatostatin analogues, several other peptides are being studied for imaging and therapy of neuroendocrine and other tumours (1, 66, 67). Examples include gastrin analogues, targeting receptors on e.g. medullary thyroid carcinoma (68, 69), bombesin, targeting gastrin-releasing peptide receptor on a.o. prostate and mammary tumours (70, 71) and exendin, targeting the glucagon-like peptide receptor on insulinoma (72, 73). Scintigraphic results are very promising and may play an important role in future PET or SPECT based diagnostics. However, the feasibility of clinical PRRT using gastrin or exendin radiopeptides is currently limited due to even higher renal uptake than somatostatin analogues.

Studies in megalin-deficient mice indicated that renal uptake of these radiopeptides was also mediated by megalin (40). To decrease renal uptake, co-administration with amino acids, Gelofusine and albumin derivatives was studied preclinically. For minigastrin, only marginal effects of the positively charged lysine were measured, probably because minigastrin contains 6 negatively charged glutamic acid (Glu) residues (48). When polyglutamic acids (PGA) of at least five Glu residues were used however, a 80%-90% inhibition of renal radioactivity was achieved (74). Co-administration of lysine or PGA with  $^{111}\text{In}$ -exendin showed less convincing results, indicating the choice of the inhibitory amino acids should be specifically adapted to the composition of the administered radiopeptide. Gelofusine and albumin derivatives appeared to have a more general mechanism of action (41, 48). Again combinations of these agents were tested to achieve additive effects. In Table 1 the results of several published renal protection studies in rats have been summarised along with our recently obtained results. The percentages of reduction of renal retention obtained are compared with those in non-protected animals.

	<b>Lys</b>	<b>GF</b>	<b>GF + Lys</b>	<b>PGA</b>	<b>GF + PGA</b>	<b>FRALB</b>	<b>ALBPEP</b>	<b>ALBPEP + GF</b>
Octreotide/ octreotate	40-50	40-50	50-65	0-15	nd	30-35	30-45	65
Exendin	0-15	20-25	nd	25-35	35-45	50-55	25	nd
Minigastrin	0-15	45-80	nd	80-90	80-90	90-95	80-85	90

Table 1. Summary of renal protection studies in rats, adapted from (41, 42, 48, 49, 74) and recently obtained results. Gross percentage reduction of renal retention is given. Lys=lysine, GF=Gelofusine, PGA=polyglutamic acid, FRALB=albumin fractions, ALBPEP=albumin derived peptide #6, nd = not determined.

## Discussion

Renal reabsorption of radiopeptides, which may deliver a harmful radiation dose during PRRT, is mediated for a significant part by megalin / cubilin-mediated endocytosis. Transient saturation of megalin during administration of these radiopeptides using several agents led to a significant reduction of their renal uptake. However, a certain level of uptake remained after maximum inhibition by several agents, as well as in megalin-deficient mice. This may be due to other uptake mechanisms than megalin-mediated endocytosis, such as non-specific fluid-phase endocytosis or uptake by specific receptors or transporters (33). In mice and men, but not in rats, sst-expression was demonstrated in the kidney, which may be responsible for some retention in the kidney that will not be influenced by agents interfering with megalin-mediated uptake (75, 76). In patients this sst-expression maximally accounts for 20% of renal radioactivity. Besides proximal tubular expression of somatostatin receptors, Kidney expression of GLP-1- and CCK2-receptors has been described as well (77-79).

When the application of higher-dose PRRT becomes feasible because of efficient kidney protection, toxicity to other organs needs to be addressed as well. Most importantly, the bone marrow will be an organ at risk for radiation-induced toxicity, because of radioactivity circulating in the blood (27). Specific uptake of radiolabelled somatostatin analogues by somatostatin receptor-expressing progenitor bone marrow cells might play a role as well (80, 81). Bone marrow suppression resulting in a reduction of circulating platelets, red and white blood cells can indeed occur during PRRT (27, 82). Haematologic toxicity is generally mild and reversible and the risk of developing myelodysplastic syndrome (MDS) or leukaemia after PRRT is low when a dose limit of 2 Gy to the bone marrow is maintained. Nevertheless, several cases of bone marrow toxicity after PRRT have been described (9). Protection against radiation-induced damage by agents such as amifostine might offer bone marrow protection (63). An already successful procedure when patients encounter severe haematological toxicity during radioimmunotherapy is autologous bone marrow support (83).

## Conclusion

Several radiolabelled peptides are promising candidates for the imaging and treatment of various tumours. Somatostatin analogue PRRT has already gained an important place in the treatment of neuroendocrine tumours, but the relatively high renal uptake may lead to dose-limiting nephrotoxicity. Based on the insight that megalin plays a pivotal role herein, several new strategies were developed to reduce renal retention of radiopeptides. Co-administration of charged amino acids, Gelofusine and/or albumin derivatives offers possibilities for safe administration of an increased therapeutic radiation dose to obtain improved tumour response rates and safe application of new radiopeptides such as gastrin and exendin analogues.

## Acknowledgement

The authors would like to thank all the colleagues from the departments of Nuclear Medicine of Radboud University Nijmegen and Erasmus MC Rotterdam that contributed to this work. Part of this research was funded by KWF/NKB (Dutch Cancer Foundation), grant EMCR 2007-3758.

## Reference List

1. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Endocr Rev. 2003;24:389-427
2. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. Lancet. 1989;1:242-4
3. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW, Kvols L. In vitro detection of somatostatin receptors in human tumors. Digestion. 1993;54(Suppl 1):76-83.
4. Reubi JC, Schar JC, Waser B et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. Eur J Nucl Med. 2000;27:273-82
5. van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. Nat Rev Endocrinol. 2009;5:382-93
6. Prasad V, Fetscher S, Baum RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. J

- Pharm Pharm Sci. 2007;10:321s-37s
7. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90:220-6
  8. Bodei L, Ferone D, Grana CM et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:360-9
  9. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotide: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-30
  10. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotide. *J Clin Oncol*. 2004;22:2724-9
  11. Silbernagl S. The renal handling of amino acids and oligopeptides. *Physiol Rev*. 1988;68:911-1007
  12. Melis M, Krenning EP, Bernard BF et al. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1136-43
  13. Duncan JR, Welch MJ. Intracellular metabolism of indium-111-DTPA-labeled receptor targeted proteins. *J Nucl Med*. 1993;34:1728-38
  14. Otte A, Herrmann R, Heppeler A et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:1439-47
  15. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21:787-94
  16. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-22
  17. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:99S-106S
  18. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1847-56
  19. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response—implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2008;49:1884-99
  20. Behe M. Optimisation of 111In-labelled minigastrin related to the kidney uptake. *Nuclear Medicine Review*. 2005;8(Suppl A):5.
  21. de Jong M, Rolleman EJ, Bernard BF et al. Inhibition of renal uptake of indium-111-DTPA-octreotide in vivo. *J Nucl Med*. 1996;37:1388-92
  22. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:9-15
  23. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:83S-91S
  24. Behr TM, Sharkey RM, Sgouros G et al. Overcoming the nephrotoxicity of radiometal-labeled immunoconjugates: improved cancer therapy administered to a nude mouse model in relation to the internal radiation dosimetry. *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2591-610
  25. Jamar F, Barone R, Mathieu I et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)—a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:510-8
  26. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H et al. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Epub.
  27. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2010;40:78-88
  28. Forrer F, Uusijarvi H, Storch D et al. Treatment with 177Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med*. 2005;46:1310-6
  29. van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Salvage therapy with (177)Lu-octreotide in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51:383-90
  30. Kunikowska J, Krolicki L, Hubalewska-Dydyczzyk A et al. Comparison between clinical results of PRRT with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(Suppl 2):S219
  31. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:256-66
  32. Verroust PJ, Christensen EI. Megalin and cubilin—the story of two multipurpose receptors unfolds. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1867-71
  33. Vegter E, de Jong M, Wetzels JF et al. Renal Toxicity of Radiolabeled Peptides and Antibody Fragments: Mechanisms, Impact on Radionuclide Therapy, and Strategies for Prevention. *J Nucl Med*. 2010;51:1049-58
  34. Saito A, Sato H, Iino N, Takeda T. Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. *J Biomed Biotechnol*. 2010;403272
  35. Orlando RA, Exner M, Czekay RP et al. Identification of the second cluster of ligand-binding repeats in megalin as a site for receptor-ligand interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:2368-73
  36. Melis M, Krenning EP, Bernard BF et al. Renal uptake and retention of radiolabeled somatostatin, bombesin, neuropeptides, minigastrin and CCK analogues: species and gender differences. *Nucl Med Biol*. 2007;34:633-41
  37. De Jong M, Valkema R, Van Gameren A et al. Inhomogeneous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [(111)In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med*. 2004;45:1168-71

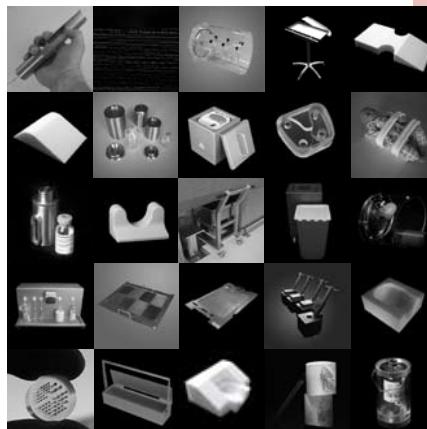
38. Lehestre JR, Melsen F, Wellner M et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *Faseb J.* 2003;17:247-9
39. de Jong M, Barone R, Krenning E et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption of (111)In-DTPA-octreotide. *J Nucl Med.* 2005;46:1696-1700
40. Vegt E, Melis M, Eek A et al. Renal uptake of different radiolabelled peptides is mediated by megalin: SPECT and biodistribution studies in megalin-deficient mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:623-32
41. Vegt E, van Eerd JE, Eek A et al. Reducing renal uptake of radiolabeled peptides using albumin fragments. *J Nucl Med.* 2008;49:1506-11
42. Vegt E, Eek A, Oyen WJ et al. Albumin-derived peptides efficiently reduce renal uptake of radiolabelled peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:226-34
43. ten Dam MA, Branten AJ, Klasen IS, Wetzel JF. The gelatin-derived plasma substitute Gelofusine causes low-molecular-weight proteinuria by decreasing tubular protein reabsorption. *J Crit Care.* 2001;16:115-20
44. Veldman BA, Schepkens HL, Vervoort G et al. Low concentrations of intravenous polygelines promote low-molecular weight proteinuria. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:962-8
45. van Eerd JE, Vegt E, Wetzel JF et al. Gelatin-based plasma expander effectively reduces renal uptake of 111In-octreotide in mice and rats. *J Nucl Med.* 2006;47:528-33
46. Melis M, Bijster M, de Visser M et al. Dose-response effect of Gelofusine on renal uptake and retention of radiolabelled octreotide in rats with CA20948 tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1968-76
47. Vegt E, Wetzel JF, Russel FG et al. Renal uptake of radiolabeled octreotide in human subjects is efficiently inhibited by succinylated gelatin. *J Nucl Med.* 2006;47:432-6
48. Gotthardt M, van Eerd-Vismale J, Oyen WJ et al. Indication for different mechanisms of kidney uptake of radiolabeled peptides. *J Nucl Med.* 2007;48:596-601
49. Rolleman EJ, Bernard BF, Breeman WA et al. Molecular imaging of reduced renal uptake of radiolabelled [DOTA0,Tyr3] octreotide by the combination of lysine and Gelofusine in rats. *Nuklearmedizin.* 2008;47:110-5
50. Maltby P, Vinjamuri S, Jorga J et al. Does the addition of Gelofusin in the renal protection of patients undergoing PRRNT make a difference? *World J Nucl Med.* 2011;10:67
51. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466-9
52. Christensen EI, Verroust PJ. Megalin and cubilin, role in proximal tubule function and during development. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:993-9
53. Rolleman EJ, Krenning EP, Van Gameren A et al. Uptake of [111In-DTPA0]octreotide in the rat kidney is inhibited by colchicine and not by fructose. *J Nucl Med.* 2004;45:709-13
54. Stahl AR, Wagner B, Poethko T et al. Renal accumulation of [111In]DOTATOC in rats: influence of inhibitors of the organic ion transport and diuretics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:2129-34
55. Rolleman EJ, Krenning EP, Bernard BF et al. Long-term toxicity of [(177)Lu-DOTA (0),Tyr (3)]octreotate in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:219-27
56. Rolleman EJ, Forrer F, Bernard B et al. Amifostine protects rat kidneys during peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:763-71
57. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1018-31
58. Kouvaris JR, Kouloulias VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist.* 2007;12:738-47
59. Winczura P, Jassem J. Combined treatment with cytoprotective agents and radiotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:268-75
60. Kemp G, Rose P, Lurain J et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2101-12
61. De Souza CA, Santini G, Marino G et al. Amifostine (WR-2721), a cytoprotective agent during high-dose cyclophosphamide treatment of non-Hodgkin's lymphomas: a phase II study. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:791-8
62. Bukowski RM. Amifostine (Ethylol): dosing, administration and patient management guidelines. *Eur J Cancer.* 1996;32A:S46-9
63. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27:127-45
64. Shaw LM, Bonner H, Lieberman R. Pharmacokinetic profile of amifostine. *Semin Oncol.* 1996;23(4 Suppl 8):18-22
65. Block Kl, Gyllenhaal C. Commentary: the pharmacological antioxidant amifostine – implications of recent research for integrative cancer care. *Integr Cancer Ther.* 2005;4:329-51
66. Schottelius M, Wester HJ. Molecular imaging targeting peptide receptors. *Methods.* 2009;48:161-77
67. Pool SE, Krenning EP, Koning GA et al. Preclinical and clinical studies of peptide receptor radionuclide therapy. *Semin Nucl Med.* 2010;40:209-18
68. Froberg AC, de Jong M, Nock BA et al. Comparison of three radiolabelled peptide analogues for CCK-2 receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1265-72
69. Laverman P, Joosten L, Eek A et al. Comparative biodistribution of 12 (111)In-labelled gastrin/CCK2 receptor-targeting peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1410-6
70. Lantry LE, Cappelletti E, Maddalena ME et al. 177Lu-AMBA: Synthesis and characterization of a selective 177Lu-labeled GRP-R agonist for systemic radiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2006;47:1144-52
71. Cescato R, Maina T, Nock B et al. Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *J Nucl Med.* 2008;49:318-26
72. Gotthardt M, Lalyko G, van Eerd-Vismale J et al. A new technique for in vivo imaging of specific GLP-1 binding sites: first

- results in small rodents. *Regul Pept.* 2006;137:162-7
73. Wild D, Christ E, Caplin ME et al. Glucagon-like Peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med.* 2011;52:1073-8
  74. Behe M, Kluge G, Becker W et al. Use of polyglutamic acids to reduce uptake of radiometal-labeled minigastrin in the kidneys. *J Nucl Med.* 2005;46:1012-5
  75. Reubi JC, Horisberger U, Studer UE et al. Human kidney as target for somatostatin: high affinity receptors in tubules and vasa recta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1323-8
  76. Rolleman EJ, Kooij PP, de Herder WW et al. Somatostatin receptor subtype 2-mediated uptake of radiolabelled somatostatin analogues in the human kidney. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1854-60
  77. Bates CM, Kegg H, Grady S. Expression of somatostatin receptors 1 and 2 in the adult mouse kidney. *Regul Pept.* 2004;119:11-20
  78. Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept.* 2007;141:120-8
  79. de Weerth A, Jonas L, Schade R et al. Gastrin/cholecystokinin type B receptors in the kidney: molecular, pharmacological, functional characterization, and localization. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:592-601
  80. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1138-46
  81. Lichtenauer-Kaligis EG, Dalm VA, Oomen SP et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in human peripheral blood mononuclear cell subsets. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:565-77
  82. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ 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
  83. Winter JN, Inwards DJ, Spies S et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan doses calculated to deliver up to 15 Gy to critical organs may be safely combined with high-dose BEAM and autologous transplantation in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1653-9

#### Quadramet® Summary of Product Characteristics

**PRESCRIBING INFORMATION :** QUADRAMET: solution for injection. Please refer to the full Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTATION :** Each ml of solution contains 1.3 GBq Samarium (<sup>153</sup>Sm) lexidronam pentasodium at the reference date (corresponding to 16 µg/ml of samarium per vial). Samarium specific activity is approximately 28 – 65 MBq/g of samarium. Each vial contains 2.4 GBq at the reference date. **THERAPEUTIC INDICATIONS :** QUADRAMET is indicated for the relief of bone pain in patients with multiple painful osteoblastic skeletal metastases which take up technetium (<sup>99m</sup>Tc)-labelled biphosphonates on bone scan. The presence of osteoblastic metastases which take up technetium (<sup>99m</sup>Tc)-labelled biphosphonates should be confirmed prior to therapy. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION :** QUADRAMET should only be administered by physicians experienced in the use of radiopharmaceuticals and after full oncological evaluation of the patient by qualified physicians. The recommended dose of QUADRAMET is 37 MBq per kg body weight and is to be administered by slow intravenous route through an established intravenous line over a period of one minute. QUADRAMET should not be diluted before use. Patients who respond to QUADRAMET generally experience the onset of pain relief within 1 week after treatment. Relief of pain may persist for 4 weeks up to 4 months. Patients who experience a reduction in pain may be encouraged to decrease their use of opioid analgesics. Repeat administration of QUADRAMET should be based on an individual patient's response to previous treatment and on clinical symptoms. A minimum interval of 8 weeks should be respected, subject to recovery of adequate bone marrow function. The data on the safety of repeated dosing are limited and based on compassionate use of the product. QUADRAMET is not recommended for use in children below the age of 18 years due to a lack of data on safety and efficacy. **CONTRAINDICATIONS :** QUADRAMET is contra-indicated in case of hypersensitivity to the active substance (ethylenediaminetetraacetylphosphate (EDTMP) or similar phosphonates) or to any of the excipients, in pregnant women, in patients having received chemotherapy or hemi-body external radiation therapy in a preceding period of 6 weeks. QUADRAMET is used only as a palliative agent and should not be used concurrently with myelotoxic chemotherapy as this may enhance myelotoxicity. It should not be used concurrently with other biphosphonates if an interference is shown on the technetium (<sup>99m</sup>Tc)-labelled biphosphonate bone scan. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE :** In absence of clinical data, the injected activity should be adapted to the renal function. Use of QUADRAMET in patients with evidence of compromised bone marrow reserve from previous therapy or disease involvement is not recommended unless the potential benefit of the treatment outweighs its risks. Because of potential bone marrow suppression after administration, blood counts should be monitored weekly for at least 8 weeks, beginning 2 weeks after administration of QUADRAMET, or until recovery of adequate bone marrow function. The patient should be encouraged to ingest fluid (receive by intravenous administration) a minimum of 500 ml of fluids prior to injection and should be encouraged to void as often as possible after injection. In addition, the chance of QUADRAMET being excreted in urine, and the precautions relating to the excreted urinary radioactivity need not be taken after 6-12 hours following administration. Special precautions, such as bladder catheterisation, should be taken during six hours following administration to incontinent patients to minimise the risk of radioactive contamination of clothing, bed linen, and the patient's environment. For the other patients the urine should be collected for at least six (6) hours. Bladder catheterisation should be undertaken in patients with urinary obstruction. Radiopharmaceuticals may be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and the appropriate licences of the local competent official organisations. Radiopharmaceuticals should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken, complying with the requirements of Good Manufacturing Practice for pharmaceuticals. **INTERACTIONS :** Because of the potential for additive effects on bone marrow, the treatment should not be given concurrently with chemotherapy or external beam radiation therapy. QUADRAMET may be given subsequent to either of these treatments after allowing for adequate marrow recovery. **PREGNANCY AND LACTATION :** QUADRAMET is contra-indicated in pregnancy. The possibility of pregnancy must strictly be ruled out. Women of childbearing potential have to use effective contraception during the treatment and the whole period of follow-up. There are no available clinical data relating to the excretion of QUADRAMET in human milk. If therefore QUADRAMET administration is deemed necessary, formula feeding should be substituted for breast-feeding and the expressed feeds discarded. **UNDESIRABLE EFFECTS :** Decreases in white blood cell and platelet counts and anaemia were observed in patients receiving QUADRAMET. In clinical trials white blood cell and platelet counts and anaemia were observed to decrease to a nadir of approximately 40 % to 50 % of baseline 3 to 5 weeks after a dose, and generally returned to pre-treatment levels by 8 weeks post treatment. The few patients who experienced Grade 3 or 4 haematopoietic toxicity usually either had a history of recent external beam radiation therapy or chemotherapy or had rapidly progressive disease with probable bone marrow involvement. Postmarketing reports of thrombocytopenia have included isolated reports of intracranial haemorrhage, and cases in which the outcome was fatal. A small number of patients have reported a transient increase in bone pain shortly after injection (flare reaction). This is usually mild and self-limiting and occurs within 72 hours of injection. Such reactions are usually responsive to analgesics. Adverse drug reactions such as nausea, vomiting, diarrhoea and sweating were reported. Hypersensitivity reactions including rare cases of anaphylactic reaction have been reported after QUADRAMET administration. A few patients experienced cord/root compressions, disseminated intravascular coagulation and cerebrovascular accidents. The occurrence of these events may be linked to the patients' disease evolution. When there are spinal metastases at the cervico-dorsal level, an increased risk of spinal cord compression cannot be excluded. The radiation dose resulting from therapeutic exposure may result in higher incidence of cancer and mutations. In all cases, it is necessary to ensure that the risks of the radiation are less than from the disease itself. **DOSIMETRY :** the effective dose resulting from an injected activity of 2 590 MBq is 796 mSv. For an administered activity of 2 590 MBq, the typical radiation dose to the target organ, skeletal metastases, is 86.5 Gy and the typical radiation doses to the critical organs are: normal bone surfaces 17.5 Gy, red marrow 4.0 Gy, urinary bladder wall 2.5 Gy, kidneys 0.047 Gy and ovaries 0.021 Gy. **OVERDOSE :** The product should only be administered by qualified personnel in authorised settings. The possibility of pharmacological overdose is therefore remote. The risks to be expected are associated with the inadvertent administration of excess radioactivity. Radiation dose to the body can be limited by promoting a diuresis and frequent voiding of urine. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER :** CIS bio International, BP 32, 91192 Gif sur Yvette Cedex France. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY :** Subject to restricted medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER :** EU/197/05/7001. **DATE OF REVISION OF TEXT :** April 2011. **PLEASE REPORT ANY ADVERSE EVENTS TO HEALTH AUTHORITIES AND/OR CIS BIO INTERNATIONAL.**

#### VANDERWILT techniques



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)



# Richtlijn urineweginfecties bij kinderen

**Dr. J.A.E. van Wijk**

Afdeling Kindergeneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) werd een richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van urineweginfecties (UWI) bij kinderen (1). De definitieve tekst van de richtlijn, evenals de evidence tabellen en de samenvattingenkaart UWI is te downloaden via: [www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Urineweginfecties](http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Urineweginfecties).

## Richtlijngebruikers

De richtlijn is primair geschreven voor kinderartsen en huisartsen, alsmede uiteraard andere zorgverleners die te maken hebben met kinderen met een UWI, zoals verpleegkundigen, kindernefrologen, kinderurologen, en ook ouders en verzorgers.

## Werkwijze

De clinical guideline van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) uit 2007 vormde het uitgangspunt voor de richtlijn en is met toestemming geadapteerd (2). De literatuursearch werd uitgebreid tot januari 2009 met publicaties in Nederlands of Engels.

De richtlijn is ontwikkeld door een multidisciplinair samengestelde werkgroep. De Orde van Medisch Specialisten bood methodologische ondersteuning en de clinical librarian van het Academisch Medisch Centrum verzorgde de literatuur searches. Aan de betrokken beroepsverenigingen is commentaar op de wetenschappelijke onderbouwing en de aanbevelingen in de richtlijn gevraagd, waar na zorgvuldige afweging veranderingen in de concept richtlijn zijn aangebracht. De richtlijn is geautoriseerd op 9 juni 2010 en werd mede gemanageerd door het Nederlands Huisartsen Genootschap, en de Nederlandse Verenigingen voor Medische Microbiologie, -Nucleaire Geneeskunde, -Radiologie, en -Urologie.

## Doelstelling

Het doel van de richtlijn was om volgens de huidige wetenschappelijk stand van zaken een meer uniform klinisch handelen bij een UWI bij kinderen na te streven. Het stellen van een accurate diagnose en de effectiviteit van vervolgonderzoeken, behandeling en follow-up worden onder de loep genomen (3,4).

## Exclusie

Het is heel belangrijk zich te realiseren dat de richtlijn NIET geldt voor kinderen met bekende uropathieën en/of andere nieraandoeningen, kinderen op een intensive care, kinderen met een neurogene blaas of een urinecatheter in situ en kinderen met immunosuppressie.

## Definitie

In de richtlijn wordt een UWI gedefinieerd als een combinatie van klinische leeftijdsgebonden kenmerken en de aanwezigheid van bacteriën in een betrouwbaar afgenoemde urinekweek. De richtlijn richtte zich op het beantwoorden van de volgende vragen:

- a) wanneer is er sprake van de diagnose UWI?
- b) wanneer en hoe moet urine bij kinderen met een mogelijke UWI worden verzameld?
- c) met welke onderzoeken kan een UWI worden aangetoond, dan wel uitgesloten?
- d) hoe moeten zieke en/of symptomatische kinderen worden behandeld?
- e) hoe en wanneer moet een symptomatische herinfectie worden behandeld?
- f) wanneer is antibiotische profylaxe geïndiceerd?
- g) wanneer is nader onderzoek naar structuur en functioneren van de urinewegen vereist?
- h) wanneer moet naar tweede- en derde lijnszorg worden verwezen?
- i) wanneer is lange termijn follow-up nodig?
- j) welke adviezen aan ouders en verzorgers dienen te worden gegeven, inclusief advies inzake een recidief?

Voor iedere vraag werden aanbevelingen opgesteld waarbij het hoogste beschikbare bewijs uit de literatuur als uitgangspunt diende. Voor de nucleaire geneeskundige is vooral punten c) en g) van belang, hoewel uiteraard lezing van de complete tekst wordt aanbevolen.

In deze bijdrage wordt kort de klinische differentiatie aangegeven, alsmede de aanbevelingen voor beeldvormend onderzoek en de overwegingen die horen bij het verrichten van een Technetium-99m-gelabelde-Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan. De richtlijn heeft geen betrekking op indicaties voor het verrichten van een <sup>99m</sup>Tc-MAG3 scan. Uiteraard dient bij dilatatie op een ECHO en daarmee verdenking op obstructie in de urinewegen overleg te worden welk nader nucleair onderzoek nodig is.

## Klinische differentiatie

Een UWI is één van de meest voorkomende bacteriële infecties. Het herkennen van een UWI bij kinderen is niet altijd makkelijk. Er zijn vaak aspecifieke symptomen, vooral bij jonge kinderen, zoals koorts en braken. Het verkrijgen van een betrouwbaar urinemonster bijvoorbeeld is al niet eenvoudig. Wanneer de diagnose UWI niet wordt overwogen of de behandeling met antibiotica wordt uitgesteld, kan dit leiden tot een acute klinische

verslechtering en daarnaast kan dit op lange termijn mogelijk resulteren in nierschade.

Er wordt een klinische differentiatie gemaakt tussen acute pyelonefritis (APN), cystitis en een atypische UWI.

- APN = kind met bacteriurie en koorts (temperatuur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) en of kind met bacteriurie en flankpijn, ook al is de temperatuur  $<38^{\circ}\text{C}$ .
- Cystitis = bacteriurie en klachten, maar geen systemische ziekte (geen koorts).
- 'atypische UWI' = als er sprake is van een UWI bij een ernstig zieke patiënt, een sepsis beeld, een slechte urine straal, een palpabele massa in de buik, een verhoogd kreatinine gehalte, geen respons binnen 48 uur op antibiotische behandeling en een infectie met andere micro-organismen dan *E. coli*.

Voor de groep kinderen jonger dan 6 maanden, en ouder dan 6 maanden is een aanbeveling opgesteld voor nader beeldvormend onderzoek (tabel 1 en 2) (5,6).

#### **Een $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ scan**

De DMSA scan is een sensitieve methode om acute veranderingen in het nierweefsel te visualiseren. Een DMSA scan is normaal als er een homogene opname van het radio isotoop in de hele nier zichtbaar is, en de niercontour ononderbroken is (6,7). Bij een APN zal de DMSA scan focale of diffuse gebieden van verminderde opname in de nier laten zien zonder dat er sprake is van een afwijkende/dunne cortex. Bij littekenvorming in het nierweefsel is er een verminderde opname zichtbaar van het radio isotoop met een afwijkende cortex, en verlies van contouren. De relatieve functieverdeling tussen linker en rechter nier kan precies worden berekend. Andere indicaties voor het maken van een DMSA scan zijn het opsporen van geassocieerde abnormaliteiten als bijvoorbeeld

een hoefijzernier of een dubbel systeem, een atopisch gelegen nier, en het bevestigen van een niet functionerende multicysteuze nier (7). Voor het maken van een DMSA scan bestaan eigenlijk geen echte contra indicaties.

Bij aangeboren aandoeningen van de nieren en urinewegen, zoals bij obstructieve uropathie, megaureteren, vesico ureterale reflux (VUR) en dysplasie zal er pre existent reeds een afwijkende DMSA scan aanwezig kunnen zijn. Een dysplasie komt op de DMSA scan tot uiting in een kleinere, meestal homogene, minder functionerende nier. Ook deze nieren kunnen een infectie krijgen, en dan gesuperponeerde acute veranderingen laten zien. De littekens na de infectie en de dysplasie kunnen een mengbeeld vormen, en zijn soms moeilijk van elkaar te onderscheiden. Er bestaat de indruk dat oudere studies dit verschil in oorsprong van afwijkende beelden bij de DMSA scan in de follow-up van urineweginfecties niet altijd goed hebben weergegeven.

#### **Ouders**

In de richtlijn is ook opgenomen dat ouders of verzorgers informatie dienen te krijgen over de DMSA scan zelf en de daartoe benodigde procedure. Afhankelijk van de lokale logistiek dient dit zodanig te worden geregeld dat reeds een onderzoeksdatum van 6 maanden na de UWI op het aanvraagformulier van de afdeling nucleaire geneeskunde wordt ingevuld. Om praktische redenen vindt het onderzoek bij kinderen vaak plaats in een setting van dagbehandeling. Sedatie is zelden nodig.

#### **Lokalisatie van een UWI met behulp van beeldvormend onderzoek:**

De DMSA scan wordt als de gouden standaard beschouwd om een infectie van het nierparenchym te lokaliseren (8,9). Routinematisch gebruik van beeldvormende technieken om een

Test	Reageert goed op behandeling binnen 48 uur	Atypische UWI	Recidiverende UWI
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja	Ja
Echo binnen 6 weken	Ja*	Nee	Nee
DMSA 6 maanden na de infectie	Ja	Ja	Ja
mictiecystogram	Nee****: tenzij defect(en) op DMSA scan	Nee****: tenzij defect(en) op DMSA scan	Nee****: tenzij defect(en) op DMSA scan

Tabel 1. Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen jonger dan 6 maanden

\* Indien abnormaal, overweeg vervroegen DMSA scan.

\*\*\*\*Een MCG bij: dilatatie op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux (VUR).

Test	Reageert goed op behandeling binnen 48 uur	Atypische UWI	Recidiverende UWI
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja*	Nee
Echo binnen 6 weken	Nee	Nee	Ja
DMSA 6 maanden na de acute infectie	Nee	Ja	Ja
Mictiecystogram	Nee	Nee***	Nee***

Tabel 2. Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen van 6 maanden en ouder

\* Indien abnormaal, overweeg vervroegen DMSA scan.

\*\*\*Een MCG bij: dilatatie op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux (VUR).

UWI te lokaliseren wordt bij de patiëntengroep bedoeld in de richtlijn niet aanbevolen. In die gevallen dat het klinisch van belang is de APN aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt geadviseerd een DMSA-scan te maken; een (doppler) ECHO, MRI of CT-scan is voor deze indicatie minder betrouwbaar gebleken (9). Soms kan het nuttig zijn om in de acute fase een APN te onderscheiden van een infectie van de onderste urinewegen (cystitis). Hiervoor kan ook gebruik gemaakt worden van een DMSA-scan (10).

### Defecten van het nierparenchym

Aangezien het zeer belangrijk is om een indruk te krijgen over de eventuele schade aan de nieren ten gevolge van de infectie, wordt volgens de richtlijn bij bijna alle kinderen na een bewezen UWI een DMSA-scan aanbevolen (zie tabel). Een tijdstip van een half jaar na de acute UWI wordt in de literatuur over het algemeen aangehouden. Als het kind opnieuw een UWI krijgt voordat de DMSA-scan na 6 maanden gemaakt is, kan overwogen worden om de scan eerder te doen, dan wel uit te stellen tot 6 maanden na de nieuwe UWI (11,12).

Veel studies wijzen op een relatie van defecten van het nierparenchym en de aanwezigheid van VUR. Er wordt vaak gebruik gemaakt van drie categorieën voor VUR: 5-29% van patiënten met milde VUR had defecten van het nierparenchym, 28-50% met matige VUR en 42-100% met ernstige VUR (13,14). In het algemeen geldt dat littekens in de nieren vaker voorkomen bij kinderen met VUR. Hoe hoger de graad van VUR, hoe groter de kans op littekenvorming. Bij kinderen jonger dan 1 jaar verhoogt de aanwezigheid van VUR de kans op defecten van het nierparenchym van 4 naar 16% (15). In een meta-analyse van 23 studies (N=2106) werd de aanwezigheid van VUR gevonden als risicofactor voor littekens (OR=2,8 voor kinderen en 3,7 voor nierunits).

Naast VUR wordt het recidiverende karakter van de UWI en

een andere verwekker dan *E.coli* als risicofactor op littekens aangegeven. Het risico op het ontwikkelen van nieuwe littekens in de nieren neemt af naarmate kinderen ouder worden; het komt vooral voor bij kinderen jonger dan 5 jaar (14). Echte prospectieve studies van jarenlange follow up van kinderen met een eerste UWI en de daaropvolgende schade gedurende jaren zijn helaas niet vorhanden.

### Lange termijn follow-up

De richtlijn geeft ook een aanbeveling voor vervolg van het kind als er na de UWI afwijkingen op de DMSA scan worden gevonden.

- DMSA afwijkingen unilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkeling hypertensie en proteinurie.
- DMSA afwijkingen bilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkeling hypertensie, proteinurie, evaluatie lengte en gewicht en glomerulaire klaring middels een kreatininebepaling.

Eén van de bekendste complicaties van een UWI op de lange termijn is het ontstaan van littekens in de nieren die later eventueel oorzaak zijn van het ontstaan van hypertensie (16-20). Als er toenemend nierweefsel verlies is kan dit ook invloed hebben op de nierfunctie. Uiteraard dienen kinderen te worden verwezen naar de kinderarts/kindernefroloog bij verdere afwijkende bevindingen.

### Vervolg

In 2014 zal de NVK bepalen of de richtlijn nog actueel is. Nieuwe ontwikkelingen binnen het veld kunnen aanleiding geven tot herziening.

### Samenstelling van de werkgroep

Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog; Dr. ir. J.J.A. de Beer, senior adviseur evidence-based medicine, secretaris (tot 14 april 2009); Dr. R.A.M.J. Claessens, nucleair geneeskundige; Drs.

R.A. Doedens, kinderarts-infectioloog-immunoloog; Dr. A. Fleer, arts-microbioloog; Drs. J. van den Hoek, kinderuroloog; Mw. dr. H.C. Holscher, radioloog; Drs. A.J. Klijn, kinderuroloog; Mw. drs. M. Koppejan-Stapel, kinderarts-nefroloog, voorzitter; Mw. dr. D. Pajkrt, kinderarts-infectioloog-immunoloog; Drs. B. van Pinxteren, huisarts; Mw. dr. N.H.J. van Veen, adviseur (vanaf 3 juni 2009); Mw. dr. J.A.E. van Wijk, kinderarts-nefroloog.

### Referenties

1. Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen. NVK 2010. [www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Urineweginfecties](http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Urineweginfecties)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG 54 UTI in children: urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: London, 2007. [www.nice.org.uk/CG54](http://www.nice.org.uk/CG54).
3. Hoberman A, Chao HP, Keller DM et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatrics*. 1993;123:17-23
4. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116:644-8
5. Novak R, Powell K, Christopher N. Optimal diagnostic testing for urinary tract infection in young children. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:226-30
6. Hoberman A, Charron M, Hickey RW et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348:195-202
7. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I et al. Guidelines on 99mTc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:BP37-41
8. Benador D, Benador N, Slosman DO et al. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr*. 1994;124:17-20
9. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics*. 2005;5:2
10. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM et al. Acute pyelonephritis; comparison of diagnosis with 99m-Tc-DMSA SPECT, Spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology* 2001;218:101-8
11. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *Br Med J*. 1997;315:918-9
12. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ et al. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatric Radiology* 2004;34:465-71



<p><b>Titel:</b> Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</p> <p><b>Eindredactie:</b> Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk</p> <p><b>ISBN:</b> 978-90-78876-01-4</p> <p><b>Uitgever:</b> Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij</p> <p><b>Omvang:</b> 480 pagina's</p> <p><b>Uitvoering:</b> garengenaaid</p> <p><b>Prijs:</b> € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten) € 74,20 (exclusief verzendkosten)</p> <p>Stuur uw aanvraag naar <a href="mailto:info@kloosterhof.nl">info@kloosterhof.nl</a></p> <p>Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapiën 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.</p>	<p><b>Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</b></p> <p>Commissie Kwaliteitsbevordering</p>
--	---

# Doseringen bij nucleair geneeskundig onderzoek bij kinderen

Mw. I.R. de Waard-Schalkx

Afdeling LSO, Laboratorium voor stralingsonderzoek RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

## Abstract

### de Waard-Schalkx IR. Dosages in Nuclear Medicine in children in the Netherlands

In many Dutch hospitals, the radiation dose for children undergoing diagnostic procedures in nuclear medicine can be reduced by switching to the new dosage card of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). The largest dose reduction is found at the higher dosages and can be as high as 30 per cent. This was found in a survey of indications and dosages in pediatric nuclear medicine in Dutch hospitals carried out by RIVM.

Paying attention to the radiation dose in pediatric nuclear medicine is especially important, as children are more sensitive to the adverse effects of radiation. The method using the new dosage card is more refined. Calculations made for children of different weight classes show that the new dosage scheme results in most cases in a lower radiation dose than the old one.

Tijdschr Nucl Geneesk 2011; 33(3):754-756

## Inleiding

In opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is door het Laboratorium voor Stralingsonderzoek (LSO) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) onderzoek gedaan naar welke nucleaire geneeskundige onderzoeken bij kinderen worden uitgevoerd, de daarbij behorende indicaties en doseringen. In dit artikel zal alleen worden ingegaan op het in kaart brengen van doseringen en daarmee samenhangende effectieve dosis bij nucleair geneeskundig onderzoek.

## Methode

De werkgroep pediatrie van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) heeft verschillende richtlijnen en artikelen uitgebracht, onder andere een doseringsschema voor de meest voorkomende nucleaire verrichtingen bij kinderen. Ook in de Aanbevelingen Nucleaire geneeskunde van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde (NVNG) (1) zijn de meest voorkomende onderzoeken en een doseringsschema voor kinderen van de EANM opgenomen. Na het verschijnen van de laatste versie van de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde is door de EANM een herziene versie van dit doseringsschema gepubliceerd. Om inzicht te krijgen in de verschillen tussen de oude en nieuwe berekeningsmethoden zijn voor verschillende gewichtsklassen en preparaten berekeningen uitgevoerd. Deze

berekeningen resulteren onder andere in de toe te dienen activiteit en de bijbehorende effectieve dosis bij gebruik van de verschillende doseringsschema's. Berekeningen zijn alleen uitgevoerd voor preparaten waarvoor bij beide methoden factoren zijn opgegeven. Bij berekeningen volgens de oude methode zijn de volwassenendoseringen gebruikt zoals opgegeven door de EANM (2) en kunnen verschillen van de waarden uit de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (1) die als de Nederlandse veldstandaard worden gezien. Deze keuze is gemaakt voor een betere vergelijking.

## Verschillen tussen doseringsschema's

Er is door de EANM in 2008 een laatste herziene versie van de dosiskaart uitgebracht voor het bepalen van de dosering bij kinderen. Deze versie van de dosiskaart is beschikbaar op: <https://www.eanm.org/committees/dosimetry/dosagecard.pdf>. Tevens kan er een online berekening voor een individuele patiënt worden gedaan.

Deze dosiskaart verschilt op een aantal punten van de oudere versie:

- a) De lijst is uitgebreid met een aantal radiofarmaca, voornamelijk voor de myocard- en PETonderzoeken;
- b) Voor de radiofarmaca opgenomen in deze lijst is een klasse bepaald afhankelijk van het preparaat;
- c) Uitgangspunt is niet meer de standaarddosering bij een volwassene maar er is een baseline activity vastgesteld voor een gewicht van 3 kg;
- d) Er is een vermenigvuldigingsfactor opgesteld afhankelijk van gewicht en klasse.

De minimale activiteit verschilt niet van de eerdere richtlijn. De berekening volgens de nieuwe methode is niet meer alleen afhankelijk van het gewicht van de patiënt, maar ook van de keuze van het preparaat. De preparaten zijn ingedeeld in drie klassen, waarvan de vermenigvuldigingsfactor verschilt per klasse.

## Resultaten

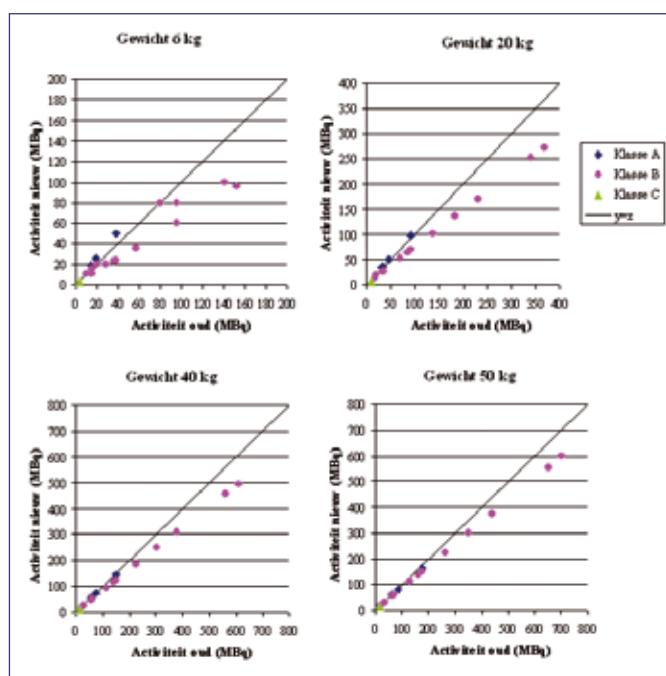
In figuur 1 zijn de hoeveelheden activiteit volgens de nieuwe methode uitgezet tegen de oude berekende hoeveelheden voor een aantal gewichtsklassen.

Figuur 1 laat zien dat de dosering volgens de nieuwe methode in het algemeen merendeels gelijk of lager is dan de hoeveelheid activiteit volgens de oude methode. Echter bij de preparaten in klasse A is de toegediende activiteit bij gebruik van de nieuwe methode bij de lagere gewichtsklassen hoger dan volgens de oude methode. De toegediende activiteit ligt in die gevallen

onder de 100 MBq, dit zijn relatief lage doseringen.

Voor radiofarmaca die zijn opgenomen in de lijst met dosisconversiecoëfficiënten (DCC's) in de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (1) en waarvoor ook DCC's voor de kinderen beschikbaar zijn, is een vergelijking gemaakt van de effectieve dosis bij de berekening met doseringen volgens de oude en nieuwe methode.

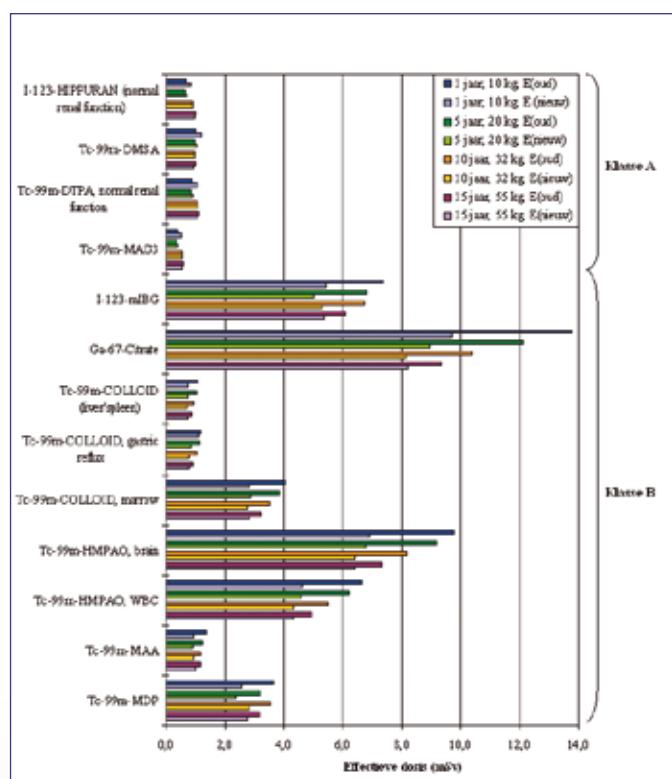
De DCC's zijn gedefinieerd per leeftijd. De berekening van de dosering gebeurt op basis van lichaamsgewicht. De koppeling tussen leeftijd en gewicht uit ICRP Publicatie 53 (3) zijn gebruikt voor de berekeningen van de effectieve dosis.



Figuur 1. Hoeveelheden toegeediende activiteit nieuwe dosering uitgezet tegen de oude dosering voor vier verschillende gewichtsklassen. Let op de verschillende schaalverdelingen op de x- en y-assen.

Voor kinderen met een leeftijd van 1 jaar en ongeveer 10 kg is een vermindering van de effectieve dosis te bereiken door de nieuwe rekenmethode toe te passen voor de preparaten in klasse B. Dit geldt ook voor de kinderen van andere leeftijden. Deze vermindering neemt af met toenemende leeftijd, zoals te zien is in figuur 2. In figuur 2 is het preparaat van klasse C niet opgenomen omdat hiervoor geen DCC's beschikbaar zijn in de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (1) voor de gebruikte leeftijden.

In Tabel 1 zijn de absolute en relatieve verschillen tussen de oude en nieuwe berekeningen van de effectieve doses opgenomen.



Figuur 2. Effectieve doses volgens oude en nieuwe methode

Leeftijd	Gewicht	Klasse A		Klasse B	
		Absolute (mSv)	Relatief	Absolute (mSv)	Relatief
jaar	kg				
1	10	+0,09 tot +0,22	+22,2 tot +22,6 %	-0,09 tot -4,1	-7,4 tot -29,7%
5	20	+0,02 tot +0,06	+6,4 tot +6,9 %	-0,3 tot -3,2	-26,0 %
10	32	-0,01	-1,0 tot -1,4 %	-0,2 tot -2,2	-21,5 %
15	55	-0,03 tot -0,06	-5,2 tot -5,6 %	-0,1 tot -1,1	-12,2 %

Tabel 1. Variatie in effectieve dosis (nieuw ten opzicht van oud) voor verschillende klassen van preparaten per leeftijd

## BESCHOUWING

Voor de preparaten in klasse A en voor jongere kinderen geldt dat er volgens de nieuwe methode een hogere effectieve dosis per onderzoek is dan bij gebruik van de oude methode. De absolute toename is echter gering, zie figuur 2. Voor de preparaten van klasse B wordt voor alle hier berekende preparaten een reductie van de effectieve dosis gezien ten opzicht van de effectieve dosis volgens de oude methode.

### Discussie en Conclusies

In de praktijk wordt door de meeste instellingen de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (1) gehanteerd als een soort veldstandaard. In de Aanbevelingen is ook een doseringsschema voor kinderen vastgesteld. Dit doseringsschema is overgenomen van de richtlijn van de EANM (2). De EANM heeft na het verschijnen van de laatste versie van de Aanbevelingen een nieuwere versie van de dosiskaart uitgebracht met wijzigingen in de rekenmethode. Het gebruik van deze nieuwe dosiskaart leidt tot andere doseringen dan bij het gebruik van de oude rekenmethode.

Gebruik van de nieuwe rekenmethode zoals voorgesteld in het artikel van de EANM uit 2008 (4, 5) leidt tot een reductie van de effectieve dosis voor de preparaten van klasse B ten opzicht van de oude methode. Voor preparaten van klasse A geldt echter dat de nieuwe methode een hogere effectieve dosis geeft dan volgens de oude methode. Deze stijging van de effectieve dosis is gering mede vanwege het feit dat de toegediende dosering in deze klasse relatief laag is.

De Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (1) worden op veel afdelingen als veldstandaard gebruikt maar de laatste versie van dit boek in 2007 is verschenen voor het uitbrengen van de nieuwe rekenmethode en bevat daarom nog de oude rekenmethode. De laatst uitgekomen Aanbevelingen dateert uit 2007 en er wordt gestreefd naar een vijfjaarlijkse herziening.

De oude rekenmethode is gebaseerd op de dosering van een "standaard volwassene". Aangenomen kan worden dat nucleair geneeskundige medewerkers vertrouwd zijn met deze standaarddosering. Het gebruik van de baselineactiviteit in de

nieuwe rekenmethode gaat uit van een dosering bij een patiënt van 3 kg. De nucleair geneeskundige medewerkers zullen vertrouwd moeten raken met deze getallen.

Voor beide rekenmethodes moeten twee tabellen worden geraadpleegd. Voor de oude methode zijn dit de tabel met doseringen bij een "standaard volwassene" en een omrekentabel per gewicht. Voor de nieuwe rekenmethode is er een tabel met de "baseline activity" en klasse-indeling per preparaat en een omrekentabel per gewicht per klasse. Deze tabellen bevatten beide een extra factor ten opzichte van de oude methode.

Bij het berekenen van de dosering bij kinderen volgens de oude methode kan op eenvoudige wijze afgeweken worden van de standaarddosering bij volwassenen zoals vastgesteld door de EANM. De standaarddosering kan worden vervangen door een lokaal of nationaal vastgestelde waarde voor een volwassene. Er is in de nieuwe rekenmethode niet voorzien in het aanpassen van de baselineactiviteit per ziekenhuis of per land.

### Rapport

Het volledige RIVM-rapport 300080007 Nucleaire Geneeskunde bij kinderen, Doseringen en stand van zaken 2010, is te vinden via [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).

### Referenties

1. Barneveld PC, Urk van P. Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde. Kloosterhof, 2007. ISBN 987-90-788-76-01-4
2. Piepsz A, Hahn K, Roca I et al. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med. 1990;17:127-9
3. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53, 1988
4. Lassmann M. The new EANM paediatric dosage card. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1748
5. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1666-8

# Oldelft Benelux Medical Solutions

## Mediso AnyScan: de eerste klinische SPECT-CT-PET scanner...



...een unieke oplossing binnen de nucleaire geneeskunde.

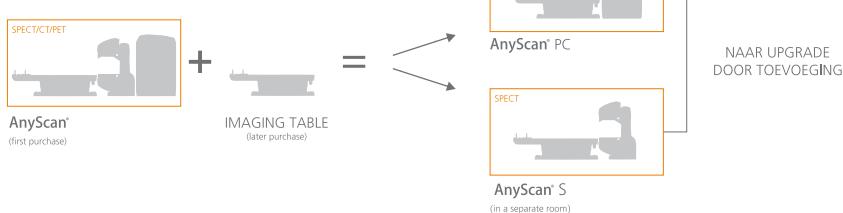
### Basis configuraties



### Upgrade door toevoeging



### Upgrade door splitsing



Oldelft Benelux heeft reeds meer dan 80 jaar ervaring in de verkoop en service van diagnostische apparatuur en innovatieve healthcare ICT systemen. Zij heeft zich ontwikkeld van producent van apparatuur naar System Integrator en Service Provider voor ziekenhuizen en zorginstellingen.

Met [Mediso](#) levert Oldelft Benelux het hele spectrum aan gamma camera's; van kleine enkelkops, tot geavanceerde SPECT-CT-PET combinaties.

Voor meer informatie omtrent de [Mediso](#) oplossingen kunt u contact opnemen met uw accountmanager, of stuur een e-mail naar [info@oldelftbenelux.nl](mailto:info@oldelftbenelux.nl).

# Nuclear optical illusions; different PET-tracers can change a person's appearance

**Drs. R.W.J. van Rheenen, Dr. R.H.J.A. Slart, Drs. A.W.J.M. Glaudemans**

Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire beeldvorming, UMC Groningen

Both PET tracers Fluorine-18 fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) and Carbon-11 methionine ( $^{11}\text{C}$ -MET) are used for tumor imaging and therapy evaluation (1-8).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging reflects the cellular transport of glucose and the subsequent intracellular hexokinase activity, both of which are increased in tumor and inflammatory cells (figure 1) (9). Uptake of  $^{11}\text{C}$ -MET reflects the cellular transport and incorporation of the amino acid methionine into proteins, which is also increased in tumor cells (9,10). Studies have shown that accumulation of  $^{11}\text{C}$ -MET primarily reflects amino acid transport into cells, rather than protein synthesis activity (11).

A 65-year-old woman was injected with  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -MET on the same day and scanned on the same camera (Biograph mCT 64-slice, Siemens AG) according to a research project in which she was included, for diagnosing her elevated thyroglobulin after surgery and several therapies for a papillary thyroid carcinoma. Patient was pre-injected with recombinant TSH. The patient had fasted from the beginning of the night, and in the morning she was injected intravenously with 830 MBq  $^{11}\text{C}$ -MET. The low half-life (20 minutes) and fast excretion allowed the administration of 335 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG in the afternoon without disturbing the quality of the images. The scanning results are shown in figure 2. No pathological lesions were found on both scans. However, the images give an illustration of the normal biodistribution of both tracers, and at the same time create a different presentation of the same patient. The normal biodistribution of  $^{11}\text{C}$ -MET includes high uptake in the salivary glands, liver, pancreas, bone marrow and muscles, but low uptake in the heart, lungs and brain (6,7). Methionine is also required for the synthesis of creatine, which explains the uptake in the muscles, even more than  $^{18}\text{F}$ -FDG in this case.  $^{11}\text{C}$ -MET has a high specificity for tumor imaging due to the low uptake in inflammatory cells compared to malignant cells. At the moment,  $^{11}\text{C}$ -MET has its primary use in treatment evaluation (3,11).

The difference in presentation of the two images is due to uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the subcutaneous fat;  $^{11}\text{C}$ -MET is barely taken up in fatty tissue. In obese humans it is not an increased glucose uptake per kilogram that creates the visual contrasting  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in the adipose tissue, but rather the increase in total fat mass (12). Therefore in our patient, besides the low  $^{11}\text{C}$ -MET uptake in fat cells, it is the enlargement of the total fat mass that creates the contrasting  $^{18}\text{F}$ -FDG PET image and not an enhanced  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in fat cells.

To conclude, these images visualize that different PET tracers can change the person's appearance.

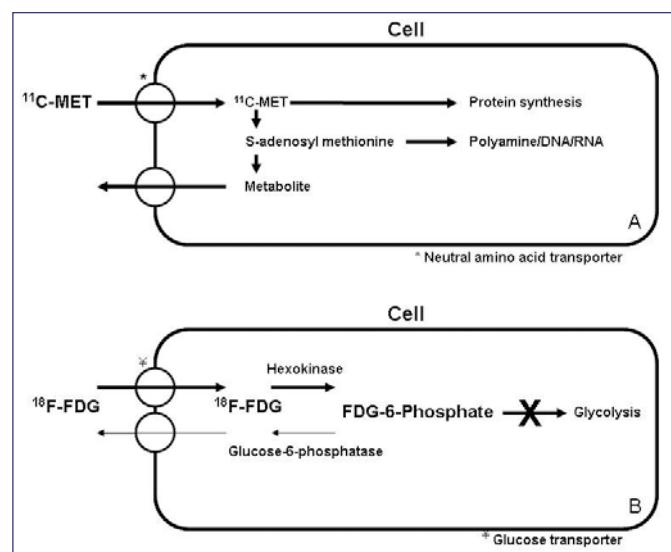


Figure 1. (A) Cellular uptake and metabolism of  $^{11}\text{C}$ -MET; (B) Cellular uptake and metabolism of  $^{18}\text{F}$ -FDG. Modified from reference (9).

## Reference list

1. Som P, Atkins HL, Bandoopadhyay D et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic for rapid tumor detection. J Nucl Med. 1980;21:670-675
2. Larson SM, Weiden PL, Grunbaum Z et al. Positron imaging feasibility studies. II: Characteristics of 2-deoxyglucose uptake in rodent and canine neoplasms: concise communication. J Nucl Med. 1981;22:875-879
3. Min H, Paul R, Ahnonen. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. J Nucl Med. 1989;31:1927-1933
4. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med. 1990;31:1927-1933
5. Kubota K, Matsuzawa T, Ito M et al. Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11-L-methionine. J Nucl Med. 1985;26:37-42
6. Leskinen-Kallio, Nagren K, Lehtinen P et al. Carbon-11-methionine and PET as an effective method to image head and neck cancer. J Nucl Med. 1992;33:691-695
7. Kubota K, Yamada K, Fukada H et al. Tumor detection with carbon-11-labelled amino acids. Eur J Nucl Med. 1984;9:136-140

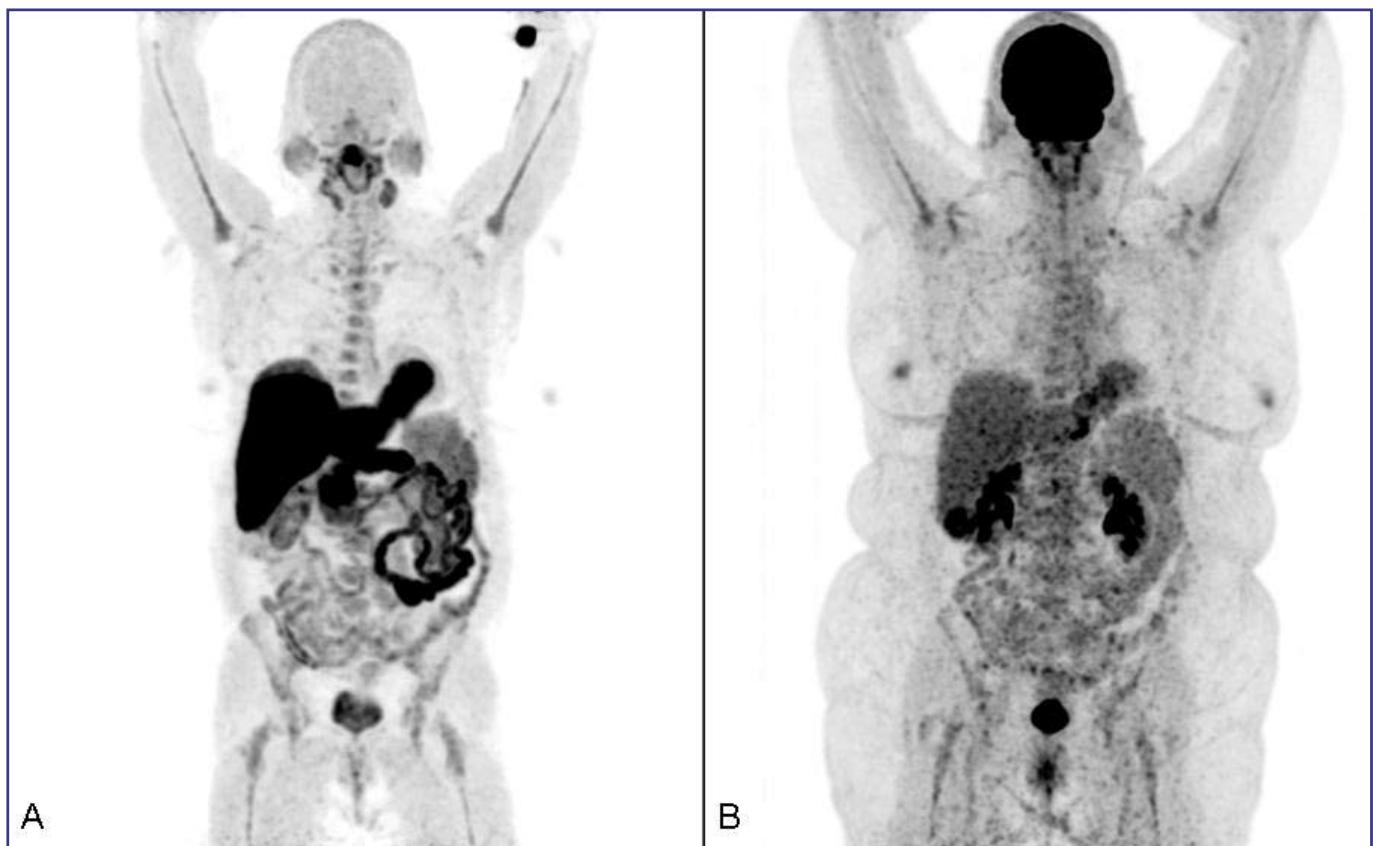


Figure 2. (A)  $^{11}\text{C}$ -MET-PET scan, (B)  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET scan.

8. Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH et al. Comparison of L-1-11C-methionine and L-methyl-11C-methionine for measuring *in vivo* protein synthesis with PET. *J Nucl Med.* 1988;29:1419-1427
9. Kubota K. From tumor biology to clinical PET: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med.* 2001;15:471-486
10. Wagle SR, Morris HP, Weber G. Comparative biochemistry of hepatoma V. Studies of amino acid incorporation in liver tumors of different growth rates. *Cancer Res.* 1963;23:1003-1007
11. Kubota R, Kubota K, Yamada S et al. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med.* 1995;36:484-492
12. Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R et al. Glucose Uptake and Perfusion in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue during Insulin Stimulation in Nonobese and Obese Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3902-3910



# <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in a patient with pancreatitis

Drs. N. Groen, Drs. J.P. Esser, Dr. J.M.H. de Klerk

Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Center, Amersfoort, The Netherlands

## Abstract

**Groen N, Esser JP, de Klerk JMH.** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in a patient with pancreatitis. We report a case of focal pancreatic uptake in a patient with chronic pancreatitis. We describe some aspects of pancreatitis, followed by a discussion of the usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the analysis of pancreatic lesions. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2011; 33(3):688-691

## Case Report

A 56-year old man, with a history of chronic pancreatitis, was seen by the pulmonologist because of longer existing shortness of breath and weight loss. The chest X-ray showed pleural effusion without signs of an underlying infection, malignancy or heart failure. Laboratory showed an increase in infection parameters. Clinically an infection could not be confirmed, a <sup>18</sup>F-FDG PET/CT (FDG PET/CT) was planned for further evaluation.

## FDG PET

A FDG PET/CT scan was performed after injection of 220 MBq <sup>18</sup>F-FDG. In the thorax, besides the known pleural effusion on the right and a partial atelectasis, no pathology was observed, neither radiologically nor scintigraphically. The CT abdomen showed some induration of the fatty tissue surrounding the head of the pancreas along with some swelling of the head of the pancreas (figure 1). There was a focal marked increased uptake of FDG located in the head of the pancreas. No other pathological FDG uptake was found (figure 2).

For further analysis of the pancreatic lesion an endoscopic ultrasound was performed. A long stenosis of the pancreatic duct was found fitting chronic pancreatitis. No focal lesions in the pancreas were seen. There was, however, some ascites and enlarged lymph nodes surrounding the pancreas. Fine needle aspiration was performed of both the pancreas and an enlarged lymph node. The lymph node contained reactive tissue, and no malignant cells were found in the pancreatic tissue. Therefore the diagnosis was made of focally increased FDG uptake due to asymptomatic focal acute pancreatitis with reactive pleural effusion.

## FDG PET and pancreatitis

Acute pancreatitis is an acute inflammatory process of the pancreas, associated with alcoholism or gallstones, but the



Figure 1. CT abdomen showing some induration of the fatty tissue surrounding the head of the pancreas along with some swelling of the head of the pancreas

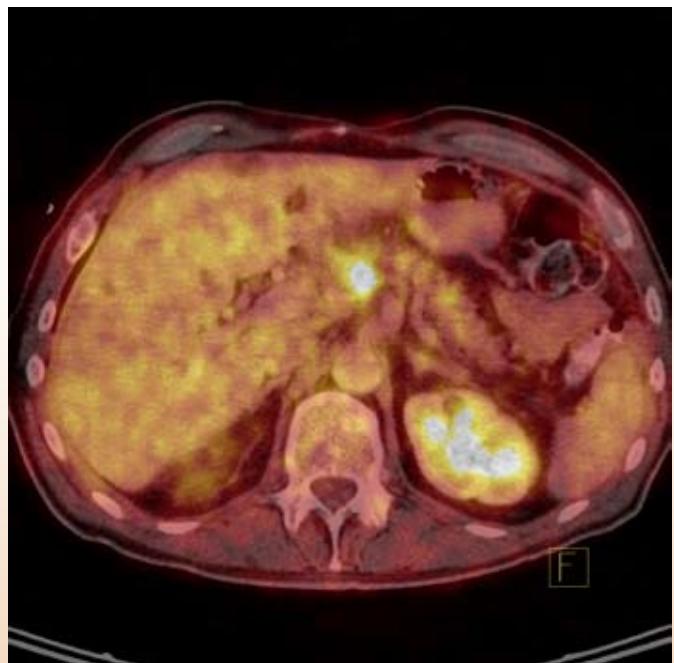


Figure 2. Focal marked increased uptake of FDG located in the head of the pancreas, suspect for malignancy

precise pathogenetic mechanisms are not fully understood. Recurring episodes may lead to chronic pancreatitis, which is a syndrome involving progressive inflammatory changes in the pancreas that results in permanent structural damage and can cause exocrine and endocrine dysfunction. Other causes of acute pancreatitis are, among others, genetic mutations, ductal obstruction and auto-immune disease, either localized or systemic (e.g., SLE).

Relatively few papers are available on the role of FDG in patients suspected of pancreatitis. The "classic" pancreatitis (either acute or chronic) has a distinct radiological (CT and/or ultrasound) and clinical identity, so no further analysis is needed. However, pancreatitis can exist focally and might be difficult to differentiate from a carcinoma. Pancreatic cancer will show a focal increased uptake of FDG. Only in a small minority (about 3%) of cases a diffuse increased FDG uptake can be seen, because of a secondary pancreatitis. The disturbed architecture makes it difficult to determine tumor localisation on CT alone (1).

Chronic pancreatitis usually shows no increased FDG uptake (with the exception of autoimmune pancreatitis), while between 85 to 100% of pancreatic adenocarcinoma do. A FDG scan in these patients will be helpful for further differentiation (2).

A subtype of chronic pancreatitis is autoimmune pancreatitis (AIP). AIP is connected with an increase in IgG4, which is also related to other auto-immune diseases like Sjögren's disease, rheumatoid arthritis, sarcoidosis and sclerosing cholangitis. Mostly a diffuse inflammation of the pancreas can be seen, but 25 % of all types of focal pancreatitis have been found to be caused by AIP. In case of a diffuse AIP, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-scan will show a diffuse increased FDG-activity, in contrast to the normal distribution of FDG in most types of chronic pancreatitis. Once the diagnosis of AIP has been made, FDG PET can be used to monitor the effect of therapy, because disease-activity is directly related to FDG uptake (3). The most important disease to be differentiated from AIP is pancreatic cancer. Therefore, all focally increased FDG-activity should be considered suspicious for malignancy, especially when there are no (clinical) signs of an acute pancreatitis.

#### **FDG PET in suspected pancreas carcinoma**

Although not included in the latest European guidelines (4), there is a growing number of researchers advocating the routine use of FDG PET in the work-up of a pancreas carcinoma. For instance, in Japan this is already normal policy. Kauhanen et al. compared the sensitivity and specificity of FDG PET with CT and MRI in patients with a suspicious lesion found during ERCP (5). The sensitivity and specificity for identifying a primary tumor was 85% and 94% for FDG PET/CT, respectively, and 85% and 67% for CT alone and 85% and 72% for MRI. When only including adenocarcinoma, the sensitivity and specificity were 94% and 89%, against 82% and 66% for CT and 82 and 72% for MRI. The sensitivity

for identifying local lymph node metastasis was 30% for all modalities. The sensitivity for identifying distant metastases of FDG PET was 88%, while for CT and MRI it was only 38%. Therefore FDG PET was significantly better in detecting both primary tumors and distant metastases.

Other literature described a sensitivity for identifying pancreas carcinoma with PET between 89% and 100%. Especially in the case of small tumors, the sensitivity of FDG PET rises above conventional imaging. Okano and co-workers reported (although in a small group of only 5 people) a 100% sensitivity for pancreas carcinoma (with sizes between 1 and 2 cm) in comparison with CT and MRI (40% and 0%, respectively) (6). While ERCP is also able to identify (small) tumors, this technique is highly user-dependent. Therefore the use of FDG PET as a primary diagnostic tool in pancreas carcinoma seems advisable, although further investigation is needed.

#### **Conclusion**

It seems there is a promising role for the use of FDG PET in the analysis of pancreatic pathology, especially when conventional imaging is inconclusive. The diagnosis and follow-up of AIP can be guided by FDG PET. Above all, there is growing evidence that FDG PET is the first choice in the work-up and staging of primary pancreas carcinoma. Nevertheless further studies are warranted.

#### **Reference List**

1. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. Radiographics. 2011; 31:993-1015
2. van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor GH et al. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:399-404
3. Lee TY, Kim MH, Park dH et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol. 2009;193:343-8
4. Cascino S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 5:v55-8.:v55-v58
5. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Ann Surg. 2009;250:957-63
6. Okano K, Kakinoki K, Akamoto S et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2011;17:231-5



**Dr. M. Melis**

16 december 2010  
Erasmus Universiteit  
Rotterdam

**Promotores:**

Prof. dr. ir. M. de Jong  
Prof. dr. E.P. Krenning  
Prof. dr. O.C. Boerman

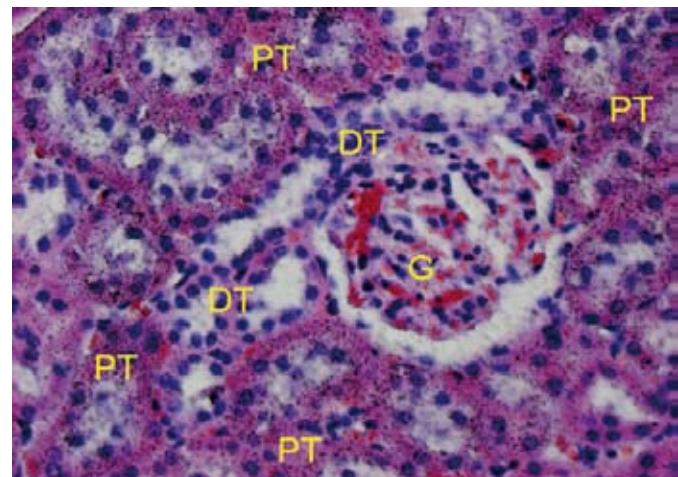
## Radiopeptiden voor doelgerichte tumortherapie en de nier

Radioactief gelabelde peptide-analogen die specifiek binden aan receptoren die tot overexpressie komen op verschillende typen kanker worden klinisch toegepast. Gelabeld met gamma-stralers zoals  $^{111}\text{In}$ , brengt scintigrafie primaire tumoren en/of uitzaaiingen ervan in beeld en tumorpatiënten worden behandeld m.b.v. peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) na labeling met beta-emitters zoals  $^{90}\text{Y}$  of  $^{177}\text{Lu}$ .

Echter, naast genoemde tumoropname, ontstaat tijdens het klaringsproces nierretentie van een percentage van de radiopeptiden, wat na therapie kan leiden tot late nierschade. Daarom wordt tijdens PRRT co-infusie met de basische aminozuren lysine en arginine toegepast, wat de nieropname van radioactieve somatostatine analogen, zoals octreotide en octreotaaat, met 40-50% reduceert.

Het huidige onderzoek in proefdieren bestond uit drie delen:

1. Verkrijgen van inzicht in het mechanisme van nierretentie voor radiopeptiden van verschillende grootte en lading. Toegediend radiopeptide wordt deels opgenomen in de proximale tubuli in de niercortex (figuur 1). De rattennieropname varieerde van laag (0.2% geïnjecteerde activiteit (IA)/g) tot heel hoog (16.3% IA/g): CCK < bombesin = neurotensin < octreotide << minigastrine. De scavenger receptor megaline die tot expressie komt op proximale tubuli en betrokken is bij de terugresorptie van eiwitten/peptiden uit primaire urine, speelt een belangrijke rol. De nierretentie van gelabeld neurotensine, somatostatine, gastrine en exendin in nier-specificieke megalin-deficiënte muizen was namelijk in alle gevallen lager (23-62%) dan in wild-type muizen.
2. Bewerkstelligen van reductie van nierretentie zonder de tumoropname te verminderen. Behalve m.b.v. aminozuren vermindert ook Gelofusine de nieropname van radiopeptiden door competitie voor megaline. In ratten bleek de optimale dosis voor co-administratie van Gelofusine 80 mg/kg lichaamsgewicht, leidend tot 50%-60% verminderde nieropname van  $^{111}\text{In}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotaat. Gecombineerd met lysine werd 70% bereikt zonder nadelig effect op de tumoropname



Figuur 1. Micro-autoradiografie op een paraffine coupe (4 $\mu\text{m}$ ) van een rattennier 24 uur na  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA, Tyr<sup>3</sup>-octreotaat, te-gengekleurd met hematoxiline-eosine. Zwarte zilverkorreltjes tonen lokalisatie van aanwezige radioactiviteit. G: glomerulus, PT: proximale tubulus, DT: distale tubulus. Vergroting 250x

van  $^{111}\text{In}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotaat. Verder bleek ook co-injectie met amifostine de initiële nieropname van  $^{111}\text{In}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotaat te reduceren tot 40%. Dit antioxidant wordt toegepast als stralingsbeschermend middel tijdens klinische externe bundel radiotherapie.

3. Vervolgen van de nierfunctie na PRRT m.b.v. micro-single photon emission computed tomography (SPECT) om vroegtijdig nierschade te detecteren. Gedurende de maanden waarin nierziekte na PRRT ontwikkelde in ratten, werd de nierfunctie vervolgd door het bepalen van serum kreatinine- en ureumgehaltes of het eiwitgehalte in urine. Een nieuwe methode om nierfunctie in vivo te vervolgen is het kwantificeren van de uitscheiding van radioactieve niertracers m.b.v. micro-SPECT. Statische imaging van  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA vertoonde verlaagde nierretentie in de corticale tubuli 100-150 dagen na  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA,Tyr<sup>3</sup>-octreotaat (6 vs. 15% in controles/nier). Ook  $^{111}\text{In}$ -DTPA en  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 werden tegelijkertijd

toegepast om respectievelijk het dynamische proces van glomerulairefiltratie en tubulaire secrete in beeld te brengen, in ratten >90 dagen na PRRT met of zonder lysine co-injectie. De piek, gedetecteerd in de tijd-activiteit curve enkele minuten na toediening in controle ratten, was in PRRT ratten niet meer aantoonbaar. Na lysine co-administratie waren de <sup>111</sup>In-DTPA-klaring en <sup>99m</sup>Tc-DMSA-opname onaangetast, terwijl de <sup>99m</sup>Tc-MAG3 klaring nog afwijkend was.

### Conclusie

Middelen als lysine/arginine, Gelofusine en amifostine (eventueel gecombineerd), interfererend met de megaline-gemedieerde renale terugresorptie van radiopeptiden, kunnen dienen als nierbeschermende middelen na PRRT. Toepassing biedt de mogelijkheid tot veilige verhoging van de PRRT dosis om verbeterde therapeutische respons te verkrijgen. ☢



**Hersenstichting Nederland**

Giro 860

**NA EEN BEROERTE BEN JE NIET MEER WIE JE WAS, TERWIJL JE NOG WEL HETZELFDE LIJKT.**

Vraag de folder ‘Leven na een beroerte’ aan op [hersenstichting.nl](http://hersenstichting.nl)

Gratis advertentie

**Dr. I.A.C. Vermeltfoort**

31 mei 2011  
Vrije Universiteit  
Amsterdam

Promotor:  
Prof. dr. G.J.J. Teule

Co-promotor:  
Dr. P.G.H.M. Raijmakers

## Diagnosis and prognosis of cardiac syndrome X

Ongeveer 20% van alle patiënten die een hartkatheterisatie ondergaan wegens pijn op de borst, hebben normale kransslagaders. Wanneer er bij deze patiënten ook een positieve inspanningstest of andere objectieve tekenen van myocardischemie zijn, wordt gesproken van cardiaal syndroom X (CSX).

Uit een review van de literatuur blijkt dat de prognose van deze patiënten over het algemeen goed is. Wel beperken de recidiverende thoracale pijnklachten het dagelijks leven van deze patiënten. Dit leidt tot herhaalde ziekenhuisopnamen, arbeidsongeschiktheid en een grote psychische belasting.

Na 40 jaar onderzoek is de pathofysiologie van CSX nog steeds onduidelijk. Enerzijds zou een grotere gevoeligheid voor pijn, het zogenaamde "hypersensitieve hart", een rol kunnen spelen. Anderzijds worden aanwijzingen gevonden voor ischemie, veroorzaakt door een dysfunctie van de coronaire microcirculatie.

De myocardischemie in CSX patiënten zou o.a. veroorzaakt kunnen worden door mentale stress (bijvoorbeeld angst). We hebben het mogelijke verband tussen angst en ischemie in CSX patiënten onderzocht. De patiënten werden gescreend op angst middels de gevalideerde State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Daarnaast ondergingen alle patiënten een myocard perfusie SPECT. Patiënten met een lage angstdispositie hadden minder reversibele defecten op de SPECT scan, dan patiënten met een hoge angstdispositie ( $1,8 \pm 1,9$  versus  $3,5 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Deze bevindingen suggereren dat angst-geïnduceerde ischemie kan optreden bij CSX patiënten.

Een volgend onderzoek was een cardiale MRI (CMR) studie welke de subendocardiale en subepicardiale myocard perfusie separaat beoordeelde in 20 CSX patiënten. De hypothese was dat CSX veroorzaakt zou worden door subendocardiale hypoperfusie, zoals beschreven in één eerdere CMR studie.

Middels CMR werd de myocard perfusie index zowel in rust als tijdens stress (adenosine) gemeten, alsmede de index voor myocard perfusie reserve.

Er was een gelijkwaardige perfusie toename in stress in onze studie populatie in het subendocard in vergelijking met het subepicardium. We vonden derhalve geen bewijs voor subendocardiale ischemie bij patiënten met het syndroom X.

Zuurstof-15-gelabeld water PET is momenteel de gouden standaard voor de kwantificatie van de transmurale myocard perfusie. Aangezien ischemie begint in het subendocard, is het belangrijk om een techniek te ontwikkelen die de perfusie specifiek in het subendocardium kan meten. Deze thesis beschrijft de zuurstof-15-gelabeld water PET studie, welke de subendocardiale en de subepicardiale perfusie meet in 27 proefpersonen zonder klachten. In rust was de perfusie met  $1,46 \pm 0,49 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  in het subendocardium hoger dan in het subepicardium ( $1,14 \pm 0,342 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  in het subepicardium ( $p < 0,001$ ). Tijdens stress nam de perfusie in het subepicard meer toe vergeleken met het subendocard (subendocardium vs. subepicardium  $3.88 \pm 0.86$  vs.  $4.14 \pm 0.88 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ,  $p=0.013$ ). Zuurstof-15-gelabeld water PET maakt het mogelijk perfusie metingen separaat te bepalen in het subendocardium en subepicardium in het normale menselijke hart. Deze PET-techniek kan in de toekomst nuttig zijn in de diagnostiek van patiënten verdacht voor zowel primaire (CSX) als secundaire microvasculaire dysfunctie (bijv. cardiomyopathie of iatrogene na PCI).

# Toenemende diversiteit en complexiteit van apparatuur en software

**Jorn van Dalen**  
**Andor Glaudemans**  
**Bernadette Bosveld**

*Klinisch Fysicus, Medisch Spectrum Twente en Ziekenhuisgroep Twente, Enschede en Hengelo  
 Nucleair Geneeskundige, Universitair Medisch Centrum Groningen  
 MBB'er, UMC St. Radboud, Nijmegen*

De ontwikkelingen binnen de nucleaire geneeskunde gaan in een razend tempo. De gecombineerde PET/CT en SPECT/CT systemen hebben nog maar net hun intrede gedaan, of er verschijnen allerlei hardware- en softwarematige verbeteringen op deze systemen om de scantijd te verkorten, dosis te reduceren en/of beeldkwaliteit te verbeteren. Nieuwe hybride systemen worden ontwikkeld of zijn net verschenen op de markt, zoals de PET/MRI. Nieuwe toepassingen ontstaan, vaak in multidisciplinair verband, in combinatie met nieuw ontwikkelde radiofarmaca. Parallel komt nieuwe hardware, zoals de dedicated camera's voor de cardiologie gebaseerd op nieuwe detectortechnieken, en software op de markt waarmee steeds nauwkeuriger, en steeds vaker onderbouwd met kwantitatieve metingen, diagnoses kunnen worden gesteld. Onze Aanbevelingen uit 2007 kunnen vier jaar na dato voor een groot deel als verouderd en onvolledig worden beschouwd. Ons vak bevindt zich in een snelle groeispurt.

De toenemende diversiteit van apparatuur en software, ten gevolge van het toenemende multimodale en multidisciplinaire karakter van het vakgebied, maakt het steeds lastiger, zo niet onmogelijk, om voldoende expertise te kunnen houden van alle aspecten binnen de nucleaire geneeskunde. Tevens maakt de complexiteit en de ondoorzichtbaarheid ("black box") van de werking van nieuwe technieken en software het steeds moeilijker om de kwaliteit en het onderhouds- en kwaliteitsborgingsbeleid van de apparatuur en van de klinische applicatieprogrammatuur te kunnen garanderen. Daarnaast is steeds meer kennis nodig voor een juist en optimaal gebruik van deze nieuwe hardware en software. Er komen alsnog meer opties die bij foutief gebruik aversechts kunnen werken ten aanzien van beeldkwaliteit en interpretatie van beelden. Dit alles roept meerdere vragen op. Kunnen we de ontwikkelingen wel bijhouden? Moeten we dat willen? Hoe allround moet je nog kunnen zijn? Weten we wat onze dedicated apparatuur en software allemaal kunnen en hoe we het optimaal kunnen gebruiken? Kunnen we de verantwoordelijkheid dragen met betrekking tot het juiste gebruik? Kan de klinisch fysicus nog wel verantwoordelijkheid nemen ten aanzien van het kwaliteitsbeleid van de apparatuur en applicatieprogrammatuur? Moet er beter of anders geschoold worden? Of... maken we ons zorgen om niets en gaan we ondanks de snelle ontwikkelingen "automatisch" mee met de tijd door ons bijvoorbeeld meer te specialiseren en voelen we haarfijn aan hoe we hierop moeten reageren?

Vanuit de klinische fysica ontstaat de tendens om minder specialistisch op te leiden. Zo wordt gediscussieerd over het

samenvoegen van de algemene, radiologische en nucleair geneeskundige werkterreinen. Vanuit het perspectief dat veel overlap bestaat op het gebied van stralingsbescherming en kwaliteitsbeleid van medische apparatuur en software binnen verschillende specialismen, is hier een pleidooi voor te maken. Met het oog op bovenstaande is een specialisatieopleiding binnen de klinische fysica, zeker richting de nucleaire geneeskunde, echter ook te verantwoorden, misschien zelfs wel meer dan ooit. De nucleair geneeskundige krijgt in zijn of haar opleiding alleen de basale werking van de PET- en gammacamera mee, alsmee natuurlijk een groot stuk stralingsbescherming in de verplichte cursus niveau 3. Lang niet genoeg om specialistisch te zijn op het steeds complexer wordende multimodale en multidisciplinaire vakgebied. De bedrijfszekerheid van alle apparatuur dient gecoverd te worden door de klinisch fysicus, maar de nucleair geneeskundige blijft natuurlijk wel eindverantwoordelijk voor de nucleair geneeskundige medische beroepsuitoefening. De vraag dringt zich op: is hij/zij hier voldoende voor uitgerust? Moet er in de opleiding een grotere rol komen voor de juiste werking en het optimaal gebruik van de systemen? Moet hij/zij zich meer gaan specialiseren op dit gebied? Of zou dit niet de taak moeten zijn van de nucleair geneeskundige? Maar wie is dan verantwoordelijk en hoe is dat op te lossen? Tot slot de MBB'er: hoe goed deze theoretisch en technisch ook (bij)geschoold mag zijn, softwaregerelateerde toepassing van al deze kennis wordt steeds lastiger door het almaar sneller groeiende scala aan acquisitie- en processingssystemen en de mogelijkheden die zij ons bieden. Iedere software-update doet weer een nieuw beroep op de flexibiliteit en het inzichtelijk vermogen van de MBB'er, die soms alle zeilen bij moet zetten om de hausse aan ontwikkelingen te kunnen blijven volgen. Veel staat of valt met communicatie die niet altijd optimaal lijkt te zijn. Tussen MBB'ers onderling, maar ook met softwareleveranciers: een standaard contract geeft al gauw recht op twee trainingsdagen, maar de praktijk leert dat hier niet altijd efficiënt gebruik van wordt gemaakt. Komt het door gebrek aan tijd en geld? Of is het überhaupt onbegonnen werk om alles op de voet te blijven volgen? Moet iedere laborant het naadje van de kous weten, of wordt het tijd voor een nieuwe MBB/IT-functie?

Via dit forum vragen we naar reacties van de lezers, specifiek van collega nucleair geneeskundigen, klinisch fysici en MBB'ers. Hoe moeten we omgaan met de toenemende diversiteit en complexiteit van apparatuur en software? Wat is uw mening over de vragen die hierboven gesteld zijn?

U kunt uw reactie sturen naar het redactiesecretariaat:  
 nucleaire@kloosterhof.nl. 

## Kwaliteit

**Joris van den Heuvel** voorzitter Commissie Kwaliteitsbevordering NVNG  
**Peter Barneveld** secretaris Commissie Kwaliteitsbevordering NVNG

Kwaliteit staat hoog op de (politieke) agenda. Kwaliteit moet zichtbaar, meetbaar en toetsbaar zijn. Kwaliteitsinstrumenten zijn dan ook niet meer weg te denken uit de huidige nucleair geneeskundige praktijk. De NVNG heeft meerdere kwaliteitsinstrumenten ontwikkeld en gepubliceerd op de NVNG-website. Hieronder vindt een opsomming plaats van deze nieuwe online kwaliteitstools en wordt een blik geworpen op toekomstige projecten.

### **Patiënttevredenheidonderzoek (PTO)**

Het PTO bestaat uit zo'n 40 meerkeuzevragen die snel en eenvoudig te beantwoorden zijn. De afdeling kan ervoor kiezen om de patiënt een papieren versie te laten invullen of dit (thuis) rechtstreeks online te laten doen. Hiertoe print de afdeling een uitnodigingsbrief uit met een inlogcode voor de patiënt. Het PTO is onderverdeeld in rubrieken en bijbehorende vragen. De in te vullen vragen spreken voor zich. Vragen hebben betrekking op patiëntgegevens, (telefonische) bereikbaarheid van de afdeling, informatievoorziening van verwijzend arts, afdeling en medisch nucleair werker, inrichting van de wachtruimte, etcetera. Wat verder mooi is aan de PTO-tool is dat benchmarking niet alleen mogelijk is, maar ook direct zichtbaar is op de website.

### **Aanvragerstevredenheidonderzoek (ATO)**

Het ATO heeft dezelfde opzet als het PTO. De aanvragend arts vult 28 meerkeuzevragen in en kan deze vragen direct online beantwoorden. De samenwerking met de afdeling nucleaire geneeskunde wordt beoordeeld, de manier van aanvragen van onderzoeken, de kwaliteit van het verslag, wachttijden en de toegevoegde waarde van de nucleair geneeskundige bij het multidisciplinair overleg. De aanvragend arts geeft de afdeling nucleaire geneeskunde een rapportcijfer en kan ook overige opmerkingen kwijt in deze enquête. De afdeling nucleaire geneeskunde verkrijgt met deze ATO-tool dan ook snel waardevolle informatie over de tevredenheid van haar verwijzers. Benchmarking is mogelijk en direct zichtbaar.

### **Complicatieregistratie (CRS)**

Het invullen van de complicatieregistratie (CRS) op de website vergt weinig inspanning. Verplichte velden betreffen het onderzoek en radiofarmacon, het type complicatie en een beschrijving hiervan, de ernst, mogelijke oorzaken van de complicatie en de getroffen maatregelen. Het merendeel van de velden wordt ingevuld met behulp van een scroll down menu. Dit bevordert eenduidige registratie. Uiteraard is de privacy gegarandeerd en zullen data van individuele ziekenhuizen niet te zien zijn. Het totaal aantal meldingen is wel zichtbaar via de benchmark. Voor de individuele ziekenhuizen is het mogelijk

om een interne identificatiecode toe te voegen (bijvoorbeeld een VIM-code) en/of een patiëntnummer. In de toekomst wil de Commissie Kwaliteitsbevordering (CKB) een periodieke analyse loslaten op de CRS-data en alertmeldingen versturen indien actie vereist is.

Bovengenoemde drie projecten zijn al gereed en functioneel. Via de website van de NVNG zijn ze gemakkelijk bereikbaar achter het gesloten gedeelte. Alle afdelingen zijn bij deze van harte uitgenodigd om deze te gaan gebruiken. Het blijft echter niet bij deze 3 kwaliteitsinstrumenten. In de ledenvergadering van april dit jaar zijn de eerste 3 prestatie-indicatoren vastgesteld en geacordineerd door de leden. Deze prestatie-indicatoren zijn ook te vinden op de NVNG-website, onder het kopje *Beroepsinformatie*. De prestatie-indicatoren hebben betrekking op het multidisciplinair overleg schildkliercarcinoom, de doorlooptijd bij botscintigrafie en het uitvoeren van <sup>18</sup>F-FDG-PET onderzoeken bij oncologische patiënten. Het is de bedoeling dat de leden aan de slag gaan met deze 3 indicatoren en de CKB ontvangt graag feedback over de toepasbaarheid hiervan. De indicatorenset zal daarna uitgebreid worden.

Op dit moment is de NVNG bezig met nieuwe kwaliteitsprojecten. De huidige kwaliteitsvisite verdient een update. Het Centraal Beleidsorgaan (CBO) heeft al in 2005 het model "Kwaliteitsvisite nieuwe stijl" ontwikkeld samen met een aantal wetenschappelijke verenigingen. Dit model is het uitgangspunt voor de nieuwe NVNG-kwaliteitsvisite. Alle eerder genoemde kwaliteitsinstrumenten komen hierin terug, maar ook de zogenaamde KISZ-lijst en de Quickscan. KISZ staat voor KwaliteitsInventarisatie en -Signaleren Zorgprocessen, dat voor een maatschap in kaart brengt of, en hoe effectief, ze haar overleg, afstemming en coördinatie van zorg heeft geregeld in de dagelijkse praktijk. De Quickscan is een zelfevaluatie instrument dat inzicht geeft in het maatschapsfunctioneren. Met de KISZ-lijst en de Quickscan is ruime ervaring opgedaan, ook buiten de context van de kwaliteitsvisite. Parallel aan de modernisering van de kwaliteitsvisite zullen ook de Kwaliteitsrichtlijnen uit 2004 geüpdate worden.

Als laatste willen we de Aanbevelingen noemen. Ons handboek uit 2007 is inmiddels vertaald in het Engels maar verdient daarnaast ook weer een grondige revisie. Dit project zal starten rond de tijd dat u dit artikel leest.

U ziet het, er is veel te doen rondom kwaliteit. De NVNG roept u allen op om gebruik te (gaan) maken van de ontwikkelde kwaliteitsinstrumenten en hoort graag mogelijke verbeteringen van deze instrumenten ([info@nvng.nl](mailto:info@nvng.nl)). 

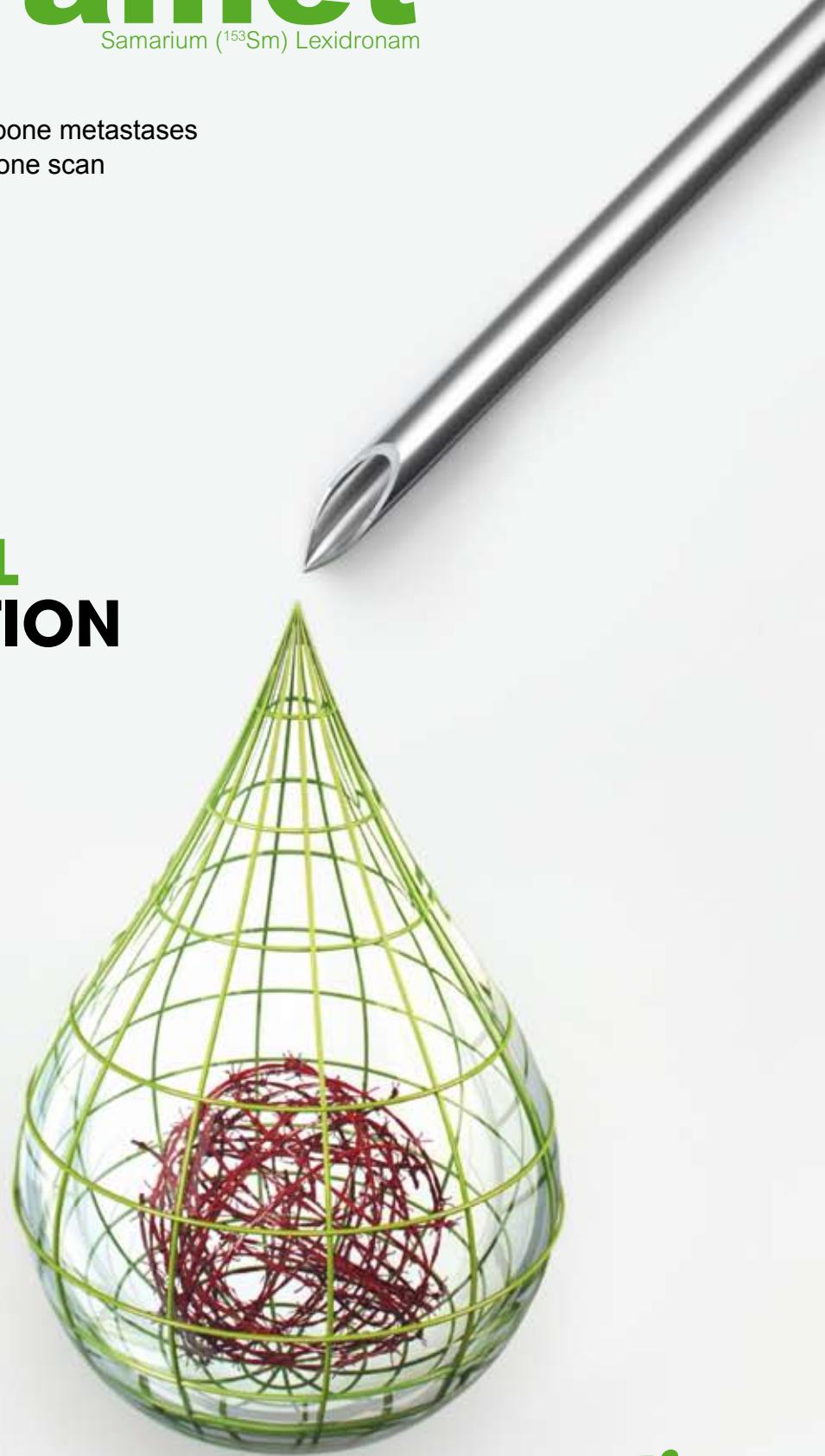
# Quadramet®

Samarium (<sup>153</sup>Sm) Lexidronam

## Radio-targeted therapy

Relief of multiple osteoblastic painful bone metastases  
positive on (<sup>99m</sup>Tc)-bisphosphonates bone scan

## PAIN CONTROL IN ONE INJECTION



Protect,  
enhance  
and save  
lives

iBA



# PET en MR geïntegreerd in één systeem

De Biograph mMR, 's werelds eerste en enige whole-body moleculaire MR

De Biograph mMR brengt een revolutie in diagnostische beeldvorming tot leven. Voor het eerst zijn state-of-the-art 3T MRI en cutting-edge moleculaire beeldvorming volledig geïntegreerd in één systeem. Alleen Siemens maakt het mogelijk om gelijktijdig beelden te genereren van de morfologie, functie en het metabolisme van het hele lichaam. Whole-body PET en MR volledig geïntegreerd.

Precies uitgelijnd. Voor adembenemende, accurate beelden die leiden tot nieuwe inzichten in ziekteprocessen en de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden. Voor nieuwe onderzoeksmogelijkheden om tot een beter begrip van het leven te kunnen komen.

**Biograph mMR – PET en MR zijn vanaf nu één.**

# MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN



## Nieuwe NVNG-leden per 15 juli 2011

drs. J.A. van der Heide

*Werkadres:*

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde C4-Q  
Postbus 9600  
2300 RC LEIDEN

Telefoon: 071-5263475

E-mail: j.a.vanderheide@lumc.nl

drs. S.G.G.F. Lardenoije

*Werkadres:*

UMC St. Radboud Nijmegen  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Postbus 9101  
6500 HB NIJMEGEN

S.V. Lazarenko

*Werkadres:*

Medisch Centrum Alkmaar  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Wilhelminalaan 12  
1815 JD ALKMAAR  
Telefoon: 072-5484308  
E-mail: s.v.lazarenko@mca.nl

## Nieuwe NVNG-leden per 1 sept. 2011

Drs. P. Kaldeway

*Werkadres:*

Sint Antonius Ziekenhuis  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Koekoekslaan 1  
3435 CM NIEUWEGEIN  
Telefoon: 088-3203000  
E-mail: p.kaldeway@antoniusziekenhuis.nl

## Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,  
Postbus 8213,  
3503 RE Utrecht

Telefoon: (030) 291 99 39

Fax: (030) 291 99 58

Email: info@nvng.nl

Internet: www.nvng.nl

## Nieuwe donateur per 15 juli 2011:

NRG  
Contactpersoon: S.T. van Tuinen  
Postbus 25  
1755 ZG PETTEN  
Telefoon: 0224-564234

MILabs BV  
Heidenberglaan 100 STR 4.105  
3584 CX Utrecht  
Telefoon: 088-7565343  
E-mail: info@milabs.com

## Adreswijzigingen

Dr. S.A. Eshuis  
*Nieuw werkadres:*  
Medisch Centrum Leeuwarden  
Sector Nucleaire Geneeskunde, St. KCL  
Henri Dunantweg 2  
8934 AD LEEUWARDEN  
Tel: 058-2866919  
Email: Silvia.eshuis@znb.nl

Drs. F. Gemmel  
*Nieuw werkadres:*  
AZ Alma - campus Sijsele  
Gentsesteenweg 132  
8340 SJSELE  
BELGIË

Dr. T.T.H. Tan-Phan  
*Nieuw werkadres:*  
Medisch Centrum Leeuwarden  
Sector Nucleaire Geneeskunde, St. KCL  
Henri Dunantweg 2  
8934 AD LEEUWARDEN

Tel: 058-2866917

Email: ha.phan@znb.nl

Drs. B.F. Bulten

*Nieuw werkadres:*  
Universitair Medisch Centrum St. Radboud  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Geert Grootplein Zuid 8  
6525 GA NIJMEGEN  
E-Mail: B.Bulten@nucmed.umcn.nl

Drs. J.A.F. de Jong

*Nieuw werkadres:*  
Instituut Verbeeten  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Brugstraat 10  
5042 SB TILBURG  
Telefoon: 013-5947516  
Email: Jong.d.j.@bvi.nl

Drs. R. Gilles

*Nieuw werkadres:*  
Laurentius Ziekenhuis  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde  
Mgr. Driessensstraat 6  
6043 CV ROERMOND  
Telefoon: 0475-382490  
Email: rozemariegilles@gmail.com

Drs. E.E. Verwer

*Nieuw werkadres:*  
VU medisch centrum  
Afd. Nucleaire Geneeskunde & PET Research  
De Boelelaan 1117  
1081 HV AMSTERDAM  
Email: e.verwer@vumc.nl



## Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie (NVMR)

### Hoofdbestuur

Dagelijks hoofdbestuur  
Hendrik Harders, voorzitter  
Wim Dankaart, penningmeester  
Suzanne Lansbergen, secretaris

### Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt,  
voorzitter sectie Echografie  
Geert Schuur, voorzitter sectie  
Nucleaire geneeskunde  
Cocky Heemskerk, voorzitter sectie

### Radiologie

Guus Veenendaal, voorzitter sectie  
Radiotherapie  
Jo Duvivier, voorzitter sectie Kwaliteit  
Bart Klein, voorzitter sectie Straling  
Peter Kappert, voorzitter  
sectie MRI

### Nascholing 2011

22 september 2011: SPECT/ CT  
22 september 2011 Thema Opleiden  
1 november 2011 Thema SPECT-CT

Catharijnesingel 73  
3511 GM Utrecht  
Telefoon: +31(0)30-2318842  
Fax: +31(0)30-2321362  
E-mail: info@nvmr.nl  
Internet: www.nvmr.nl

Locatie: congrescentrum de ReeHorst te Ede

### Nascholing 2012

15 maart 2012 Nascholing 1  
27 maart 2012 Nascholing 2  
11 oktober 2012 Nascholing 2  
20 november 2012 Nascholing 1  
De thema's voor 2012 worden in het najaar 2011 bepaald.  
Locatie: congrescentrum ReeHorst te Ede.

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2011  
Uitgever



KLOOSTERHOF  
ACQUISITION & 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

#### Hoofdredacteur

prof. dr. J. Booij  
j.booij@amc.uva.nl

#### Redactie

mw. drs. B. Bosveld  
mw. drs. F. Celik  
dr. J. van Dalen  
dr. E.M.W. van de Garde  
mw. dr. L.F. de Geus-Oei  
drs. A.W.J.M. Glaudemans  
mw. prof. dr. I. Goethals  
mw. dr.C.J. Hoekstra  
dr. P. Laverman  
J. de Swart  
mw. J. Tjoa  
dr. H.J. Verberne

**Redactieraad**

Prof.dr. F.J. Beekman  
Prof.dr. O.C. Boerman  
Prof.dr. J. Booij  
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

#### Bureaudirectie

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

#### Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.  
acquisitie services – uitgeverij  
Sandra Geraedts  
T 0475 59 74 21  
E. sandra@kloosterhof.nl

#### Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving  
Marie-José Verstappen  
Sandra Geraedts

#### 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 33

Nummer 3 23 september 2011

Nummer 4 23 december 2011

#### Verschijningsdata, jaargang 34

Nummer 1 24 maart 2012

Nummer 2 22 juni 2012

Nummer 3 22 september 2012

Nummer 4 28 december 2012

#### Aanleveren kopij, jaargang 33

Nummer 4 1 oktober 2011

#### Aanleveren kopij, jaargang 34

Nummer 1 1 januari 2012

Nummer 2 1 april 2012

Nummer 3 1 juli 2012

Nummer 4 1 oktober 2012

#### 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 kopieren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-71974 (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

## ESMRMB - 28th Annual Scientific Meeting

6 - 8 October, 2011. Leipzig, Germany. [www.esmrmb.org](http://www.esmrmb.org)

## EANM'11

15 - 19 October, 2011. Birmingham, Great Britain. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

## BioVis 2011: the 1st IEEE Symposium on Biological Data Visualization

23 - 24 October, 2011. Providence, USA. [www.biovis.net](http://www.biovis.net)

## EANM Paediatric Course

5 - 6 November, 2011. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

## Nucleaire dagen Techniek

8 - 9 November, 2011. [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)

## Cursus Medisch Management voor arts-assistenten

16 and 23 November, 2011. De Bilt, The Netherlands. [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)

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

19 - 20 November, 2011. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

## Wetenschappelijke bijeenkomst NVNG 2011

25 November, 2011. Maastricht, The Netherlands. [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)

## EANM Technologist PET/CT Course, advanced

26 - 27 November, 2011. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

## RSNA 2011

27 November – 2 December, 2011. Chicago, USA. [www.rsna2011.rsna.org](http://www.rsna2011.rsna.org)

## EANM Course on PET/CT in Oncology, advanced

1 - 3 December, 2011. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

## 2012

### High Country Nuclear Medicine Conference

2 - 7 March, 2012. Steamboat Springs, USA. [www.snm.org](http://www.snm.org)

## MIRO 2012

29 - 31 March, 2012. Vienna, Austria. [www.miro-online.org](http://www.miro-online.org)

## TOPIM 2012 - ESMI midwinter conference

15 - 20 April, 2012. Les Houches, France. [www.e-smi.eu](http://www.e-smi.eu)

## ESRR'12 - 16th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals

26 - 29 April, 2012. Nantes, France. [essr12.eanm.org](http://essr12.eanm.org)

## SNM Annual Meeting

9 - 13 June, 2012. Miami, FL, USA. [www.snm.org/am2012](http://www.snm.org/am2012)

## ESGAR 2012

12 - 15 June, 2012. Edinburgh, Great Britain. [www.esgar.org](http://www.esgar.org)

## Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.

De verenigingssecretariaten zorgen voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten met ingang van 1 januari 2011 rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: [nucleaire@kloosterhof.nl](mailto:nucleaire@kloosterhof.nl)

## De inspiratiebron voor de BrightView XCT-innovatie? Een totaal nieuw concept in hybride beeldvorming.

Tot voor kort moesten we bij SPECT/CT-beeldvorming genoegen nemen met compromissen. Maar dat is nu verleden tijd. BrightView XCT van Philips betekent een nieuwe standaard in SPECT/CT-beeldvorming waarbij kwaliteit, efficiëntie en nauwkeurigheid samengaan. Nieuwe 'Full Iterative Technology' (FIT) in SPECT en CT maakt gebruik van geavanceerde algoritmen, wat leidt tot hogere uniformiteit en minder ruis. Bovendien wordt dankzij gelijktijdige beeldvorming de onderzoektijd verkort en vlottere beoordeling mogelijk gemaakt. Wilt u weten wat onze bijdragen zijn aan de ontwikkeling van nucleaire geneeskunde, ga dan naar [www.philips.com/BrightViewXCT](http://www.philips.com/BrightViewXCT).

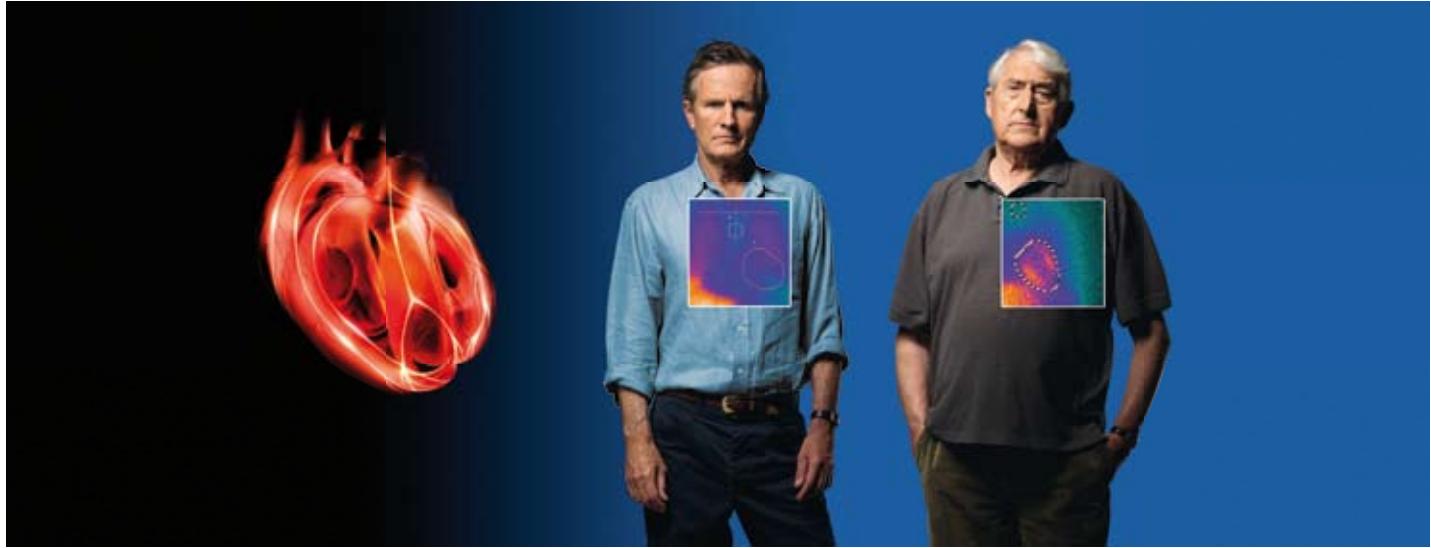


\*Omdat u de inspiratiebron bent voor onze innovaties.

**PHILIPS**  
sense and simplicity



# Improving Heart Failure Risk Assessment



## AdreView is a diagnostic agent providing a powerful prognostic insight into heart failure<sup>1</sup>

- Assesses cardiac sympathetic innervation<sup>1</sup>
- Helps predict patients who are at greater or lower risk of heart failure progression, arrhythmias & cardiac death<sup>1</sup>
- Provides a Negative Predictive Value (NPV) of 96% for arrhythmia likelihood & an NPV of 98% for cardiac death likelihood over 2 years<sup>1</sup>
- Provides superior prognostic information in combination with LVEF or BNP compared to LVEF or BNP alone<sup>1</sup>
- Improves heart failure patients' risk assessment and may help clinicians' management decisions<sup>1</sup>



GE imagination at work

**AdreView™**  
Iobenguane I 123 Injection

AdreView is authorised for marketing in the following European countries: Germany, France, Spain, Italy, the United Kingdom, Denmark, Norway, The Netherlands and Belgium.

### PRESCRIBING INFORMATION AdreView, Iobenguane (<sup>123</sup>I) Injection 74 MBq/ml solution for injection

Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request.

**PRESERVATION** Vials containing 74 MBq/ml [<sup>123</sup>I]Iobenguane at calibration date and hour. Available pack size: 37 to 740 MBq. **DIAGNOSTIC INDICATIONS** • Assessment of sympathetic innervation of the myocardium as a prognostic indicator of risk for progression of symptomatic heart failure, potentially fatal arrhythmic events, or cardiac death in patients with NYHA class II or class III heart failure and LV dysfunction. • Diagnostic scintigraphic localisation of tumours originating in tissue that embryologically stems from the neural crest. These are pheochromocytomas, paragangliomas, chemodectomas and ganglioneurofibromas. • Detection, staging and follow-up on therapy of neuroblastomas. • Evaluation of the uptake of iobenguane. The sensitivity to diagnostic visualisation is different for the listed pathological entities. The sensitivity is approximately 90% for the detection of pheochromocytoma and neuroblastoma, 70% in case of carcinoid and only 35% in case of medullary thyroid carcinoma (MTC). • Functional studies of the adrenal medulla (hyperplasia).

**DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** Cardiology: For adults the recommended dosage is 370MBq. Children under 6 months: 4 MBq per kg body weight (max. 40 MBq), the product must not be given to premature babies or neonates. Children between 6 months and 2 years: 4 MBq per kg body weight (min. 40 MBq). Children over 2 years: a fraction of the adult dosage should be chosen, dependent on body weight (see SPC for scheme). No special dosage scheme required for elderly patients. Oncology: For adults the recommended dosage is 80-200 MBq, higher activities may be justifiable. For children see cardiology. No special dosage scheme required for elderly patients. Administer dose by slow intravenous injection or infusion over several minutes. **CONTRAINDICATIONS** Hyper-sensitivity to the active substance or to any of the excipients. The product contains benzyl alcohol 10.4 mg/ml and must not be given to premature

babies or neonates. **WARNINGS AND PRECAUTIONS** Drugs known or expected to reduce the iobenguane(123-I) uptake should be stopped before administration of AdreView (usually 4 biological half-lives). At least 1 hour before the AdreView dose administer a thyroid blocking agent (Potassium Iodide Oral Solution or Lugol's Solution equivalent to 100 mg iodine or potassium perchlorate 400 mg). Ensure emergency cardiac and anti-hypertensive treatments are readily available. In theory, iobenguane uptake in the chromaffin granules may induce a hypertensive crisis due to noradrenaline secretion; the likelihood of such an occurrence is believed to be extremely low. Consider assessing pulse and blood pressure before and shortly after AdreView administration and initiate appropriate anti-hypertensive treatment if needed. This medicinal product contains benzyl alcohol. Benzyl alcohol may cause toxic reactions and anaphylactoid reactions in infants and children up to 3 years old. **INTER-ACTIONS** Nifedipine (a Ca-channel blocker) is reported to prolong retention of iobenguane. Decreased uptake was observed under therapeutic regimens involving the administration of antihypertensives that deplete norepinephrine stores or reuptake (reserpine, labetalol), calcium-channel blockers (diltiazem, nifedipine, verapamil), tricyclic antidepressives that inhibit norepinephrine transporter function (amitriptyline and derivatives, imipramine and derivatives), sympathomimetic agents (present in nasal decongestants, such as phenylephrine, ephedrine, pseudoephedrine or phenylpropanolamine), cocaine and phenothiazine. These drugs should be stopped before administration of [<sup>123</sup>I]Iobenguane (usually for four biological half-lives to allow complete washout). **PREGNANCY AND LACTATION** Only imperative investigation should be carried out during pregnancy when likely benefit exceeds the risk to mother and foetus. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If uncertain, radiation exposure should be kept to the minimum needed for clinical information. Consider alternative techniques. If administration to a breast feeding woman is necessary, breast-feeding should be interrupted for three days and the expressed feeds discarded. Breast-feeding can be restarted when the level in the milk will not result in a radiation dose to a child greater than 1 mSv. **UNDESIRABLE EFFECTS** In rare cases the following undesirable effects have occurred: blushing, urticaria, nausea,

cold chills and other symptoms of anaphylactoid reactions. When the drug is administered too fast palpitations, dyspnoea, heat sensations, transient hypertension and abdominal cramps may occur during or immediately after administration. Within one hour these symptoms disappear. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. For diagnostic nuclear medicine investigations the current evidence suggests that these adverse effects will occur with low frequency because of the low radiation doses incurred. **DOSIMETRY** The effective dose equivalent resulting from an administered activity amount of 200 MBq is 2.6 mSv in adults. The effective dose equivalent resulting from an administered activity amount of 370 MBq is 4.8 mSv in adults. **OVERDOSE** The effect of an overdose of iobenguane is due to the release of adrenaline. This effect is of short duration and requires supportive measures aimed at lowering the blood pressure. Prompt injection of phentolamine followed by propantheline is needed. Maintain a high urine flow to reduce the influence of radiation. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription [POM]. **MARKETING AUTHORISATION HOLDERS**: DE: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, 18974.00.00. DK: GE Healthcare B.V., DK R. 1013. FR: GE Healthcare SA, NL 18599. NL: GE Healthcare B.V., RVG 57689. NO: GE Healthcare BV, MTrn. 94-191. **DATE OF REVISION OF TEXT** 9 August 2010.

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, England HP7 9NA  
[www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)

© 2010 General Electric Company - All rights reserved.  
GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company.  
GE Healthcare, a division of General Electric Company.

AdreView is a trademark of GE Healthcare Limited.

**References:** 1. Jacobson AF et al. Myocardial Iodine-123 Meta-iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55.

10-2010 JB4260/OS INT'L ENGLISH