

34e jaargang 2012 nummer 3 issn 1381 - 4842

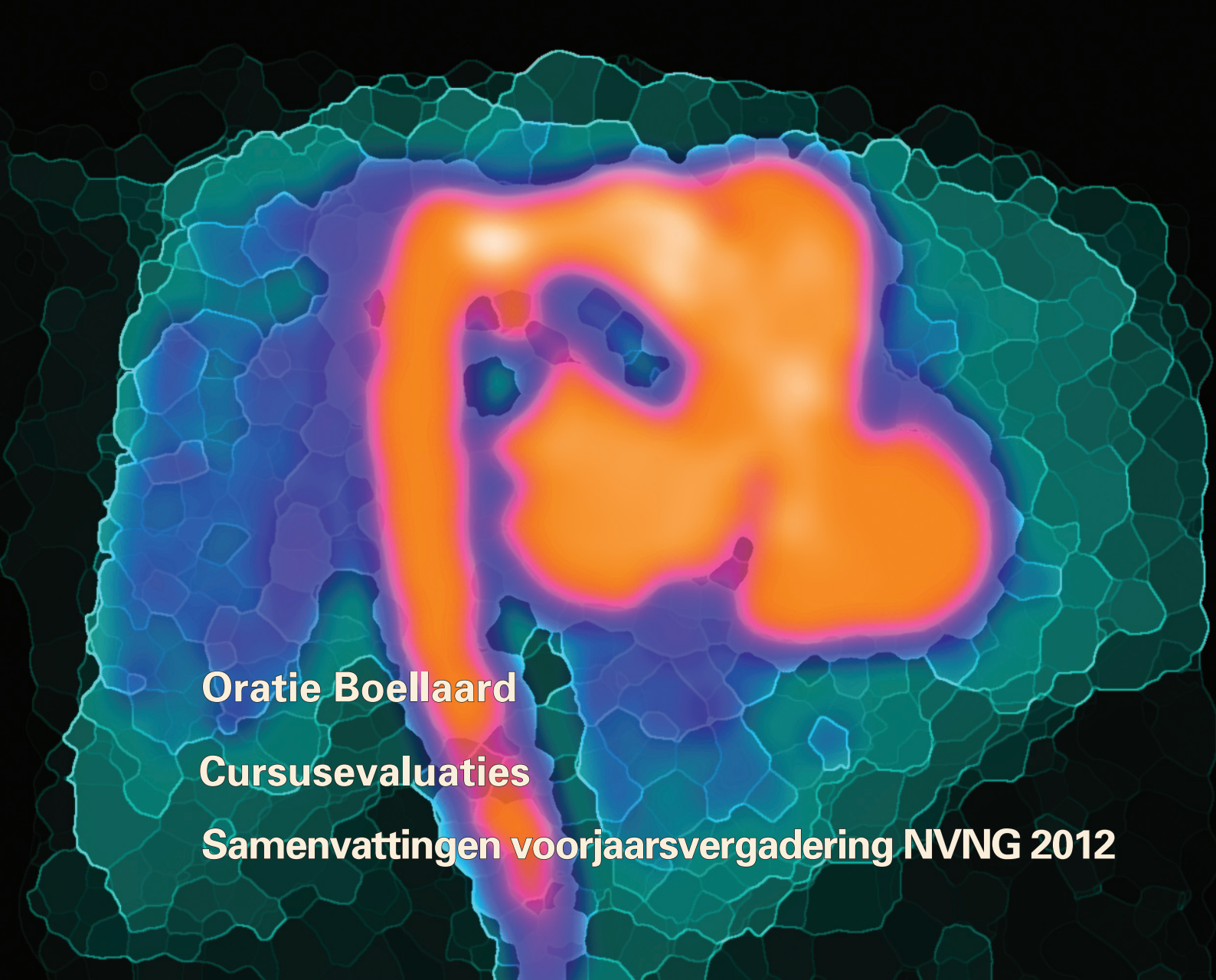
T I J D S C H R I F T

V O O R



N U L E A I R E

G E N E E S K U N D E



Oratie Boellaard

Cursusevaluaties

Samenvattingen voorjaarsvergadering NVNG 2012



COVIDIEN

positive results for life™

Octreoscan™

Your reliable diagnostic tool for diagnosis and staging of Neuro Endocrine Tumours

Experience the impact on your clinical patient management

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

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

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

MALLINCKRODT MEDICAL BV
a Covidien company

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

Trade name of the medicinal product: OctreoScan™ | **Qualitative and quantitative composition:** OctreoScan™ is supplied as two vials which cannot be used separately. 1 vial 4920/A with 1.1 ml solution contains at activity reference time: (¹¹¹In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. | **Indications:** ¹¹¹In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin. OctreoScan™ is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear receptors will not be visualised. | **Posology and method of administration:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravasal deposition of activity. For single photon emission tomography the dose depends on the available equipment. In general, an activity dose of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. No special dosage regimen for elderly patients is required. There is limited experience on administrations in paediatric patients, but the activity to be administered in a child should be a fraction of the adult activity calculated from the bodyweight. | **Contraindications:** No specific contraindications have been identified. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. | **Special warnings and special precautions for use:** Because of the potential hazard of the ionizing radiation ¹¹¹In-pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation. Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents. In patients with

significant renal failure administration of ¹¹¹In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Positive scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid- tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mamma-carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered. Radiopharmaceutical agents should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorization for the use and manipulation of radionuclides. | **Interaction with other medicaments and other forms of interaction:** No drug interactions have been reported to date. | **Effects on the ability to drive and use machines:** ¹¹¹In-pentetreotide does not affect the ability to drive or to use machines. | **Undesirable effects:** Adverse effects attributable to the administration of OctreoScan™ are uncommon. Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects. **MANUFACTURED AND RELEASED BY:** Mallinckrodt Medical B.V., Westerdunweg 3, 1755 LE Petten, The Netherlands **DATE OF PREPARATION:** 17-Feb-2010

ORATIE

Meet wat je ziet en zie(t) wat je meet
Prof. dr. R. Boellaard 928

PROEFSCHRIFT

The Guarded Brain
Dr. O.L. de Klerk 937

Imaging of insulinitis and beta cell mass
in type 1 diabetes mellitus
Dr. V. Di Galleonardo 938

Development of new neurobiological
strategies to treat patients with cocaine
dependence
Dr. C.L. Crunelle 942

BIJZONDERE CASUS

Hyperglycemie en ¹⁸F-FDG:
het kan niet altijd suiker en zeem zijn
Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit 944

ABSTRACTS 946

CURSUSEVALUATIE 950

DIENST IN DE KIJKER

Stichting Nucleaire Geneeskunde
West-Brabant, Roosendaal 952

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 954

Zomerse gedachten

Velen van u zijn waarschijnlijk alweer terug van zomervakantie. Voor een aantal van u is het tijdens zo'n vakantie wellicht niet zo makkelijk om de knop volledig om te zetten; oftewel, niet meer denken aan het werk. Op de meest onverwachte momenten gaan de gedachten soms uit naar zaken die te maken hebben met het werk, of met werkomstandigheden. Zelf merk ik dat juist in de laatste dagen van de zomervakantie, als ik bijvoorbeeld zit te relaxen of een wandelingetje aan het maken ben, ineens gedachten door mijn hoofd schieten die verband houden met mijn werk. Ik zie dan in een flits voor me hoe een bepaald mechanisme werkt of hoe een proces in een werkomstandigheid nu echt in elkaar zit. Dan ook komen er spontaan goede gedachten bovendrijven over hoe bijvoorbeeld een bepaalde onderzoeksvraag opgelost kan worden. Vaak heb ik na een zomervakantie weer het gevoel de wereld aan te kunnen, en schrijf ik achter elkaar manuscripten en onderzoeksvoorstellen.

Wist u overigens dat gedachten over iets dat relevant is voor de nucleaire geneeskunde, ook gepubliceerd kunnen worden in ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde? We beschikken over de rubriek 'Beschuwing', waar ruimte is om artikelen te plaatsen die bijvoorbeeld te maken hebben met de beschrijving, en effecten, van een proces dat voor ons van belang kan zijn. Bijvoorbeeld hoe de invoering van lean management heeft geleid tot een efficiëntieslag. Dat neemt niet weg dat ook publicaties van oorspronkelijke artikelen, overzichtsartikelen en casuïstiek nog steeds erg gewaardeerd worden door onze collega's.

In deze uitgave van ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is er uitgebreid aandacht voor de oratie van collega Boellaard, getiteld 'Meet wat je ziet, en zie(t) wat je meet'. Hij heeft zijn oratie gehouden in maart jongstleden, ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar klinische fysica van de positron emissie tomografie. Daarnaast treft u de samenvattingen aan van de presentaties die gegeven zijn in het middagprogramma van de voorjaarsvergadering van onze vereniging (mei 2012 in 's-Hertogenbosch). Tenslotte presenteren collega's van Eck-Smit en Verberne een casus, met als uitdagende titel 'Hyperglycemie en ¹⁸F-FDG: het kan niet altijd suiker en zeem zijn'. Weet u wat ze met deze titel bedoelen?

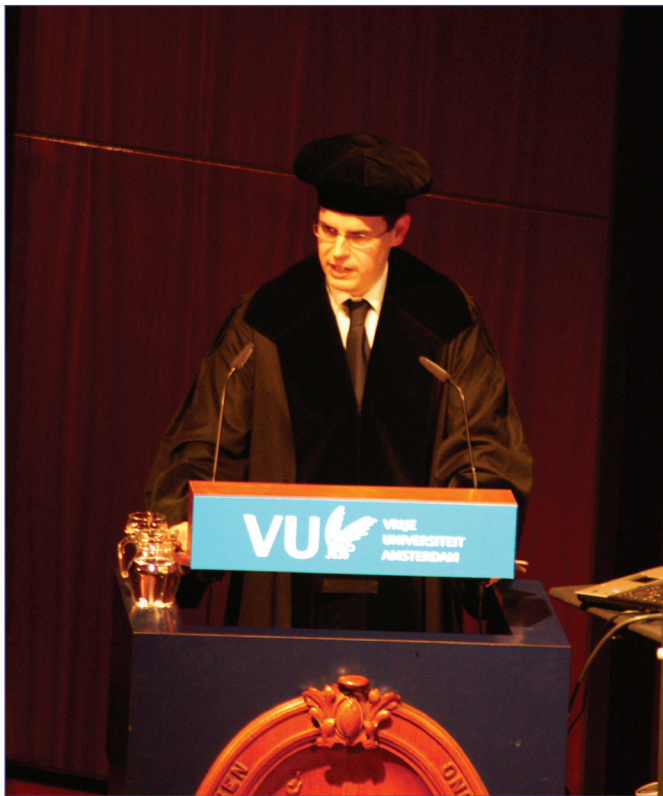
Jan Booij
Hoofdredacteur



Voorplaat: Automatische segmentatie van grote bloedvaten uit een dynamische PET studie met behulp van clusteranalysetechnieken (met dank aan R. Boellaard, M. Lubberink, H. Harms en P. Knaapen, afdelingen Nucleaire Geneeskunde en PET research en cardiologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum in Amsterdam)

Meet wat je ziet en zie(t) wat je meet

Oratie van dr. R. Boellaard, uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van de benoeming tot hoogleraar 'Klinische fysica van de positron emissie tomografie' aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op 9 maart 2012



De titel van de rede luidt '*Meet wat je ziet en zie(t) wat je meet!*' en is een vrije vertaling van de leerstoel 'Klinische fysica van de positron emissie tomografie'. Verder geeft het aan welke uitdagingen en mogelijkheden nog voor ons in het verschiet liggen.

Het eerste deel van de titel, '*Meet wat je ziet*', verwijst naar de positron emissie tomografie, oftewel PET. PET is een medische beeldvormende techniek waarbij we de biologie in de mens kunnen bekijken en meten. PET maakt gebruik van radioactief gemerkte stoffen, radiotracers genaamd. Met PET meten we de verdeling van deze radiotracers in en over het lichaam en/of over tumoren en organen. Door gebruik te maken van bijvoorbeeld radioactief gelabeld glucose of suiker (FDG) kunnen we een beeld vormen van het suikerverbruik in het lichaam. Doordat de meeste tumoren een hoger suikerverbruik hebben dan gezond weefsel kunnen we tumoren zichtbaar maken. Ook kunnen we de mate van het suikerverbruik (FDG opname) meten. De mate van FDG

opname bevat aanvullende klinisch relevante informatie en FDG PET biedt veel meer dan alleen het visualiseren van tumoren.

Belangrijk hierbij is dat we bij PET gebruik maken van radiotracers die ons in staat stellen om de biologie in de mens te meten. Een radiotracerdosering is het toedienen van een zodanig geringe hoeveelheid van de radiotracer, dat we de biologie die we willen meten niet beïnvloeden. Radiotracers kunnen daarom niet als radioactieve contrastmiddelen geduid worden, een veel gemaakte maar onjuiste benadering. Andere beeldvormende technieken, zoals CT, geven anatomische informatie, met andere woorden wat er in de patiënt aanwezig is of hoe de patiënt er van binnen uitziet. PET geeft vooral informatie over wat er in de patiënt gebeurt. Het is gebleken dat de combinatie van deze twee beeldvormende technieken een sterk instrument vormt voor accurate diagnostiek van oncologische patiënten.

Voor PET zijn diverse radioactief gemerkte stoffen (radiotracers) beschikbaar waardoor we in staat zijn om verschillende biologische processen in het lichaam zichtbaar te maken. PET is hierbij een zeer gevoelige en zeer specifieke techniek. Zo kunnen we bijvoorbeeld met de radiotracer ^{11}C -PIB kijken naar de aanwezigheid van bepaalde eiwitten die bij de ziekte van Alzheimer in de hersenen voorkomen. Verder kunnen we de doorbloeding van organen, zoals de hersenen of de hartwand, meten. Er bestaan op dit moment tientallen PET radiotracers die klinisch gebruikt (kunnen) worden en waarmee we een scala aan biologische parameters in vivo kunnen meten.

Naast de hoge sensitiviteit en specificiteit heeft PET ook als voordeel dat we kunnen meten hoeveel van de toegediende radiotracer in een tumor of orgaan wordt opgenomen: kwantificeren. Het gaat hierbij om het bepalen in getal en maat van concentratie, binding of opname van de radiotracer in de tumor of het orgaan.

Kwantificatie van PET studies

Kwantificatie van PET studies biedt vele voordelen en is soms noodzakelijk. Ten eerste geeft het een objectieve maat van de radiotraceropname en is daarbij niet afhankelijk van de onderzoeker die de studie (visueel) beoordeelt. Dat laatste is soms moeilijk bij subtiele of kleine effecten of verschillen, ofschoon visuele interpretatie van groot belang is en blijft. Verder zijn soms complexere kwantitatieve analyses nodig om de juiste informatie uit het beeld naar voren te halen, hetgeen ik later nog zal bespreken. Ook voor het meten van de effectiviteit van medicijnen is kwantificatie van PET studies een bruikbaar hulpmiddel. Tenslotte kunnen we ook meten wat de optimale dosering van medicijnen is om een

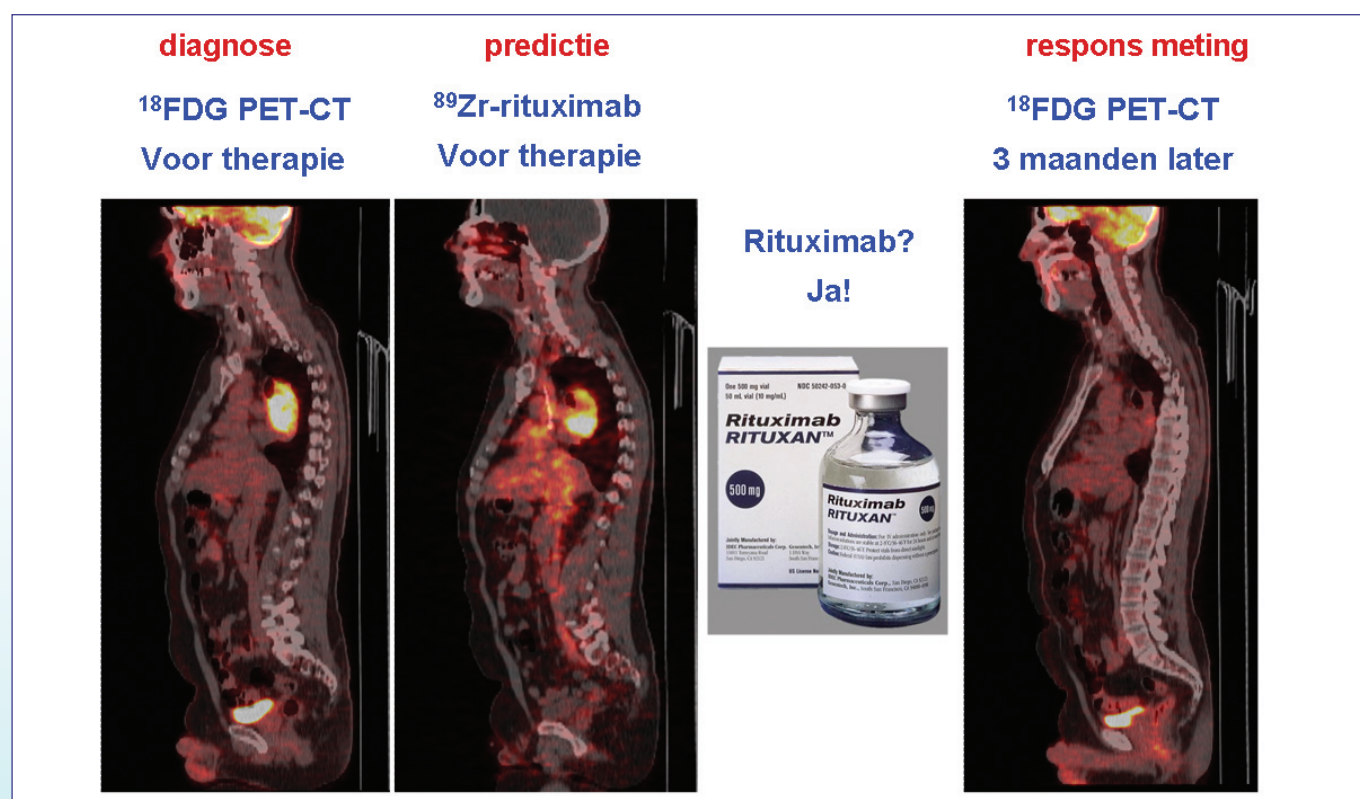
therapeutisch effect te kunnen hebben zonder de patiënt onnodig hoge bijwerkingen aan te doen.

Wat is kwantificatie? Er zijn diverse bronnen waar u dat kunt vinden en u moet maar eens op Google kijken. Volgens een aantal bronnen (<http://www.encyclo.nl/begrip/kwantificeren>, dd 20-07-2012) is kwantificatie het aangeven van een hoeveelheid. Kwantificatie van PET studies is echter veel meer dan alleen het genereren van een getal. Er moet een aantal eisen aan dit getal gesteld worden. Dit geldt niet alleen voor PET studies, maar eigenlijk voor alle kwantitatieve technieken die in de gezondheidszorg gebruikt worden. Om een goede interpretatie aan een getal te kunnen geven is het nodig dat je weet wat de beste methode is om de PET studie te analyseren (1). Wat is de nauwkeurigheid van het gevonden getal (2)? Hoe wordt het getal beïnvloed door de manier van meten en het uitvoeren van de studie (3)? Hoe goed vinden we hetzelfde getal als we de patiënt meerdere keren onder dezelfde omstandigheden scannen (reproduceerbaarheid)? Heeft het getal dan ook een klinische waarde? Zegt het iets over de diagnostische waarde (hoe ernstig of uitgebreid is de ziekte?) of de prognostische waarde (hoe zal het de patiënt vergaan?), en kun je voorspellen hoe de patiënt zal reageren op een therapie (predictieve waarde)? Kunnen we tenslotte ook (vroegtijdig) meten in welke mate de patiënt reageert op een therapie om daarmee bijvoorbeeld tussentijds de behandeling aan te passen?

Kwantificatie van PET studies kan dus vele voordelen bieden, mits we de PET studies op een kwantitatieve manier uitvoeren. De verschillende klinische toepassingen (diagnostiek, predictie, responsmeting) zijn van belang voor de nieuwe manier van de gezondheidszorg in de toekomst, namelijk personalized medicine oftewel individuele gezondheidszorg.

Personalized medicine

Wat betekent personalized medicine en wat kan de beeldvorming hieraan bijdragen? Er bestaat een enorme kloof tussen de kennis over de ziekte die we vergaren en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen enerzijds, versus de uiteindelijke (klinische) winst en toepassing in de gezondheidszorg anderzijds. De kosten die gepaard gaan met de ontwikkeling van een nieuw medicijn lopen in de miljarden. Daarnaast zien we dat medicijnen soms effectief zijn voor een kleine fractie van de patiënten. Zonder gerichte bepaling welke patiënten in aanmerking moeten komen voor nieuwe (dure) therapieën, zouden we dus een groot aantal patiënten een niet-effectieve behandeling aandoen. In klinische trials zullen we daardoor de effectiviteit van het nieuwe medicijn kunnen onderschatten omdat we niet de juiste patiënten kunnen selecteren. Bij een klinische toepassing is het ongunstig voor de patiënt, die een behandeling krijgt zonder therapeutisch effect. Verder leidt het ook tot verspilling van het gebruik van deze dure nieuwe medicijnen waardoor de kosten in



Figuur 1. 'Personalized medicine', het gebruik van PET voor diagnostiek, responspredictie en metingen. Dank aan Guus van Dongen.

de gezondheidszorg onbeheersbaar worden. We zullen dus steeds preciezer moeten gaan bepalen wanneer en hoe we welke therapie zullen geven.

Personalized medicine vormt de basis voor het op de patiënt afstemmen van de therapie. Beeldvorming, ook met PET, zal hieraan een belangrijke bijdrage leveren. Het verbeteren van diagnostiek zal de selectie en identificatie van patiënten die voor een therapie in aanmerking komen nauwkeuriger maken. Verder willen we voorspellen of een patiënt zou kunnen reageren op een therapie, bijvoorbeeld door te meten of het nieuwe medicijn in voldoende mate in de tumor wordt opgenomen. Daarbij spelen vele factoren een rol die niet altijd via bloedmonsters of biopten bepaald kunnen worden. Tenslotte willen we zo vroegtijdig mogelijk kunnen meten of de patiënt inderdaad voldoende reageert op de therapie zodat we -zo nodig- de therapie aan kunnen passen.

Het principe van personalized medicine wordt geïllustreerd in figuur 1. Met FDG PET/CT zijn we in staat een goede diagnose van de patiënt te stellen. Vooral bij patiënten met longkanker is onder andere door onderzoek gebleken dat met FDG PET/CT een nauwkeurige stadiëring van de patiënt mogelijk is waardoor beter kan worden bepaald of patiënten in aanmerking komen voor chirurgie of een andere vorm van behandeling. Vervolgens willen we weten of een patiënt zou kunnen reageren op een behandeling. In dit voorbeeld is het medicijn gemerkt met een radioactief isotoop (zirconium-89) waardoor we met PET de opname van het medicijn kunnen visualiseren en kwantificeren. Kwantificatie is daarbij behulpzaam om de mate van opname en de juiste dosering te kunnen bepalen. Tenslotte kunnen we tijdens of na de therapie meten of de tumor op de therapie gereageerd heeft. In dit voorbeeld doen we dit na drie maanden. Huidig onderzoek is er echter op gericht om dit veel eerder te doen, bijvoorbeeld na twee à drie weken. In een dergelijke korte periode zal de verandering die de tumor kan laten zien veel subtieler en kleiner zijn en met kwantitatieve beeldvorming zullen we beter in staat zijn om de tumorrespons met voldoende nauwkeurigheid en precisie te kunnen meten.

Kwantificatie: standardized uptake values

Een van de meest gebruikte parameters om PET beelden te kwantificeren is de zogenaamde 'standardized uptake value' (SUV). Dit is een eenvoudige index voor de opname van de radiotracer in de tumor. Het grote voordeel is dat deze maat eenvoudig te verkrijgen is. Echter een eenvoudige kwantitatieve maat heeft ook nadelen.

Nadeel van eenvoudige kwantitatieve indices is dat er vele factoren zijn die de uitkomst van een bepaling kunnen beïnvloeden. Aan het VUmc en met collegae uit Nederland en daarbuiten hebben we daar uitgebreid onderzoek naar gedaan. Als fysicus heb ik, samen met een aantal promovendi, daarbij vooral gekeken naar de factoren die tijdens de beeldvorming

een rol spelen. Gebleken is dat er circa twaalf factoren geïdentificeerd kunnen worden die elk een relatief klein effect op het SUV resultaat kunnen hebben; echter de combinatie van factoren kan uiteindelijk leiden tot grote variaties in SUV (4).

Het is gebleken dat deze variatie ook optreedt tussen afdelingen en instituten zonder duidelijke afspraken over hoe we de PET studies uitvoeren. In feite zagen we dat het niet-gestandaardiseerd uitvoeren van PET studies in enkele gevallen kan leiden tot een gemiddeld verschil van ongeveer een factor twee tussen ziekenhuizen. Ook intern moeten we ervoor zorgen dat analyse van PET beelden zorgvuldig plaats vindt. Medische beelden zijn via het centrale archief overal in het ziekenhuis voorhanden en er zijn diverse softwareprogramma's beschikbaar, soms ook via internet, waarmee de beelden eenvoudig geanalyseerd of bekeken kunnen worden. Wij zullen dus ook onze collegae erop moeten blijven attenderen dat interpretatie en kwantificatie van PET beelden weliswaar eenvoudig kan lijken, maar dat diepgaande kennis van PET vereist is. Ook, of juist, als kwantitatieve analyses worden toegepast.

Het onderzoek aan het VUmc, samen met collegae uit Nederland en daarbuiten en in samenwerking met de HOVON imaging werkgroep onder leiding van Josee Zijlstra, heeft onder andere geleid tot de publicaties van een Nederlandse richtlijn (5) en later van een Europese richtlijn (6) voor het uitvoeren van kwantitatieve PET studies ten behoeve van multicenter studies.

Tot nu toe is de PET kwantificatie op basis van SUV besproken. Echter, er is een ingewikkeldere maar nauwkeurige kwantificatie mogelijk op basis van kinetische analyses. Dit vereist echter wel een complexere manier van dataverzameling zoals dynamische PET studies, soms met arteriële bloedmonsters, en complexe data-analyse.

Kwantificatie: kinetic modeling

Bij PET farmacokinetische analyses kijken we naar de kinetiek van de radiotracer in weefsel of tumor, zoals beschreven in het proefschrift van Maqsood Yaqub (7). Kinetiek wil zeggen dat we kijken naar de opname, het verblijf en het verdwijnen van de radiotracer in het weefsel over de tijd. Het tijdsverloop van de radiotracerconcentratie in het weefsel hangt hierbij onder andere af van de zogenaamde inputfunctie.

De inputfunctie beschrijft de concentratie van de radiotracer in het bloed over de tijd en is een directe maat voor het aanbod van de radiotracer aan weefsel of tumor over de tijd. Inputfuncties zijn verschillend tussen patiënten of groepen patiënten en daarmee moet dus rekening gehouden worden. Daarnaast bepalen ook de eigenschappen van het weefsel het radiotracer-tijdsverloop. Met kinetische analyses willen we in feite de eigenschappen van het weefsel zo goed mogelijk bepalen in maat en getal, waarbij er gecorrigeerd kan

worden voor bijvoorbeeld verschillen in de inputfunctie tussen patiënten of tijdens therapie.

Om kinetische analyses te kunnen toepassen moeten we dynamische scans maken. Tijdens een dynamische scan maken we meerdere opnames van de patiënt, waarmee het tijdsverloop van de radiotracer gemeten wordt. Verder meten we de inputfunctie, bijvoorbeeld door continu arterieel bloed af te nemen. De PET studie wordt in combinatie met de gemeten inputfunctie gebruikt om een kinetisch model op de gemeten PET curven toe te passen. Het kinetische model is een wiskundig (compartimenten)model dat een beschrijving geeft van het tijdsverloop van de radiotracer in het weefsel aan de hand van de gemeten inputfunctie. Tijdens kinetiek-analyses proberen we zo goed mogelijk de parameters van het model aan te passen op de gemeten PET studie.

Toepassing van volledige kwantitatieve kinetische analyses kan nuttig zijn voor het valideren van eenvoudiger analysemethoden ten behoeve van responsmetingen in vroege drug development studies. Het bepalen van tumorrespons kan op verschillende wijzen gedaan worden. Tijdens therapie kan een afname van FDG opname in de tumoren visueel waargenomen worden, wat duidt op een respons van de tumor op de therapie. Echter de FDG opname kan ook kwantitatief bepaald worden, zowel met de eerder genoemde SUV als met volledig kwantitatieve kinetische bepaling. Zo is er gekeken of er een verschil kan bestaan in het meten van de respons als we deze verschillende kwantitatieve methoden gebruiken. Gebleken is dat onder specifieke omstandigheden de veranderingen in SUV de tumorrespons op de behandeling onderschatten ten opzichte van volledige kwantitatieve analyse (8). Er was gevonden dat de inputfunctie veranderde als gevolg van de therapie. De op SUV gebaseerde respons onderschatte daardoor de veranderingen in glucoseconsumptie. Volledige kwantitatieve kinetiek-analyses kunnen dus inzicht geven of, en in welke mate, eenvoudige kwantitatieve methoden geschikt zijn voor het meten van tumorrespons en met welke factoren tijdens de interpretatie van de responsmetingen rekening gehouden moet worden.

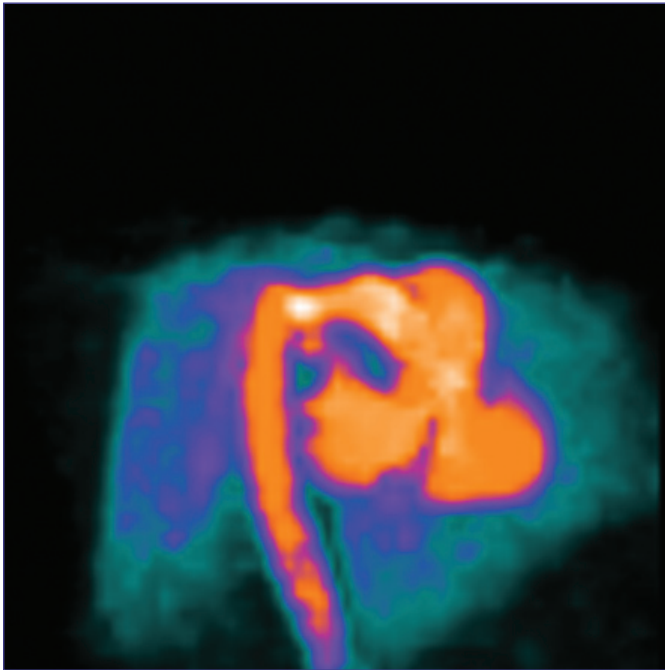
Voor het toepassen van kwantitatieve studies en voor kinetische analyses zijn er diverse uitdagingen en verbeteringen waarmee de toepasbaarheid en nauwkeurigheid van deze complexe analyses verbeterd kunnen worden:

1. Wij hebben gewerkt aan het vaststellen van de beste rekenmethode om de diverse modellen op de gemeten PET studies te kunnen toepassen.
2. Verder moet er continu gewerkt worden aan het verbeteren van de kwaliteit en de kwantificatie van de PET studies zelf. Immers, de beeldkwaliteit heeft een directe invloed op de kwantificatie. Tijdens recent onderzoek, uitgevoerd door Floris van Velden, is er gewerkt aan de ontwikkeling van een aantal

nieuwe reconstructiemethoden voor studies op een experimentele hoge resolutie (HRRT) PET camera (9-11). Gedurende dit onderzoek is er gekeken of bestaande beeldreconstructiemethoden van voldoende kwaliteit waren. Uit dit werk is naar voren gekomen dat standaard iteratieve reconstructiemethoden niet toereikend waren voor kwantitatieve PET studies en dat meer geavanceerde reconstructietechnieken moesten worden toegepast om kwantitatief accurate resultaten uit deze nieuwe (HRRT) PET scanner te krijgen.

3. De kwaliteit van de PET studie kan nadelig worden beïnvloed door patiëntbeweging. Daarom is bewegingscorrectie soms noodzakelijk. In het proefschrift van Jurgen Mourik is beschreven dat deze correcties de nauwkeurigheid van PET hersenstudies aanzienlijk kan verbeteren in geval van hevige patiëntbewegingen, die vaak optreden bij patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer (12,13).
4. De inputfunctie, een essentiële parameter voor kinetiek-analyses, wordt doorgaans verkregen door arteriële bloedmonsters af te nemen. Dit is een onplezierige en invasieve ingreep en staat daardoor grootschalige toepassing van kinetische studies in de weg. Verder maakt het de toepassing van dynamische studies voor patiënten in een slechte fysieke conditie (bijvoorbeeld bij oncologische patiënten) vrijwel onmogelijk. Echter, er zijn mogelijkheden om de inputfunctie direct uit de PET studie te halen, de zogenaamde beeld-afgeleide inputfuncties oftewel image derived input functions. Dit is bijvoorbeeld mogelijk als zich een groot (arterieel) bloedvat in het beeld bevindt. Om deze image derived input functies van voldoende kwaliteit te laten zijn moeten we extra correcties toepassen, met name tegen de effecten die het gevolg zijn van de lage afbeeldingscherpte (resolutie) van de PET camera (14,15). Verdere verbeteringen voor het verkrijgen van de inputfunctie uit de PET studie kunnen worden bereikt met het ontwikkelen van nieuwe automatische methoden, zoals clusteranalyse, om de inputfunctie zonder interactie van een onderzoeker uit de beelden te extraheren. In figuur 2 ziet u een voorbeeld waarbij een automatische methode is toegepast om die beeldpunten (voxels) te identificeren die corresponderen met grote bloedvaten of structuren.
5. Tenslotte vormt ook de vaststelling van het meest geschikte kinetisch model een uitdaging voor het doen van PET farmacokinetiek-analyses. Het VUmc zal continu werken aan de ontwikkeling van nieuwe radiotracers, waarmee we steeds meer biologische parameters met PET kunnen gaan meten. Voor elke nieuwe radiotracer moet steeds weer worden uitgezocht welk farmacokinetisch model het meest geschikt is.

Net als bij 'gewone' kwantificatie moet je hier eisen stellen aan de eigenschappen van het model. Het model moet de gemeten PET studiegegevens goed kunnen beschrijven.



Figuur 2. Automatische segmentatie van grote bloedvaten uit een dynamische PET studie met behulp van clusteranalyse-technieken. Dank aan M. Lubberink, H. Harms & P. Knaapen.

Vaak zien we dat de evaluatie hiertoe beperkt blijft. Hierdoor ontstaat vaak het idee dat kinetische analyses eenvoudig zijn. Vanuit wiskundig oogpunt is dat ook het geval. Verder is er software beschikbaar waarmee kinetische analyses eenvoudig met een druk op de knop kunnen worden uitgevoerd. Echter, de uitkomst van het model moet ook correleren met de klinische of biologische parameter waarin je geïnteresseerd bent. Daarnaast moeten analyses voldoende nauwkeurig

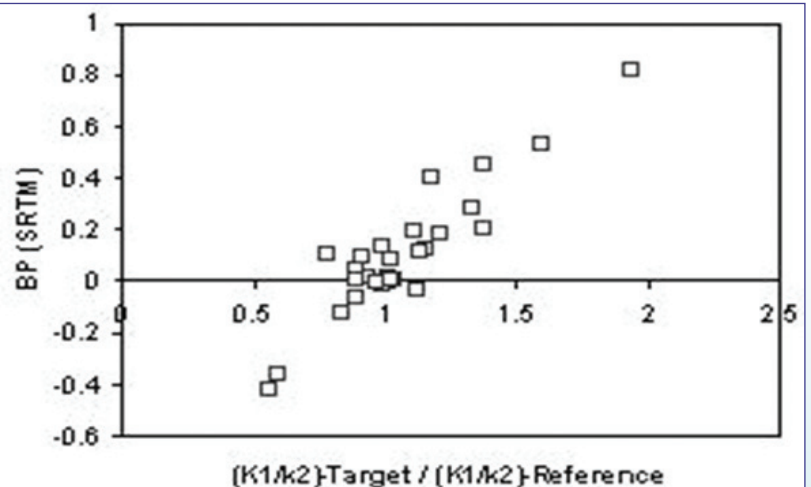
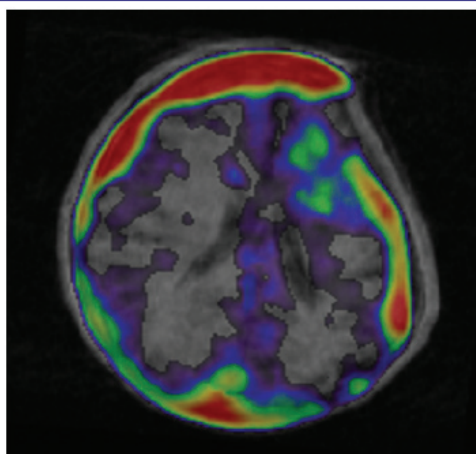
en reproduceerbaar zijn en de factoren die invloed kunnen hebben op het resultaat moeten goed bekeken worden. Verder moeten de kwantitatieve gegevens die het model oplevert een relatie hebben met de onderliggende ernst van de ziekte of de klinische toestand van de patiënt. Voor een onderzoeksvraagstelling kan het nodig zijn dat er met kwantitatieve uitkomsten onderscheid gemaakt kan worden tussen groepen patiënten, bijvoorbeeld tussen gezonde personen en patiënten of tussen patiënten voor en na therapie, om een therapie-effect (op groepsniveau) te kunnen aantonen.

Kortom, kinetische analyse is meer dan alleen een druk op de knop van de software. Vaak is ook aanvullend onderzoek nodig, al dan niet in combinatie met andere liganden (bijvoorbeeld displacement of blocking studies), om een goed beeld van het kinetische gedrag van de nieuwe radiotracer te verkrijgen.

Noodzaak van kinetische analyses: enkele voorbeelden

Het is belangrijk dat we een juiste interpretatie kunnen maken van een PET studie. De verdeling van de radiotracer, zoals we die in een PET beeld kunnen zien, hoeft niet altijd een juiste weergave te zijn van bijvoorbeeld de mate van de ziekte, in dit geval (figuur 3) de zogenaamde microglia-activatie als index voor hersenontstekingsreacties.

In samenwerking met de afdeling neurochirurgie (Hedy Folkersma) is gekeken naar de toepassing van de radiotracer ^{11}C -PK11195 voor het meten van hersenontsteking als gevolg van hersenletsel, bijvoorbeeld na een ongeval. Het is gebleken dat vroegtijdig na het optreden van hersenletsel de radiotracerverdeling over het brein niets zegt over de



Figuur 3. Links: radiotracerverdeling van de radiotracer (R)- ^{11}C -PK11195 over het brein, gemeten binnen enkele dagen na het optreden van een neurotrauma. Rechts: correlatie tussen de radiotraceropname en de verstoring van radiotracertransport over de bloedhersenbarrière. De hoge mate van correlatie toont aan dat de radiotraceropname wordt verklaard uit een verstoring van de bloedhersenbarrière en niet door specifieke radiotracerbinding. Het verkregen PET beeld geeft daarom niet de verdeling van hersenontstekingsreacties weer (hetgeen beoogd werd met dit onderzoek).

aanwezigheid van hersenontsteking, maar voornamelijk het gevolg is van verstoringen in de bloedhersenbarrière (16). Zonder een kinetische evaluatie en volledige kwantificatie zouden PET beelden dus onjuist geïnterpreteerd worden. Validatie en een goed begrip van de analyse van PET beelden zijn noodzakelijk voor een juiste interpretatie van de PET studie.

Ook voor het meten van respons, als een van de parameters voor personalized medicine, is het van belang dat de juiste methode gekozen wordt. Verder is het nodig om te weten hoe het natuurlijke verloop van de ziekte over de tijd is, zodat we kunnen vaststellen of een behandeling daadwerkelijk het ziekteverloop kan beïnvloeden. Bij longitudinale metingen (over langere tijd) zijn we op zoek naar kwantitatieve methoden die zo min mogelijk variabiliteit tussen patiënten en over de tijd laten zien. Uit longitudinale studies met de radiotracer ^{11}C -PIB (voor het afbeelden van amyloïd in het brein) is de kwantificatie, verkregen met volledige kinetische analyse (RPM2), meer robuust gebleken dan de kwantificatie op basis van meer simpele indices zoals de SUV ratio (17). Dit is onder andere gebleken uit de kleinere inter-individuele spreiding en uit de kleinere variabiliteit van de uitslagen over de tijd. Met simulaties, waarmee we de effecten van doorbloeding kunnen doorrekenen, waren we in staat de klinische resultaten te verklaren en te onderbouwen. Hiermee waren we in staat om de meest optimale methode voor het meten van veranderingen over de tijd vast te stellen. Recentelijk is uit onderzoek gebleken dat ook voor visuele beoordeling de kwantitatief meest robuuste methode de beste resultaten gaf, omdat dit diagnostisch het meest accuraat bleek te zijn (nog ongepubliceerde resultaten).

We kunnen nog een stap verder gaan: *'Meet wat je NIET ziet'*. De kinetische informatie die verscholen liggen in een dynamische scan kan ook gebruikt worden om verschillende soorten gebieden in bijvoorbeeld het brein van elkaar te onderscheiden. Verschillen in kinetiek (verloop van radiotraceropname over de tijd) is dan de primaire parameter op basis waarvan we de aanwezigheid van bepaalde processen kunnen visualiseren. De zogenaamde supervised cluster analyse is daar een voorbeeld van (18,19). Op basis van verschillen in kinetiek kunnen zowel referentiegebieden (gebieden vrij van een bepaald moleculair proces) als hersengebieden die ontstekingsreacties laten zien van elkaar onderscheiden worden.

Toekomstperspectieven: PET, quo vadis?

In de toekomst zullen we de beschikking krijgen over meerdere radiotracers en beeldvormende technieken. We zullen voor elke situatie moeten nagaan welke, eventueel alternatieve, kwantificatiemethoden we het beste kunnen gaan toepassen, waarbij de SUV alleen niet toereikend zou kunnen zijn. Een aantal alternatieve parameters en nieuwe methoden waarvan het gebruik nader onderzoek

behoeft, zijn bijvoorbeeld de zogenaamde total lesion glycolysis, proliferation, metabool volume, radiotraceropname heterogeniteit, partial volume correcties, spectraal analyse etc.

Een van de nieuwe parameters is het metabool volume. Daarom is er in het VUmc door Patsuree Cheebsumon (20) en Virginie Frings (21) gekeken naar de beste methode voor het automatisch intekenen van tumoren op de PET studie. Met zogenaamde volume of interest (VOI) methoden kunnen we het volume van het metabool actieve gedeelte van de tumor bepalen. Ook op dit gebied is nader onderzoek noodzakelijk, om de nauwkeurigheid en precisie van deze VOI methoden te verbeteren en voor de ontwikkeling van nieuwe methoden die overweg kunnen met heterogene radiotracerverdelingen over de tumor.

Hoewel we de opname van de radiotracer op verschillende manieren kunnen meten, zijn we nog niet goed in staat geweest om de verdeling van de radiotracer over de tumor in getal en maat weer te geven. Op het VUmc is een eerste aanzet gemaakt met de ontwikkeling en toepassing van een methode die de mate van radiotracerverdeling over de tumor in getal en maat kan uitdrukken. Deze methode is ook geschikt om verschillen in tumorgrootte, zoals te zien op CT beelden, te kunnen vergelijken met de radiotracerverdeling zoals deze op de PET beelden te zien is (22).

De toekomst van ons vakgebied zal mede sterk bepaald worden door het beschikbaar komen van nieuwe radiotracers. Hiervoor heeft het team van onder anderen Bert Windhorst en Guus van Dongen zich ingespannen om GMP (good manufacturing practice) faciliteiten in het VUmc te realiseren. Het zal duidelijk zijn dat hiervoor zeer geavanceerde apparatuur en een goed ingericht laboratorium noodzakelijk zijn. Verder zijn er strikte procedures voor het maken van de radiotracers. De apotheek speelt mede een belangrijke rol in het waarborgen van deze GMP kwaliteitseisen. De GMP faciliteiten stellen het VUmc in staat om aan de hoogste kwaliteitseisen te kunnen voldoen.

Een punt van zorg is de toenemende regeldruk vanuit de overheid ten aanzien van de productie van radiofarmaca. Gebleken is dat van de circa 34.000 toedieningen van radiofarmaca er geen enkel geval bekend is van nadelige bijwerkingen, laat staan die van blijvende schade of dood (23). De vraag is daarom of de miljoenen euro's die geïnvesteerd worden ter verhoging van de kwaliteit van radiotracerproducties niet beter besteed zouden kunnen worden, temeer omdat er feitelijk geen winst in veiligheid te behalen is. Uiteraard kun je verwachten dat bijvoorbeeld FDG geen nadelige bijwerkingen geeft. Het FDG wordt namelijk in homeopathische hoeveelheden toegediend. Immers, we trachten de biologie in de mens te meten zonder daarbij de biologie te verstoren. Het FDG mag dus geen farmacologisch effect hebben. Het voornaamste verschil tussen FDG en

homeopathische middelen is dan ook dat FDG in veel Europese landen nog niet of slecht vergoed wordt terwijl het wel werkt.

Een andere toekomstige ontwikkeling is dat we niet alleen gaan werken met verschillende radiotracers waarmee we verschillende processen kunnen visualiseren, maar we de PET techniek ook direct gaan combineren met verschillende MRI technieken. Verder gaan we PET studies koppelen aan andere beeldvormende technieken als optische beeldvorming, of PET studies uitvoeren met gelabelde nieuwe medicijnen. Een belangrijke impuls voor multi-tracer, multi-modaliteit en multi-parametrische studies wordt gerealiseerd met het door het VUmc aangeschafte geïntegreerd PET-MR systeem, dat in samenwerking met de leverancier geëvalueerd en verder ontwikkeld zal worden. Dit nieuwe apparaat zal de komende jaren vele nieuwe onderzoeksuitdagingen met zich meebrengen waarbij onder andere wordt gekeken naar hoe en wanneer deze gecombineerde beeldvormende modaliteit ingezet kan worden. Ook moet er gewerkt worden aan het verbeteren van de kwantitatieve eigenschappen van dit apparaat en in het bijzonder aan de MRI gebaseerde attenuatie- en scattercorrectiemethoden. Met de introductie van dit nieuwe PET/MRI apparaat zijn er diverse uitdagingen en nieuwe mogelijkheden. Zo zullen er op de gebieden van instrumentatie en technologie, beeldreconstructie, kwantificatie en beeldanalyse, perfusiebeeldvorming en kinetische analyse diverse nieuwe vraagstukken en onderzoeksmogelijkheden zijn.

Het op te richten VUmc imaging center zal verder een grote bijdrage kunnen leveren aan het gebruik van beeldvormende technieken ten behoeve van personalized medicine waarmee we door onderzoek met geavanceerde beeldvormende technieken de kloof tussen de ontwikkeling en gebruik van nieuwe medicijnen enerzijds, en de daadwerkelijke toepassing daarvan op een efficiënte en effectieve wijze in de kliniek anderzijds, proberen te overbruggen. Het is essentieel dat met het samengaan van de medische beeldvormende technieken in gecombineerde systemen ook de apparatuur en de expertise meer gebundeld gaan worden in één gebouw. Met de op het VUmc aanwezige expertise op het gebied van MRI, CT, PET en optische beeldvorming, plus de al bestaande infrastructuur voor de ontwikkeling van nieuwe radiotracers en de internationaal erkende expertise op het gebied van methodologie en (beeld)analyse zal het oprichten van een imaging center vele nieuwe onderzoeksmogelijkheden bieden. Daarnaast wordt het ook een spannende periode en zal het succes afhangen van de inzet van en onderling begrip voor zowel de radiologie als de nucleaire geneeskunde.

Uitdagingen en mogelijkheden

De komende jaren zullen we ervoor moeten blijven waken dat de zorgvuldig en langdurig opgebouwde expertise voor het doen van kwantitatieve studies behouden blijft. Kwantificatie

is net als reputatie een zaak waar we zuinig op moeten zijn. Verder zullen we de druk van diverse factoren die het doen van kwantitatieve studies bemoeilijken zo veel mogelijk moeten weerstaan.

Ten eerste moeten we blijven uitleggen waarom kwantificatie belangrijk is. De verleiding is groot om studies eenvoudiger, sneller en minder kwantitatief uit te voeren. Zeker als dat elders al zo gedaan wordt. Echter, men moet kwantificatie ook zien als een kans, waarmee we ons kunnen onderscheiden en waarmee we een bijdrage kunnen leveren aan wetenschap die elders wellicht niet mogelijk is. Dit is een unieke positie die we zo veel mogelijk moeten blijven uitbuiten. Ook zullen we waardering moeten hebben voor de kansen die het VUmc ons te bieden heeft.

In de eerder besproken voorbeelden heb ik hopelijk het belang van kwantitatieve kinetische studies duidelijk kunnen maken. Het is belangrijk om de goede internationale naam die wij hebben opgebouwd ten aanzien van het doen van kwantitatieve studies te behouden. Verder is er altijd een spanningsveld tussen kwantiteit en kwaliteit. Als onderzoekers zijn we soms (te) gericht op het halen van een zeker quotum aan studies, bijvoorbeeld vanuit statistisch oogpunt. De verleiding bestaat om zo snel mogelijk veel patiënten in een studie te includeren, waarbij soms aantallen de voorkeur lijken te hebben boven de kwaliteit van de beeldvormende studies zelf. Hiermee doen wij onszelf uiteindelijk tekort, omdat bij suboptimale uitvoering van beeldvormende studies wij niet in staat zullen zijn om voldoende bewijs voor klinische toepassing van een beeldvormende techniek te verkrijgen.

Ook de economische omstandigheden zullen het lastiger maken om complexe kwantitatieve studies te kunnen uitvoeren. Indien noodzakelijk moeten we gerichte en strategische keuzes maken en geen genoegen nemen met 'een beetje' kwantitatieve studies. Kwaliteit moet bepalend zijn en blijven, waarbij het beter is keuzes te maken dan de studies 'een beetje' kwantitatief te gaan uitvoeren.

Behalve op het gebied van de fysica zijn er ook andere uitdagingen. Er moet geïnvesteerd blijven worden om de technieken te verbeteren en de mogelijkheden uit te breiden. Het doen van onderzoek is een van de academische taken. Onderzoek houdt ook in dat we risico's durven te nemen en op zoek gaan naar nieuwe technologische uitdagingen. Ook moet er voldoende ruimte en middelen blijven bestaan om dit onderzoek te kunnen blijven uitvoeren en daarmee de internationaal toonaangevende rol op het gebied van kwantitatieve beeldvorming vast te houden. Daarnaast hebben de universiteit en het VUmc een taak op het gebied van opleiding. In ons vakgebied is het essentieel dat alle disciplines, zoals medisch nucleair werkers, artsen, chemici, apothekers en fysici, een degelijke opleiding en scholing krijgen in de toepassing van nieuwe

beeldvormende technieken. Er is behoefte aan (klinisch) fysici met gespecialiseerde diepgaande kennis op het gebied van medische beeldvorming en (PET) farmacokinetiek. Medische technologie en beeldvormende technieken krijgen een steeds grotere rol binnen de gezondheidszorg. Verder neemt de complexiteit van deze technieken steeds meer toe, waardoor er meer behoefte zal zijn aan klinisch fysieke ondersteuning. Het is daarom belangrijk dat er voldoende klinisch fysici worden opgeleid. Ook moet er ruimte blijven bestaan voor specialisatie en het doen van wetenschappelijk onderzoek tijdens deze opleiding. De noodzakelijke verbreding van de opleiding wegens de introductie van multimodaliteit beeldvormende apparatuur mag niet doorslaan en daarmee leiden tot verdunning van de kennis op het gebied van beeldvormende technieken. Klinisch fysici vormen een van de schakels tussen hoogwaardig technologisch beeldvormend onderzoek en de klinische implementatie (translatie naar zorg).

Samengevat heb ik tijdens mijn redevoering duidelijk proberen te maken dat kwantificatie van PET veel te bieden heeft ten behoeve van klinische onderzoek en de gezondheidszorg. Kwantificatie is niet altijd triviaal en eenvoudige methoden volstaan vaak, maar niet altijd. Uiteraard moet je soms compromissen sluiten ten behoeve van klinische toepasbaarheid, waarbij het noodzakelijk is om de beperkingen van eenvoudige parameters goed te kennen en deze tijdens de interpretatie van studies mee te nemen. De methode van kwantificatie moet dus zorgvuldig worden geëvalueerd, waarbij het juiste gebruik voor diverse klinische toepassingen moet worden nagegaan.

Ik heb gezegd.

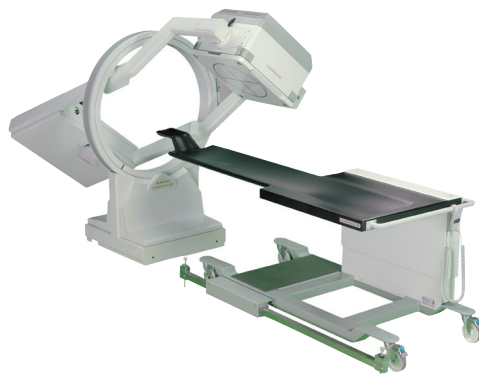
Referenties

- Cheebsumon P, Velasquez LM, Hoekstra CJ et al. Measuring response to therapy using FDG PET: semi-quantitative and full kinetic analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(5):832-42
- Velasquez LM, Boellaard R, Kollia G et al. Repeatability of 18F-FDG PET in a multicenter phase I study of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1646-54
- Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S-20S
- Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S-20S
- Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(12):2320-33
- Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181-200
- Yaqub M, Boellaard R, Kropholler MA, Lammertsma AA. Optimization algorithms and weighting factors for analysis of dynamic PET studies. *Phys Med Biol*. 2006; 51(17):4217-32
- Cheebsumon P, Velasquez LM, Hoekstra CJ et al. Measuring response to therapy using FDG PET: semi-quantitative and full kinetic analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(5):832-42
- van Velden FH, Kloet RW, van Berckel BN et al. Accuracy of 3-dimensional reconstruction algorithms for the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med*. 2009; 50(1):72-80
- van Velden FH, Kloet RW, van Berckel BN et al. Comparison of 3D-OP-OSEM and 3D-FBP reconstruction algorithms for High-Resolution Research Tomograph studies: effects of randoms estimation methods. *Phys Med Biol*. 2008;53(12):3217-30.
- van Velden FH, Kloet RW, van Berckel BN et al. Impact of attenuation correction strategies on the quantification of High Resolution Research Tomograph PET studies. *Phys Med Biol*. 2008;53(1):99-118
- Mourik JE, Lubberink M, Lammertsma AA, Boellaard R. Image derived input functions: effects of motion on tracer kinetic analyses. *Mol Imaging Biol*. 2011;13(1):25-31
- Mourik JE, Lubberink M, van Velden FH, Lammertsma AA, Boellaard R. Off-line motion correction methods for multi-frame PET data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2002-13
- Mourik JE, Lubberink M, Schuitmaker A et al. Image-derived input functions for PET brain studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(3):463-71
- Mourik JE, Lubberink M, Klumpers UM et al. Partial volume corrected image derived input functions for dynamic PET brain studies: methodology and validation for [11C]flumazenil. *Neuroimage*. 2008;39(3):1041-50
- Folkersma H, Boellaard R, Vandertop WP et al. Reference tissue models and blood-brain barrier disruption: lessons from (R)-[11C] PK11195 in traumatic brain injury. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1975-9
- Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R et al. Simplified parametric methods for [11C]PIB studies. *Neuroimage*. 2008;42(1):76-86
- Tomasi G, Edison P, Bertoldo A et al. Novel reference region model reveals increased microglial and reduced vascular binding of 11C-(R)-PK11195 in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2008;49(8):1249-56
- Turkheimer FE, Edison P, Pavese N et al. Reference and target region modeling of [11C]-(R)-PK11195 brain studies. *J Nucl Med*. 2007;48(1):158-67
- Cheebsumon P, van Velden FH, Yaqub M et al. Effects of image characteristics on performance of tumor delineation methods: a test-retest assessment. *J Nucl Med*. 2011; 52(10):1550-8
- Frings V, de Langen AJ, Smit EF et al. Repeatability of metabolically active volume measurements with 18F-FDG and 18F-FLT PET in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2010;51(12):1870-7
- van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(9):1636-47
- Silberstein EB, Ryan J. Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1996; 37(1):185-92

...Het hele spectrum aan gamma camera's...



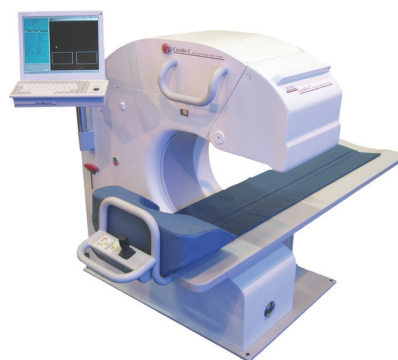
AnyScan



X-Ring-R



CardioDESK



Cardio-C



X-Ring 4R



Nucline TH

...van kleine enkelkops tot geavanceerde SPECT-PET-CT combinaties.

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



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.

Voor meer informatie omtrent de **Mediso** oplossingen kunt u contact opnemen met uw accountmanager, of stuur een e-mail naar info@oldelftbenelux.nl.

**Dr. O.L. de Klerk**

21 december 2011
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. J.A. de Boer
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotores:
Dr. F.J. Bosker
Dr. A.T.M. Willemsen

The Guarded Brain

The role of P-glycoprotein at the blood-brain barrier in major psychiatric disorders and antidepressant treatment

Achtergrond

Psychotische en depressieve stoornissen worden gekenmerkt door ontstekingsreacties in het brein. Bij beide stoornissen kunnen stressreacties cerebrale veranderingen teweegbrengen, zoals veranderingen in zenuwcellen en ontstekingsreacties in het zenuwstelsel. Ontstekingsreacties kunnen mogelijk ontstaan doordat schadelijke stoffen het brein binnendringen onder invloed van stress, hetgeen weer kan bijdragen tot neurodegeneratie (stoornissen waarbij sprake is van verlies van mentale functies, zoals depressie en schizofrenie). Een verminderde functie van de bloed-hersenbarrière (BHB) kan hierin een belangrijke rol spelen. Een PET studie bij mensen met de ziekte van Parkinson ondersteunt deze theorie. Men vond bij de ziekte van Parkinson een afname van de pompfunctie van P-glycoproteïne (P-gp) in de BHB. P-gp pompt vanuit de endotheelcel van de capillairen allerlei moleculen (toxinen, endogeen of exogeen) van hersenweefsel terug naar de bloedbaan. Wij veronderstelden dat de functie van P-gp veranderd zou zijn bij depressie en schizofrenie, en door chronische toediening van medicatie. In latere studies hebben we ook gezocht naar de mogelijke invloed van genveranderingen (van ABCB1, het voor P-gp coderende gen) bij het optreden van bijwerkingen op antidepressiva en op het verloop van een depressieve stoornis.

Methoden

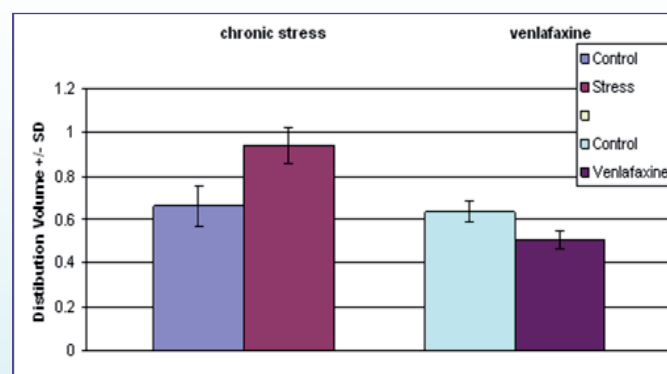
^{11}C -verapamil werd gebruikt als PET tracer. Uit eerdere studies bleek dat met dit ligand de P-gp functie in vivo betrouwbaar gemeten kon worden. In twee humane ^{11}C -verapamil PET studies werden patiënten met depressie en met schizofrenie gematcht met gezonde controles. Het distributievolume werd gebruikt als maat voor de activiteit van P-gp. In een dierstudie (PET) werd een chronisch stress model gebruikt (als model voor depressie). Eén groep werd onderworpen aan chronische stress en daarna vergeleken met een groep met chronisch antidepressivumgebruik (venlafaxine) en met controleratten. Transport van vele antidepressiva (waaronder venlafaxine)

over de BHB wordt beïnvloed door de activiteit van de P-gp pomp.

Met de data van de NESDA studie (NEtherlands Study on Depression and Anxiety) werd de associatie tussen ABCB1-polymorfismen en antidepressiva-gerelateerde bijwerkingen enerzijds, en de beloopfactoren van depressie anderzijds onderzocht.

Resultaten

In patiënten met depressie en in patiënten met schizofrenie, die allen respectievelijk een antidepressivum of een antipsychoticum gebruikten, bleek het distributievolume van de tracer verlaagd in verschillende hersengebieden (hetgeen dus een hogere P-gp activiteit reflecteert, en weer correspondeert met een verhoogde protectie van de BHB). In de dierstudie werd een verminderde P-gp activiteit gevonden in de chronische stress groep en een verhoogde P-gp activiteit in de groep met chronisch antidepressivumgebruik (figuur 1).



Figuur 1. Distributievolumes (V_d) van ^{11}C -verapamil bij experimenten in ratten met stress en een antidepressivum, die respectievelijk een significant verhoogd V_d (verminderde P-gp activiteit) (chronische stress) en een significant verlaagd V_d (chronisch antidepressivumgebruik) laten zien.

>>

>> Twee polymorfismen (rs2032583 en rs2235040) bleken significant geassocieerd met antidepressiva-gerelateerde bijwerkingen en met een beginleeftijd van depressie na het dertigste jaar.

Conclusies en overwegingen

De PET studies hadden slechts een exploratief karakter, maar desondanks werpen zij licht op de mogelijk belangrijke schakel die P-gp is in de farmacokinetiek van antidepressiva. In de dierstudie bleken de effecten van chronische stress en het antidepressivum (een P-gp substraat) op de activiteit van P-gp tegengesteld: chronische stress (als model voor depressie doet de P-gp activiteit ("de integriteit van de BHB") verminderen, terwijl chronisch gebruik van een antidepressivum de activiteit juist doet verhogen. Daarmee werkt het antidepressivum (door upregulatie van de P-gp pomp) op de lange termijn dus zijn eigen toegang tot het brein tegen. Deze bevinding kan verklaren waarom gebruikers van antipsychotica zo gevoelig zijn voor de effecten van het middel bij het eerste gebruik. Als het antidepressivum op den

duur zijn eigen toegang tegenwerkt kan dit consequenties hebben voor onderhoudsbehandeling; er kunnen met andere woorden goede plasmaspiegels gemeten worden, terwijl de breinconcentratie veel lager uit kan vallen. Anderzijds kunnen de onderzoeksresultaten ook impliceren dat depressieve en psychotische episoden gepaard gaan met een verminderde bescherming van de BHB (door verminderde activiteit van P-gp), die hersteld kan worden door antidepressiva (en wellicht door antipsychotica). Deze hypothesen moeten in verder studies nog getoetst worden.

De studies naar genetische varianten van het farmacogenetische gen ABCB1 zijn ook van groot belang, omdat juist het gebrek aan voorspellende klinische variabelen in het optreden van bijwerkingen zo'n groot probleem is in de farmacotherapie van depressie. De NESDA studies leveren een bijdrage in de oplossing van dit probleem. Nu nog niet, maar wellicht in de toekomst, kan bepaling van het ABCB1 genprofiel aanbevolen worden, voordat met een antidepressivum gestart wordt. 



Dr. V. Di Gialleonardo

25 juni 2012
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. A. Signore

Co-promotores:
Dr. E.F.J. de Vries
Dr. M. Chianelli

Imaging of insulinitis and beta cell mass in type 1 diabetes mellitus

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disorder in which the destruction of beta cells in the islets of Langerhans leads to insulin deficiency and hyperglycaemia. Over the last fifty years, the incidence of diabetes worldwide has been increasing by three to five percent per year, doubling approximately every twenty years.

This alarming rate of incidence cannot be explained only by genetics, but must also be due to the powerful interaction of environmental factors with the relatively common T1D susceptible genetic background. T1D occurs prevalently in

people younger than thirty years and is therefore termed juvenile-onset diabetes. In some populations, the incidence is increased markedly in very young children, suggesting that early exposure to environmental factors could promote the disease onset.

Several timeline models have been proposed to describe the outcome of the interplay between genetics, environmental factors, beta cell loss and immunological phases.

Eisbarth's hypothesis, proposed in 1986, is a linear beta cell decline over time. According to this model genetically

susceptible individuals encounter certain environmental factors able to trigger the islet autoimmunity leading to a linear decay in beta cell mass, development of auto-antibodies, hyperglycaemia and a complete loss of C-peptide. This overview, however, does not integrate the factors causing the high variability during the pre-diabetic phase. This model of the natural history of type 1 diabetes suggests several distinct stages starting with a genetic susceptibility, then autoimmunity without clinical disease and finally clinical diabetes.

Coppieters and Von Herrath (2009) introduced a new concept to describe the diabetes progression: a step-wise process up to the point where the patient loses 60-90% of his/her functional beta cells and becomes diabetic. The fluctuation in beta cell mass depends on a cyclic disruption and restoration of the balance between T-effectors and T-regulatory cells. Stages with net beta cell loss are caused by disequilibrium between those two cellular subtypes. The honeymoon phase is a transient phase of normoglycaemia after the clinical manifestation of T1D where beta cells regain function. This period may serve as a suitable window for therapeutic intervention.

Despite the active and intensive research in the diabetic field, much is still unknown about the etiology, pathogenesis and progression of T1D.

The biggest difficulty encountered is the inaccessibility of the pancreas. Considering its anatomic location, the propensity for autolytic damage, and the distribution of islets within the exocrine tissue, pancreatic biopsies to detect the beta cell mass (BCM) and/or the insulinitis are not easily performed. Because of that, spontaneous and induced animal models have been extensively used to study T1D. Animal models of T1D have contributed enormously to the current knowledge about pathogenesis and pathophysiology of the disease. Most studies have been performed using two spontaneous animal models: the *Bio-Breeding Worcester Diabetic-prone (BB/W DP)* rat and the *Non-Obese Diabetic (NOD)* mouse. Overall they reproduce quite satisfactorily the natural development of the disease. However, the heterogeneity of the human situation cannot be completely translated into these animal models. The possibility to non-invasively quantify beta cell mass in vivo could provide important biological insights and facilitate diagnosis and therapy. On the other hand, the availability of a non-invasive tool to quantify the extent and severity of pancreatic insulinitis could be useful for early diagnosis of people at risk for development of T1D and to select patients for therapies aimed at blocking the autoimmune process.

The aims of this study were therefore to develop a new radiopharmaceutical for the detection of the inflammatory process in the asymptomatic phase of diabetes and to develop a tool for evaluation of the functionality of beta cells by positron emission tomography (PET).

The histopathological hallmark of insulinitis is the presence of autoreactive T-lymphocytes in the pancreas. A common

marker of these activated immune cells is the overexpression of the Interleukin 2 (IL2) receptor on the cell surface.

Therefore, the IL2 receptor was the marker of choice for insulinitis imaging.

Detection of inflammatory lesions and quantification of the infiltrating immune cells in several chronic pathologies can help to diagnose inflammation and to evaluate its extent and severity. Our approach has been that of indirect labeling of tissue infiltrating activated lymphocytes by the administration of radiolabelled IL2 that specifically binds to IL2 receptor.

^{123}I -IL2 and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IL2 have been extensively studied as SPECT radiopharmaceuticals for activated lymphocytes in animals and in patients with several immune-mediated diseases. These radiopharmaceuticals have been used for insulinitis imaging in newly diagnosed T1D patients showing good results in terms of localisation of infiltrating cells. However, the low signal derived from the pancreas and high uptake in liver and spleen (which are the organs surrounding the pancreas) hampered interpretation in some cases. Moreover, the spatial resolution of SPECT is limited to 6-8 mm. This resolution is not enough to image a small process as insulinitis.

Combination of the specificity of IL2 to target activated T-lymphocytes and the high sensitivity and spatial resolution of PET could result in a new promising methodology to image small inflammatory lesions.

Therefore, we synthesised ^{18}F -FB-IL2 using N-succinimidyl 4-[^{18}F]-fluorobenzoate (^{18}F -SFB) as an alkylating agent.

Purified ^{18}F -SFB was incubated with 100 μl IL2 (Proleukin®) in borate buffer (pH 8.5)/ethanol at 50 °C for ten minutes.

^{18}F -FB-IL2 was purified by reversed-phase HPLC. As in vitro quality controls, a biological binding assay (MTT), SDS-PAGE, mass spectrometry, and TCA precipitation stability test were performed. Biodistribution studies were performed in Balb/c mice to evaluate the distribution of the tracer in healthy animals. PET experiments were performed in SCID mice inoculated with phytohemagglutinin (PHA) activated human peripheral blood mononuclear cells (hPBMC) and a whole body PET scan was acquired for thirty minutes. The radiochemical purity after SPE purification ranged from 93% to 96%. Conjugation of ^{18}F -SFB to IL2 yielded ^{18}F -FB-IL2 as the major product. The radiochemical yield of ^{18}F -FB-IL2 after HPLC purification was 25-35%. ^{18}F -FB-IL2 was stable in plasma at 37 °C and capable to stimulate T-cells to a similar extent as native IL2. Ex vivo biodistribution in Balb/c mice showed highest tracer uptake in kidneys and bladder due to rapid renal clearance of the tracer. Micro-PET imaging in SCID mice inoculated with PHA activated T-lymphocytes showed a binding of the tracer to activated hPBMC, which was proportional to the number of injected cells. So, we successfully labeled IL2 with ^{18}F for PET imaging of activated T-lymphocytes. ^{18}F -FB-IL2 is stable, its biological activity is retained and it targets activated T-lymphocytes in vivo.

Pharmacokinetic studies in a xenograft rat model of inflammation of this new radiopharmaceutical demonstrated that the interaction between ^{18}F -FB-IL2 and the IL2 receptor

is specific and not dependent on blood flow (which can interfere with the quantification of the infiltrating cells), but it is only dependent on receptor density and binding affinity of the radiopharmaceutical for the IL2 receptor (figure 1).

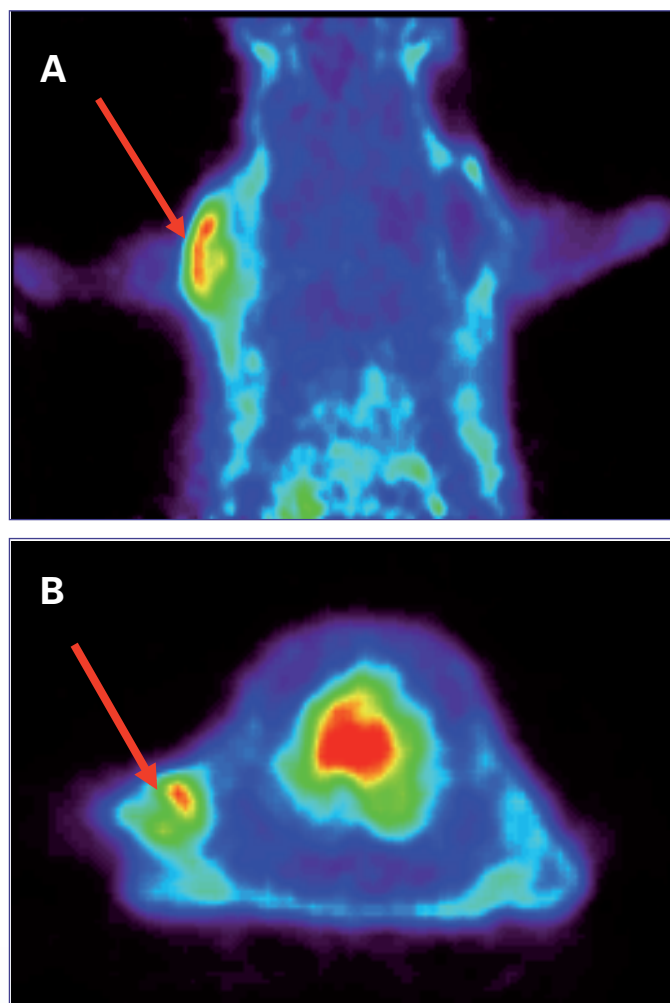


Figure 1. Small animal PET images of ^{18}F -FB-IL2 in the inflammatory lesion of a rat inoculated with CD25+ cells. (A) Coronal, (B) transaxial view of the thorax/abdomen of the rat. The inflammatory lesion is indicated by a red arrow.

Surprisingly, the minimum amount of cells required to positively detect infiltrating T-lymphocytes in the inflammatory lesion with ^{18}F -FB-IL2 was only 160,000 cells per 200 μl volume. None of the currently available imaging tools for inflammation are as sensitive as ^{18}F -FB-IL2. Therefore, imaging of small inflammatory lesions, such as in insulinitis, could be feasible because of the properties of this PET tracer. Pre-clinical evaluation of ^{18}F -FB-IL2 in two rodent models of type 1 diabetes, diabetic prone BB/W rats and NOD mice, was performed as well. Both animal models spontaneously develop insulinitis and subsequently diabetes.

In order to monitor tracer accumulation during the diabetes progression, NOD mice were divided in four aging groups, ranging from five to eighteen weeks. Ex vivo biodistribution showed that pancreatic tracer uptake increased with diabetes progression. ^{18}F -FB-IL2 uptake in the pancreas was significantly higher in hyperglycaemic animals (blood glucose $>8\text{mmol/l}$), compared to animals with normal blood glucose levels ($p < 0.0005$).

BB/W rats showed higher tracer uptake in the pancreas than control animals (figure 2). ^{18}F -FB-IL2 uptake in the pancreas of

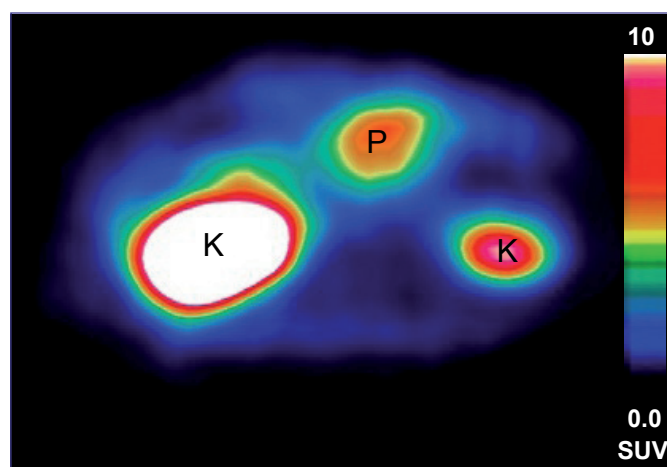


Figure 2. Small animal PET image of ^{18}F -FB-IL2 in a BB/W diabetic prone rat with a high extent of insulinitis. The image displays a transaxial plane of the abdomen of the rat, in which the pancreas is indicated by P. K indicates the kidneys.

BB/W rats was variable, due to a high variability in the extent of insulinitis between animals. Yet, there was a good correlation between pancreatic tracer uptake and the extent of insulinitis, as measured by H&E staining ($R^2=0.80$). ^{18}F -FB-IL2 allowed visualisation of insulinitis during the pre-diabetic phase in two diabetic animal models and therefore is a promising candidate tracer for monitoring autoimmune diabetes.

The aim of the second part of the project was to develop a new methodology for beta cell imaging.

Beta cells are neuroendocrine cells sharing a biomarker with neurons. Like some neurons, beta cells have an active serotonin pathway, which is not present in the exocrine pancreas. Thus, we evaluated the feasibility of the serotonin precursor ^{11}C -5- hydroxy-L-tryptophan (^{11}C -HTP) as a potential probe for pancreatic beta cell imaging.

^{11}C -HTP uptake and retention was evaluated in endocrine cells (CM) and exocrine cells (PANC-1). The most important observation was that the majority of radioactivity remained trapped in the endocrine cells, whereas it was rapidly cleared from the exocrine cells. Blocking studies using inhibitors for the enzymes and transporters involved in the

serotonin pathway showed that MAO-A plays an important role in tracer retention. By inhibiting MAO-A, the amount of radioactivity trapped in endocrine cells could be significantly increased. The results suggest that ^{11}C -HTP is metabolised in CM cells and subsequently stored in vesicles. The serotonin pathway seems to be not active in exocrine cells. Animal experiments were performed in normal Wistar rats and clorgyline pretreated animals. We hypothesised that clorgyline (MAO inhibitor) pre-treatment should reduce the degradation of serotonin to HIAA resulting in increased trapping of radioactivity in the endocrine cells. MicroPET images showed a clear accumulation of ^{11}C -HTP in the pancreas in both animal groups, but a significant threefold increase of tracer retention in clorgyline treated animals

(figure 3 A and B). Autoradiography showed no distinction between exocrine and endocrine pancreas in control animals. In contrast, autoradiography in clorgyline treated animals showed intense radioactive spots that co-localised with the islets of Langerhans (figure 3 C and D). ^{11}C -HTP uptake and metabolism in the endocrine and exocrine pancreas proceed via different pathways. In beta cells, ^{11}C -HTP trapping is strongly dependent on the serotonin pathway. The data suggest that drug pre-treatment with a MAO inhibitor can improve the discrimination between the islets of Langerhans and the surrounding exocrine tissue. However, the properties of the PET tracer should still be improved to allow successful beta cell imaging in the pancreas. 

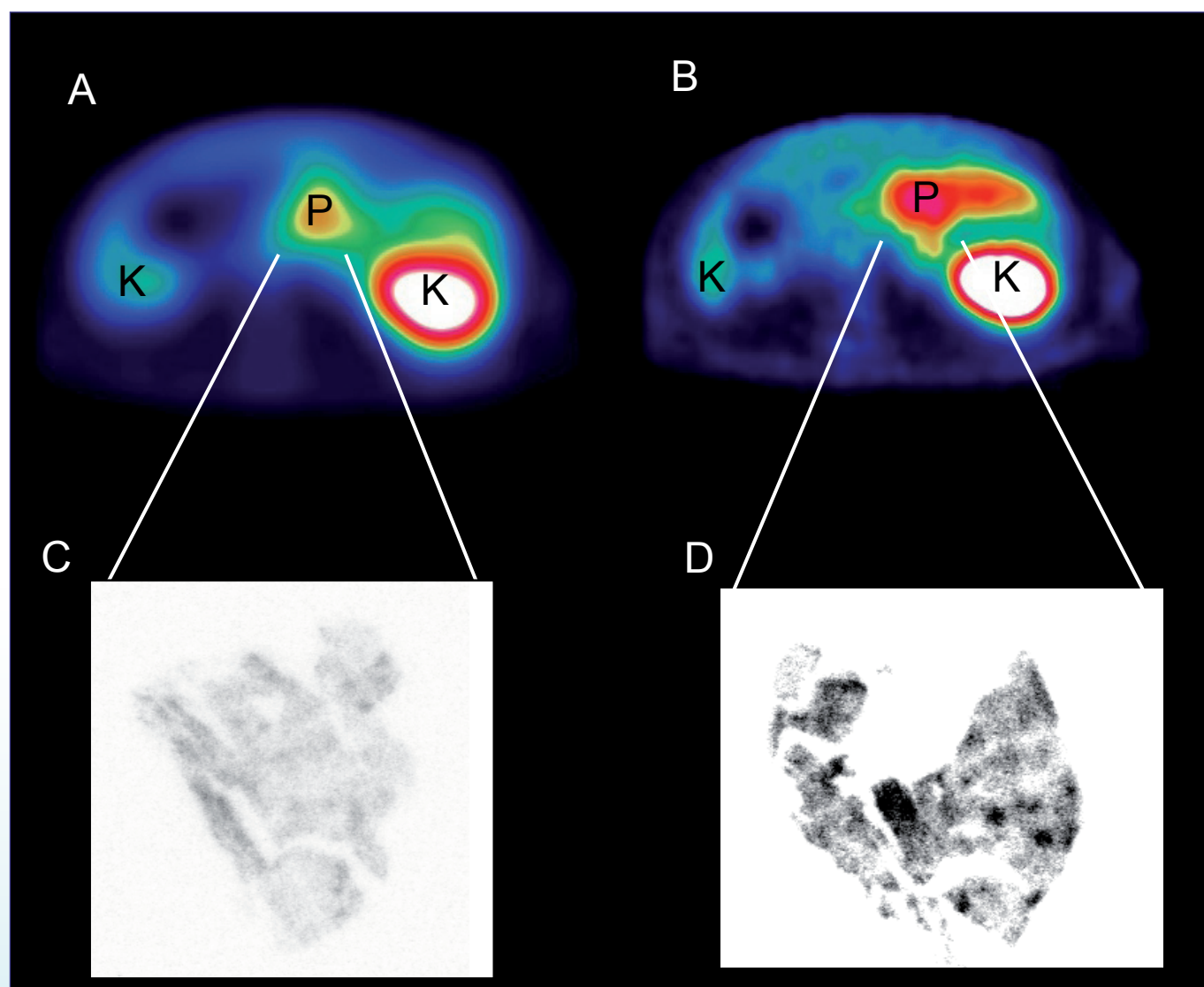


Figure 3. PET images 60 minutes after IV injection of ~ 50 MBq of ^{11}C -HTP of (A) control and (B) clorgyline treated animals. The images display a transaxial plane of the abdomen of the rats, in which the pancreas is indicated by P and the kidneys are indicated with K. Autoradiograph and HE staining of pancreas slices in (C) untreated rat and in (D) clorgyline treated animal.

**Dr. C.L. Crunelle**

22 mei 2012
 Academisch Medisch Centrum
 Universiteit van Amsterdam

Promotores:
 Prof. dr. J. Booij
 Prof. dr. W. van den Brink

Development of new neurobiological strategies to treat patients with cocaine dependence

Achtergrond

Cocaïneverslaving is een belastende psychiatrische aandoening die gepaard gaat met hoge kans op terugval, maar waar tot op heden nog geen effectieve behandeling voor bestaat. Een consistente bevinding van beeldvormend onderzoek bij cocaïneverslaafden is een verlaagde beschikbaarheid van striatale dopamine D_2 receptoren (DRD2) in de hersenen. Daarom kan verondersteld worden dat het verhogen van de DRD2 beschikbaarheid een mogelijk effectieve strategie is bij het behandelen van cocaïneverslaving.

Stimulatie of blokkeren van het nicotinerge systeem zorgt voor effecten op het dopaminesysteem, waardoor varenicline (een nicotinerge partiële agonist) mogelijk de beschikbaarheid van striatale DRD2 zou kunnen verhogen en wellicht een nieuwe farmacotherapie zou kunnen zijn bij de behandeling van cocaïneverslaving. Bij ratten leidt antagonisme van de cannabinoïd-1 receptor (CB_1) tot een vermindering van de cocaïne inname en voorkomt het terugval. Blokkeren van de CB_1 receptor leidt tot het verminderen van dopamine release, wat uiteindelijk eveneens kan leiden tot het verhogen van de DRD2 beschikbaarheid.

De onderzoeken in dit proefschrift hebben zich toegespitst op de effecten van de nicotinerge partiële agonist varenicline (Champix®) en de CB_1 receptor antagonist rimonabant (Acomplia®) op DRD2 beschikbaarheid.

Bovendien gaat cocaïneverslaving frequent gepaard met andere psychiatrische aandoeningen waaronder attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), en deze comorbiditeit is ook gerelateerd aan een verminderde werkzaamheid van medicamenteuze behandelingen zoals met methylfenidaat (Ritalin®, Concerta®), een geneesmiddel dat bindt aan de dopamine transporter (DAT). De verminderde werkzaamheid van methylfenidaat zou veroorzaakt kunnen worden door een verminderde beschikbaarheid van de DAT en/of een lagere DAT bezetting door methylfenidaat in ADHD patiënten met cocaïneverslaving in vergelijking tot ADHD patiënten zonder cocaïneverslaving. In dit proefschrift hebben we

ons eveneens gericht op de effecten van methylfenidaat op de DAT in ADHD patiënten met en zonder comorbide cocaïneverslaving.

Methoden

De effecten van varenicline en fysiologisch zout op de beschikbaarheid van DRD2 werden vergeleken middels storage phosphor imaging en hoge resolutie pinhole SPECT imaging met de radiotracer ^{123}I -iodobenzamide (IBZM) in ratten. Bij dit onderzoek werden drug-naïeve ratten twee weken behandeld met verschillende doses (0.5 mg/kg, 1 mg/kg en 2 mg/kg) varenicline of fysiologisch zout en werd er eveneens onderzocht of de veranderingen op DRD2 beschikbaarheid tot twee weken na het stoppen met de behandeling aanwezig bleven. Middels ^{123}I IBZM storage phosphor imaging is ook gekeken naar de effecten van het toedienen van verschillende doses (1 en 3 mg/kg) rimonabant gedurende 14 dagen op de beschikbaarheid van DRD2 en werd het effect van rimonabant op gewicht gemeten.

Naast bovenbeschreven dierexperimenten werd door ons een meta-analyse uitgevoerd van de bestaande literatuur naar de comorbiditeit van ADHD en verslaving. Tenslotte hebben we in een klinische studie bij ADHD patiënten met en zonder cocaïneverslaving gekeken naar verschillen in de DAT beschikbaarheid en DAT bezetting door methylfenidaat. Hierbij kregen patiënten een baseline ^{123}I -N- ω -(fluoropropyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane (FP-CIT) SPECT scan om de DAT te meten, en een follow-up SPECT scan (om de bezetting van de DAT te bepalen) na twee weken behandeling met een vaste dosis methylfenidaat (54 mg/kg Concerta). In urine en plasma werden metingen gedaan om drugsgebruik en methylfenidaat (-metabooliet) concentraties te bepalen en hebben we gebruik gemaakt van meetschalen voor het beoordelen van ADHD symptomen, impulsiviteit, intelligentie, depressie en cocaïnegebruik.

Resultaten

In dit proefschrift hebben wij aangetoond dat langdurige toediening van varenicline de beschikbaarheid van DRD2 kan verhogen in ratten, en dat deze verhoging dosisgerelateerd

was. Deze verhoging in DRD2 beschikbaarheid bleef aanhouden tot twee weken na het beëindigen van de varenicline toediening. Daarnaast hebben we aangetoond dat ook de CB₁ antagonist rimonabant de DRD2 beschikbaarheid, op dosisgerelateerde wijze, kan verhogen.

Uit de door ons uitgevoerde meta-analyse bleek dat 23 procent van de patiënten met een drugsverslaving ook ADHD heeft.

In de klinische studie vonden we bewijs dat ADHD patiënten met comorbide cocaïneverslaving een lagere DAT beschikbaarheid hebben dan ADHD patiënten zonder cocaïneverslaving. Na behandeling met methylfenidaat vonden we dat ADHD patiënten met cocaïneverslaving een lagere DAT bezetting met methylfenidaat hadden dan ADHD patiënten zonder cocaïneverslaving, hoewel beide groepen gelijkwaardige methylfenidaat plasmawaarden hadden. We vonden echter geen verband tussen de bezetting van de DAT door methylfenidaat en verbetering van de ADHD symptomen, en vonden ook dat de bezetting van methylfenidaat verminderde naarmate de patiënten langer cocaïne hadden gebruikt.

Conclusies

Dit proefschrift geeft aan dat varenicline en rimonabant mogelijk interessante geneesmiddelen zijn om verder te evalueren in humaan vervolgonderzoek bij de behandeling van cocaïneverslaving. Voor varenicline is ondertussen (februari 2012) een eerste klinische studie verschenen waarin deze hypothese bevestigd lijkt te worden.

In dit proefschrift tonen we eveneens aan dat ADHD patiënten met en zonder comorbide cocaïneverslaving neurobiologisch verschillend zijn, met een lagere DAT beschikbaarheid en lagere DAT bezetting door methylfenidaat in ADHD patiënten met een cocaïneverslaving. We vonden daarentegen geen verband tussen het verbeteren van ADHD symptomen en bezetting van de DAT door methylfenidaat. Dit geeft aan dat hogere doseringen methylfenidaat waarschijnlijk niet effectief zullen zijn om de behandeling van ADHD in cocaïneverslaafde patiënten alsnog te verbeteren. Het ligt meer voor de hand om de werkzaamheid van geneesmiddelen die niet primair aangrijpen op de DAT (zoals atomoxetine dat de re-uptake van noradrenaline remt) te evalueren bij cocaïneverslaafde ADHD patiënten.

Toevoeging

Heeft u vragen of interesse in het proefschrift, dan graag een mail sturen aan: cleo.crunelle@gmail.com.

VANDERWILT techniques



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine

T +31 (0)411 68 60 19 | www.for-med.nl

FOR
MED

Voorrang voor darmkankerpatiënten

Wil je weten hoe?



DarmkankerNederland.nl
zet darmkanker op de kaart

Ga naar

DarmkankerNederland.nl

Hyperglycemie en ^{18}F -FDG: het kan niet altijd suiker en zeem zijn (iedereen heeft wel eens tegenslag, zeem is honing in het West-Vlaams)

Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit, Dr. H.J. Verberne

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Abstract

van Eck-Smit BLF, Verberne HJ. Hyperglycemie en

^{18}F -FDG: hall sugar and honey? A 65-year old male with oesophageal cancer underwent ^{18}F -FDG imaging for preoperative staging purposes 2 weeks after completion of chemo radiation therapy. The scan was performed according to the NEDPAS guidelines. One year later a second scan was performed for unexplained malaise and suspicion of tumour recurrence. Unexpectedly, blood glucose level assessed shortly before the administration of ^{18}F -FDG was way above the normal limit (21 mmol/l). Because of recently diagnosed diabetes mellitus, insulin therapy was started the day before the scan. Although aware of the limitations of ^{18}F -FDG imaging under unfavourable metabolic circumstances, the investigation was performed. The scan showed decreased uptake of ^{18}F -FDG in the brain and other organs and low contrast between organs and surrounding tissue. There was no increase in muscle uptake. The influence of high blood glucose and insulin levels on ^{18}F -FDG imaging and therefore risking poor image quality caused by unfavourable metabolic circumstances is shortly discussed.

Tijdschr Nucl Geneesk 2012; 34(3):944-945



Figuur 1. Pre-operatief stadiëringsonderzoek 14 dagen na beëindiging chemoradiatie. Fysiologische ^{18}F -FDG opname in hart, hersenen, lever, nieren, urinewegen, blaas en darm. Diffuus verhoogde opname van ^{18}F -FDG in onderste helft oesofagus en rechterhilus bij status na recente bestraling.

Een 65-jarige man werd in juni 2011 verwezen naar de afdeling nucleaire geneeskunde voor een PET/CT onderzoek. Reden van verwijzing: restadiëring na chemoradiatietherapie wegens oesofaguscarcinoom. Gegevens bij aanvraag van het onderzoek: lengte 166 cm, gewicht 61,5 kg, geen diabetes (niet-nuchter glucose 6,6 mmol/l). Patiënt werd voor het onderzoek voorbereid zoals gebruikelijk op onze afdeling. Patiënt was nuchter en adequaat gehydrateerd (1). Het plasmagluucose gemeten voorafgaande aan de ^{18}F -FDG toediening bedroeg 6,4 mmol/l. Figuur 1 toont de MIP van het onderzoek van juni 2011. Hierop wordt diffuus verhoogde ^{18}F -FDG opname in de onderste helft van de oesofagus gezien en licht verhoogde ^{18}F -FDG opname in de hilus rechts. Bij status na recente radiotherapie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen reactieve veranderingen en tumor. Verder wordt er fysiologische ^{18}F -FDG opname in hart, hersenen, lever, nieren, urinewegen, blaas en darm gezien. Er zijn geen aanwijzingen voor locoregionale metastasen of

metastasen op afstand. In augustus 2011 wordt een trans thoracale oesofagus cardia resectie (TTOCR) uitgevoerd. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door een platzbauch waarvoor in september een heroperatie plaatsvond en de buik met een vicrylmat gesloten werd. In december 2011 meldt patiënt dat het langzaam beter gaat. Het gewicht is stabiel en de eetlust is ook voor vast voedsel goed. Wel is er regelmatig sprake van kortademigheid.

Een jaar na de eerste scan wordt patiënt opnieuw aangemeld voor PET/CT onderzoek. Reden hiervoor is malaise en conditieverlies. Gevreesd wordt voor een recidief van het oesofaguscarcinoom. Gegevens bij aanvraag van het onderzoek: lengte 166 cm, gewicht 57 kg, geen diabetes. Bij aankomst op de afdeling wordt een zieke, magere man gezien. Er is sprake van kortademigheid, maar plat liggen tijdens de scan lijkt geen probleem. Verrassend genoeg bedroeg het door ons gemeten plasmagluucose 21 mmol/l. Bij navraag bleek bovendien dat daags voor het onderzoek de huisarts insuline aan patiënt had voorgeschreven. Deze informatie was bij de verwijzende collega niet bekend. Bewust van de inadequate metabole conditie van de patiënt wordt het onderzoek toch uitgevoerd, in de hoop aanwijzingen te vinden voor de bron van de malaiseklachten (3). Het onderzoek laat opvallend weinig ^{18}F -FDG opname in de

hersenen zien en ook is het contrast tussen organen zoals de lever, milt, darmen en de omgevende weke delen minder hoog dan bij het eerste onderzoek. Verhoogde spieropname wordt niet gezien (figuur 2).

Bespreking

De biodistributie van ^{18}F -FDG wordt in hoge mate beïnvloed door de metabole toestand van de patiënt op het moment van toediening. Voor kwantitatieve analyse van ziekteprocessen is het essentieel dat deze toediening gebeurt onder gestandaardiseerde metabole omstandigheden, waaronder plasmaglucozespiegel, plasmaglucosekларing en tijd tussen toediening en scannen (1). Reden om de aanbevelingen van NEDPAS niet alleen in trialverband, maar ook in de routinezorg op te volgen. Zoals uit bovenstaande casus blijkt, kan de praktijk soms verrassingen opleveren waarin je de keuze hebt het onderzoek uit te stellen of alsnog uit te voeren in het bewustzijn van de beperkingen. In bovenstaande situatie is voor het laatste gekozen. Diabetes mellitus, hyperglycemie en insulinespiegel (exogeen of post-prandiaal) hebben allen invloed op de opname van ^{18}F -FDG in organen en ziekteprocessen. In een retrospectieve studie van Nakatani et al. werden de risicofactoren onderzocht die leiden tot hoge ^{18}F -FDG opname in de skeletspieren ondanks vier uur vasten (2). Hoge spieropname werd significant vaker



Figuur 2. Onderzoek ter evaluatie malaiseklachten. Opvallend weinig ^{18}F -FDG opname in de hersenen en matig contrast tussen weke delen en organen. Geen extreme opname van ^{18}F -FDG in de skeletspieren.

gezien als er sprake was van hoog plasmagluucose, vermoeden van of aangetoonde diabetes mellitus (onafhankelijk van plasmaglucozespiegel), gebruik van insuline en voedsel/water residu in de maag. Voedsel- en waterretentie in de maag ondanks vier uur vasten wordt beschouwd als een risicofactor voor persisterende postprandiale hyperinsulinemie. Dat een ^{18}F -FDG PET/CT onderzoek bij hoge plasmaglucozespiegel niet altijd leidt tot een niet-diagnostisch onderzoek werd beschreven door Rabkin et al. (3). In een retrospectieve analyse van 443 patiënten werden 17 patiënten geïdentificeerd met fout-negatieve bevindingen in het ^{18}F -FDG PET/CT onderzoek. Slechts zes van deze patiënten hadden een verhoogde glucosespiegel bij toediening van ^{18}F -FDG. In totaal waren er 103 patiënten met een

verhoogde plasmaglucozespiegel, waarvan er dus maar zes een fout-negatieve ^{18}F -FDG PET/CT hadden. De overige elf patiënten met fout-negatieve bevindingen waren normoglycemisch. Zwakte van deze studie is het gebrek aan een betrouwbare standaard. Desondanks kan uit de data afgeleid worden dat een ^{18}F -FDG PET/CT onderzoek onder hyperglycemische omstandigheden kan leiden tot een adequate beantwoording van de vraagstelling. Glucose- en insulinespiegels hebben verschillende effecten op de biodistributie van ^{18}F -FDG. In een muizenstudie onderzochten Kreissl et al. (4) wat de invloed is van vasten en insuline op de opname van ^{18}F -FDG in het hart, de skeletspieren en de hersenen. In een nuchtere toestand is de opname van ^{18}F -FDG in het hart laag, tenzij insuline wordt toegediend. Dan wordt de opname vergelijkbaar met een niet-nuchtere toestand, al dan niet in combinatie met insuline. Voor de skeletspier geldt dat vooral de aanwezigheid van insuline de opname doet toenemen. Nuchter zijn of niet heeft geen invloed op de opname van ^{18}F -FDG in de skeletspier. Opname van ^{18}F -FDG in de hersenen is het hoogst onder nuchtere omstandigheden en het laagst in een situatie van niet nuchter zijn in combinatie met insuline. In bovenbeschreven casus was er sprake van een hoog plasmagluucose in combinatie met recente insulinetoediening.

Implicatie voor de dagelijkse praktijk

Onze casus illustreert dat de sensitiviteit van ^{18}F -FDG PET/CT onder hyperglycemische omstandigheden negatief beïnvloed kan worden. Echter een korte bespreking van de literatuur laat zien dat dit geen wet van Meden en Perzen is. Samengevat kan worden gezegd dat ^{18}F -FDG PET/CT uitgevoerd dient te worden onder de meest ideale omstandigheden om zo te komen tot optimale sensitiviteit en meest reproduceerbaar onderzoek. Echter de specificiteit van het onderzoek wordt hierdoor relatief weinig beïnvloed. Daarom kan, indien de omstandigheden dit verlangen, het onderzoek toch worden uitgevoerd en vaak tot een adequate uitkomst leiden. Uiteraard dient hierbij opgemerkt te worden dat bij een negatieve uitslag de overweging van een fout-negatief onderzoek zwaar moet meetellen in het verdere diagnostische/therapeutische traject.

Referenties

1. Boelaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in Multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:2320-33
2. Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Riskfactors for extensive muscle uptake in oncologic FDG-PET/CT for patients undergoing a 4-h fast. *Nucl Med Commun*. 2012;33:648-55
3. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative ^{18}F -FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med*. 2010;51:1015-20
4. Kreissl M, Stout DB, Wong K-P, Wu H-M, Caglayan E, Ladno W, Zhang X, Prior JO, Reiners C, Huang S-C, Schelbert HR. Influence of dietary state and insulin on myocardial, skeletal muscle and brain ^{18}F -fluorodeoxyglucose kinetics in mice. *EJNMMI Research*. 2011;1:8

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG 's-Hertogenbosch, 11 mei 2012

¹²³I-MIBG for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis

Noordzij W¹, Glaudemans AWJM¹, Hazenberg BPC², Tio RA³, Dierckx RAJO¹, Slart RHJA¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and Molecular Imaging, ² Rheumatology and Clinical Immunology, and ³ Cardiology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

Introduction

Cardiac amyloidosis is rare, however, leads to a potentially life-threatening restrictive cardiomyopathy. It frequently occurs in primary (AL) and familial (ATTR) amyloidosis, but is uncommon in secondary (AA) amyloidosis. Amyloid depositions impair the function of sympathetic nerve endings. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) can detect innervation changes.

Methods

Sixty one patients (30 women and 31 men) with biopsy proven amyloidosis underwent general work-up, echocardiography and ¹²³I-MIBG scintigraphy. Early (15 min p.i.) and late (4 hr p.i.) heart-to-mediastinum ratio (HMR) and wash-out rate were determined after administration of MIBG.

Results

Sixty one patients (mean age 62 years, three subgroups (AL (n=39), AA (n=11), ATTR (n=11)) were included in this study. Echocardiographic parameters were not significantly different between the subgroups. Highly refractile cardiac echoes were present in 72% of ATTR patients, 54% of AL and 45% of AA patients. Median late HMR of all patients was 2.4 (range 1.0-4.4), median wash-out rate was 7% (-26 – 42%), both not different between the subgroups. Late HMR was significantly lower in patients with echocardiographic parameters for amyloidosis (1.9 (1.0-4.4) versus mean 2.8 ± 0.6, p<0.001). Wash-out rates were significantly higher in these patients (-3.3 ± 9.9% vs. 17 ± 10%, p<0.001). In ATTR patients without echocardiographic parameters of amyloidosis, HMR was lower than those patients with other types (2.0 ± 0.59 vs. 2.9 ± 0.50, p=0.007).

Conclusion

HMR is lower and wash-out rate is higher in patients with

echocardiographic signs of amyloidosis. Also, ¹²³I-MIBG scintigraphy can detect cardiac denervation in ATTR type patients before signs of amyloidosis are evident on echocardiography.

Coronary CT in the nuclear medicine department; primary evaluation regarding indications and preliminary results in a peripheral hospital

Van Rijk MC^{1,2}, Rehmann C³, Voogel AJ⁴, Kuijper AFM⁴, Sanders DGM^{1,2}, Zwijnenburg A³

¹Department of Radiology, VU Medical Centre, Amsterdam, and departments of ²Radiology, ³Nuclear Medicine and ⁴Cardiology, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, the Netherlands

Introduction

Computed tomography (CT) for coronary imaging (CCT) has increasingly been used to evaluate the absence or presence of coronary artery disease (CAD). As this is a relatively new type of coronary imaging in the department of nuclear medicine, an evaluation was performed considering the various aspects of CCT. The value of CCT should be in ruling out CAD.

Methods

Between October 2010 and May 2011 a total of 83 patients indicated as low risk for CAD received a 16-slice CCT to evaluate the cardiac coronaries. The CTs from the remaining patients were examined by a level II certified nuclear medicine physician, a cardiologist and a radiologist with respect to the general quality of the images, the anatomy of the heart (e.g. valves, arteries, wall thickness etc.) and additional anomalies of the heart or other visualised organs.

Results

A total of 83 patients received a CCT, the indications varied between pre-operative screening, unknown anatomy after previous coronary artery bypass grafting CABG and (a)typical chest pain. In eleven patients only a calcium score was obtained. Of the remaining 72, 42 patients had no significant coronary disease and were referred back to their general practitioner. In nine patients a coronary angiogram was advised of which

three had lesions identical to those seen on CT. In three patients the size of the lesion was overestimated, in two underestimated. Five patients were referred to other specialists for lung and liver abnormalities.

Conclusion

CCT seems a reliable, fast, non-invasive method to exclude significant CAD and to enable cardiologists to refer patients back to their general practitioners in case of (a)typical thoracic pain.

A double-threshold method for FDG PET tumour delineation appropriate for radiotherapy planning

Grob A¹, De Bruin W², Woutersen D², Van Dieren E², Lagerweij G¹, Wagenaar N³, Slump C¹, Van Dalen J^{2,4}

¹University of Twente and ²Medisch Spectrum Twente, Enschede, ³Zorggroep Twente, Hengelo, and ⁴Isala Klinieken, Zwolle, the Netherlands

Introduction

Positron emission tomography (PET) plays an important role in accurate delineation of the gross tumour volume (GTV). Various PET-based tumour delineation approaches are proposed in literature, but are often too complex to implement in clinical practice. The aim was to investigate a double-threshold method for fluorodeoxyglucose (FDG) PET tumour delineation that can straightforwardly be applied in radiotherapy planning.

Methods

FDG-PET imaging (Biograph 40 TrueV, Siemens) was performed on 29 consecutive lung cancer patients with 37 tumours. A double-threshold method was applied to obtain two PET tumour contours, based on percentages of the maximum pixel value. Under supervision, percentages were varied from 10-65% to obtain an inner contour that only encloses tumour tissue and an outer contour that fully excludes tumour tissue. Analysis was performed per tumour group (small-sized, round-averaged-sized, lobed-large-sized and tumours with necrosis), by determining the distance between the contours. Results were compared to margins applied in radiotherapy plans.

Results

Average threshold percentages were 46% and 26% for the inner and outer contour, respectively. For small-sized and round-average-sized tumours (73% of cases) the distance between the contours varied from 2 to 6 mm, which was within margins used in radiotherapy plans. For necrotic and lobed-large-sized tumours the distance was significantly

larger, in all cases > 5 mm, and strongly depending on tumour shape.

Conclusion

The double-threshold method can straightforwardly be applied in radiotherapy planning and has a built-in quality control check. Hence, it has more potential in treatment of lung cancer patients than the historically used single-threshold method. In majority of cases, application of double-thresholding is sufficiently accurate to automatically define the GTV.

Diagnostic value of molecular imaging in a memory clinic setting

Ossenkoppele R^{1,2}, Prins ND¹, Pijnenburg YAL¹, Lemstra AW¹, Van Der Flier WM^{1,3}, Adriaanse SF^{1,2}, Windhorst AD², Handels RLH⁴, Wolfs CAG⁴, Aalten P⁴, Verheij FRJ⁴, Hoekstra OS², Lammertsma AA², Scheltens P¹, Van Berckel BNM²

Departments of ¹Neurology & Alzheimer Centre, ²Nuclear Medicine & PET Research and ³Epidemiology & Biostatistics, VU University Medical Centre, Amsterdam, and ⁴Department of Alzheimer Centre, School for Mental Health and Neuroscience, University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands

Introduction

Aim of the study was to assess the diagnostic value of carbon-11 (¹¹C) Pittsburgh compound-B (PIB) and fluor-18 (¹⁸F) fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in a memory clinic population.

Methods

One hundred fifty four memory clinic patients underwent standard dementia screening followed by paired dynamic (90 minutes) ¹¹C-PIB and static ¹⁸F-FDG PET scans two months after the initial screening. PET images were visually assessed by a nuclear medicine physician and revealed to the cognitive neurologists. The neurologist indicated the most probable diagnosis with corresponding diagnostic certainty before and after PET results.

Results

Patients with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) had ¹¹C-PIB-positive scans in 61%, and those with a clinical diagnosis of frontotemporal dementia (FTD) in 28% of the cases. ¹⁸F-FDG uptake patterns matched a clinical diagnosis of AD in 58%, and of FTD in 33% of the patients. The clinical diagnosis was changed in 35 patients (23%) after PET. Diagnostic change only occurred when diagnostic certainty prior to PET was lower than 90%,

>>

>>

and the percentage of changed diagnoses increased as diagnostic certainty decreased. Across groups, diagnostic certainty increased after PET ($71 \pm 17\%$ before PET, $87 \pm 16\%$ after PET, $p < 0.001$). Two year clinical follow-up in a small sample ($n=39$) showed that ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDG predicted progression to AD and the diagnosis established after PET was consistent with the clinical course in the vast majority of demented patients.

Conclusion

^{11}C -PIB and ^{18}F -FDG PET are of additional value over diagnostic tools that are generally used in a memory clinic setting. Molecular imaging seems most useful for early diagnostics of AD and in differential diagnostics in which diagnostic certainty of the clinician is low.

Catheter-assisted versus delayed phase FDG PET/CT for primary bladder tumour imaging

Mertens LS¹, Bruin NM², De Blok WM¹, Fioole-Bruining A³, Van Rhijn BWG¹, Horenblas S¹, Vogel WW², Vegt E²

Departments of ¹Urology, ²Nuclear Medicine and ³Radiology, The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, the Netherlands

Introduction

Primary bladder tumours cannot be imaged adequately using standard fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) protocols, because the bladder contains a high concentration of excreted FDG at 60 minutes post-injection. The purpose of this study was to determine the value of catheter-assisted and delayed phase FDG PET/CT for imaging of primary bladder tumours.

Methods

We included 45 patients with cT1-4 bladder cancer. In the catheter-assisted group ($n=19$), a Foley catheter was inserted prior to FDG injection. PET/CT imaging was performed according to four bladder protocols: bladder empty (1), empty after flushing (2), filled retrograde with 50ml (3) or with 100ml saline (4). In the delayed phase group ($n=26$), standard FDG PET/CT was followed by delayed imaging 3-4h post-injection, after administration of 20 mg furosemide and 0.5l water intake. Tumour visibility was compared with histopathology or CT and cystoscopy.

Results

The catheter-assisted procedure was successfully completed in 16/19 patients. The reference standard

revealed a bladder tumour in 16/19 patients. The sensitivity of protocols 1 and 2 was 38%, versus 63% of protocols 3 and 4. Delayed phase FDG PET/CT was completed in 26/26 patients. The reference standard revealed a bladder tumour in 17/26. The sensitivity of standard FDG PET/CT was 47% versus 94% of delayed phase FDG PET/CT.

Conclusion

Flushing and filling the bladder gives better visualisation of bladder tumours than flushing alone. Delayed pelvic FDG PET/CT appears to yield comparable results to flushing and filling and is less invasive and less cumbersome. Improving FDG PET/CT imaging of bladder tumours may enable response evaluation with PET as well.

Multi-modality imaging to predict response to systemic treatment in colorectal cancer: preliminary results

Heijmen L¹, De Geus-Oei LF², Ter Voert EGW³, Heerschap A³, Van Spronsen DJ⁴, Oyen WJG², Punt CJA⁵, Van Laarhoven HWM^{1,5}

Departments of ¹Medical Oncology, ²Nuclear Medicine and ³Radiology, Radboud University Medical Centre and ⁴Department of Medical Oncology, Canisius-Wilhelmina Hospital, Nijmegen, and ⁵Department of Medical Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Introduction

The aim of this study is to investigate the potential of diffusion weighted imaging (DWI) and fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) to predict response to systemic treatment in patients with colorectal liver metastases.

Methods

In 27 patients an FDG PET and DWI were performed prior and one week after start of chemotherapy (capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab ($n=25$) or capecitabine/bevacizumab ($n=2$)). The FDG PET scan was performed 60 minutes p.i. on a hybrid PET/computed tomography (CT) scanner (Biograph Duo, Siemens) and DWI was performed on a 1.5T magnetic resonance (MR) scanner (Magnetom Avanto, Siemens) with b-values 50-300-600 sec/mm^2 . Lesions on the FDG PET scan were delineated using a background corrected variable threshold method. The same lesions on DWI were evaluated by regions of interest (ROIs), drawing ROIs around the metastases to examine the apparent diffusion coefficient (ADC) value. A maximum of five liver metastases per patient were

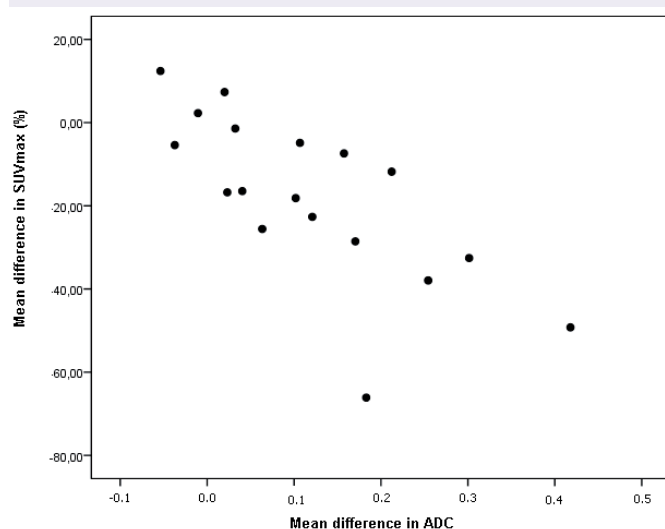
analysed. To evaluate CT response, the maximum lesion diameters after three and six cycles were compared to lesion size before start of treatment.

Results

After one week a significant drop in standard uptake value (SUV)max and SUVmean and a significant rise in ADC were observed. The drop in SUV was correlated with the rise in ADC (-0.73 , $p=0.001$). The changes did not correlate to CT response after three cycles. However, four patients who were clinically progressive, did not undergo a CT scan after three cycles. The pre-treatment ADC value was significantly lower in patients with (clinically) progressive disease after three cycles ($1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.14 \times 10^{-3}$ vs. $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.14 \times 10^{-3}$, $p=0.017$). Furthermore, pre-treatment ADC correlated with progression free survival ($n=12$, $r^2=0.61$, $p=0.035$).

Conclusion

Both FDG PET and DWI show therapy induced changes already within one week after start of therapy. Pre-treatment ADC values are able to predict response to therapy.



Added value of FDG PET imaging in the diagnostic work-up for ^{90}Y radio-embolisation in patients with colorectal cancer liver metastases

Rosenbaum CENM¹, Van den Bosch MAAJ¹, Veldhuis WB¹, Huijbregts JE¹, Koopman M², Lam MGEH¹

Departments of ¹Radiology and Nuclear Medicine, and ²Medical Oncology, University Medical Centre Utrecht, the Netherlands

Introduction

A three-phase contrast enhanced abdominal computed tomography (CT) is the standard diagnostic work-up for patients with liver metastases who are referred for treatment with yttrium-90 radioembolisation (^{90}Y -RE). Since this treatment is restricted to the liver, extra hepatic lesions will be left untreated, influencing patient's prognosis. Therefore, patients with profound extra hepatic disease are not eligible for ^{90}Y -RE. The aim of this study was twofold: to evaluate the added diagnostic value of fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) to three-phase contrast enhanced abdominal CT, and secondly, to study the influence of FDG PET findings on the management of patients.

Methods

All consecutive patients with colorectal cancer liver metastases, who were referred for ^{90}Y -RE, were included in this retrospective study. Patients who had undergone both three-phase contrast enhanced abdominal CT imaging and FDG PET scanning as part of the diagnostic work-up were selected for the analysis. The imaging examinations were scrutinised for evidence of extra hepatic lesions. The added value of FDG PET was determined on both per patient basis and per lesion basis. The change of management due to FDG PET findings was investigated.

Results

A total of 42 patients (18 women, 24 men; mean age 59 years, range 34 – 82) were included in the analysis. Findings on CT and FDG PET imaging matched in twenty patients (no extra hepatic lesions, $n=15$; identical extra hepatic lesions, $n=5$). In four patients, lesions detected on CT were not FDG-avid, and in 18 patients, FDG PET showed more lesions than detected on CT ($p<0.05$). In 7/42 patients (17%) a change of management was made based on the additional FDG PET findings, i.e. exclusion from ^{90}Y -RE treatment ($n=6$), and change of treatment plan (whole liver rather than segmental treatment, $n=1$).

Conclusion

In patients with colorectal cancer liver metastases, who were referred for ^{90}Y -RE, FDG PET led to a change of management in 17% of patients. This added value was mainly based on the discovery of extra hepatic lesions that had not been detected with three-phase contrast enhanced abdominal CT.

Quantitative comparison of ^{90}Y PET and Bremsstrahlung SPECT after liver radioembolisation

Elschot M, Vermolen BJ, Lam MGEH, De Keizer B, Van Den Bosch MAAJ, De Jong HWAM

Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Introduction

In yttrium-90 (^{90}Y) microsphere radioembolisation, evaluation of extra hepatic activity and (liver) dosimetry is typically performed on ^{90}Y Bremsstrahlung single photon emission computed tomography (SPECT) images, which demonstrate a low quantitative accuracy. Recently, ^{90}Y positron emission tomography (PET) was introduced as a promising alternative. The aim of this study was to quantitatively compare SPECT and state of the art PET on the ability to detect extra hepatic activity and on the accuracy of liver dosimetry, using phantom experiments and patient data.

Methods

SPECT/computed tomography (CT) and Ultra-HD (time-of-flight and resolution recovery) PET/CT data were acquired of a phantom and of five patients. The phantom consisted of six hot spheres of various sizes in a cold and warm (hot/warm = 9) background. A sphere was defined detectable if it was uniquely detectable (no false positives). The accuracy of dosimetry was investigated by comparing the SPECT- and PET-based dose estimates to the true, calculated dose. Tumour and liver doses were calculated for the patients.

Results

Ultra-HD PET was able to detect smaller spheres than SPECT in both the cold (10 vs 13 mm) and warm background (13 vs 22 mm). The Ultra-HD PET-based dose estimates were closer to the true dose than the SPECT-based dose estimates: e.g. deviations of -18% (PET) and -61% (SPECT) in the largest sphere. In patients, SPECT-based dose estimates of high dose regions were also lower than those of PET.

Conclusion

PET is superior over Bremsstrahlung SPECT for assessment of the ^{90}Y microsphere distribution after radioembolisation. 

CURSUSEVALUATIE

Boerhaave cursus cardiale beeldvorming: Nucleaire cardiologie

Deze cursus vond plaats op 16 maart 2012 in het Leids Universitair Medisch Centrum, verzorgd door Boerhaave Nascholing in samenwerking met CVOI en NVNG met dr. A.J.H.A. Scholte (cardioloog) en dr. H.J. Verberne (nucleair geneeskundige) als cursusleiders.

De nascholing is bedoeld voor AIOS cardiologie, radiologie of nucleaire geneeskunde en ook specialisten kunnen zich inschrijven.

inschrijfkosten p.p.:	165 euro voor AIOS 285 euro voor specialisten
aantal deelnemers:	50 van max. 50
registratie:	via website CVOI
accreditatie:	6 punten + certificaat

Dit was de eerste keer dat de cursus Nucleaire cardiologie in dit format werd aangeboden. Na registratie en het nodige kopje koffie begon de ochtend (na een korte inleiding door voorzitter A.J.H.A. Scholte) met de vooral technische aspecten van de nucleaire beeldvorming van het hart: de basisprincipes werden in rap tempo beschreven door prof. Van Eck-Smit, de beschikbare tracers door dr. Verzijlbergen en na de koffiepauze de stresstechnieken door dr. Verberne. Voor de lunch kwamen ook vitaliteitsonderzoek en het nog minder bekende onderwerp van cardiale innervatie bij resynchronisatietherapie ter sprake. Na de lunch kreeg de dag een meer multimodale insteek, met afgebakende presentaties over cardiale CT, echografie en MRI, alsook hybride imaging door middel van SPECT/CT en (discussies over) het inzetten van de verschillende modaliteiten.

De cursus brengt een indrukwekkend breed scala aan onderwerpen samen in één dagprogramma, waardoor wellicht de betiteling "Nucleaire cardiologie" al bijna vervangen mag worden door een term als "Multimodale Cardiale Beeldvorming". De hoeveelheid aangeboden informatie is dan ook bijzonder hoog en geconcentreerd. De sprekers zijn bekwaam, zowel qua kennis als qua presentatievaardigheden, en de hoeveelheid pauzemomenten is goed verdeeld om de informatie even te kunnen laten bezinken tussen de verschillende presentaties door.

Het enige bezwaar is dat door de grote diversiteit die in één dag doorlopen wordt, er relatief weinig tijd is om bij

elk afzonderlijk onderwerp stil te staan; het programma zou waarschijnlijk ook zonder moeite twee dagen kunnen vullen, zeker indien meer casuïstiek zou worden toegevoegd.

Desalniettemin geeft deze cursus een indrukwekkend overzicht van de huidige technieken, hun inzetbaarheid en de vraagstukken waar de huidige cardiaal beeldvormer voor staat. Ik kan de cursus dus ook van harte aanbevelen, zeker voor AIOS.

drs. A.M. Scholtens

Nucleair geneeskundige, UMC Utrecht 

International Symposium on PET and SPECT in Neurology and Psychiatry

Het symposium vond plaats van 23 tot en met 25 april 2012 in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

inschrijfkosten p.p.:	350 euro (inclusief symposiumdiner)
aantal deelnemers:	264
accreditatie:	18 punten

Inhoud

Er werden in totaal 32 'review lectures' gegeven, globaal beschouwd vanuit twee gezichtspunten: enerzijds neurologische en psychiatrische ziektebeelden (dementie, bewegingsstoornissen, hersentumoren, hersentrauma, CVA, epilepsie, MS, schizofrenie, depressie, eetstoornissen, verslaving, depressie, angststoornissen, dwangneurose, post-traumatic stress-disorder), anderzijds de verschillende (receptor)systemen in de hersenen waarvoor reeds tracers beschikbaar zijn. De sprekers waren zeer divers, zowel wat betreft herkomst (12 nationaliteiten) als deskundigheid (radiochemici, klinisch fysici, neurobiologen, neurologen, psychiaters, geriateren en nucleair geneeskundigen). Daarnaast werden twee postersessies georganiseerd en bestond er de mogelijkheid een kleine presentatie van de industrie te bezoeken.

Evaluatie

Zeer uiteenlopende aspecten van moleculaire beeldvorming van de hersenen kwamen aan bod. Naast bovengenoemde ziektebeelden en tracers passeerden ook onderwerpen als tracerkinetiek en proefdiermodellen de revue. Hierdoor kon een goed overzicht verkregen worden van de huidige stand van zaken. Gefocust op alleen de hersenen was meer diepgang mogelijk dan op algemene nucleair geneeskundige congressen. Hoewel af en toe best pittig voor een nucleair

geneeskundige, verslapte de aandacht niet omdat de sprekers niet alleen op deskundigheid geselecteerd leken, maar ook op het vermogen een boeiende presentatie te kunnen geven. Ook het samenbrengen van basiswetenschappers en artsen leverde interessante en soms verhitte discussies op. Deze waren echter niet de oorzaak van de te hoge temperatuur in de zaal...

Groningen lijkt een traditie op te willen bouwen met cursussen van enkele dagen die de deelnemer vrij volledig informeren over een deelonderwerp van de nucleaire geneeskunde (infectie en inflammatie, neuroimaging). Hopelijk wordt dit vervolgd, het zijn aanraders voor wie bij wil blijven!

Clemens Ticheler

Nucleair geneeskundige, Ziekenhuisgroep Twente Hengelo 

Stichting Nucleaire Geneeskunde West-Brabant, Roosendaal

Arjen Reniers, *medisch nucleair werker*



Franciscus Ziekenhuis Roosendaal

De Stichting Nucleaire Geneeskunde West-Brabant (SNGWB) is een samenwerkingsverband tussen het Franciscus Ziekenhuis te Roosendaal en het Lievevrouwe Ziekenhuis te Bergen op Zoom voor de nucleair geneeskundige zorg in de regio West-Brabant. Beide zorginstellingen zijn in het bestuur van de stichting vertegenwoordigd. De SNGWB is opgericht in 1983 en gevestigd in het Franciscus Ziekenhuis. Het Franciscus Ziekenhuis en het Lievevrouwe Ziekenhuis zijn algemene ziekenhuizen waarin alle specialismen vertegenwoordigd zijn. De ziekenhuizen leveren alle zorg die niet onder de noemer van topklinische en topreferente zorg valt. Samen zijn ze verantwoordelijk voor een verzorgingsgebied waarin ongeveer 250.000 mensen wonen.

Naast de SNGWB zijn er namens beide ziekenhuizen nog twee andere stichtingen, namelijk de stichting Pathologisch Anatomisch Cytologisch Laboratorium West Brabant en de Stichting Medische Microbiologie Roosendaal/Bergen op Zoom. Ook zijn er diverse samenwerkingen in de vorm van gemeenschappelijke maatschappen en zijn er taakverdelingen zowel binnen vakgroepen -onder meer bij de kindergeneeskunde en de KNO- als tussen de ziekenhuizen,

bij psychiatrie en geriatrie. Dit alles heeft ertoe geleid dat beide ziekenhuizen de intentie hebben uitgesproken volledig te willen fuseren tot één groot ziekenhuis. Verder wordt er voor topklinische en topreferente zorg samengewerkt met het Amphia ziekenhuis in Breda.

Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Op de afdeling Nucleaire Geneeskunde werken momenteel twee nucleair geneeskundigen, twee klinisch fysici, een ziekenhuisapotheker, een functie assistent nucleaire geneeskunde en negen medisch nucleair werkers. Het secretariaat wordt gedeeld met de afdeling radiologie.

In 2006 zijn de afdeling nucleaire geneeskunde en de afdeling radiologie onder één management komen te staan. Dit heeft ertoe geleid dat het vanaf 2011 mogelijk is om onderling personeel uit te wisselen en dat er gelegenheid is tot specialisaties op beide afdelingen. Ook worden de dual studenten sindsdien in beide modaliteiten opgeleid.

De afdeling omvat een tweetal dubbelkopsgammacamera's, een enkelkopsgammacamera, een hotlab en een



Groepsfoto tijdens uitje

ergometriekamer. Iedere woensdag staat er een mobiele PET/CT op het parkeerterrein van het ziekenhuis naast de afdeling. Op de afdeling worden alle nucleaire routine-onderzoeken uitgevoerd. Ook wordt er poliklinische therapie aangeboden. Voor klinische therapie worden patiënten doorverwezen naar het Amphia ziekenhuis. Jaarlijks worden ongeveer negenduizend verrichtingen uitgevoerd.

Toekomstplannen

Eind 2012 zal er flink verbouwd gaan worden op de afdeling. Er zal een PET/CT komen en een nieuwe dubbelkopsgammacamera, in plaats van de enkelkopsgammacamera en één van de dubbelkopsgammacamera's. De PET/CT krijgt twee kleedruimten en twee voorbereidingskamers. Om dit mogelijk

te maken wordt de administratie verplaatst waardoor de afdeling een stuk groter wordt. De wachtkamers voor 'koude' en 'warme' patiënten zullen een nieuwe locatie krijgen en er komt een nieuwe wachtruimte voor bedlegerige patiënten. De vertrekken waarin de twee dubbelkopsgammacamera's komen te staan krijgen elk twee kleedruimten, en voor acquisitie en processing is een centrale ruimte voorzien, met aan weerszijden de gammacamera's. Bij de verbouwing wordt al rekening gehouden met de aanschaf en implementatie van een SPECT/CT camera.

Met de komst van een eigen PET/CT is in samenspraak met de afdeling radiologie afgesproken om de PET/CT breed te gaan inschakelen binnen de oncologische zorg. Dit zal dan met name zijn voor het primair bilan en voor de follow-up bij therapie.

Ook zal gekeken worden naar de mogelijkheden om nieuwe PET tracers te implementeren, bijvoorbeeld bij het onderzoek naar dementie en prostaatacarcinoom. 



Siemens ECAM-dubbelkopsgammacamera

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2012
Uitgever



KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53
E info@kloosterhof.nl
I www.kloosterhof.nl

Hoofredacteur

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
drs. A.W.J.M. Glaudemans
mw. dr. C.J. Hoekstra
dr. P. Laverman
A. Reniers
dr. H.J. Verberne
dr. O. de Winter

Bureau redactie

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

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.
acquisitie services - uitgeverij
Eric Vullers
T 0475 597151
E.eric@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 34

Nummer 3 25 september 2012
Nummer 4 27 december 2012

Verschijningsdata, jaargang 35

Nummer 1 26 maart 2013
Nummer 2 25 juni 2013
Nummer 3 24 september 2013

Aanleveren kopij, jaargang 34

Nummer 4 1 oktober 2012

Aanleveren kopij, jaargang 35

Nummer 1 1 januari 2013
Nummer 2 1 april 2013
Nummer 3 1 juli 2013

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Cursus- en Congresagenda

ICIS 2012: International Cancer Imaging Society Meeting and 12th Annual Teaching Course

4 – 6 October, 2012. Oxford, UK. www.eanm.org

4th International Workshop on PET in Lymphoma

4 – 5 October, 2012. Menton, France. www.eanm.org

Symposium 'Radiation dosimetry: balance between patient safety and cure'

5 Oktober, 2012. Leiden, The Netherlands. www.stralingsdosimetrie.nl

EANM'12

27 – 31 October, 2012. Milan, Italy. www.eanm.org

5th Annual Barcelona PET-CT and MRI-PET Practical Course

8 – 9 November, 2012. Barcelona, Spain. www.barcelonapet-ct.com

Nucleaire Dagen Radiofarmacie

15 – 16 November, 2012. Nijmegen, The Netherlands. www.nvng.nl

EANM Learning Course on Trends in PET – Methodologies

17 – 18 November, 2012. Vienna, Austria. www.eanm.org

EANM-ESTRO Educational Seminar on PET in Radiation Oncology

23 – 24 November, 2012. Vienna, Austria. www.eanm.org

ICRT 2012: 7th International Conference on Radiopharmaceutical Therapy

25 – 29 November, 2012. Levi, Finland. www.eanm.org

Joint International Oncology Congress

5th Symposium on Cancer Metastasis and the Lymphovascular System and the 8th International Sentinel Node Society Congress
29 November – 1 December, 2012. Los Angeles, USA. www.sn-cancermets.org

EANM Advanced Learning Course on PET/CT in Oncology

29 November – 1 December, 2012. Vienna, Austria. www.eanm.org

2013

TOPIIM 2013 - the 7th ESMI Winter Conference

20 – 25 January, 2013. Les Houches, France. www.e-smi.eu

2nd European Conference on Clinical Neuroimaging

11 – 12 February, 2013. Lille, France. www.eanm.org

2nd Tübingen PET/MR Workshop 2013

8 – 12 April, 2013. Tübingen, Germany. www.eanm.org

NuklearMedizin 2013

17 – 20 April, 2013. Bremen, Germany. www.eanm.org

EMIM 2013 - 8th European Molecular Imaging Meeting

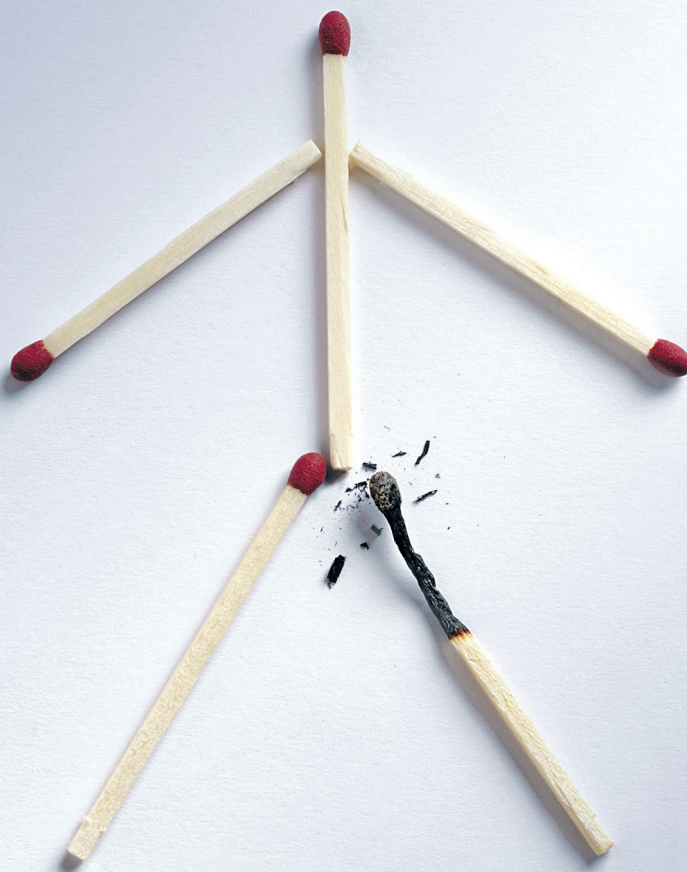
26 – 28 May, 2013. Torino, Italy. www.e-smi.eu

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 NVMBR, 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 I 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

Making bone inflammation/infection simpler to detect

Scintimun® 1mg ▲▼



PRESCRIBING INFORMATION: Scintimun 1 mg kit for radiopharmaceutical preparation. 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.emea.europa.eu/>. **PRESENTATION:** Vial containing 1 mg of besilesomab, anti-granulocyte monoclonal antibody (BW 250/183), produced in murine cells. Excipients: contains 2 mg of sorbitol / vial of Scintimun. **DIAGNOSTIC INDICATIONS:** Scintigraphic imaging, in conjunction with other appropriate imaging modalities, for determining the location of inflammation/infection in peripheral bone in adults with suspected osteomyelitis. Scintimun should not be used for the diagnosis of diabetic foot infection. **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Scintimun should be reconstituted with the solvent provided and then radiolabelled with sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection in order to obtain a clear and colourless technetium (^{99m}Tc) besilesomab injection. In adults, the recommended activity of technetium (^{99m}Tc) besilesomab should be between 400 MBq and 800 MBq. This corresponds to the administration of 0.25 to 1 mg of besilesomab. Scintimun is not recommended for use in children below the age of 18 years due to insufficient data on safety and efficacy. Scintimun should be given to sufficiently hydrated patients. In order to obtain images of best quality and to reduce the radiation exposure of the bladder, patients should be encouraged to drink sufficient amounts and to empty their bladder prior to and after the scintigraphic examination. SPECT imaging should start 3 to 6 hours after administration. An additional acquisition 24 hours after initial injection is recommended. Acquisition can be performed using planar imaging. **CONTRAINDICATIONS:** In patients with hypersensitivity to besilesomab, other murine antibodies or any of the excipients, in patients with positive screening test for human anti-mouse antibody (HAMA), and pregnancy. **WARNINGS AND PRECAUTIONS:** This medicinal product is for use in designated nuclear medicine facilities only, and should only be handled by authorised personnel. It should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. There are currently no criteria to distinguish infection and inflammation by means of Scintimun imaging. Scintimun images should be interpreted in the context of other appropriate anatomical and/or functional imaging examinations. Only limited data is available about binding of technetium (^{99m}Tc) besilesomab to CarcinoEmbryonic Antigen (CEA) expressing tumours in vivo. In vitro, besilesomab cross-reacts with CEA. False positive findings in patients with CEA expressing tumours cannot be excluded. False results may be obtained in patients with diseases involving neutrophil defects and to patients with haematological malignancies including myeloma. Scintimun contains sorbitol therefore patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not be administered this product. Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA): Administration of murine monoclonal antibodies can lead to the development of Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA). Patients who are HAMA positive may have a greater risk for hypersensitivity reactions. Inquiry on possible previous exposure to murine monoclonal antibodies and a HAMA test should be made prior to administration of Scintimun; a positive response would contraindicate the administration of Scintimun. Repeated use: Scintimun should only be used once in a patient's lifetime. Hypersensitivity reactions: Anaphylactic or anaphylactoid reactions may occur after administration of the medicinal product. Appropriate cardiopulmonary resuscitation facilities and trained personnel should be available for immediate use in the event of an adverse reaction. Since allergic reactions to the murine protein cannot be excluded, cardiovascular treatment, corticosteroids, and antihistamines must be available during administration of the product. **INTERACTIONS:** Active substances which inhibit inflammation or affect the haematopoietic system (such as antibiotics and corticosteroids) may lead to false negative results. Such substances should therefore not be administered together with, or a short time before the injection of Scintimun. **PREGNANCY AND LACTATION:** Contraindicated in pregnancy. Information should be sought about pregnancy from women of child bearing potential. A woman who has missed her period should be assumed to be pregnant. If administration to a breast feeding woman is necessary, breast-feeding should be interrupted for three days. A close contact with the child should also be avoided during the first 12 hours after the injection. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Human anti-mouse antibody positive reaction is a very common side effect; hypotension is common. Hypersensitivity, including angioedema, urticaria is uncommon. Rare effects include anaphylactic/anaphylactoid reaction, myalgia and arthralgia. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for hereditary defects and must be kept as low as reasonably achievable. **DOSIMETRY:** Effective dose from 800 MBq is 6.9 mSv. **OVERDOSE:** Encourage frequent micturition and defecation. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** CIS bio international, B.P.32, F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex, France. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY:** subject to restricted medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS:** EU/1/09/602/001 and EU/1/09/602/002. **DATE OF REVISION OF TEXT:** 11 January 2010.

PLEASE REPORT ANY ADVERSE EVENTS TO HEALTH AUTHORITIES and/or CIS bio international.



New active ingredient according to Spanish Royal Decree 1344/2007

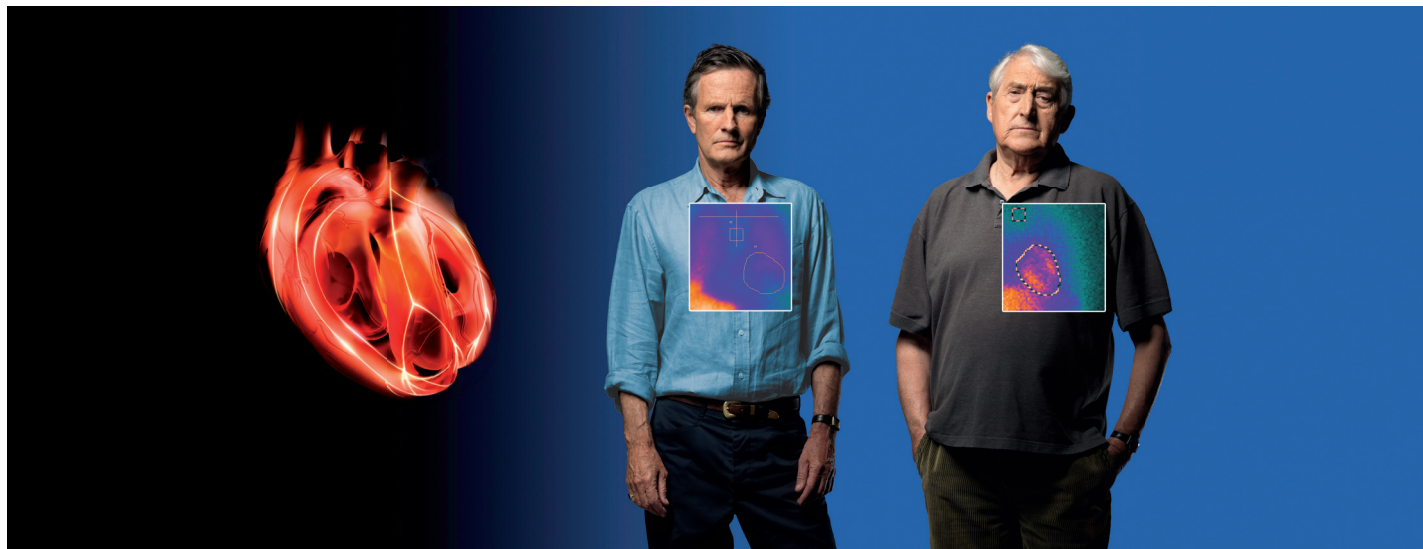


New product under intensive monitoring in United Kingdom

www.iba-worldwide.com



Improving Heart Failure Risk Assessment



AdreView is a diagnostic agent providing a powerful prognostic insight into heart failure¹

- Assesses cardiac sympathetic innervation¹
- Helps predict patients who are at greater or lower risk of heart failure progression, arrhythmias & cardiac death¹
- Provides a Negative Predictive Value (NPV) of 96% for arrhythmia likelihood & an NPV of 98% for cardiac death likelihood over 2 years¹
- Provides superior prognostic information in combination with LVEF or BNP compared to LVEF or BNP alone¹
- Improves heart failure patients' risk assessment and may help clinicians' management decisions¹



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 (¹²³I) 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.

PRESENTATION Vials containing 74 MBq/ml [¹²³I]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 ganglioneuromas. • 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** Hypersensitivity 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(¹²³I) 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. **INTERACTIONS** 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 antidepressants 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 [¹²³I]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: blushes, 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 propranolol 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 B.V., MTnr. 94-191. **DATE OF REVISION OF TEXT** 9 August 2010.

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, England HP7 9NA
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-Iodo-benzylguanidine 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