

35e jaargang 2013 nummer 1 issn 1381 - 4842

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

Oratie Elsinga

Samenvattingen najaarsvergadering NvNG 2012

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator

COBRA MEDICAL exclusief distributeur van het **Neoprobe gammadetectiesysteem** in de Benelux

Nieuwste generatie Neoprobe: **Het GDS 2300 platform** met **Bluetooth II probe**



The image shows the Neoprobe GDS 2300 console and two types of Bluetooth II probes. The console is a light blue device with a digital display showing '739' and '20'. It has various buttons and a volume knob. Dimensions are indicated: 22.9 cm height, 31.2 cm width, and 25.4 cm depth. An arrow points to the console with the label 'CONSOLE'. To the left, a 9 mm Bluetooth probe is shown with an arrow pointing to it labeled '9 mm BLUETOOTH PROBE'. To the right, a hand holds a Bluetooth II probe, with an arrow pointing to it labeled 'BLUETOOTH II PROBES (in twee varianten)'.

9 mm BLUETOOTH PROBE

CONSOLE

UNIEK!

- **Zeer eenvoudig** in gebruik!
- Meest gevoelige **Bluetooth gammadetectiesysteem** in de markt dankzij het **volume** van het **kristal** (detecteert ook lagere energieniveaus)
- **Zes algemene radionucliden-instellingen:** ^{125}I , ^{57}Co , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I en ^{18}F , plus
- Duale isotoopweergave: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en ^{125}I kunnen gelijktijdig worden gescand met Neoprobe **2300 GDS**, in combinatie met de **Bluetooth II probe**
- **NIEUW!** Unieke **9mm**, intern **gecollimeerde probe**, met name geschikt voor **hoofd-halsprocedures** (waarbij, om cosmetische redenen, een zo klein mogelijke incisie gewenst is)
- Neoprobe check source holding fixture, voor het uitvoeren van kwaliteitscontroles, is compatibel met alle 14 mm probes (óók die van andere merken)
- Externe collimator verkrijgbaar

BLUETOOTH II PROBES
(in twee varianten)



TIJD VOOR EEN PERSOONLIJK GESPREK!

Wilt u meer uitleg of een persoonlijk advies van een van onze product-specialisten? Neem contact op met onze medewerkers van Account Support via telefoonnummer (050) 52 80 498. Zij staan u graag te woord! Of kijk op www.cobramedical.nl > **Producten** > **Gammadetectie / Neoprobe** voor meer informatie.

Postbus 5153 9700 GD Groningen
Tel.: 050 528 04 98 Fax: 050 528 04 95
info@cobramedical.com
www.cobramedical.com



Neoprobe®

REVIEW ARTIKEL

Praktische aspecten van ^{68}Ga labeling voor klinische toepassing

Drs. R. Vis 1012

CASE REPORT

An unexpected finding in an adolescent with unilateral condylar hyperplasia presented for bone scintigraphy

Dr. E.M. van der Zwaal 1017

ORATIE

PET-radiochemie: haute cuisine voor de nucleaire geneeskunde

Prof. dr. P.H. Elsinga 1020

PROEFSCHRIFT

Iodine-123 and fluorine-18 radiolabeled analogues of WAY-100635 as potential radioligands for imaging the 5-HT_{1A} receptor in the brain

Dr. R. Al Hussainy 1026

Inflammation in Alzheimer's disease – in vivo quantification

Dr. A. Schuitemaker 1027

Imaging of tumour vascularisation and related hypoxia: preclinical and clinical studies

Dr. G. Mees 1029

Fundamental aspects of Cu⁺-assisted nucleophilic radioiodinations

Dr. J.L.H. Eersels 1030

ABSTRACTS 1032

WOLDRING PRIJS 1035

DIENST IN DE KIJKER

OLV Ziekenhuis Aalst 1036

KLINISCHE TRIAL

Tumor uptake of ^{89}Zr -ofatumumab and ^{89}Zr -rituximab in diffuse large B cell lymphoma patients 1038

CURSUSEVALUATIE 1041

AANKONDIGING

SYMPOSIUM BELNUC 1041

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1042

Tijden veranderen

Het zijn spannende tijden voor ons allen. Het zal u niet ontgaan zijn dat tijdens de extra ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde in januari 2013 het voorstel van de werkgroep Nucleaire Geneeskunde/Radiologie om te komen tot een gezamenlijke opleiding voor beeldvormende diagnostiek is aangenomen. In februari jl. is dit voorstel ook door de leden van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie bijna unaniem goedgekeurd. Ongetwijfeld zal deze ontwikkeling leiden tot een veranderd aanbod van artikelen voor ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde, en dientengevolge van de inhoud. Binnen de redactie staan we open voor deze veranderingen, en het is voor de hand liggend dat al wordt nagedacht hoe we de banden met bijvoorbeeld MemoRad kunnen aanhalen.

Binnen de nucleaire geneeskunde bestaat al geruime tijd belangstelling voor de klinische toepassing van ^{68}Ga -gelabelde radiofarmaca. Op een aantal afdelingen is al gestart met studies bij patiënten met neuroendocriene tumoren waarbij bijvoorbeeld gebruik is gemaakt van ^{68}Ga -DOTA-TATE PET. Overigens kan ^{68}Ga ook prima gelabeld worden aan allerlei andere peptiden, bijvoorbeeld antilichamen of affibodies, wat de potentiële toepassingen van ^{68}Ga -gelabelde radiofarmaca zeer uitgebreid maakt. Collega Vis gaat uitvoerig in op de achtergronden van het gebruik van de gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) generator. Centraal in het betoog staat de praktische implementatie van ^{68}Ga -labeling in een klinische setting. Ook wordt een overzicht gegeven van het huidige aanbod van generatoren, alsmede de praktische aspecten van de labeling en aandachtspunten vanuit kwaliteits- en regulator oogpunt.

In deze uitgave van ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is er uitgebreid aandacht voor de oratie van collega Elsinga, getiteld 'PET-radiochemie: haute cuisine voor de nucleaire geneeskunde'. Hij heeft zijn oratie gehouden in een volgepakte aula op 4 december 2012 in Groningen, ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar radiochemie, in het bijzonder voor positron emissie tomografie. Daarnaast treft u de samenvattingen aan van de presentaties die gegeven zijn in het middagprogramma van de najaarsvergadering van onze vereniging (9 november 2012 in Nijmegen). Tijdens deze vergadering werd traditiegetrouw de Woldring prijs uitgereikt, voor het eerst aan twee personen die beiden onderzoek hebben gedaan naar de toepassing van met ^{89}Zr -gelabelde antilichamen. Tenslotte wordt een casus gepresenteerd, met als uitdagende titel 'An unexpected finding in an adolescent with unilateral condylar hyperplasia presented for bone scintigraphy'. Bent u al benieuwd welke onverwachte bevinding zich voordeed?

Jan Booij

Hoofdredacteur



Voorplaat: ^{99m}Tc -HDP SPECT opname van het hoofd bij een patiënt met unilaterale condylaire hyperplasie (met dank aan E.M. van der Zwaal en H.J. Verberne, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum in Amsterdam)

Praktische aspecten van ^{68}Ga labeling voor klinische toepassing

Drs. R. Vis¹, Dr. E.M.W. van de Garde¹, Dr. P. Laverman²

¹Afdelingen Klinische Farmacie en Nucleaire Geneeskunde, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

²Afdeling Nucleaire Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

Abstract

Vis R, van de Garde EMW, Laverman P. Practical aspects of ^{68}Ga labeling for clinical application.

For several decades the field of Nuclear Medicine is interested in the clinical application of germanium-68/gallium-68 generators. With a physical half-life of 68 minutes, availability in absence of an on-site cyclotron and excellent binding to chelators like DOTA, ^{68}Ga possesses favourable characteristics for routine clinical application. In this article an overview is presented of the current available generators, practical aspects relevant for the implementation of ^{68}Ga labelling (e.g. generator elution, eluate processing, labelling configurations and quality control) as well as considerations from a regulatory perspective.

Tijdschr Nucl Geneesk 2013; 35(1):1012-1015

Introductie

Binnen de nucleaire geneeskunde bestaat er al decennia interesse in de klinische toepassing van de germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) generator. Reeds in 1960 beschreef Gleason de 'positron koe', in die tijd gebruikt voor de bereiding van ^{68}Ga -EDTA voor de beeldvorming van hersentumoren (1). Met een fysische halveringstijd van 68 minuten, beschikbaarheid onafhankelijk van een cyclotron en uitstekende binding aan chelatoren zoals DOTA en NOTA heeft ^{68}Ga goede eigenschappen voor routinematige klinische toepassingen.

In dit overzicht wordt voornamelijk ingegaan op de praktische implementatie van ^{68}Ga labeling in een klinische setting. Hiertoe wordt een overzicht gegeven van het huidige aanbod van generatoren, alsmede de praktische aspecten van de labeling en aandachtspunten vanuit kwaliteits- en regulatorio oogpunt.

Achtergronden $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generatoren en elutie

De $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator is gebaseerd op adsorptie van het moedernuclide ^{68}Ge aan een vaste matrix. ^{68}Ge wordt vanuit ^{68}Ga geproduceerd middels een cyclotron, wat betekent dat de productie onafhankelijk is van kernreactoren. Het ^{68}Ge heeft een fysische halveringstijd van 271 dagen, waardoor in de praktijk een generator gedurende één tot anderhalf jaar kan worden gebruikt. In de momenteel beschikbare generatoren wordt het ^{68}Ga geëluëerd met zoutzuur (HCl) in een concentratie van 0,05 tot

0,6 M. Bij een dergelijke elutie wordt ^{68}Ga verkregen in de vorm van Ga^{3+} ($^{68}\text{GaCl}_3$), wat kan worden gebruikt voor radiolabeling (2). De meest toegepaste, en commercieel verkrijgbare, generatoren verschillen onderling in kolom materiaal, opbrengst elutie, concentratie HCl te gebruiken voor elutie en de mate van ^{68}Ge doorbraak (tabel 1).

Een aantal kenmerken van het ^{68}Ga eluaat is bepalend voor de wijze van verwerken na elutie: elutievolume, pH, metallische verontreiniging en ^{68}Ge doorbraak. Het relatief grote volume en de lage pH maken directe labeling soms onmogelijk, terwijl metallische verontreiniging (met name Ti^{4+} , Zn^{2+} en Fe^{3+}) voortkomt uit het kolom materiaal van de generator, verval van ^{68}Ga (tot Zn^{2+}) en het gebruikte eluens. Dit laatste is de reden waarom de HCl van ultrapure kwaliteit moet zijn. De hoeveelheid ^{68}Ge doorbraak hangt af van het type generator en het aantal uitgevoerde eluties. Omdat de ^{68}Ge activiteit pas meetbaar is na voldoende verval van ^{68}Ga (vaak 48 uur), is bepaling van de ^{68}Ge doorbraak niet mogelijk vóórafgaand aan toediening van de patiëntendosis, dit in tegenstelling tot de ^{99}Mo doorbraak in een $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluaat. Dit betekent dat het eluaat in de meeste gevallen gefractioneerd dient te worden dan wel concentratie en/of opzuivering moet ondergaan alvorens tot labeling over kan worden gegaan. In grote lijnen zijn er drie methoden om het ^{68}Ga eluaat te verwerken: fractioneren, gebruik van een kationwisselaar of gebruik van een anionwisselaar. Onderstaand worden de verschillende methoden, zoals toegepast voor de labeling van DOTA-geconjugeerde peptiden, toegelicht:

1. Fractioneren van het eluaat. De geëluëerde ^{68}Ga activiteit vertoont een piek in een beperkte fractie van het eluaat, tot 80% van de ^{68}Ga activiteit in 1 ml (7). Door alleen de fracties met de hoogste ^{68}Ga activiteit te gebruiken voor labeling blijven zowel het volume als de absolute hoeveelheden ^{68}Ge en metallische verontreiniging beperkt.
2. Toepassing van een anionwisselaar. Bij deze methode wordt het eluaat aangezuurd tot een hoge concentratie ($> 5,5 \text{ M}$) HCl, waarna het gevormde $[\text{GaCl}_4]^-$ complex op een anionwisselaar wordt gebracht (8). Na een spoelstap met $5,5 \text{ M}$ HCl om ^{68}Ga en metallische verontreinigingen te verwijderen, kan het ^{68}Ga geëluëerd worden met een klein volume water.
3. Toepassing van een organische kationwisselaar, gebruik makend van aceton/HCl mengsels. Deze methode is gebaseerd op de afname in affiniteit van ^{68}Ga voor de organische hars bij toenemende acetonconcentratie in het

Tabel 1. Eigenschappen meest toegepaste $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generatoren

fabrikant	kolom matrix	HCl concentratie	opbrengst elutie	^{68}Ge doorbraak (%)	referenties
iThemba (Zuid-Afrika)	SnO_2	0,6 M	> 80%	$< 2 \times 10^{-3}$ *	(3)
Cyclotron Co (Rusland)	TiO_2	0,1 M	> 70% > 45% na 400 eluties	$< 5 \times 10^{-3}$	(4)
Eckert & Ziegler (Duitsland)	TiO_2	0,1 M	> 65% *	$3 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-3}$ na 200 eluties	(5)
ITG (Duitsland)	Silica gel (non-metallisch)	0,05 M	> 80% *	$< 5 \times 10^{-3}$	(6)

*op kalibratiedatum

mengsel (9). Na opbrengen van het eluaat vindt een spoelstap plaats, waarna $^{68}\text{Ga}^{3+}$ geëluëerd wordt met een mengsel met hoge acetonconcentratie. Nadelen van deze methode zijn het gebruik van aceton, dat na labeling verwijderd dient te worden, en de vorming van mesityloxyde (2).

4. Toepassing van een organische kationwisselaar, gebruikmakend van een NaCl/HCl mengsel. Hiertoe wordt het eluaat in 0,1 M HCl op een SCX kationwisselaar gebracht, waarna directe elutie plaatsvindt met een mengsel van 12,5 μl 5,5 M HCl in 0,5 ml geconcentreerd (5 M) NaCl (10).

Om eventueel aanwezig ^{68}Ge , niet-geïncorporeerd ^{68}Ga en aceton te verwijderen, wordt het gelabelde product doorgaans gezuiverd door middel van solid phase extraction (SPE) met een disposable C18 cartridge: nadat het gelabelde product op de cartridge is gebracht volgt een spoelstap met water of NaCl. Aansluitend vindt elutie van het product plaats met ethanol. Bij de vierde methode (met NaCl/HCl mengsel) is doorgaans alleen zuivering nodig om eventueel aanwezig niet-geïncorporeerd ^{68}Ga te verwijderen. Een overzicht van de voor- en nadelen van de verschillende methoden is gegeven in tabel 2.

Labelingschemie

Voor de labeling van het peptide met ^{68}Ga is het noodzakelijk dat het peptide is geconjugeerd met een chelator. Vele macrocyclische chelatoren zijn geschikt voor het labelen van

peptides met ^{68}Ga . De meest gebruikte chelatoren zijn DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), NOTA (1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid) en NODAGA (1,4,7-triazacyclononane, 1-glutaric acid-4,7-acetic acid). Het geconjugeerde peptide wordt opgelost in een gebufferde oplossing met pH 3,5, meestal natriumacetaat of HEPES-buffer waarna het $^{68}\text{GaCl}_3$ wordt toegevoegd. De labeling vindt vervolgens plaats bij 95°C (DOTA- en NOTA-geconjugeerde peptides) of bij kamertemperatuur (NODAGA) gedurende tien minuten. Na afloop van de labeling wordt het gelabelde peptide gezuiverd over een disposable C-18 cartridge waarbij het vrij ^{68}Ga en eventueel ^{68}Ge worden weggewassen en het peptide wordt geëluëerd in een mengsel van ethanol en water.

Eigenschappen labelingsmodules

De hernieuwde belangstelling voor ^{68}Ga in het afgelopen decennium heeft niet alleen geleid tot de beschikbaarheid van meerdere commerciële ^{68}Ga generatoren, maar ook tot het aanbod van diverse labelingsmodules. Dit zijn modules waarmee (semi-) automatisch de generator elutie, labeling, opzuivering en steriele filtratie van DOTA-geconjugeerde peptiden kan worden uitgevoerd. Bij het maken van een keuze voor een van deze systemen zijn items als beschikbare faciliteiten (wel of geen hotcell), gewenste flexibiliteit en behoefte aan (disposable) cartridges belangrijke parameters.

Tabel 2. Kenmerken methoden tot verwerking ^{68}Ga eluaat

methode	voordelen	nadelen
1	- directe toepassing eluaat	- noodzaak tot zuivering eindproduct (ter uitsluiting risico op ^{68}Ge doorbraak)
2	- reductie verontreinigingen eluaat en concentratie activiteit	- gebruik hoge concentratie HCl
3	- reductie verontreinigingen eluaat en concentratie activiteit	- twee zuiveringsstappen: zowel eluaat als product - noodzaak tot controle op aceton in product - vorming bijproducten in aanwezigheid van aceton
4	- reductie verontreinigingen eluaat en concentratie activiteit - geen zuivering product noodzakelijk	- geen directe toepassing van het eluaat

1. Het meest eenvoudige ontwerp is een (zelfgebouwd) semi-automatisch systeem, bestaande uit een reactor, verwarmingselement en tubing (9). Een stap verder worden er steriele, disposable reactor en tubing gebruikt binnen een loodafgeschermd module, inclusief in-line steriel productfilter. Beide systemen zijn handbediend. Uitgebreider zijn de volautomatische systemen: deze vereisen plaatsing in een hotcell, een externe computer, laptop of tablet voor de software interface en soms stikstof of argon als drijfgas. Uiteraard is de keuze voor het systeem in grote mate bepalend voor de totale investering. Een recente review beschrijft het commerciële aanbod van labelingsmodules (11).
2. Afhankelijk van de leverancier kan bij een labelingsmodule gekozen worden voor één of meerdere methoden van verwerking van het eluaat.
3. De keuze voor de labelingsmodule is bepalend voor de mate van flexibiliteit in synthesesmogelijkheden. Systemen die werken met steriele, disposable cartridges (al dan niet voorgevuld met grondstoffen) kunnen voordelen bieden voor routineuze bereidingen. Dergelijke cartridges zijn momenteel beschikbaar voor een gering aantal producten. Voor *de novo* syntheses, bijvoorbeeld in een preklinische setting, is vaak een grotere mate van flexibiliteit gewenst, waarbij mogelijk niet meer uitgekomen wordt met de systemen die alleen werken met cartridges.

Kwaliteitscontrole

Bij de implementatie van ^{68}Ga labeling dient bedacht te worden dat geen van de beschikbare ^{68}Ga generatoren of peptiden geregistreerd zijn als geneesmiddel in de Europese Unie. Dit is daarmee een cruciaal verschil met de in Nederland geregistreerde $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator en verscheidenheid aan 'kits' (halfabricaten) voor $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeling. De verantwoordelijk voor de kwaliteit van het eindproduct ligt daarmee niet bij de fabrikant, maar bij de bereidende afdelingen radiofarmacie en apotheek. Belangrijke facetten zijn dan een leveranciersbeoordeling; inkeuren (kwaliteitscontrole) van de generator, eluens, buffers en peptiden; validatie van het labelingsproces (inclusief steriliteit) en kwaliteitscontrole van het eindproduct. Een goede basis voor het opzetten van een ^{68}Ga labeling vormt het (concept) *General chapter Compounding of radiopharmaceuticals* uit de Europese Farmacopee (12).

De veel gebruikte DOTA-peptiden DOTA-TOC, DOTA-NOC en DOTA-TATE zijn tegenwoordig in GMP kwaliteit te koop, de verkrijgbaarheid van DOTA-TOC en DOTA-TATE is echter beperkt door patentkwesties. Zoutzuur en buffers moeten van een ultrapure kwaliteit zijn, omdat de aanwezigheid van metallische verontreiniging (met name Fe^{3+}) de labeling verstoort. Hiervoor komt men uit bij *analytical grade* grondstoffen die, alvorens deze toe te passen, zullen moeten worden geanalyseerd conform de richtlijnen voor human use grondstoffen (zie Europese Farmacopee). Zoals eerder besproken leveren sommige leveranciers van labelingsmodules ook disposable cartridges, voorgevuld met grondstoffen en vloeistoffen. Ook deze stoffen

zijn niet als geneesmiddel geregistreerd, en zullen als grondstof (batchgewijs) moeten worden ingekeurd.

Recentelijk is in de Europese Farmacopee een concept monografie voor ^{68}Ga eluaat (*Gallium (^{68}Ga) chloride solution for radiolabelling*) gepubliceerd, alsmede een definitieve monografie voor ^{68}Ga -DOTA-TOC (*Gallium (^{68}Ga) edotreotide injection*) (13,14). Voor ^{68}Ga -DOTA-NOC en ^{68}Ga -DOTA-TATE kan deze monografie vrijwel integraal worden overgenomen. Ook voor ^{68}Ga gelabelde peptiden anders dan de somatostatine analoga is het raadzaam om genoemde concept monografie als richtlijn voor de kwaliteitscontrole te nemen (2). De ^{68}Ga -DOTA-TOC monografie bevat naast algemene eisen aan uiterlijk, pH, identiteit, radionuclide en radiochemische zuiverheid, bacteriële endotoxinen en steriliteit, ook eisen die afhangen van de gekozen bereidingswijze. Zo hangt de noodzaak tot analyse op HEPES af van de keuze voor een HEPES of natriumacetaat buffer in de labeling, en is de bepaling van ethanol alleen aangewezen bij toepassing van ethanol (met name bij de elutie van het eindproduct). Bij gebruik van aceton bij de opzuivering van het eluaat zal het eindproduct aan de eisen voor 'residual solvents' moeten voldoen.

Voor een volledige analyse conform de bovengenoemde monografieën zal niet altijd alle benodigde apparatuur in een ziekenhuis beschikbaar zijn. Zo is voor volledige uitvoering van de ^{68}Ga -DOTA-TOC monografie een HPLC met radioactiviteitsdetector noodzakelijk. In de monografie voor ^{68}Ga eluaat worden eisen gesteld aan het gehalte ijzer en zink, een analyse welke gebruik maakt van atomaire absorptie spectrometrie (AAS). Een dergelijke bepaling zal in Nederland alleen door gespecialiseerde laboratoria kunnen worden uitgevoerd.

Aandachtspunt bij alle ^{68}Ga labelingen is de ^{68}Ge doorbraak (eis $<0,001\%$ van de totale activiteit) in zowel ^{68}Ga eluaat als eindproduct. Uit tabel 1 blijkt dat de generatoren in de regel niet aan deze eis voldoen. Daarom wordt door voorbewerking van het eluaat en/of zuivering van het eindproduct alsnog een reductie van ^{68}Ge aanwezigheid bewerkstelligd. Omdat het bepalen van de aanwezigheid van ^{68}Ge niet mogelijk is vóórafgaand aan toediening van de patiëntdosis, zal dit aspect tijdens de validatie van het bereidingsproces aandacht behoeven.

Klinische toepassingen

De eerste klinische toepassingen betroffen ^{68}Ga -EDTA voor de beeldvorming van hersentumoren (1). Latere technieken maakten het mogelijk ^{68}Ga van het EDTA te scheiden, en vormden zo de start tot ^{68}Ga labelingen (15). In de daaropvolgende decennia zijn diverse ^{68}Ga tracers (pre-)klinisch toegepast voor beeldvorming van onder meer lever, myocard, longperfusie en somatostatine receptor positieve tumoren (16-19). Deze laatste toepassing, met name in de beeldvorming van neuro-endocriene tumoren (NET), heeft een vlucht genomen sinds de ontwikkeling van ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC en ^{68}Ga -DOTA-TATE, allemaal octreotide analoga welke onderling verschillen in somatostatine receptor

affiniteit en somatostatine receptor subtype selectiviteit (2, 20-22). Hoewel momenteel de klinische relevantie van onderlinge verschillen in affiniteit en selectiviteit voor somatostatine receptoren niet altijd duidelijk is, staat vast dat PET/CT met ^{68}Ga -DOTA somatostatine analoga duidelijke klinische meerwaarde heeft in de diagnostiek van neuro-endocriene tumoren ten opzichte van de jarenlange gouden standaard SPECT/CT middels ^{111}In -DTPA-octreotide (2,23).

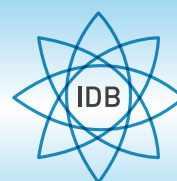
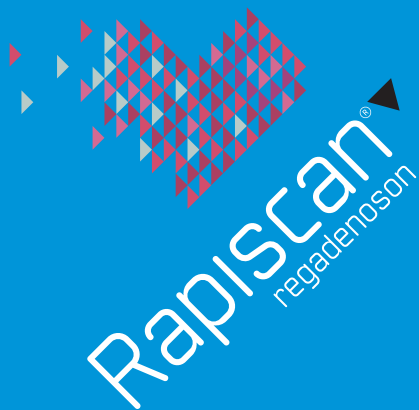
In het afgelopen decennium zijn vele nieuwe toepassingen van ^{68}Ga onderzocht, hoewel hier nog geen nieuwe gouden standaarden uit zijn voortgekomen zoals bij de NET diagnostiek. Voorbeelden van experimentele klinische toepassingen van ^{68}Ga verbindingen zijn ^{68}Ga -citraat voor (bot)infectielokalisatie, ^{68}Ga affibody moleculen voor de detectie van HER-2/neu positief mammacarcinoom, ^{68}Ga -NOTA-RGD voor angiogenese detectie en tumordetectie met ^{68}Ga -bombesine (24-28).

Conclusie

Hoewel al vele decennia besproken is er de laatste jaren pas een ontwikkeling op gang gekomen van commercieel verkrijgbare generatoren en labelingsmodules. De beschikbaarheid van disposable cartridges en ready-to-use oplossingen maakt ^{68}Ga radiofarmaca in toenemende mate interessant voor implementatie in de routineuze patiëntenzorg in meerdere afdelingen nucleaire geneeskunde in Nederland.

Referenties

- Gleason GI. A Positron Cow. *Int J Appl Radiat Isot.* 1960;8:90-4
- Decristoforo C, Pickett RD, Verbruggen A. Feasibility and availability of ^{68}Ga -labelled peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(Suppl 1):S31-S40
- Productinformatie website IDB, geraadpleegd op 13-12-2012: http://www.idb-holland.com/products/7/15_product_details_gallium-68_generator.html
- Productinformatie website Cyclotron co, geraadpleegd op 13-12-2012: <http://www.cyclotronzoo.ru/?page=generator-galiya-68&lng=eng&design=pages>
- Productinformatie Eckert&Ziegler IGG100, versie 7131-0032 / Rev.10 / 08.2011. Informatie verkregen bij IC Medical op 21-11-2012.
- ITG $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator Operating Manual. Version 2.4 – valid from: June 2012
- Breeman WAP, de Jong M, de Blois E et al. Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga . *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:478-85
- Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J. ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1097-104
- Zernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP et al. Processing of Generator-Produced ^{68}Ga for Medical Application. *J Nucl Med.* 2007;48:1741-8
- Mueller D, Klette I, Baum RP et al. Simplified NaCl Based ^{68}Ga Concentration and Labeling Procedure for Rapid Synthesis of ^{68}Ga Radiopharmaceuticals in High Radiochemical Purity. *Bioconj Chem.* 2012;23:1712-7
- Boschi S, Lodi F, Malizia C et al. Automation synthesis modules review. *Appl Radiat Isot.* 2012: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.09.010>. [Epub ahead of print]
- General Chapter: Compounding of radiopharmaceuticals – Draft Monograph. *Pharmeuropa.* 2011;23(4):633-8
- Gallium (^{68}Ga) chloride solution for radiolabelling – Draft Monograph. *Pharmeuropa.* 2011;23(3):508-9
- Gallium (^{68}Ga) Edotreotide Injection. *European Pharmacopoeia* 7.6. 01/2013:2482: 4847-8
- Carlton JE, Hayes RL. Rapid separation of generator-produced gallium-68 from EDTA eluate. *J Appl Radiat Isot.* 1971;22:44-5
- Kumar B, Miller TR, Siegel BA et al. Positron tomographic imaging of the liver: ^{68}Ga Iron hydroxide colloid. *AJR Am J Roentgenol.* 1981;136:685-90
- Mintun MA, Dennis DR, Welch MJ et al. Measurements of pulmonary vascular permeability with PET and gallium-68 transferrin. *J Nucl Med.* 1987;28:1704-16
- Kung HF, Liu BL, Mankoff D et al. A new myocardial imaging agent: synthesis, characterization, and biodistribution of Gallium-68-BAT-TECH. *J Nucl Med.* 1990;31:1635-40
- Mäcke HR, Smith-Jones P, Maina T et al. New octreotide derivatives for in vivo targeting of somatostatin receptor-positive tumors for single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). *Horm Metab Res Suppl.* 1993;27:12-7
- Hofmann M, Mäcke HR, Borner R et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (^{68}Ga)-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1751-7
- Wild D, Schmitt JS, Mäcke HR et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1338-47
- Kayani I, Bomanji JB, Groves A et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. *Cancer.* 2008;112:2447-55
- Kabasakal L, Demirci E, Decristoforo C et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1271-7
- Nanni C, Errani C, Boriani L et al. ^{68}Ga -citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med.* 2010;51:1932-6
- Kumar V, Boddeti DK, Evans SG et al. ^{68}Ga -citrate-PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intra-abdominal infection in a patient. *Curr Radiopharm.* 2012;5:71-5
- Baum RP, Prasad V, Müller D et al. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic ^{111}In - or ^{68}Ga - labeled affibody molecules. *J Nucl Med.* 2010;51:892-7
- Kim JH, Lee JS, Kang KW et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of ^{68}Ga -NOTA-RGD, a positron emission tomography agent for angiogenesis imaging. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27:65-71
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Hohenberger P, Haberkorn U et al. ^{68}Ga -labeled bombesin studies in patients with gastrointestinal stromal tumors: comparison with ^{18}F -FDG. *J Nucl Med.* 2007;48:1245-50



IDB Holland bv
From Atom to Image

Now this won't take a minute...



Rapiscan is the only standard dose, infusion pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging.

- ▶ Administer Rapiscan as a full 10 sec IV injection
- ▶ Flush immediately with 5ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 10-20 seconds after saline flush

Stress simplified by design

RAPISCAN® ▼ (regadenoson)
ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

PRESCRIBERS SHOULD READ THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) Rapiscan vials contain regadenoson (400 microgram solution for injection). Indication: Pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging in adult patients which are unable to undergo adequate exercise stress. Dosage and Administration: Each 5 mL vial contains 400 micrograms regadenoson, which is injected over 10 seconds into a peripheral vein followed by 5 mL saline (0.9% sodium chloride) solution flush. The radiopharmaceutical should be administered 10-20 seconds after saline injection. The same catheter may be used for Rapiscan and the radiopharmaceutical. Patients should avoid consumption of any products containing methylxanthines (e.g. caffeine) as well as any medicinal products containing theophylline for at least 12 hours before Rapiscan administration. When possible, dipyridamole should be withheld for at least two days prior to Rapiscan administration. Contra-indications: Hypersensitivity to active substance or excipients; patients with second or third degree AV block or sinus node dysfunction who do not have a functioning artificial pacemaker; unstable angina that has not been stabilised with medical therapy; severe hypotension; decompensated heart failure. Precautions: Rapiscan has the potential to cause serious and life-threatening reactions. Continuous ECG monitoring should be performed and vital signs monitored at frequent intervals until ECG parameters, heart rate and blood pressure have returned to pre-dose levels. Aminophylline may be administered by slow intravenous injection to attenuate severe and/or persistent adverse reactions to Rapiscan. Fatal cardiac arrest, life-threatening ventricular arrhythmias, and myocardial infarction may result from the ischaemia

induced by pharmacologic stress agents like regadenoson. Adenosine receptor agonists including regadenoson can depress the sinoatrial (SA) and AV nodes and may cause first, second or third degree AV block, or sinus bradycardia. Adenosine receptor agonists including regadenoson induce arterial vasodilation and hypotension. The risk of serious hypotension may be higher in patients with autonomic dysfunction, hypovolemia, left main coronary artery stenosis, stenotic valvular heart disease, pericarditis or pericardial effusions, or stenotic carotid artery disease with cerebrovascular insufficiency. Adenosine receptor agonists may cause bronchoconstriction and respiratory compromise. For patients with known or suspected bronchoconstrictive disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma, appropriate bronchodilator therapy and resuscitative measures should be available prior to Rapiscan administration. Regadenoson stimulates sympathetic output and may increase the risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with a long QT syndrome. This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. However, the injection of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution given after Rapiscan contains 45 mg of sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet. Undesirable effects: Adverse reactions in most patients were mild, transient (usually resolving within 30 minutes) and required no medical intervention. Rapiscan may cause myocardial ischaemia, hypotension leading to syncope and transient ischaemic attacks, and SA/AV node block requiring intervention. Aminophylline may be used to attenuate severe or persistent adverse reactions. Very common adverse events reported were dyspnoea, headache, flushing, chest pain, electrocardiogram ST changes, gastrointestinal discomfort,

and dizziness. Common adverse events reported were paraesthesia, hypoaesthesia, dysgeusia, angina pectoris, atrioventricular block, tachycardia, palpitations, other ECG abnormalities including electrocardiogram QT corrected interval prolonged, hypotension, throat tightness, throat irritation, cough, vomiting, nausea, oral discomfort, back, neck or jaw pain, pain in extremity, musculoskeletal discomfort, hyperhidrosis, malaise, and asthenia. See SPC for details of other undesirable effects. Presentation: One carton contains a single vial of Rapiscan (400 micrograms regadenoson in 5mL solution for injection). Price: Please see your local distributor. ATC code: C01EB21. Legal Classification: UR. Marketing authorization holder: Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd, Regent's Place, 338 Euston Road, London, NW1 3BT, United Kingdom. Marketing authorization number: EU/1/10/643/001 Date of preparation: April 2012.

IDB Holland is the exclusive distributor in The Netherlands

IDB Holland bv	Phone: +31 (0)13 507 9558
Weverstraat 17	Fax: +31 (0)13 507 9912
5111 PV Baarle-Nassau	E-mail: sales@idb-holland.com
The Netherlands	Internet: www.idb-holland.com

Date of preparation: April 2012 RPS EU 12-009

For more information please visit www.rapiscan-mpi.com

Rapiscan is a registered trademark of Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd ©2012 Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd. All rights reserved RPS EU 12-010

An unexpected finding in an adolescent with unilateral condylar hyperplasia presented for bone scintigraphy

Dr. E.M. van der Zwaal¹, Dr. H.J. Verberne¹, Drs. J.G.C. Tuk², Prof. Dr. A.G. Becking², Prof. Dr. J. Booij¹

¹Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam

²Department of Maxillofacial Surgery, Academic Medical Center/ACTA Emma Children's Hospital, Amsterdam

Abstract

Van der Zwaal EM, Verberne HJ, Tuk JGC, Becking AG, Booij J. An unexpected finding in an adolescent with unilateral condylar hyperplasia presented for bone scintigraphy. We present the case of an adolescent girl with right-sided unilateral condylar hyperplasia (type hemimandibular elongation), who was referred for bone scintigraphy to determine the rate of pathologic condylar hyperactivity. Planar views of the skull showed intense uptake of technetium-99m hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc-HDP) in the region of the right condyle, suggesting the existence of marked unilateral condylar hyperactivity. Additional SPECT/CT imaging revealed that the intense uptake was located in the mastoid process, suggestive of mastoiditis. However, review of the patient's history revealed that she had undergone a mastoidectomy followed by mastoid obliteration relatively recently. Thus, the increased uptake in the mastoid process was most likely due to physiological postoperative changes. This case report illustrates the added value of details of a patient's medical history in the interpretation of chance findings in nuclear imaging, thereby increasing the specificity of the diagnostic test.

Tijdschr Nucl Geneesk 2013; 35(1):1017-1019

Case report

A 15-year old adolescent girl with progressive mandibular asymmetry, suspected of having right-sided unilateral condylar hyperplasia (type: hemimandibular elongation) was presented for ^{99m}Tc-HDP bone scintigraphy to determine the rate of pathologic condylar hyperactivity. Planar views of the skull revealed intense uptake in the region of the right condyle, and a left-to-right ratio of 30 versus 70 percent, suggesting the existence of marked unilateral condylar hyperactivity (figure 1). However, additional SPECT/CT imaging showed that the intense uptake was located in the right mastoid process, suggestive of mastoiditis (figure 2).

Apart from mentioning mandibular asymmetry, the referral form of this patient provided no information on her previous

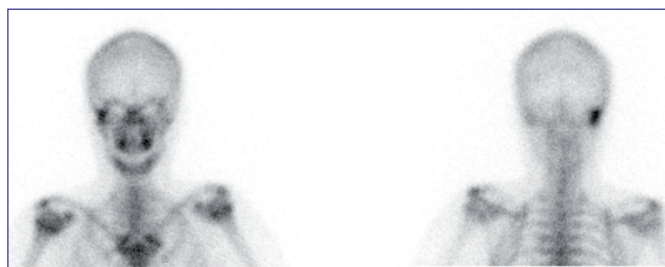


Figure 1. Planar anterior and posterior views revealed marked uptake in the region of the right condyle.

medical history. Review of her electronic file revealed that she had undergone a mastoidectomy five months previously because of chronic otitis media with cholesteatoma. The surgery records reported that, after the mastoidectomy was completed, the mastoid bowl had been filled with bone dust and cartilage fragments to achieve mastoid obliteration. Indeed, destruction and opacification of mastoid cells was visible on the low-dose CT images (figure 2). Bone particles introduced during mastoid obliteration have been shown to be vital and produce new bone through osteoblastic activity (1). Similar to the healing of bone fractures, this would be expected to result in increased uptake of ^{99m}Tc-HDP for up to two years (2). Thus, the increased uptake observed in the mastoid process of this patient most likely reflected physiological postoperative changes rather than infection or inflammation. This was in line with the finding that the patient showed no clinical signs of mastoiditis.

Although the marked asymmetry observed on planar imaging proved to be due to high uptake in the right mastoid process, uptake in the mandibular condyles was also asymmetrical. Semi-quantitative analysis of the SPECT images (figure 3) using an automated voxel of interest (VOI) analysis with a threshold of 50% was performed and revealed that the left-to-right ratio was 38 versus 62 percent (mean counts/pixel), demonstrating that the asymmetry was less pronounced than suggested by the planar views.

Discussion

Unilateral condylar hyperplasia or hyperactivity is a growth abnormality of the mandibular joint that sometimes requires surgical intervention. The decision to perform surgery is

CASE REPORT

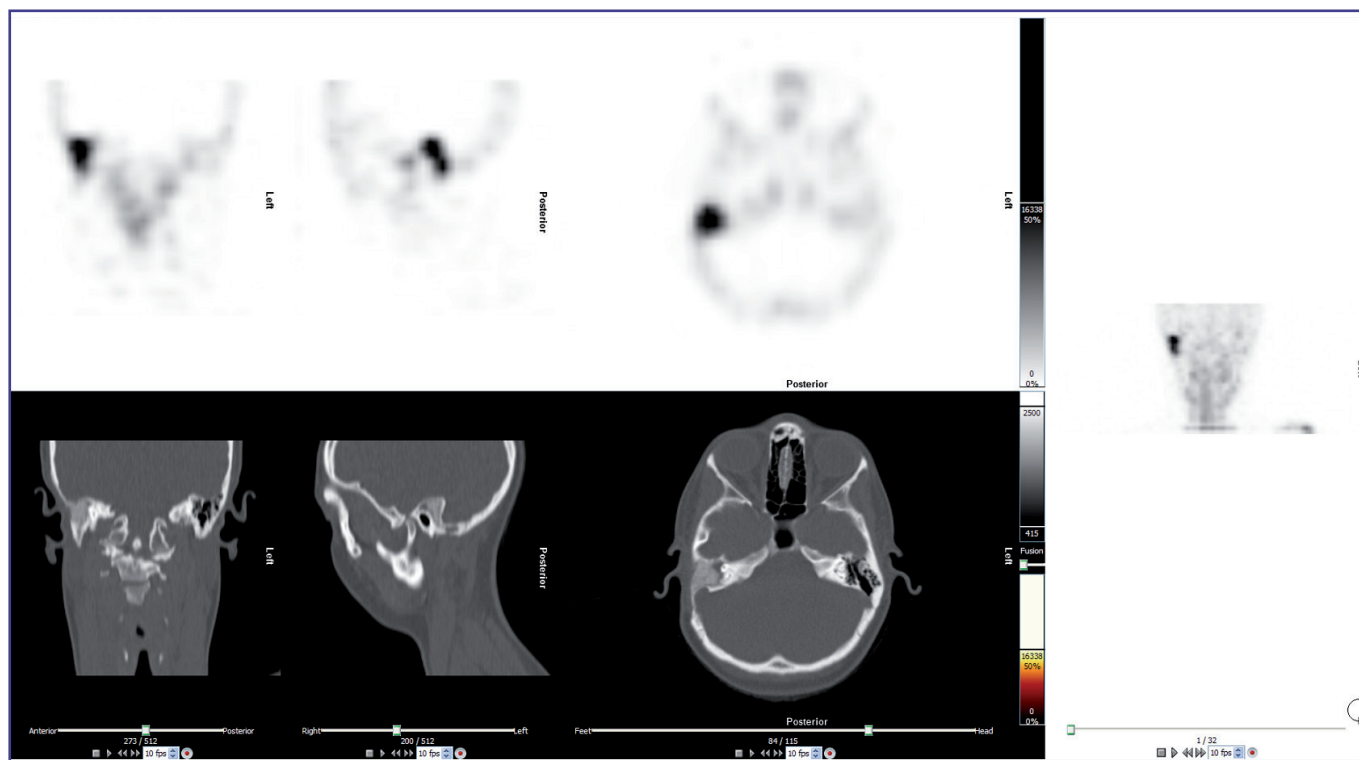


Figure 2. SPECT/CT imaging revealed intense uptake in the right mastoid process with destruction and opacification of mastoid cells.

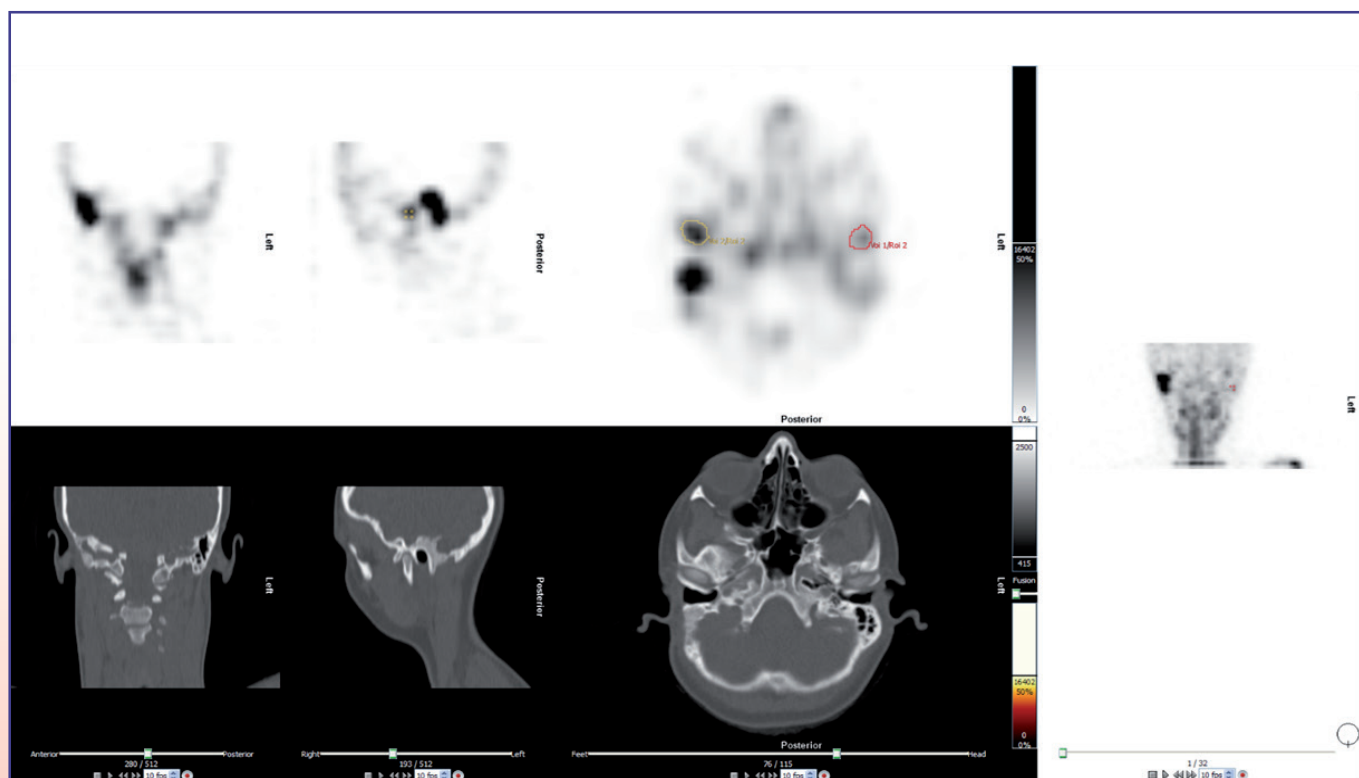


Figure 3. Semi-quantitative analysis of condylar activity using an automated VOI analysis revealed a left-to-right ratio of 38% vs. 62% (mean counts/pixel).

generally based (in part) on quantification of asymmetry in growth activity of the condyles using ^{99m}Tc -HDP bone scintigraphy (3). Surgeons referring adolescent patients with condylar hyperplasia in our institute generally consider early surgical treatment (a high partial condylectomy) if the difference in regional activity between the right and left condyles is greater than 10% and clinical signs show progression of the mandibular asymmetry. If the difference in uptake is less than ten percent, conservative treatment ('wait and see' policy) is generally applied. In the present case the difference in uptake exceeded ten percent, making the patient a candidate for early surgical treatment if asymmetry progresses clinically.

Previous research has shown that the assessment of left-to-right ratios of condylar growth activity can best be performed using SPECT imaging instead of planar views alone, as SPECT shows higher sensitivity for the detection of unilateral condylar hyperactivity (4). Combining SPECT with CT provides additional anatomical detail, which is helpful for optimal delineation of the condyles and positioning of VOIs used for quantification (5). In the case presented above, SPECT/CT imaging was also helpful in the interpretation of the increased uptake in the mastoid process that resulted in exaggeration of the asymmetry of condylar activity observed on the planar images. However, the availability of details on the surgical procedure in the electronic file of this patient proved the most valuable in the interpretation of this chance finding.

Conclusion

Adding SPECT/CT to planar bone scintigraphy of the skull increases both sensitivity and specificity for the detection of unilateral condylar hyperplasia in patients with hemimandibular elongation. Furthermore, this case report illustrates how details of a patient's medical history available in an electronic file can help in the interpretation of chance findings of increased uptake in patients referred for bone scintigraphy.

References

1. Linthicum FH, Jr. The fate of mastoid obliteration tissue: a histopathological study. *Laryngoscope*. 2002;112:1777-81
2. Matin P. The appearance of bone scans following fractures, including immediate and long-term studies. *J Nucl Med*. 1979;20:1227-31
3. Hodder SC, Rees JI, Oliver TB, Facey PE, Sugar AW. SPECT bone scintigraphy in the diagnosis and management of mandibular condylar hyperplasia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38:87-93
4. Saridin CP, Raijmakers PG, Tuinzing DB, Becking AG. Bone scintigraphy as a diagnostic method in unilateral hyperactivity of the mandibular condyles: a review and meta-analysis of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40:11-7
5. Hart K, van der Kroon DCM, Kee BWA et al. Influence of attenuation correction on the left-right ratio for unilateral condylar hyperplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39 (Suppl 2):S620

PET-radiochemie: haute cuisine voor de nucleaire geneeskunde

Oratie van dr. P.H. Elsinga, uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van de benoeming tot hoogleraar 'Radiochemie' aan het Universitair Medisch Centrum Groningen op 4 december 2012



Meneer de rector magnificus, dames en heren,

Het vakgebied van de Nucleaire Geneeskunde kan in vele aspecten de vergelijking met een restaurant doorstaan. Of dit een toprestaurant is met veel verse huisgemaakte gerechten of een fastfood restaurant, laat ik vooralsnog even in het midden. Soms wordt ook wel eens de vergelijking met een afhaalchinees gemaakt. Wat voor restaurant het ook zijn mag: er komen klanten naar het restaurant met de verwachting dat het restaurant bepaalde gerechten serveert. Er zijn medewerkers die de klanten bedienen en hen eventueel op hun gemak stellen. In een gesprek tussen klant en medewerker wordt de behoefte vastgesteld en een passend menu met heerlijke gerechten samengesteld, zodat de klant een plezierig verblijf heeft en tevreden weer naar huis gaat. Uiterst essentieel is de kwaliteit van de keuken en gebruikte ingrediënten en de kwaliteit en betrouwbaarheid van toeleveranciers. Zonder de vereiste kwaliteit zal de

klant geen smakelijke maaltijd krijgen en ontevreden naar huis gaan. Ter vergelijking ondergaan op een afdeling Nucleaire Geneeskunde de klanten, in dit geval de patiënten, een scan op verwijzing van hun behandelende medisch specialist. Ook deze aanvragende arts is een klant van de afdeling. De meeste patiënten hebben een vorm van kanker. Ook komen er patiënten met andere ziekten. Zij hebben bijvoorbeeld afwijkingen in het brein, het hart of ze hebben ontstekingsziekten. De patiënt bij de Nucleaire Geneeskunde ontvangt door toediening van een radioactieve stof een zogenaamde scan, zeg een soort foto maar met veel meer informatie. Welke soort radioactieve stof wordt toegediend is afhankelijk van de ziekte die de patiënt heeft. Het type van radioactieve stof bepaalt welk type scan er wordt uitgevoerd. Een kritisch onderdeel binnen de Nucleaire Geneeskunde is de bereiding van de eerder genoemde radioactieve stoffen, dit zijn de zogenaamde radiofarmaca. Radiofarmaca worden ook wel tracers genoemd. Zonder een tracer kan er geen scan plaatsvinden. Zoals Wim Vaalburg vroeger altijd zei: No tracer no fun. Het zal u niet verbazen dat in mijn oratie het laboratorium waar de radiofarmaca worden gemaakt de keuken van het restaurant met de naam Nucleaire Geneeskunde is. In de keuken van de Nucleaire Geneeskunde werken radiochemici en analisten als koks aan de bereiding van radiofarmaca. In samenwerking met de ziekenhuisapotheker wordt de kwaliteit van de radiofarmaca gecontroleerd. De ziekenhuisapotheker proeft als het ware het gerecht voordat het wordt uitgeserveerd aan de klant. Deze kwaliteit is natuurlijk van groot belang voor of de klanten tevreden zijn en hangt af van de kwaliteit van de ingrediënten. Zijn het verse producten, zijn ze eventueel zelf bereid of afgenomen van toeleveranciers. Tevens moet het volgen van het bereidingsrecept leiden tot het juiste gerecht, te weten het juiste radiofarmacon. De koks dienen dan ook adequaat opgeleid te zijn en moeten op de hoogte blijven van nieuwe producten en trends in de markt. Ook de hygiëne in de keuken moet aan strenge eisen voldoen, schoonmaakprocedures moeten worden vastgelegd en gecontroleerd. Hier horen ook kledingsvoorschriften bij. Al deze kwaliteitsaspecten vallen onder GMP, Good Manufacturing Practice, ofwel in goed Nederlands: een Goede Manier van Produceren. De gehele kwaliteit wordt uiteindelijk gecontroleerd door de gezondheidsinspectie, zeg maar: de Keuringsdienst van Waren binnen de Gezondheidszorg. Naast de kwaliteit van de radiofarmaca is ook de betrouwbaarheid van de productie belangrijk. We willen niet dat klanten soms wel en soms niet tevreden zijn. Nee, ze moeten altijd tevreden zijn. Dat de bereiding van radiofarmaca geen sinecure is wordt al aangegeven door het feit dat veel

energie moet worden gestoken in de betrouwbaarheid van de bereiding. Met name voor de speciale gerechten, de PET-radiofarmaca die minder vaak bereid worden is dit een belangrijk issue. Deze bereidingen zijn kwetsbaar; ten eerste vanwege het feit dat met zeer lage hoeveelheden chemische stof gewerkt wordt waardoor de bereiding gevoelig is voor kleine verontreinigingen, ten tweede omdat alles in een kort tijdsbestek moet worden gemaakt vanwege de korte halfwaardetijd, zeg korte houdbaarheid en ten derde omdat er gewerkt wordt met ingewikkelde apparaten, de syntheseautomaten waarbij technische storingen kunnen optreden. Daarnaast speelt ondanks de hoeveelheid protocollen en voorschriften, ervaring en training van de koks, de radiochemici en analisten een belangrijke rol. Het mag duidelijk zijn dat hier voor een hoogleraar PET-radiochemie veel uitdagingen liggen: de opleiding van topkoks die op betrouwbare wijze kwalitatief hoogstaande gerechten maken en op de hoogte zijn van nieuwe kooktechnieken en zelf ook nieuwe gerechten op de menulijst kunnen zetten.

Ook zullen de topkoks goed moeten kunnen samenwerken met het management van het restaurant en met de bediening vanwege de planning van het werk. De uitdaging is om de keuken naar het niveau van de haute cuisine te tillen. Zo ook is binnen de Nucleaire Geneeskunde een goede samenwerking noodzakelijk. Het is een vakgebied waarin nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, ziekenhuisapothekers, biologen en radiochemici een hecht team moeten vormen om een kwalitatief hoogwaardig product te kunnen afgeven. Dit product kan diagnostiek voor de patiëntenzorg zijn en liggen op het gebied van onderzoek. Om goed te kunnen functioneren binnen de Nucleaire Geneeskunde moet men een goede teamspeler zijn en inhoudelijk goed geschoold zijn binnen het vakgebied. Daarnaast is het ook essentieel om kennis te hebben van de andere disciplines binnen de nucleaire geneeskunde om enerzijds meer begrip voor elkaars werk te hebben en anderzijds om gesprekspartner te kunnen zijn bij de gezamenlijke aanpak van het werk. Ook inhoudelijke kennis van de disciplines buiten de nucleaire geneeskunde, zijnde de partners waarmee wordt samengewerkt, is van belang. Voor het optimaal uitoefenen van het werk in een absoluut sterrenrestaurant als een afdeling Nucleaire Geneeskunde in een Universitair Ziekenhuis zijn drie pijlers van belang: onderzoek, zeg het ontwikkelen van nieuwe gerechten; onderwijs/scholing, dus het opleiden van de koks; en patiëntenzorg, optimale bereiding van de gerechten op de menulijst. In mijn oratie wil ik aangeven hoe ik als hoogleraar PET-radiochemie in deze drie gebieden impulsen wil geven voor verdere ontwikkeling om tot haute cuisine niveau te komen.

Binnen het onderzoek is de rol van de radiochemicus, de kok in het restaurant, primair de ontwikkeling, de klinische implementatie en productie van radiofarmaca met als doel deze radiofarmaca in te zetten voor het afbeelden van

ziekteprocessen. Daarnaast is de radiochemicus ook nauw betrokken bij het testen van nieuwe radiofarmaca voordat ze bij mensen kunnen worden toegepast. De evaluatie vindt plaats in nauwe samenwerking met biologen of farmaceuten. Nieuwe gerechten zullen eerst getest moeten worden of ze geschikt zijn om op de menukaart te zetten.

Er is een zeer grote behoefte aan meer klinisch gevalideerde radiofarmaca om ziekteprocessen in kaart te kunnen brengen en om nieuwe geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen. Om het aantal gerechten, de radiofarmaca op de menukaart te vergroten zullen nieuwe kooktechnieken en ingrediënten, dus nieuwe radiochemische methoden uitgetest gaan worden. Verder is het ook een belangrijk doel om vanwege de toenemende vraag meer klanten te bereiken door dusdanige recepten te ontwikkelen dat ook restaurants die minder goed zijn uitgerust beter in staat zijn om klanten te bedienen.

De wijze waarop ik dat wil doen wil ik nu gaan bespreken. Helaas laat de vergelijking tussen radiofarmaca en gerechten mij even in de steek vanwege de specifieke eigenschappen van PET-radiofarmaca. Naast nieuwe bereidingsmethoden gaat ook aandacht besteed worden aan gebruik van nieuwe apparatuur. Daartoe zijn er samenwerkingen opgezet met het Stratingh Instituut voor Chemie en de vakgroepen Analytische Chemie en Farmacie. Het is van groot belang om goed contact te houden met deze vakgebieden waaruit de PET-radiochemie is ontstaan. De contacten met de Organische Chemie stammen al uit de vroege tachtiger jaren toen destijds de hoogleraren Woldring van Nucleaire Geneeskunde en Wynberg van Organische Chemie besloten dat er op het Organisch Chemische Laboratorium ruimte beschikbaar moest komen voor ontwikkeling van PET-radiofarmaca. In deze tijd werd druk gepioneerd met tracers. In combinatie met de laboratoria op het Kernfysisch Versnellers Instituut hebben de hoogleraren Vaalburg en Paans het PET-onderzoek dusdanig uitgebreid dat in het begin van de jaren negentig een zelfstandig PET-centrum in het Academisch Ziekenhuis gevestigd werd. Deze was de eerste in Nederland. In die tijd was ik ook al werkzaam op de afdeling. Ik was begonnen in 1984 en deed ook volop mee met de activiteiten op het Organisch Chemische laboratorium. In die tijd kon je probleemloos nieuwe PET-tracers bij mensen toedienen en heb ik ook mijzelf eens als proefkonijn aangemeld. De samenwerking kreeg een extra impuls toen ik naast mijn baan als chemisch analist ook Scheikunde ben gaan studeren en ik tijdens het hoofdvakonderzoek volop meedraaide in de groep van Ben Feringa om de kneepjes van de Organische Chemie te leren met zogenaamde synthesehappydings tot in de kleine uurtjes. De contacten zijn altijd goed gebleven en kregen een stimulans toen bij de komst van Rudi Dierckx als nieuw hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming er twee promovendi konden worden aangesteld om de samenwerking tussen Organische Chemie en Nucleaire Geneeskunde een kritische massa te geven. In deze periode is een snelle methode ontwikkeld om met behulp van clickchemie PET-radiofarmaca te maken. De

clickchemie zal verder worden uitgebreid om PET te koppelen aan andere afbeeldingstechnieken zoals MRI en optical imaging. Met de introductie van gecombineerde PET-MRI camera's neemt ook de interesse toe in gecombineerde PET-MRI radiofarmaca. Je zou het kunnen zien als het combineren van een restaurant met een andere activiteit, bijvoorbeeld een theaterrestaurant. Hierbij ontstaat een volledig nieuwe dimensie om klanten een plezierige avond te bezorgen. Zogenaamde multimodality probes zullen onder andere in het kader van het Center for Medical Imaging, het CMI, worden ontwikkeld voor prostaatkankeronderzoek. Een consortium met Afdeling Urologie, met Chemie en Farmacie en met de Universiteiten van Twente en Nijmegen en een aantal bedrijven zal dit project gaan vormgeven. Bij multimodality probes speelt synergie een voorname rol door gebruik te maken van de sterke punten van twee complementaire afbeeldingstechnieken. Het introduceren van moleculaire contrastmiddelen die deze sterke eigenschappen verder versterken zal verder als katalysator werken.

Aangezien MRI veel minder gevoelig is dan PET, moeten er speciale eisen gesteld worden aan deze nieuwe klasse van radiofarmaca. Er zal dus ook veel aandacht aan het ontwerp van deze nieuwe radiofarmaca moeten worden besteed. Ik denk dat met name voor het kankeronderzoek PET-MRI probes van grote meerwaarde kunnen zijn.

Naast prostaatkanker zullen ook voor neuroendocriene tumoren betere tracers ontwikkeld worden. Naast beter beschikbare tryptofaan analoga die we ontwikkelen in het kader van een project gesubsidieerd door het KWF samen met Laboratoriumgeneeskunde en Medische Oncologie wil ik ook de mogelijkheid onderzoeken om PET-MRI probes in te zetten. Daartoe is een Europees consortium opgericht met deelname van het CMI waarbij vanuit het UMCG ook de afdeling Endocrinologie een belangrijke rol speelt.

Wereldwijd is er grote behoefte aan klinisch gevalideerde ^{18}F -radiofarmaca. Ontwikkeling en verbetering van ^{18}F -bereidingsmethoden zijn daarom erg belangrijk. Wat betreft het onderzoek naar nieuwe ^{18}F -labellingstechnieken zal het project met betrekking tot clickchemie verder worden uitgebouwd in samenwerking met Organische Chemie. De clickchemie is een geweldig voorbeeld van synergie in de scheikunde. Twee chemische stoffen die normaal niet reactief zijn, maar zodra ze elkaar tegen komen een efficiënte chemische reactie aangaan. De samenwerking met Chemie wat betreft clickchemie heeft al diverse toepassingen gevonden zoals de ontwikkeling van Matrix Metalloproteïnase inhibitors in het kader van een STW-project. Een andere toepassing van clickchemie is ontwikkeld voor prostaatkanker, door ontwikkeling van bombesine tracers in het kader van een vruchtbare samenwerking met Urologie. Dit bombesine project is een voortzetting van het werk met Biomade, de Universiteiten van Stanford, Purdue, Rotterdam en Nijmegen. Clickchemie wordt ook toegepast bij de samenwerking met de Siemens Biomarker groep. Tevens is een projectaanvraag

voor ontwikkeling voor de beta-adrenoceptor tracers op basis van clickchemie met afdeling cardiologie in voorbereiding. Nog efficiëntere clickreacties zullen moeten worden ontwikkeld. Het doel is om uiteindelijk ook deze clickreactie in een levend organisme te kunnen uitvoeren om het concept van pretargeting uit te voeren.

De synthese van fluorverbindingen wordt normaal gesproken met elektrofiel fluor uitgevoerd. Deze reactie is binnen de organische chemie de meest gebruikte route, maar kan binnen de ^{18}F -radiochemie alleen worden uitgevoerd met lage specifieke activiteit. Wij willen met speciale katalysatoren onderzoeken of deze labelingsroute ook met nucleofiel fluor kan worden uitgevoerd. Indien succesvol zou het arsenaal aan ^{18}F -radiofarmaca enorm kunnen worden uitgebreid. Hier is dus een uitbreiding van de menulist mogelijk.

Het gebruik van Multi Component Reacties in de PET-radiochemie is een nagenoeg onontgonnen gebied. In samenwerking met Alex Dömling, hoogleraar Drug Design, zal het gebruik van deze methode getest worden op ^{11}C en ^{18}F gelabelde radiofarmaca. Deze chemische methode is zeer flexibel en levert vanuit eenvoudige bouwstenen in één stap radiofarmaca op die voorheen niet mogelijk waren.

Qua technologieontwikkeling is het gebruik van microfluidics, waarbij PET-labeling op een kleine chip worden uitgevoerd, veelbelovend. Het in miniatuur uitvoeren van PET-radiochemie biedt vele voordelen, zoals hoge reproduceerbaarheid, zeer korte bereidingstijden en laag grondstofverbruik. Tevens zal in geval van een volledig geïntegreerde labchip, waarbij alle reactiestappen op chipniveau worden uitgevoerd, flink bespaard kunnen worden op investeringen in infrastructuur en gebouwen. In samenwerking met Analytische Chemie, de Universiteit van Twente en het bedrijf Future Chemistry zal in de komende jaren gewerkt worden aan deze geïntegreerde chips. Hierbij gaan we ook voortbouwen op de ervaring die we hebben met de firma's Eckert&Ziegler en Veenstra Instruments op het gebied van synthesesmodules.

Ook de juist geïnstalleerde LC/MS zal een belangrijke rol moeten gaan spelen. Met dit apparaat kunnen op zeer gevoelige wijze moleculen en afbraakproducten worden gemeten in reactiemengsels. Dit zal gaan bijdragen om ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca te versnellen. In het kader van het onderzoeksthema van het UMCG en de Rijksuniversiteit, Healthy Aging, wil ik ook andere onderzoekslijnen waar nieuwe tracers worden ontwikkeld in samenspraak met klinici verder uitbreiden. Er zijn enkele toepassingen die met Neurologie, Psychiatrie en het Alzheimercentrum zullen worden uitgewerkt binnen het thema 'Gezonder ouder worden', een kreet die ook tijdens de afgelopen verkiezingscampagne vaak gehanteerd werd. De bevolking wordt ouder en we willen met zijn allen een hoge kwaliteit van leven handhaven. Aan de wetenschap is het de taak om de mogelijkheden te onderzoeken om dit te realiseren. De politiek en de maatschappij zullen moeten bepalen tot welke prijs we deze kwaliteit van leven willen bieden.

Enkele projecten om de ziektes van Parkinson en Alzheimer te onderzoeken zijn op dit moment zeer actief. Zo worden tracers ontwikkeld voor het afbeelden van de adenosine receptor, het P-glycoproteïne transport eiwit, de dopamine receptor en ophoping van alfa-synucleïne. Deze projecten vinden plaats in samenwerking met het AMC en de VU uit Amsterdam en de Universiteit van Twente.

Daarnaast worden tracers ontwikkeld voor een betere diagnose van hoofdhalstumoren en longkanker in het kader van CTMM Airforce, met de VU, Maastricht en afdelingen Longziekten en Radiotherapie van het UMCG.

Zoals al enigszins duidelijk is geworden kun je onderzoek en zeker ook PET-radiochemisch onderzoek niet alleen uitvoeren. Het is van belang een netwerk te hebben om ervaringen uit te wisselen en nieuwe ideeën te horen. Naast partners binnen de RuG en het UMCG, waarbij we vaak werkgroepen rondom thema's hebben samengesteld, is er de nodige samenwerking op nationaal gebied, maar zeker ook internationaal. Hierbij wil ik graag de langdurige samenwerking met Japan noemen en met name het Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. Deze samenwerking gaat al terug naar midden jaren 80, toen Dr Ishiwata een jaar in Groningen onderzoek heeft gedaan. Tijdens dit jaar is een band gevormd die uitmondde in bezoeken over en weer. Dit heeft geresulteerd in vele publicaties op gebied van hersenonderzoek met weer als thema: gezonder ouder worden, ook een belangrijk thema in Japan. Ook in de toekomst zal de samenwerking met Tokyo voortgezet worden.

Mijn link met Gent in België, waar ik zes jaar geleden ben aangesteld als gastprofessor, heeft ook geresulteerd in gezamenlijke publicaties. De bezoeken aan de afdelingen Nucleaire Geneeskunde en Farmacie zijn erg aangenaam, hetgeen versterkt wordt door de keuze van de goede restaurants, een belangrijk issue in Vlaanderen. Ik sluit niet uit dat mijn vergelijking van PET-radiochemie met haute cuisine geïnspireerd is door mijn Vlaamse vrienden.

Het toepassen van PET in het ontwikkelingsstraject van geneesmiddelen wordt steeds meer door de farmaceutische industrie erkend. Een goede samenwerking met de farmaceutische industrie kan een zeer gunstige situatie creëren als de ontwikkeling van geneesmiddel en PET-tracer gelijk opgaan. Aan de ene kant kan de industrie snel inschatten of een nieuw geneesmiddel voldoet aan bepaalde eigenschappen om succesvol te kunnen zijn, aan de andere kant zijn in een vroeg stadium lead compounds beschikbaar voor PET-tracer ontwikkeling met als voordeel dat betere PET-afbeeldingstechnieken kunnen worden ontwikkeld. In dit kader hebben we vorig jaar een speciaal boek uitgegeven met als thema hoe PET kan bijdragen in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Hier hebben internationaal erkende auteurs bijgedragen van zowel de academie als de industrie. De farmaceutische industrie weet steeds beter de weg naar Groningen te vinden. Voorbeelden zijn projecten met Johnson

& Johnson, Bayer Schering Pharma, Siemens Molecular Imaging, Roche, Philips, en GSK. Hierbij spelen ook de CROs PRA International en QPS, beide uit Groningen, een belangrijke rol. Groningen is hierdoor een ideale locatie om PET voor geneesmiddelenonderzoek in te zetten.

Bij patiëntenzorg zie ik het als mijn rol om de implementatie en productie van PET-radiofarmaca op een kwalitatief hoogstaande manier uit te voeren. De gerechten moeten op een betrouwbare wijze volgens de geldende kwaliteitseisen worden bereid. De GMP-richtlijnen zijn hierbij van groot belang. Ik ben van mening dat radiofarmaca weliswaar als geneesmiddelen beschouwd moeten worden, maar dat ze gezien hun speciale eigenschappen een uitzonderingspositie verdienen. Voor PET-radiofarmaca geldt dit zeker omdat deze op kleine schaal in ziekenhuizen worden bereid voor één of een paar patiënten. Hierbij is ook nog eens de toediening aan de patiënt kort na de bereiding, zodat er geen kans voor bacteriën is om te groeien. Het is daarom zaak om de kwaliteit van het radiofarmacon te borgen zonder door te schieten in de toepassing van maatregelen die niet van toepassing zouden moeten zijn op in-huis geproduceerde radiofarmaca. De huidige richtlijnen zijn niet passend voor PET-radiofarmaca en werken verlamdend op de grote wens naar meer gevalideerde PET-radiofarmaca die in de kliniek kunnen worden toegepast. Het is lastig maar ook niet nodig om de eisen aan levensmiddelen die in de supermarkt verkrijgbaar zijn en gedurende langere tijd onderweg zijn van fabriek naar klant en ook nog eens een tijd in de schappen liggen, ook te stellen aan gerechten die in een haute cuisine restaurant worden gemaakt met verse ingrediënten en waarbij de maaltijd direct na bereiding aan de klant wordt geserveerd. In mijn visie kan de kwaliteit ook voor een deel geborgd worden door te vertrouwen op vakmanschap, waar dan ook een adequate opleiding bij hoort. Te hoge kosten aan investeringen zoals infrastructuur en personeel zouden beter aangewend kunnen worden voor innovatie.

Onderwijs is van belang, ten eerste wat betreft opleiding en bijscholing van personen die werkzaam zijn in de keuken van de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Ten tweede voorlichting aan personen die met Nucleaire Geneeskunde samenwerken



en waarvoor het van belang is om hier meer vanaf te weten. De klant moet weten of het toprestaurant de meest geschikte plaats is om te eten of dat beter iets anders kan worden uitgekozen. Dit zijn bijvoorbeeld de aanvragende artsen en de farmaceutische industrie en voor de toekomst: de studenten geneeskunde.

Mijn ambities met betrekking tot onderwijs liggen op verschillende vlakken:

1. colleges aan studenten chemie, farmacie en geneeskunde
2. opleiding van radiochemici
3. bij- en nascholing van de specialisten binnen de Nucleaire Geneeskunde

Wat betreft colleges aan studenten is het belangrijk om het veld van Beeldvorming, Nucleaire Geneeskunde en PET-radiochemie te promoten bij studenten. Studenten zijn onze aankomende onderzoekers en medewerkers die voor voortzetting van de innovatie van het vakgebied moeten zorgen. Het beste is om het aanwezige talent zo vroeg mogelijk aan te trekken. Daarbij is meer aandacht voor technologie in het Geneeskunde onderwijs noodzakelijk.

Met betrekking tot opleiding van radiochemici is het in Nederland slecht gesteld: De huidige situatie is dat er voor de radiochemicus geen officieel erkende opleiding bestaat en dat wat het hanteren van kwaliteitsnormen betreft de radiochemicus volgend is van wat andere disciplines voorschrijven. Door de synergie die er nu is onder de Nederlandse radiochemici is het initiatief gestart om het specialisme Klinisch Radiochemicus te introduceren. Hier kom ik later op terug.

Met het Internationaal Atoom Agentschap in Wenen, de IAEA, is een onderwijsprogramma in ontwikkeling om wereldwijd een masteropleiding voor radiochemici en radiofarmaceuten op te zetten door middel van eLearning. Er is grote behoefte aan kennis om een radiofarmacalaboratorium te managen. Wereldwijd kan gesteld worden dat PET booming is. In landen als India, China, Brazilië, maar bijvoorbeeld ook Polen neemt het aantal medische cyclotrons voor het produceren van PET-radionucliden en het aantal PET-camera's zeer snel toe. De opleiding van de mensen die in deze faciliteiten gaan werken loopt hierbij achter, dus moeten adequate opleidingen worden aangeboden. Adequaat betekent onder andere dat het geen zin heeft om iemand uit Afrika stage te laten lopen in een Europees haute cuisine restaurant en te verwachten dat hij daarna in staat is om in Afrika onder andere omstandigheden een vergelijkbaar restaurant op poten te zetten. Daarom heeft iemand meer kennis nodig om in welke situatie dan ook de beste keuzes te kunnen maken.

Bij het werken in een multidisciplinair team hoort ook structurele voorlichting en uitleg. Dit wil ik graag ook op Europees niveau uitvoeren. De Europese vereniging voor

nucleaire geneeskunde, de EANM, organiseert jaarlijks onderwijssessies met betrekking tot radiofarmaca-ontwikkeling op de congressen. Tevens heb ik samen met andere Europese collega's de cursus 'Trends in PET-methodologies' opgezet. Hier worden collega's onderwezen in ontwikkelingen in de radiochemie, prekliniek, fysica en regelgeving in PET. Ook in Nederland zijn er verscheidene malen ^{18}F -chemie cursussen gegeven in het kader van bijscholing samen met Bert Windhorst van de VU in Amsterdam.

Om de drie kerncompetenties onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de PET-radiochemie te bundelen wil ik het specialisme Klinisch Radiochemicus lanceren. Terwijl in Nederland de andere disciplines zich in de jaren tachtig en negentig hebben georganiseerd in beroepsverenigingen, die verantwoordelijkheden en opleiding wettelijk hebben geregeld, hebben de radiochemici dit nagelaten. De nucleair geneeskundigen, klinisch fysici en ziekenhuisapothekers hebben wat betreft hun verantwoordelijkheden en bijbehorende opleiding de professionaliteit en kwaliteit van hun werk veelal in procedures en kwaliteitsnormen vastgelegd. Voorbeelden zijn centraal vastgestelde opleidingseisen, collegiale toetsing/visitaties, en verplichte bij/nascholing met bijbehorend accreditatiesysteem. De reden waarom de radiochemici dit hebben nagelaten blijft onduidelijk. Dit zou te maken kunnen hebben met het kleine aantal radiochemici in Nederland. Te verwachten is overigens dat de behoefte in de toekomst zal toenemen, zeker mondiaal.

Daarom heb ik met andere radiochemici de Nederlandse Klinisch Radiochemische Vereniging (NKRv) opgericht. Binnen deze vereniging is een goede samenwerking tussen de radiochemici in Nederland opgebouwd. De radiochemici in grote academische centra in Nederland, de sterrenrestaurants van Amsterdam, Nijmegen, Rotterdam, Delft en Groningen hebben zich gebundeld. Er is een goede relatie met de ziekenhuisapothekers en de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, de NVNG.

Wat de implementatie en productie van radiofarmaca voor toepassingen bij de mens betreft, vindt dit in nauwe samenwerking plaats met de ziekenhuisapotheker. De ziekenhuisapotheker is wettelijk verantwoordelijk voor de kwaliteit van het productieproces. Echter het gehele proces is dusdanig complex dat de gezamenlijke kennis van de radiochemicus en de ziekenhuisapotheker essentieel zijn om tot een kwalitatief hoogstaand product te komen. Kwaliteitsborging hiervan maakt het ook beter mogelijk voor de ziekenhuisapotheker om zijn/haar verantwoordelijkheid te nemen in het complexe proces van de radiofarmacaproductie. De haute cuisine kok weet precies hoe je de gerechten maakt, de juiste ingrediënten moet gebruiken en de apparatuur moet bedienen, de ziekenhuisapotheker is degene die in de gaten houdt of alles op een hygiënische manier is uitgevoerd en is de fijnproever die in staat is te controleren of

het gerecht goed genoeg is om bij de klant te serveren. Synergie tussen de ziekenhuisapotheker en de radiochemicus zal dus garant staan voor een optimale kwaliteit van het bereidingsproces. Betrokkenheid van de radiochemicus bij informatievoorziening over de complexe haute cuisine gerechten naar de Gezondheidsinspectie IGZ kan bijdragen tot een betere beeldvorming bij de inspecteur. Het feit ligt er namelijk dat de inspectie deze processen wil gaan beschouwen als industriële processen en niet als farmaceutische bereiding. Met andere woorden de haute cuisine zou in dit geval over één kam worden geschoren met diepvriesproducten in de supermarkt. Ook als voorzitter van het EANM Radiofarmacie comité probeer ik een constructieve bijdrage te leveren in discussies met overheden om de regelgeving omtrent het gebruik van PET-radiofarmaca aan te passen.

Gezien het feit dat de behoefte in Nederland en wereldwijd aan radiochemici zal toenemen heeft de NKRv het traject ingezet om het specialisme Klinisch Radiochemicus op de kaart te zetten.

De toegevoegde waarde van de Klinisch Radiochemicus zal liggen bij de volgende aspecten:

1. opleiding van radiochemici en stimulering van radiochemisch onderzoek
2. training van analisten met betrekking tot radiofarmacaproductie
3. bij- en nascholing van de andere disciplines binnen de Nucleaire Geneeskunde
4. verantwoordelijkheid voor de tracerontwikkeling volgens vastgestelde kwaliteitsnormen, waar nodig in samenspraak met de ziekenhuisapotheker
5. verantwoordelijkheid voor betrouwbaarheid van de radiofarmacaproductie

De Klinisch Radiochemicus moet ook inspelen op de toekomst. De PET-radiochemie gaat veranderen. De PET-radiochemicus had meestal een organisch chemische achtergrond. Dit is een logisch gegeven vanwege het feit dat labelingstechnieken met behulp van ^{11}C en ^{18}F zijn gebaseerd op organisch chemische reacties. Mede omdat niet iedereen een cyclotron heeft voor de productie van ^{11}C en ^{18}F zijn er PET-radionucliden in opkomst waarbij de labelingsmethodieken gebaseerd zijn op metaalchelering en niet meer op organisch chemische reacties. De huidige radiochemicus dient kennis te hebben van zowel de organische chemie als de organometaal chemie om het gehele palet aan labelingsmethoden te kunnen beheersen. Tevens zal ook de positie van de Nucleaire Geneeskunde veranderen. Integratie met andere medische afbeeldingstechnieken zal verder gaan wat terug is te zien in fusies met afdelingen radiologie en veranderingen in de opleiding van de medische specialismen Nucleaire Geneeskunde en Radiologie. Ook de ontwikkelingen van

andere afbeeldingstechnieken gaan snel. Diffusion Weighted Imaging-MRI gaat FDG-PET als werkpaard voor opsporen van tumoren beconcurreren. De kracht van Nucleaire Geneeskunde blijft het afbeelden van moleculaire processen op kwantitatieve en gevoelige wijze, dus de Moleculaire Beeldvorming. De behoefte aan nieuwe gevalideerde klinische moleculaire PET-markers, misschien dat deze ooit moleculaire contrastmiddelen genoemd zullen worden, zal onverminderd groot blijven. Om de klinische waarde van nieuwe radiofarmaca aan te tonen zijn multicenter studies nodig. De EANM praat over de noodzakelijke standaardisatie van methoden en er zijn ook gesprekken met de Amerikaanse collega's hoe dit verder aan te pakken. Ook standaardisatie van radiofarmaca productie moet hierbij besproken worden zodat correcte multicenter trials kunnen worden uitgevoerd. In de toekomst zal professionaliteit en kwaliteit in het restaurant Nucleaire Geneeskunde, en in het bijzonder de haute cuisine PET-radiochemie, verder doorontwikkeld moeten worden. Zowel het niveau van het werk als de borging en aantoonbaarheid van procedures zal verder verbeterd gaan worden. Hier zal ook de Klinisch Radiochemicus een meer proactieve rol moeten gaan spelen.

Ik hoop dat ik duidelijk heb kunnen maken dat PET-radiochemie een essentiële rol speelt binnen de Nucleaire Geneeskunde. Door het introduceren van het specialisme Klinisch Radiochemicus zal het niveau van de keuken in de Nucleaire Geneeskunde kunnen uitgroeien naar haute cuisine. Natuurlijk kan ik deze uitdaging niet alleen uitvoeren, maar doe ik dit heel graag met de mensen waar ik de afgelopen jaren intensief mee heb samengewerkt. Mijn vrienden-collega's van NKRv en NVNG, de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming en de samenwerkende groepen binnen de RuG en UMCG. En ja, hoe zou ik dit moeten realiseren als ik niet de steun had van mijn gezin en familie. Ik verheug me er op samen met jullie de uitdaging aan te gaan.

Ik heb gezegd. 



Dr. R. Al Hussainy

23 januari 2012
Vrije Universiteit, Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. G.A.M.S. van Dongen
Prof. dr. J. Booij

Co-promotor:
Dr. J.D.M Herscheid

Iodine-123 and fluorine-18 radiolabeled analogues of WAY-100635 as potential radioligands for imaging the 5-HT_{1A} receptor in the brain

In humans, the serotonin 1A (5-HT_{1A}) receptor is thought to be involved in different central nervous system disorders such as major depression, anxiety, schizophrenia and Alzheimer's disease. Studies using partial 5-HT_{1A} agonists such as buspirone, suggested that the 5-HT_{1A} receptor is involved in the pathogenesis and treatment of depression. These data may implicate the importance of the 5-HT_{1A} receptor as a target for drug therapy and/or as a marker to study the underlying pathophysiology of several major neuropsychiatric disorders. Molecular imaging techniques such as PET or SPECT may be valuable tools in the investigation of changes in the availability of 5-HT_{1A} receptors. However, the clinical use of the well-known PET tracer, the 5-HT_{1A} receptor antagonist [carbonyl-¹¹C]WAY-100635, suffers from a drawback of rapid hydrolysis of the amide bond *in vivo*. In addition, due to the short half-life of the ¹¹C isotope ($t_{1/2} = 20$ min) this tracer can only be used when both a cyclotron and a PET camera are in close proximity.

This thesis describes the development of novel iodinated (¹²³I, $t_{1/2} = 13.2$ h) and fluorinated (¹⁸F, $t_{1/2} = 109.8$ min) analogues of WAY-100635 as possible SPECT or PET radiotracers for the 5-HT_{1A} receptor using the hypothesis that a bridge-fused ring (BFR) system might increase their metabolic stability. To that end, the cyclohexyl moiety of the lead compounds (WAY-100635 and its O-desmethylated analogue) was replaced by an iodinated BFR like adamantane, cubane, bicyclo[2.2.2]octane and bicyclo[2.2.1]heptanes (see figure). The pharmacological evaluation of these novel ligands resulted in a high (sub)nanomolar affinity and a good selectivity for the 5-HT_{1A} receptor. Only the cubane analogues could easily be iodinated with ¹²³I and therefore were selected for further *in vivo* evaluation. Regarding the lipophilicity, replacement of the methoxy group by a hydroxy group had hardly any effect. The affinity for the 5-HT_{1A} receptor slightly increased, but this did not lead to a better selectivity. The radiosynthesis was made straightforward by a non-isotopic

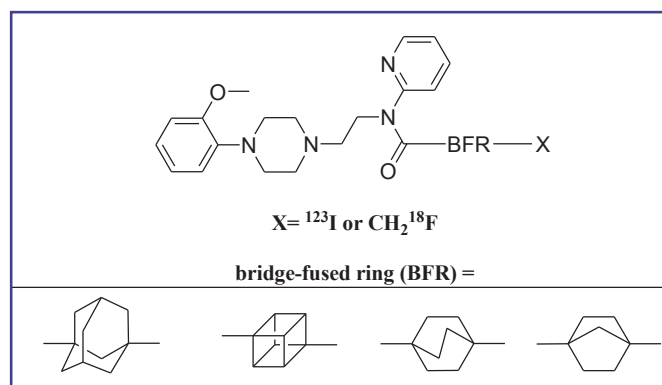


Figure 1. Novel iodinated or fluorinated analogues of WAY-100635 as possible SPECT or PET radiotracers for the 5-HT_{1A} receptor.

exchange reaction on the corresponding bromo-compound. The metabolic stability of the ¹²³I-cubane analogue was investigated in human hepatocytes and compared with that of the well-validated radiotracer for the 5-HT_{1A} receptor named ¹⁸F-*p*-MPPF. At 15 min of incubation ¹²³I-cubane was more stable than ¹⁸F-*p*-MPPF, indicating a remarkable stabilising effect of the cubyl moiety on the amide hydrolysis. There was no free iodide-123 detected up to 150 min of incubation, which indicates that the carbon-iodine bond is metabolically stable in human hepatocytes. This bond was metabolically stable in rats too. During the biodistribution studies, no uptake of a radioactive iodide was observed in the thyroid. Unfortunately, both radioligands showed a poor uptake in the rat brain at 45 min. In addition, low specific to non-specific binding ratios were observed in the brain for both analogues. These results indicate that the designed ¹²³I-ligands are not suitable for SPECT brain imaging.

A new series of eight (WAY-100635 and O-desmethyl WAY-100635) analogues was designed in which the same BFRs were used but in this case with a fluoromethyl group

(see figure). This led to an improvement in the lipophilicity compared to the iodinated BFR analogues of WAY-100635. *In vitro*, all analogues showed a high (sub)nanomolar affinity and a good selectivity for the 5-HT_{1A} receptor. Three ligands (cubane, bicyclo[2.2.2]octane and bicyclo[2.2.1]heptane) were selected for further evaluation. The lipophilicity of these ligands was in the same order of magnitude as that of WAY-100635. Investigation of the metabolic stability of the ¹⁸F-fluoromethyl cubane analogue in human hepatocytes showed a good stability at fifteen minutes of incubation. Routes were developed to synthesise the precursors required for a radiofluorination reaction. A nucleophilic substitution using ¹⁸F generated the radioligands in moderate to good radiochemical yields. The biodistribution studies in rats showed that the uptake of radioactivity of these radioligands is nearly similar to that of ¹²³I analogues, but the specific to non-specific binding ratios were remarkably higher. However, the PET studies showed a high accumulation of ¹⁸F- in the

bones. The defluorination rate was similar for ¹⁸F-bicyclo[2.2.1]heptane and ¹⁸F-cubane, but lower for ¹⁸F-bicyclo[2.2.2]octane. This instability toward *in vivo* enzymatic defluorination in rats requires additional stability studies to determine whether these ligands have a potential for human application. In conclusion, novel BFR analogues of WAY-100635 were designed with the aim to obtain SPECT or PET ligands with high metabolic stability. Although the ultimate goal was not reached, these synthesised ligands have provided us more insight in the structural requirements that are important for the lipophilicity, affinity and selectivity for the 5-HT_{1A} receptor, as well as for the metabolic stability regarding the amide bond hydrolysis and the deiodination or defluorination. Ultimately, this knowledge might help to develop radioligands with an improved stability profile such as derivatives with a CF₃ group instead of the CH₂F or radioligands in which the fluoro atom is directly attached to the bridgehead. 



Dr. A. Schuitemaker

27 januari 2012
Vrije Universiteit, Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. Ph. Scheltens
Prof. dr. A.A. Lammertsma

Co-promotores:
Dr. B.N.M. van Berckel
Prof. dr. R. Boellaard

Inflammation in Alzheimer's disease – *in vivo* quantification

De ziekte van Alzheimer is een neurodegeneratieve aandoening die zich neuropathologisch kenmerkt door neerslagen van het eiwit amyloïd-beta (Aβ) en neurofibrillaire tangles. Mild cognitive impairment (MCI) is een verzamelnaam voor stoornissen in het cognitief functioneren (meestal het geheugen), meer dan op basis van leeftijd en opleidingsniveau verwacht mag worden, maar waarbij de stoornissen nog niet ernstig genoeg zijn om aan de criteria voor dementie te voldoen.

Bij de ziekte van Alzheimer worden, naast plaques en tangles, geactiveerde microglia cellen gevonden in de hersenen. Er zijn aanwijzingen dat microglia cellen betrokken zijn bij de vorming van neerslagen van Aβ. Een hypothese is dat het eiwit Aβ zelf een lokale immuunreactie op gang brengt, hetgeen resulteert in de aantrekking en activatie van microglia cellen. Microglia cellen produceren vervolgens diverse inflammatoire en neurotoxische factoren welke deze pathologische cascade verder versterken. Voorbeelden van ontstekings-eiwitten die betrokken zijn bij ontstekingsreacties in de hersenen, zijn serum amyloïd P (SAP),

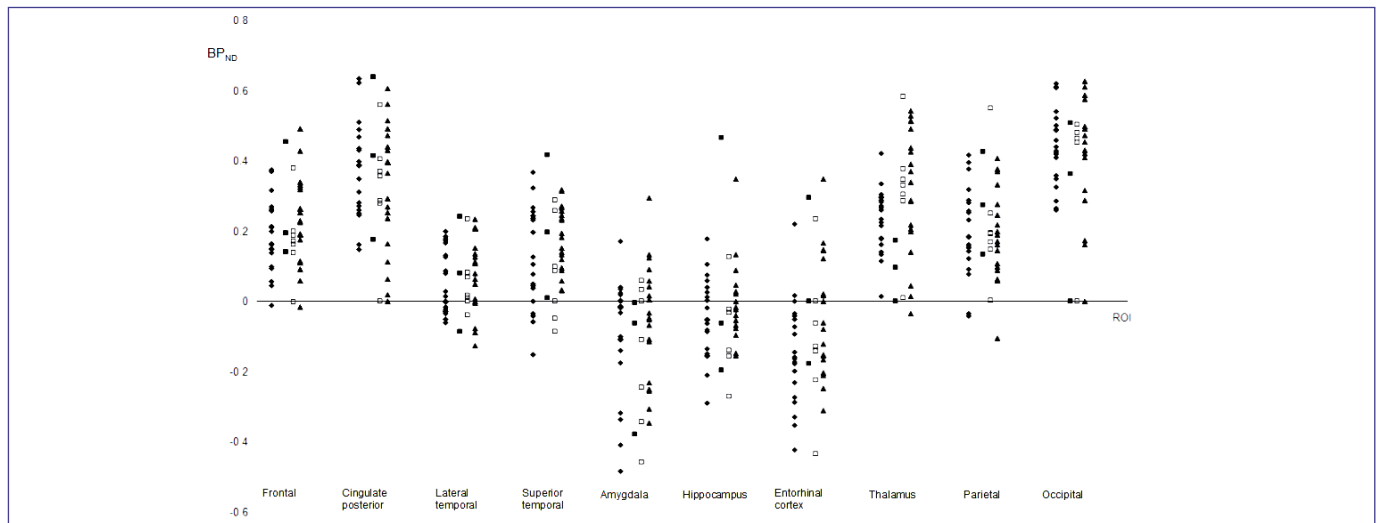
interleukine-6 (IL-6) en acute fase eiwitten als C-reactive protein (CRP) en α1-antichymotrypsine (ACT).

(*R*)-[¹¹C]PK11195 is een PET ligand, welke bindt aan geactiveerde microglia cellen. Met behulp van (*R*)-[¹¹C]PK11195 PET kan microglia activatie *in vivo* gekwantificeerd worden.

De belangrijkste doelstelling van het proefschrift was om verschillende aspecten van inflammatie bij normale veroudering en (vroege stadia van) de ziekte van Alzheimer te evalueren om meer inzicht te verkrijgen in het ontstaansmechanisme.

Ontstekingsmarkers in serum en hersenvocht

In het eerste deel van het proefschrift werd de aanwezigheid van ontstekingsmarkers in serum en hersenvocht van gezonde controles, patiënten met MCI en met de ziekte van Alzheimer onderzocht. Het ontstekings-eiwit CRP bleek verhoogd te zijn in zowel liquor als serum van patiënten met MCI vergeleken met de ziekte van Alzheimer. MCI patiënten met een zogenaamd laag risicoprofiel (op basis van Aβ, (p)-tau in liquor) voor de ziekte van Alzheimer bleken een verhoogd CRP te hebben. IL-6 in



Figuur 1. (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 BP_{ND} in gezonde controlepersonen, patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer welke nog niet voldoen aan de criteria voor Alzheimer dementie (prodromal Alzheimer's disease) en de ziekte van Alzheimer. $\blacklozenge$ = gezonde controles, $\blacksquare$ = patiënten met prodromal Alzheimer's disease die klinisch stabiel bleven, $\square$ = patiënten met prodromal Alzheimer's disease die klinisch verslechterden, $\blacktriangle$ = patiënten met de ziekte van Alzheimer.

liquor was ook verhoogd in deze groep MCI patiënten. Er waren geen verschillen in ACT tussen MCI en Alzheimer patiënten. Het eiwit SAP bleek in gelijke mate aanwezig bij controles, MCI en Alzheimer patiënten. Wel bleken MCI patiënten met lagere SAP waarden in liquor klinisch sneller te verslechteren. Deze lage SAP waarden zouden het gevolg kunnen zijn van binding van SAP aan amyloïd in de hersenen waardoor er verlaagde hoeveelheden SAP in hersenvocht aanwezig zijn.

Kwantificatie van (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding in normale veroudering en bij de ziekte van Alzheimer

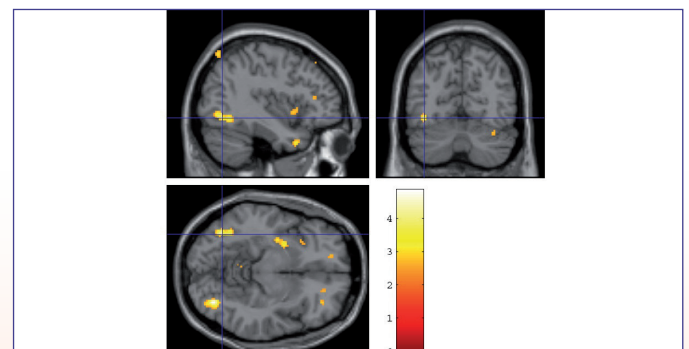
In het tweede deel van het proefschrift werd (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding in normale veroudering en bij de ziekte van Alzheimer gemeten. Hiervoor werden allereerst diverse methoden om (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding te kwantificeren geanalyseerd. Bij normale veroudering vonden we (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding in frontaalkwab, anterieure en posterieure cingulaire cortex, mediale inferieure temporaalkwab, insula, hippocampus, entorhinale cortex, thalamus, pariëtaal en occipitaalkwab. Deze gebieden komen overeen met regio's waar atrofie optreedt bij veroudering. In de temporaalkwab is eerder met pathologisch onderzoek aangetoond dat er bij normale veroudering microglia activatie optreedt. De klinische relevantie van deze bevindingen is echter nog niet duidelijk. Mogelijk worden neurodegeneratieve veranderingen in de hersenen voorafgegaan door dysfunctie van microgliacellen.

Tenslotte hebben we (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding geëvalueerd bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Op voxelniveau werd een hogere (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding gevonden in de occipitaalkwab bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Dit werd alleen gevonden bij patiënten met Alzheimer dementie, niet bij patiënten welke nog niet voldeden aan de criteria voor dementie. Er bleek ook geen verschil te zijn in (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding tussen patiënten welke klinisch verslechterden en patiënten welke klinisch stabiel bleven.

Er bleek geen correlatie te zijn tussen (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding en cognitief functioneren.

Conclusie

Uit dit proefschrift blijkt dat bij de ziekte van Alzheimer ontstekingsprocessen betrokken zijn. De aanwezigheid van ontstekings-eiwitten in het hersenvocht van patiënten met milde cognitieve klachten suggereert dat deze processen in een vroeg



Figuur 2. Regio's met verhoogde (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 BP_{ND} in patiënten met de ziekte van Alzheimer vergeleken met gezonde controlepersonen (grenswaarde images op $p = 0.01$; extent threshold = 10 voxels). De kleurenschaal geeft T waarden aan. Data zijn gecorrigeerd voor multiple comparisons (false discovery rate methode binnen SPM).

stadium van de ziekte een rol spelen. Dit hebben we echter niet kunnen bevestigen met moleculaire beeldvorming van microglia activatie met behulp van (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 PET bij patiënten met MCI. Wel hebben we verhoogde (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 binding aangetoond bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, hetgeen bevestigt dat er sprake is van microglia activatie bij de ziekte van Alzheimer. ⦿

**Dr. G. Mees**

17 september 2012
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. C. Van de Wiele
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx

Imaging of tumour vascularisation and related hypoxia: preclinical and clinical studies

Tumour hypoxia is a characteristic feature of locally advanced solid tumours which has been described in a wide range of tumour types. It is the consequence of the tumour's uncontrolled growth and structural and functional abnormalities of its blood vessels. Its presence is associated with a negative prognosis and impairs the effectiveness of common anti-cancer therapies. Despite the existence of a number of specialised PET tracers for the detection of tumour hypoxia, their use is limited. The most widely used PET tracer for tumour detection, staging and evaluating therapy response is the glucose analogue ^{18}F -FDG, which exploits the inherent dependence of the tumour cell on glycolysis (Warburg effect) for its energy production. As the proteins responsible for ^{18}F -FDG uptake are under control of HIF-1, the master transcription factor regulating the hypoxic response, the degree of ^{18}F -FDG uptake might indirectly reflect the level of tumour hypoxia and vice versa. Detection of tumour hypoxia under certain circumstances using ^{18}F -FDG would obviate the need for more specialised hypoxia radiotracers. Additionally, as there are a number of situations where ^{18}F -FDG PET imaging is less than ideal (high physiological uptake, low tumour metabolic rate, high tumour G6P-levels), insights into the close relation between tumour hypoxia and tumour metabolism might provide opportunities to increase tumour ^{18}F -FDG uptake and thereby improve imaging. In this thesis, the effects of a modification of tumour oxygenation on tumour metabolism and with it the possible consequences and benefits for functional imaging using ^{18}F -FDG PET were studied. Our results suggest a strong interplay between tumour hypoxia and tumour metabolism. More specifically, we found a significant correlation between pimonidazole staining and CA IX expression in a colorectal carcinoma mouse xenograft, a significant correlation between pimonidazole staining and GLUT1 expression in a spontaneous canine mammary gland carcinoma and a significant correlation between CA IX expression and ^{18}F -FDG SUVmax and SUVmean values of the primary tumour of patients suffering from non-small cell lung cancer. Although our results suggest that ^{18}F -FDG uptake might reflect tumour hypoxia, the use of ^{18}F -FDG as a reliable non-invasive marker of tumour hypoxia seems questionable. Nevertheless, insights into the relationship between tumour hypoxia and tumour metabolism

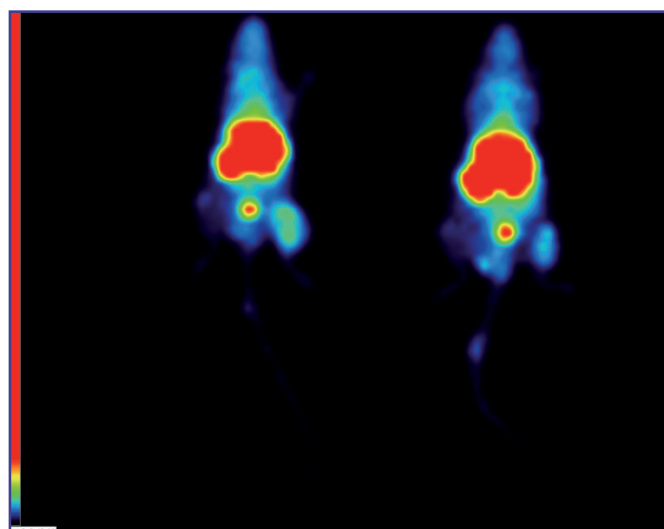


Figure 1. In vivo imaging of tumour vasculature in two HT29 human colorectal carcinoma bearing mice (right hind leg) using $^{99\text{m}}\text{Tc}-(\text{CO})^3\text{His-CNA35}$.

may create opportunities to increase tumour ^{18}F -FDG uptake in situations where diagnostic accuracy is suboptimal. In this work, ^{18}F -FDG uptake was increased in an *in vitro* and *in vivo* model of human colorectal carcinoma after chemical activation of HIF-1 using a PHD-inhibitor. Possibly, in situations where ^{18}F -FDG PET imaging is less successful, imaging after a single treatment with PHD-inhibitors might increase sensitivity.

In a second part of this thesis, a new radiotracer ($^{99\text{m}}\text{Tc}-(\text{CO})^3\text{His-CNA35}$) that selectively binds tumour vasculature was evaluated. Our results indicated the convenient preparation of a stable, functional and specific radiotracer that gives a reliable estimate of existing tumour vasculature through the binding of subendothelial collagen IV due to the characteristic leakiness and immaturity of tumour blood vessels in a human HT29 colorectal carcinoma xenograft. Non-invasive detection of tumour vasculature might (i) offer a tool to provide a reliable assessment of tumour vasculature and thus provide a means for the management and planning of anti-angiogenic therapy and (ii) might provide insights into tumour hypoxia. 



Dr. J.L.H. Eersels

26 september 2012,
Vrije Universiteit, Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. A.A. Lammertsma
Prof. dr. J.J.R. Mertens

Co-promotor:
Dr. J.D.M. Herscheid

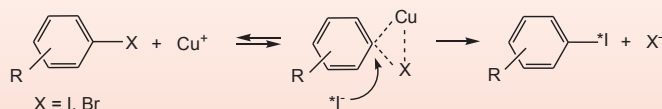
Fundamental aspects of Cu⁺-assisted nucleophilic radioiodinations

De radiosynthese van radiofarmaca dient niet alleen snel en efficiënt te gebeuren, maar het gesynthetiseerde eindproduct dient ook steriel en (radio)chemisch zuiver te worden afgeleverd. Immers, radiofarmaca behoren tot een speciale groep geneesmiddelen, waarbij zowel de eindspecificaties van de tracer als de uitvoering van de radiosynthese dienen te voldoen aan vooropgestelde eisen volgens de basisprincipes van good manufacturing practice (GMP). In dit perspectief werd daarom een fundamentele studie gewijd aan de experimentele parameters van de nucleofiele Cu⁺-gekatalyseerde radiojoderingsmethode.

Nucleofiele radiojodering versus electrofiele radiojodering

In het eerste deel van het proefschrift wordt een vergelijkende studie gemaakt van de twee basis-radiojoderingstechnieken, nucleofiele versus electrofiele reactiecondities. Beide technieken kunnen toegepast worden voor integratie in productieprocessen, ongeacht de specifieke activiteit van de tracer. De keuze wordt voornamelijk bepaald door de moleculaire structuur van de precursor, het type aromaat en de substituent effecten.

De nucleofiele, Cu⁺-geassisteerde radiojodering kan worden beschouwd als een gemodificeerde Ullmann-type reactie, waarbij het instabiele Cu⁺ tijdens de reactie *in situ* wordt gegenereerd door gebruik te maken van atoxische reductantia, zoals het gentisinezuur (een hydrochinon) en tin(II)sulfaat (figuur 1).



Figuur 1. Nucleofiele radiojodering - reactiemechanisme

In optimale omstandigheden en bij isotopische uitwisseling (*I/I) is de omzetting kwantitatief, hetgeen een 'Kit' labelingprocedure mogelijk maakt. In geval van suboptimale labeling kan een 2-staps 'Kit' procedure worden toegepast; met behulp van een zilvermembraan wordt het vrije,

ongereageerde radiojodide kwantitatief geadsorbeerd, zonder activiteitsverlies van de tracer op het membraan. De veelzijdigheid van de Cu⁺-methode wordt verder geïllustreerd aan de hand van de niet-isotopische uitwisseling (*I/Br) dat tracerbereiding van hoge specifieke activiteit mogelijk maakt, en aan de hand van het gebruik van mixed-solvent condities (ethanol/water mengsel) dat bereiding toelaat van lipofiele liganden (zoals benzodiazepines en vetzuren).

In geval van electrofiele radiojodering wordt vaak gebruik gemaakt van een trialkyl-tinprecursor, voornamelijk wanneer er onvoldoende regioselectiviteit is bij de radiojodering. Als gevolg van oxidatieve afbraak tijdens de labeling en door proton-destannylering (lagere effectieve specifieke activiteit) is HPLC-scheiding een vereiste.

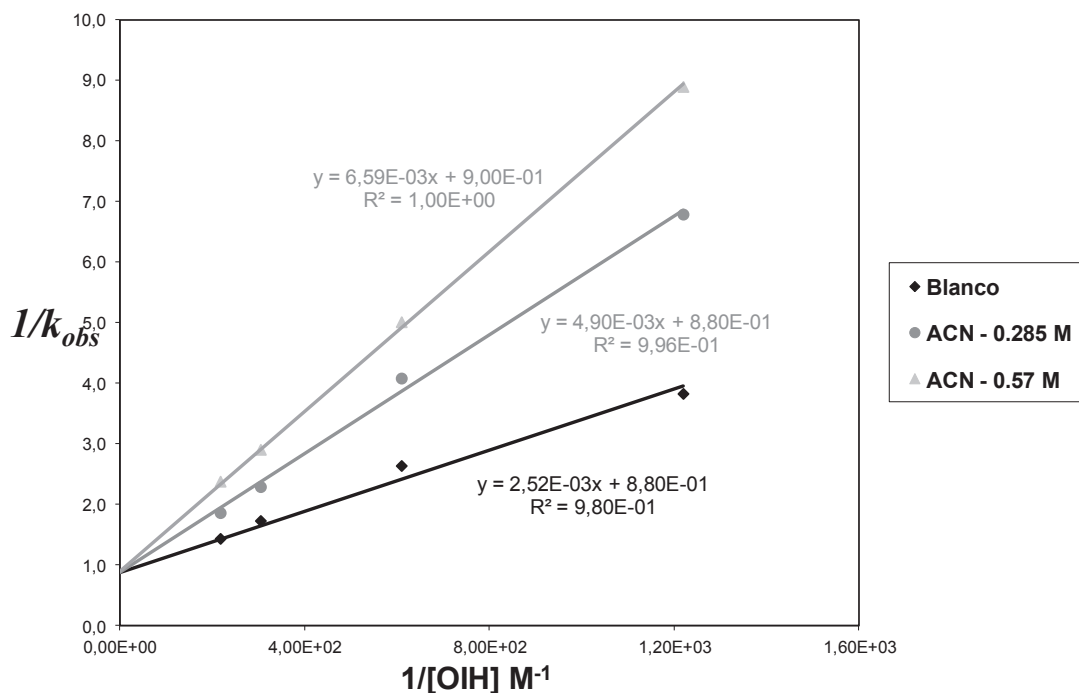
Radiojodering in mixed-solvent condities

Het tweede gedeelte van het proefschrift beschrijft het gebruik van acetonitril als co-solvent in een gemengd solventsysteem van het reactiemengsel. Echter, ondanks de redox- en pH neutrale eigenschappen van het acetonitril, werd een aanzienlijke verlaging van de labelingopbrengst vastgesteld. Deze verlaging is toe te schrijven aan de Cu⁺-complexerende eigenschappen van het acetonitril. Aangezien in de Cu⁺-geassisteerde nucleofiele radiojodering de interactie tussen het katalytische Cu⁺-ion met het arylhalide en het acetonitril competitief is, werd gebruik gemaakt van een Lineweaver-Burk benadering (figuur 2).

Hierdoor kan de complexatieconstante bepaald worden van het katalytische Cu⁺-ion met het arylhalide enerzijds en die van het Cu⁺-ion met acetonitril anderzijds. In aanwezigheid van het acetonitril kan een kwantitatieve labeling verkregen worden door de oorspronkelijke Cu²⁺-concentratie te verhogen. Hiertoe dient men de oorspronkelijke Cu²⁺-concentratie te vermenigvuldigen met factor α , die de relatie beschrijft tussen de gebruikte acetonitrilconcentratie en de complexatieconstante van het Cu⁺-acetonitrilcomplex.

Cu⁺-methode toegepast op halopyridines

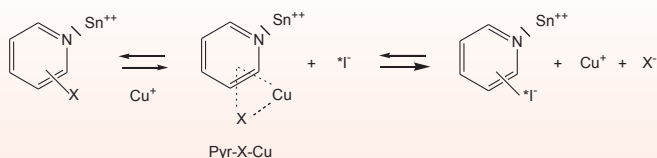
In deel drie van het proefschrift stellen we de nucleofiele Cu⁺-radiojodering voor, toegepast op broom- en joodpyridines.



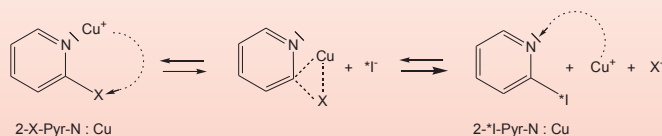
Figuur 2. Invloed van acetonitrilconcentratie op de reactiesnelheid, variabele hippuranconcentratie; $1/k_{\text{obs}}$ versus $1/[OIH]$

Radiofarmaca bevatten soms pyridinegroepen, echter pyridines zijn deactiverend voor elektrofile halogenering, en bovendien kunnen er N-oxides gevormd worden in bijzijn van oxidantia. Daarom werd de nucleofiele Cu^+ -radiojodering toegepast op de verschillende regioisomeren van broom- en joodpyridines.

Een mechanistisch model wordt voorgesteld op basis van de complexerende eigenschappen van pyridine voor de kationen Cu^+ en Sn^{2+} . Aangezien het Cu^+ niet alleen betrokken is in het katalytisch Pyr-Halo-Cu^+ complex, maar ook in het Halo-Pyr-N:Cu^+ complex, stellen we een verlaging van de labelingopbrengst vast (figuur 3).



a) in bijzijn van Sn^{2+} (3- en 4-X-pyridine)



b) zonder Sn^{2+}

Figuur 3. Mechanistisch model : radiojodering van halopyridines

Omdat Sn^{2+} in de algemene reactiecondities in overmaat aanwezig is ten opzichte van Cu^+ , stellen we voor het 3- en 4-broompyridine vast dat het Sn^{2+} -ion het Cu^+ uit het niet-katalytisch Halo-Pyr-N:Cu^+ complex kan verdringen, hetgeen in een hogere labelingopbrengst resulteert. Echter, bij het 2-broompyridine is dit niet zo. De Cu^+ -ionen, reversibel gebonden in een Halo-Pyr-N:Cu^+ complex, kunnen via een intramoleculaire transfer met de ortho C-Br binding worden omgezet in een katalytisch Pyr-Halo-Cu^+ complex, waardoor de effectieve molariteit hoger is dan de 'bulk'-concentratie. Dit resulteert in een hogere labelingopbrengst. De radiojodering van 2-broompyridine wordt hierdoor bij voorkeur uitgevoerd in afwezigheid van tin(II)sulfaat, met enkel gentisinezuur als reductans.

Conclusies

Doordat er gebruik wordt gemaakt van atoxische hulpstoffen laat de nucleofiele Cu^+ -methode in optimale omstandigheden 'Kit' labeling toe. Bovendien werd de radiojodermethode voor het eerst succesvol toegepast op heteroaromaten, zoals gesubstitueerde halopyridines, en werd een mechanistisch model voorgesteld op basis van de complexerende eigenschappen van Cu^+ en Sn^{2+} met het halopyridine.

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

Nijmegen, 9 november 2012

A simple method for the preparation of the therapeutic bone seeking radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP

Ter Heine R¹, Rummenie RG¹, Beekman FJ², Ramakers RM², Van der Westerlaken MML¹, Bloemendal HJ³, Van den Berg L⁴, Lange R¹, De Klerk JMH⁵

Departments of ¹Clinical Pharmacy, ³Clinical Oncology, ⁴Clinical Physics and ⁵Nuclear Medicine, Meander Medical Center, Amersfoort, and ²Faculty of Applied Sciences, Delft University of Technology, Delft, the Netherlands

Introduction

In patients with painful bone metastases, bone seeking radiopharmaceuticals can be used successfully with an overall response rate in the order of 70-80% with minimal toxicity. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate (¹⁸⁸Re-HEDP) is such a bone seeking radiopharmaceutical and treatment with this radiopharmaceutical is preferred over treatment with the commercially available radiopharmaceuticals due to rapid availability and its radionuclide properties.

As it stands, only a few methods for the preparation of ¹⁸⁸Re-HEDP have been described, all proposing different preparation conditions and composition of the radiopharmaceutical. It is known, however, that the composition of the radiopharmaceutical influences bone uptake. Furthermore, often the preparation methods included a labour-intensive concentration step of the ¹⁸⁸Re eluate before labelling with the bisphosphonate. For application of ¹⁸⁸Re-HEDP in clinical studies and routine clinical care, we therefore sought to develop a standardised and simple preparation method for ¹⁸⁸Re-HEDP with good bone seeking properties in a GMP regulated environment.

Methods

A tungsten-188/rhenium-188 generator was obtained from ITG (Garching, Germany), lyophilised HEDP cold kits were obtained from Covidien (Petten, the Netherlands), 0.9% NaCl for intravenous injection was obtained from B. Braun Medical (Oss, the Netherlands), and sterile solutions of ammoniumperphosphate 13.4 mg/ml and sodiumacetate 1,5 M were produced at our hospital pharmacy. All radiolabelling experiments were performed in a GMP class A working environment in a GMP class C background. Radiochemical purity of the radiopharmaceutical was determined using thin

layer chromatography. The microbial quality of the generator eluate was monitored by means of sterility and endotoxin testing. Furthermore, validation of aseptic working conditions was performed by means of a medium fill simulation. In mice, distribution of the radiopharmaceutical was determined by means of VECTor/CT, a system for sub-mm-resolution emission tomography with radiolabelled molecules. Furthermore, in patients post-treatment scintigrams were acquired three hours post injection to visualise the in-vivo distribution.

Results

After elution of the generator with 0.9% NaCl, 6 ml of the eluate was directly transferred through a sterile 0,2 µm filter into the 10 mL vial containing of HEDP cold kit, together with 0.2 mL of the ammoniumperphosphate solution. The obtained mixture was subsequently heated to 90 °C during thirty minutes and thereafter the pH was adjusted with 0.5 mL sodiumacetate solution. Finally, the obtained solution was again filtrated through a 0,2 µm sterile filter. This simple labelling method yielded a drug product with a reproducible high radiochemical purity (>95%) and proven stability up to five hours. Microbiological monitoring showed that sterility of the generator could be maintained throughout the generator lifespan of six months and aseptic working conditions were guaranteed.

In-vivo evaluation of bone uptake of ¹⁸⁸Re-HEDP in three mice showed a high mean bone-to-soft-tissue ratio of 12.7 (range 9.6-14) and the latter was confirmed in patients who were treated with ¹⁸⁸Re-HEDP for painful metastases, where bone uptake of ¹⁸⁸Re-HEDP was similar to that of ^{99m}Tc-HDP.

Conclusion

A simple method was developed for the preparation of the bone seeking therapeutic radiopharmaceutical ¹⁸⁸Re-HEDP, without the necessity of a concentration step due to the high specific activity of the eluate and adequate amounts of pharmaceutical ingredients in our cold kit and additional solutions. ¹⁸⁸Re-HEDP uptake in osseous tissue was high and comparable to values previously reported by other groups. ¹⁸⁸Re-HEDP is now used in routine clinical care, as well as clinical trials for treatment of painful bone metastases at our institute. Studies investigating stability of ¹⁸⁸Re-HEDP up to 24 hours are currently ongoing.

Specific activity of ^{177}Lu : a multi-definitions parameter Measuring specific activity of ^{177}Lu by HPLC, an alternative method

Breeman WAP, De Blois E

Department of Nuclear Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Introduction

Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -DOTA-peptides requires ^{177}Lu with high specific activity (SA) to maximise the atom% of ^{177}Lu over total Lu. SA of ^{177}Lu of (n, γ) reactor-produced from enriched ^{176}Lu (target) is defined by the vendors as the ^{177}Lu activity over the total amount of Lu (=mass of $(^{175}+^{176})\text{Lu}$). But, there are more definitions for SA, such like the ^{177}Lu activity over the total amount of Lu (=mass of $(^{175}+^{176}+^{177}+^{177\text{m}})\text{Lu}$). However, from the very start of the irradiation in the reactor there are processes ongoing, such as 'burn-up' of target material and decay of ^{177}Lu , while ^{177}Hf is formed.

Aim

To develop an alternative method to determine mass of all Lu (=mass $(^{175}+^{176}+^{177}+^{177\text{m}})\text{Lu}$) in the ^{177}Lu -containing solution.

Methods

^{177}Lu was from 82% enriched ^{176}Lu and irradiated for ± 8 days at High Flux Reactor in Petten, Netherlands and BR2 reactor, Mol, Belgium. Lu, including ^{177}Lu can be labelled with DOTA-tate. Our alternative method includes a labelling with a known activity of ^{177}Lu mixed with a known amount of DOTA-tate (in nmoles and in molar excess to $(^{175}+^{176}+^{177}+^{177\text{m}})\text{Lu}$) and quantify the ratio between Lu-DOTA-tate versus DOTA-tate post labelling by reverse phase C_{18} HPLC with a base-to-base separation between Lu-DOTA-tate and DOTA-tate.

As an example to quantify the amount of Lu: suppose 100 nmoles of DOTA-tate is labelled (20 min at 80 °C) with X (=unknown) nmoles Lu and Y MBq ^{177}Lu . After labelling HPLC data reveal 50% of DOTA-tate is in the form of Lu-DOTA-tate.

Consequently: X equals 50 nmoles Lu, and total amount of Lu present in the reaction. Subsequently the correct SA can be calculated: Y MBq ^{177}Lu per 50 nmoles Lu.

Results

SA of (n, γ) reactor-produced ^{177}Lu was 20-40% higher, n=28 irradiation as stated by the vendors. As a result, SA of ^{177}Lu -DOTA-tate and other DOTA-peptides could successfully be increased accordingly and intrinsically validating these findings.

Conclusions

SA of ^{177}Lu is higher as stated by the vendors. SA of ^{177}Lu -DOTA-tate and other DOTA-peptides can be increased accordingly.

Tumour response assessment to treatment with [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumours: differential response of bone versus soft tissue lesions

Van Vliet EI¹, Hermans JJ², De Ridder MA³, Teunissen JJM¹, Kam BLR¹, De Krijger RR⁴, Krenning EP¹, Kwekkeboom DJ¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Radiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, and Departments of ³Biostatistics and ⁴Pathology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Introduction

We noted that bone lesions on computed tomography (CT) responded differently than soft tissue lesions to treatment with [lutetium-177-DOTA⁰,Tyr³]octreotate (^{177}Lu -octreotate). We therefore compared the response of bone and soft tissue lesions to treatment with ^{177}Lu -octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumours (NETs).

Methods

Forty-two patients who 1) had bone metastases that were positive on [indium-111-DTPA⁰]octreotide scintigraphy (SRS) before treatment, 2) had soft tissue lesions, and 3) had had a minimum of one follow-up CT, were studied. Lesions were scored on CT and bone lesions also on SRS before and after treatment.

Results

Because bone lesions were not visible on CT before treatment in 11/42 patients (26%), bone and soft tissue lesions were evaluated in 31 patients. Whereas bone lesions increased in size, soft tissue lesions decreased. The difference in percent change of bone and soft tissue lesions was significant ($p < 0.001$). Intensity and/or number of bone lesions on SRS decreased after treatment in 19/23 patients (83%) in whom SRS after treatment was available. In one patient bone lesions became visible on CT after treatment, mimicking progressive disease with 'new' bone lesions, whereas there was an overall treatment response.

Conclusion

In patients with NETs, the apparent increase in size of bone

>>

>>

lesions or the appearance of new bone lesions on CT after treatment with ^{177}Lu -octreotate should be interpreted very cautiously, as it may be therapy-related rather than indicative of tumour progression.

^{18}F -FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemo-radiotherapy

Usmanij EA^{1,2}, De Geus-Oei LF¹, Troost EGC², Peters-Bax L³, Van der Heijden EHF², Kaanders JHAM², Oyen WJG¹, Schuurbiens OCJ⁴, Bussink J²

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Radiation Oncology, ³Radiology and ⁴Pulmonary Diseases, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Purpose

Applicability of in-treatment ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) changes was evaluated to predict response to concomitant chemo-radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods

In 28 patients, ^{18}F -FDG PET was performed before treatment, during treatment (at the end of the second week) and two weeks and three months after completion of treatment. Standardised uptake value (SUV), maximum SUV, metabolic tumour volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were obtained. Early metabolic changes were defined as fractional change (ΔTLG), comparing end of second week with pre-treatment ^{18}F -FDG PET. In-treatment metabolic changes, as measured by serial ^{18}F -FDG PET, were correlated with standard criteria of response evaluation of solid tumours by means of CT imaging (RECIST 1.1). Parameters were analysed for stratification in clinical outcome (progression free survival, PFS).

Results

Early in-treatment metabolic response was predictive for progression free survival. Difference in decrease of in-treatment TLG was highly significant ($P = 0.004$) between non-responders and responders: ΔTLG decrease of 19% ($\pm 32\%$) and 55% ($\pm 19\%$) respectively. ΔTLG decrease $\geq 38\%$ showed a significantly longer PFS compared to early metabolic non-responders ΔTLG decrease $< 38\%$ (one year PFS 80% versus 36%, $P = 0.02$). Pre-treatment TLG was found to be a prognostic factor for PFS, independently of ΔTLG in multivariate analysis.

Conclusion

The degree of change in TLG (ΔTLG) was predictive for response to neo-adjuvant concomitant chemo-radiotherapy as early as the end of the second week into treatment in patients with locally advanced NSCLC. Pre-treatment TLG was prognostic for PFS.

The influence of coronary calcium score on the visual interpretation of myocardial perfusion imaging

Mouden M¹, Ottervanger JP¹, Timmer JR¹, Reiffers S², Knollema S², Jager PL²

Departments of ¹Cardiology and ²Nuclear Medicine, Isala klinieken, Zwolle, the Netherlands

Introduction

Coronary artery calcium (CAC) scores influence the pre-test likelihood of ischaemia in patients undergoing myocardial perfusion imaging (MPI). We investigated the influence of routinely obtained CAC scores on the visual interpretation of MPI in consecutive patients referred for the diagnostic work-up of suspected coronary artery disease (CAD).

Methods

We retrospectively analysed patients with chest pain symptoms but without known CAD who were referred for MPI. Using a hybrid 64-slice SPECT/CT device we obtained additional CAC scores in all patients. For the current analysis we selected all 151 patients who underwent invasive angiography within three months after MPI. Experienced readers interpreted MPI in two separate sessions with and without knowledge of a patient's CAC score. We compared both readings with regard to the frequency of equivocal readings, and calculated changes in diagnostic accuracy using angiography with $\geq 70\%$ luminal narrowing as a reference standard for obstructive CAD.

Results

The addition of the CAC score changed the interpretation of MPI in 56 patients (37%) with a major effect on diagnostic accuracy in 39 patients (26%). The frequency of equivocal MPI interpretations decreased from 21% to 9% ($p = 0.002$). Sensitivity of MPI increased from 48% to 64% ($p = 0.019$) with comparable specificity (72% to 68%, $p = 0.628$).

Conclusion

In this highly selected group knowledge of the CAC score improved the interpretation of MPI and reduced the number of equivocal readings.

Clinical impact of breast specific gamma imaging on the management of patients with indeterminate breast lesions and patients with unresolved clinical problems related to the breast

Pereira Arias-Bouda LM¹, Neijenhuis P², Smit F¹, Van der Hoeven AF¹, Zeillemaker A², Weijers LMH³

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Surgery and ³Radiology, Rijnland Hospital, Leiderdorp, the Netherlands

Introduction

Mammography, combined with ultrasound (US), remains the mainstay for breast cancer detection but has its limitations in certain situations like dense breasts. Although MRI can be used as an adjunct modality, its major limitation is the poor specificity. Molecular breast imaging techniques, such as breast specific gamma imaging (BSGI), are increasingly being used as adjunctive diagnostic techniques to mammography and ultrasound. In this retrospective study we tried to determine the possible impact of BSGI on the management of the breast patient population.

Methods

Data were analysed from all patients who were referred for BSGI in the period from June 2011 until August 2012 presenting with indeterminate breast lesions or a clinically suspected palpable mass or symptom but equivocal or benign radiological imaging. Pathologic analysis or follow-up imaging, if biopsy was not conducted, was used as the reference standard.

Results

In total 57 patients were included in the study. The prevalence of malignancy in this group was 12%. The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of mammography/US were respectively 29%, 84%, 20% and 89%, versus 86%, 82%, 40% and 98% for BSGI. BSGI results were discordant with radiological results in 21 patients, with clinically relevant down-staging in 8 patients (correct in 7 patients) and up-staging in 13 patients (correct in 5 patients).

Conclusion

Breast specific gamma imaging could play an important role in the management of patients with indeterminate findings in the breast, mainly due to its high negative predictive value. Positive findings need to be confirmed by histology. 

WOLDRING PRIJS

Uitreiking Woldringprijs 2012



De Woldringprijs 2012 is op vrijdag 9 november tijdens de wetenschappelijke vergadering van de NvNG uitgereikt aan twee veelbelovende onderzoekers, te weten dr. Thijs Oude Munnink (per absentum) en dr. Eli Dijkers (middelste persoon op de foto). Beiden deden promotieonderzoek in het UMC Groningen naar de toepassing van met zirconium gelabelde antilichamen om behandeling van verschillende kankersoorten te optimaliseren. Het was de eerste keer dat de Woldringcommissie heeft besloten de prijs toe te kennen aan twee onderzoekers in plaats van één. 

OLV Ziekenhuis Aalst

Dr. Pieter De Bondt, Dr. Olivier De Winter, Dr. Paul Van Crombrugge, Dr. Hugo De Winter

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, OLV Ziekenhuis, Aalst



OLV Ziekenhuis Aalst

Het Onze-Lieve-Vrouw (OLV) Ziekenhuis Aalst is een fusieziekenhuis met activiteiten op de campussen Aalst, Asse en Ninove. Het is een algemeen ziekenhuis met 844 bedden, dat voor verschillende pathologieën fungeert als een tertiair centrum. Zo heeft het ziekenhuis een grote bekendheid als cardiologisch en cardiochirurgisch centrum. Het ziekenhuis heeft een opleidingsfunctie, zowel voor artsen en specialisten als voor verpleegkundigen en laboranten. De totale medische staf bestaat uit meer dan tweehonderd vaste stafleden. Het ziekenhuis heeft de traditie om innovatieve technieken vroegtijdig of als eerste in België te introduceren. Voorbeelden hiervan zijn openhartchirurgie, harttransplantatie, een multidisciplinaire diabetische voetklinik, robotchirurgie en de inwendige defibrillator.

Afdeling nucleaire geneeskunde

De afdeling nucleaire geneeskunde in het OLV-Ziekenhuis te Aalst werd in 1972 opgezet door dr. H. De Winter. Dit was toen nog een gemeenschappelijke dienst met fysische geneeskunde en radiotherapie. Met de jaren groeide de dienst verder uit dank zij een continue investering in 'state of the art' apparatuur, een staf met complementaire expertises en een competente groep technologen. Vanaf 1994 werd de afdeling nucleaire geneeskunde een autonome afzonderlijke dienst die door een ziekenhuisfusie vanaf 2003 ook verantwoordelijk is voor de nucleaire onderzoeken in Asse. In 2007 werd de infrastructuur van de dienst nucleaire geneeskunde op de campus Asse volledig vernieuwd, gepaard gaande

met de aankoop van een nieuwe dubbelkops camera. In 2009 verhuisde de dienst op de campus Aalst naar een nieuwbouw van het ziekenhuis, hetgeen de gelegenheid bood om de locatie architecturaal optimaal uit te tekenen naar functionaliteit.

State of the art apparatuur

De dienst startte in 1972 met één rectilineaire scanner, welke in 1976 al werd vervangen door een planaire scintillatiecamera en een camera die totale lichaamsopnamen kon maken. In 1981 werd nog een extra scintillatiecamera aangeschaft en werden alle bestaande camera's met computerapparatuur verbonden, waardoor toen al dynamische en morfologische informatie werd gedigitaliseerd. Vanaf 1989 werd een dubbelkops camera geïntroduceerd waardoor SPECT onderzoeken (onder andere van bot en cardiaal) mogelijk werden. Vanaf 1992 werd voor cardiale perfusiebeeldvorming overgeschakeld van ^{201}Tl naar $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ en vanaf 1995 werden deze opnamen uitgevoerd met behulp van cardiale gating.

In de loop van de volgende jaren werd de apparatuur verder uitgebreid met een botten densitometer, een tweede dubbelkops camera en later ook nog een driekops camera. Vanaf 1995 vinden er cardiale FDG SPECT studies plaats ter beoordeling van myocardiale viabiliteit. Deze FDG studies werden aanvankelijk uitgevoerd met 511 keV collimatoren op een dubbelkops SPECT camera, sinds 2001 gebeurt dat op een dedicated PET camera. In 2009 werd een SPECT/CT camera

in gebruik genomen.

Momenteel beschikt de afdeling in Aalst over een PET camera (ECAT, Siemens), een SPECT/CT camera (T16, Siemens), een cardio SPECT camera (Cardio MD, Philips), een dedicated schildkliercamera (Mediso), een driekops camera (IRIX, Philips), een dubbelkops camera (Vertex, Adac) en een botdensitometer (Hologic). Op de campus Asse staat een dubbelkops camera (Infinia, GE).

In 2003 werd een nucleair PACS systeem geïnstalleerd dat de mogelijkheid creëerde om de beelden van Aalst en Asse op beide plaatsen te verwerken en bekijken. Voor de klinici in het ziekenhuis zijn de beelden vanaf dat moment ook beschikbaar op een beeldenserver. Het nucleair PACS systeem werd in 2012 vervangen door Oasis software (Segami) waardoor nucleaire beelden via het PACS systeem van het ziekenhuis gedeeld kunnen worden met collega's van andere diensten. Bovendien laat deze software een vlottere en uitgebreidere processing toe, evenals het vlot fuseren van nucleaire (SPECT, PET) en radiologische (CT, MRI) beelden.

Medische staf met complementaire achtergronden

Dr. Hugo De Winter is opgeleid als radiotherapeut-nuclearist waardoor hij een uitgebreide expertise in de oncologie geniet. Als endocrinoloog-nuclearist bracht Dr. Paul Van Crombrugge de metabole knowhow in de dienst, hetgeen nuttig is voor de functieonderzoeken, de diagnostische en therapeutische schildklieractiviteiten, de botdensiteitsproblematiek en de metabole voorbereiding van cardiale PET onderzoeken (clamping). Dr. Pieter De Bondt en Dr. Olivier De Winter hebben een bijzondere interesse in cardiale onderzoeken (beiden promoveerden ze op dit gebied) en PET onderzoeken.

Een dynamische ploeg

Onze dienst heeft een enthousiast en competent team van acht technologen (inclusief de hoofdtechnoloog), een laborant, vier medewerkers medisch secretariaat, een dienstverantwoordelijke en vier artsen. De activiteiten van de klinisch fysicus worden verricht en beheerd door een externe organisatie (Controlatom). In 2011 werden ongeveer 13.000 diagnostische onderzoeken verricht, waarvan ongeveer 2000 in het kader van cardiale pathologie, 800 FDG PET onderzoeken, 1500 SPECT/CT's en 600 botdichtheidsmetingen.

Klinische schildklieractiviteiten

Vanaf 1972 worden op de afdeling klinische schildklierconsultaties gehouden. Dit is in 1994 nog verder uitgebreid toen

Dr. P. Van Crombrugge (endocrinoloog-nuclearist) zich bij



SPECT/CT zaal



Team nucleaire geneeskunde OLV Aalst

de staf voegde. Sindsdien is er een nauwe samenwerking tussen de diensten nucleaire geneeskunde, endocrinologie, radiologie, anatomopathologie en endocriene chirurgie. Momenteel staan er jaarlijks ongeveer 4500 klinische schildklierconsultaties gepland. In 2011 dienden we 113 ¹³¹I-therapieën toe waarvan 31 in het kader van gedifferentieerde schildkliercarcinomen. Hiervoor beschikt de dienst over twee kamers voor isotopentherapie.

Cardiale pathologie

Gezien de goede reputatie van cardiologie, cardiovasculaire heelkunde en radiotherapie-oncologie van het OLV, heeft onze dienst zich meer in het bijzonder toegelegd op cardiologische onderzoeken (perfusie, bloodpool, FDG PET voor viabiliteit en cardiale MIBG) en oncologie (FDG PET).

Samenwerking in het ziekenhuis en in de regio

De vier nuclearisten zorgen bij toerbeurt voor een hotline voor klinici die resultaten van uitgevoerde onderzoeken willen bespreken. Dit bevordert de interactie tussen kliniek en de technische onderzoeken. Bovendien neemt een nuclearist doorgaans deel aan de MOC (multidisciplinair oncologische consult) staf van bijvoorbeeld borstkliniek, digestieve oncologie, pulmonale oncologie, hematologie en endocriene oncologie. In het kader van de intensieve samenwerking met cardiologen wordt er actief geparticipeerd in de multidisciplinaire klinische overlegmomenten voor hartfalen en hartchirurgiepatiënten. De SPECT/CT onderzoeken worden dagelijks met de radiologen besproken, waarna er één gezamenlijk verslag wordt opgemaakt.

Ook met collega's van andere ziekenhuizen is er een nauwe samenwerking; dit geldt met name voor de PET-scan, waar de camera op onze afdeling gedeeld wordt met de ziekenhuizen van Dendermonde en Ronse. Ook de kamers voor isotopentherapie worden vaak, onder onze supervisie, voor patiënten van omliggende ziekenhuizen gebruikt. 

Tumor uptake of ^{89}Zr -ofatumumab and ^{89}Zr -rituximab in diffuse large B cell lymphoma patients

coördinatoren

Prof. Dr. G.A.M.S. van Dongen
Prof. Dr. O.S. Hoekstra
Drs. Y.W.S. Jauw
Dr. J.M. Zijlstra

participerende centra

VU Medisch Centrum

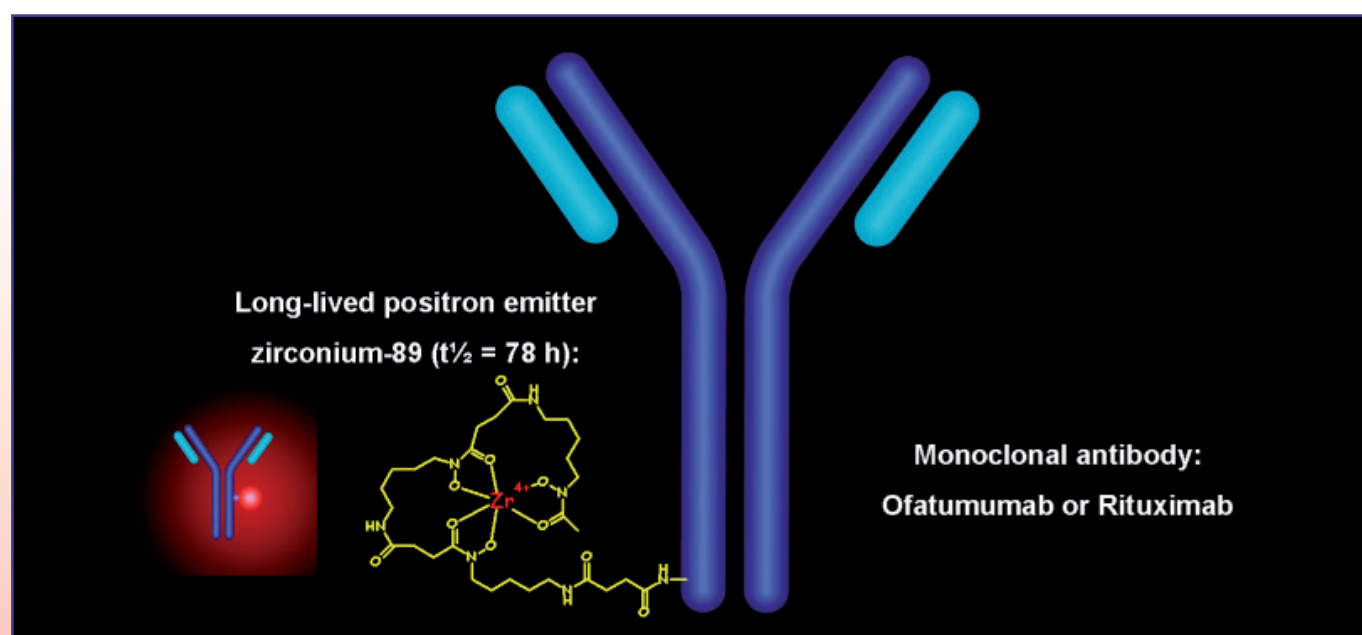
patiëntenaantal

45

Voor patiënten met een diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) is de prognose significant verbeterd door de introductie van het anti-CD20 monoclonale antilichaam rituximab. Helaas zijn er sterke klinische aanwijzingen voor het ontstaan van rituximab resistentie. Behandeling van een recidief DLBCL met rituximab in combinatie met chemotherapie bleek minder effectief bij patiënten na eerdere behandeling met rituximab, ten opzichte van rituximab-naïeve patiënten (event free survival 21% vs 47%). De implementatie van rituximab in de standaard eerstelijns behandeling heeft geleid tot een verminderde werkzaamheid in de tweedelijns setting, waardoor nieuwe behandelingsopties nodig zijn voor patiënten met therapiefalen.

Therapiefalen kan het gevolg zijn van onvoldoende tumortargeting of onvoldoende cytotoxiciteit na adequate tumortargeting. Mogelijk kan behandeling met ofatumumab, een tweede generatie anti-CD20 monoclonale antistof met een andere bindingsplaats, leiden tot een betere tumortargeting en dus een betere klinische uitkomst.

Met immuno positron emissie tomografie (immuno-PET) kan tumortargeting door middel van de binding van ^{89}Zr -zirconium (^{89}Zr) aan monoclonale antistoffen (zie figuur 1) in vivo gevisualiseerd en gekwantificeerd worden. Door het gebruik van deze innovatieve techniek hopen wij in de toekomst geïndividualiseerde behandelingsstrategieën mogelijk te



Figuur 1. Immuno-PET door binding van ^{89}Zr aan monoclonale antistoffen.

maken door vroegtijdig voorspellen van therapiefalen. Dit is patiëntvriendelijk omdat onnodige bijwerkingen van niet-efficiënte therapie daarmee voorkomen worden. Daarnaast is het van maatschappelijk belang vanwege het gericht inzetten van dure monoclonale antistof therapie. De toepassing van immuno-PET als predictor van respons is niet alleen relevant voor DLBCL, maar ook voor andere aandoeningen gezien het toenemend gebruik van monoclonale antistoffen bij solide maligniteiten en auto-immuun ziekten.

Het doel van deze pilotstudie is om biodistributie en tumoropname van ^{89}Zr -ofatumumab en ^{89}Zr -rituximab vast te stellen en te relateren aan de uitkomst van behandeling, vastgesteld met ^{18}F -fluorodeoxyglucose(FDG)-PET.

Er zullen 45 patiënten met een recidief DLBCL na een rituximab bevattende eerstelijns behandeling worden geïnccludeerd. Deze patiënten worden behandeld in of conform de HOVON 98 studie, een gerandomiseerde fase III studie waarbij behandeling met ofatumumab en chemotherapie vergeleken wordt met behandeling met rituximab en chemotherapie.

In het kader van stadiëring wordt eerst een ^{18}F -FDG PET verricht. Patiënten worden behandeld met ofatumumab of rituximab in combinatie met chemotherapie. Op de eerste dag van deze behandeling wordt eenmalig respectievelijk ^{89}Zr -ofatumumab of ^{89}Zr -rituximab toegediend en wordt 1, 72 en 144 uur na injectie een immuno-PET gemaakt. Ook worden op deze dagen bloedsamples afgenomen voor farmacokinetische analyse.

Het interval tussen de ^{18}F -FDG PET en de eerste immuno-PET is maximaal twee weken.

De uitkomst van de behandeling wordt vastgesteld met ^{18}F -FDG PET/CT, conform het HOVON 98 studieprotocol.

Deze studie is open voor participatie en de eerste patiënt is reeds geïnccludeerd. Patiënten uit andere ziekenhuizen die voor deze studie in aanmerking komen, kunnen altijd worden aangemeld bij de onderzoekers.

Verdere informatie kunt u opvragen via:

Drs. Y.W.S. Jauw, arts-onderzoeker
(yws.jauw@vumc.nl)

Dr. J.M. Zijlstra, internist-hematoloog
(j.zijlstra@vumc.nl) 

BOERHAAVE



NASCHOLING

CURSUS Stralingsbescherming Niveau 3

24 oktober 2013 – mei 2014

Overweegt u de cursus te volgen omdat u:

- Toezichthouder (Kernenergiewet) ioniserende stralingstoepassingen bent/wordt
- Voor uw beroep/opleiding deze cursus nodig heeft
- Professioneel/beleidsmatig geïnteresseerd bent in stralingstoepassingen

Kies voor Leiden:

- Kleinschalig, intensief onderwijs
- Persoonlijke aandacht
- Top-gastdocenten
- Relatief veel aandacht voor medische toepassingen
- Uitstekend bereikbaar (naast Centraal Station Leiden)

Informatie:

- Voor meer gedetailleerde informatie:
www.boerhaavenascholing.nl
- Inhoudelijk: drs. Simon van Dulleman:
T 071 526 2557 of s.van_dulleman@lumc.nl
- Organisatorisch: Boerhaave Nascholing:
T 071 526 8500 of boerhaavenascholing@lumc.nl

BOERHAAVE NASCHOLING IS ONDERDEEL VAN HET
LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

www.boerhaavenascholing.nl



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

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

LOVE IT...
MET AL JE
VRIENDEN IN
ACTIE KOMEN

KOM OOK IN ACTIE
CHECK.FIGHTCANCER.NL



Fight

FIGHT CANCER IS PART OF
KWF KANKERBESTRIJDING

Love life. Fight cancer.

1st Balkan Congress of Nuclear Medicine

Het betreft een door de 'Turkish Society of Nuclear Medicine' georganiseerd congres, gehouden van 4 tot en met 8 april 2012 in Antalya, Turkije. De voertaal is Engels. Inschrijfkosten 250 euro voor specialisten, indien tijdig geregistreerd. Voor 440 euro kon vier dagen een tweepersoonskamer in het 4-sterren all-inclusive Susesi resort worden betrokken.

Registratie per email of fax, betaling kan met visa of mastercard. Accreditatiepunten heb ik niet aangevraagd, maar de congresdeelnemer kan deze verkrijgen bij de accreditatiecommissie van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) via het Gemeenschappelijke Accreditatie Internet Applicatie (GAIA) systeem.

Inhoud

Alle topics die ook op de European Association of Nuclear Medicine (EANM) gecoverd worden, kwamen aan de orde. Tevens werden cursussen schildklierecho en punctie, cursussen computer tomografie en magnetic resonance imaging voor nucleair geneeskundigen aangeboden. Voor veel Oost-Europese collegae is de EANM duur en is er behoefte aan een congres dichterbij. Het aantal registraties was 420, waarvan 90 niet Turks. Er waren 104 sprekers, waarvan 21 niet Turks, 20 sessies en 288 abstracts. Fred Verzijlbergen heeft toegezegd om met vertegenwoordigers van de European School of Nuclear Medicine (ESNM) te overleggen over intensivering van de cursussen in de Balkan en Oost-Europa. En de Balkanezen hebben stuk voor stuk toegezegd onder de paraplu van de EANM te zullen blijven.

Evaluatie

Samen met Fred Verzijlbergen en Ton Rijnders bezocht ik dit zeer goed verzorgde congres. Wij waren hiertoe overgehaald door de secretaris, Özlem Kapucu, die ik nog uit mijn AMC-tijd ken. Wij zagen presentaties van goede kwaliteit, en in opvallend goed Engels. De techniek was prima verzorgd. Wij zijn buitengewoon hartelijk ontvangen en werden meegenomen op een queeste naar het beste visrestaurant waar we pas tegen middernacht in de zwoele buitenlucht aan tafel gingen. Verder hebben we een klein bezoekje gebracht aan de historische trekpleisters Aspendos en Perge. Daarnaast wil ik de goede gesprekken aan het zwembad, vriendschap en genegenheid, Thaise massages en de vele glazen raki niet onvermeld laten.

Conclusie

Behalve goed voor de vriendschap en wat vitamine D was dit een prima alternatief of toevoeging aan het reguliere congresschema. Volgend jaar vindt het tweede Balkan Congress of Nuclear Medicine plaats van 8-12 mei in de Servische hoofdstad Belgrado, zie www.bcnm2013.org. Wellicht een idee om dit te combineren met de ICNC in Berlijn 5-8 mei 2013?

Drs. C.J. Rehmann

Nucleair geneeskundige, Kennemer Gasthuis, Haarlem 

AANKONDIGING SYMPOSIUM BELNUC

Het 16^e Symposium van de Belgische Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Van vrijdag 24 tot zondag 26 mei 2013 heeft in Oostende het 16^e Symposium plaats van de Belgische Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde. Ook de Nederlandse collega's zijn van harte welkom en de leden van de NVNG kunnen tegen verminderd tarief registreren. Het symposium wordt gehouden in het Therae Palace hotel (www.thermaepalace.be) en het zaterdagavond diner zal doorgaan in restaurant Fort Napoleon (www.fortnapoleon.be).

Abstracts kunnen ingestuurd worden via templates en er zijn schitterende prijzen te winnen waaronder terugbetaling

registratie en gratis hotelovernachting voor de vijf beste orale presentaties, en daarnaast nog eens geldprijzen die gaan van 200, 300 en 500 Euro. Ook de jonge researchers, technologen, medisch nucleair werkers, medisch beeldvormers, radiopharmaceuten en fysici worden van harte uitgenodigd en gestimuleerd hun wetenschappelijke bijdrage door te sturen. Alle informatie over registratie, abstracts, hotels en preliminair programma is te vinden op www.belnuc.be. Check dan ook meteen eens www.visitoostende.be/nl om andere troeven van Oostende te leren kennen! 

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2013
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. Booiij
j.booiij@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 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). Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven. Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51, www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 35

Nummer 1: 2 april 2013
Nummer 2: 2 juli 2013
Nummer 3: 1 oktober 2013
Nummer 4: 24 december 2013

Verschijningsdata, jaargang 36

Nummer 1: 1 april 2014

Aanleveren kopij, jaargang 35

Nummer 2: 1 april 2013
Nummer 3: 1 juli 2013
Nummer 4: 1 oktober 2013

Aanleveren kopij, jaargang 36

Nummer 1: 1 januari 2014

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

2nd Tübingen PET/MR Workshop 2013

8 – 12 April, 2013. Tübingen, Germany. www.pet-mr-tuebingen.de

NVMBR nascholing nucleaire geneeskunde 'Oncologie'

9 April, 2013. Ede, The Netherlands. www.nvmbr.nl

NuklearMedizin 2013

17 – 20 April, 2013. Bremen, Germany. www.nuklearmedizin2013.de

NVMBR Nascholing Nucleaire Geneeskunde 'Cardiologie'

25 April, 2013. Ede, The Netherlands. www.nvmbr.nl

EANM Therapy and Basic Dosimetry Course

2 – 3 May, 2013. Vienna, Austria. www.eanm.org

ICNC 11, Nuclear Cardiology and Cardiac CT

5 – 8 May, 2013. Berlin, Germany. www.escardio.org

PSMR 2013 / 4th Jülich MR-PET Workshop

6 – 8 May, 2013. Aachen, Germany. www.fz-juelich.de

Second Balkan Congress of Nuclear Medicine

8 – 12 May, 2013. Belgrade, Serbia. www.bcnm2013.org

The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS)

12 – 17 May, 2013. Jeju, Korea. www.isrs2013.org

EMIM 2013 - 8th European Molecular Imaging Meeting

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

BELNUC 16th Biennial Congress

24 – 26 May, 2013. Ostend, Belgium. www.belnuc.be

JIOC (Joint International Oncology Congress)

27 – 29 May, 2013. San Francisco, U.S.A. www.sn-cancermets.org

NVMBR 63e jaarcongres

30 – 31 May, 2013. Bussum, The Netherlands. www.nvmbr.nl

ESGAR 2013

4 – 7 June, 2013. Barcelona, Spain. www.esgar.org

SNM 2013 – 60th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting

8 – 12 June, 2013. Vancouver, Canada. www.snm.org

AVL-symposium 'Oncologie in perspectief - 100 jaar grensverleggend'

13 June, 2013. Amsterdam, The Netherlands. www.avl.nl/symposium-oncologie-in-perspectief-2013

EANM Cardiovascular Course

14 – 15 September, 2013. Vienna, Austria. www.eanm.org

Lustrumcongres 2013 NVKF

3 – 5 October, 2013. Twente, The Netherlands. www.lustrumnvkf.nl

EANM '13

19 – 23 October, 2013. Lyon, France. www.eanm.org

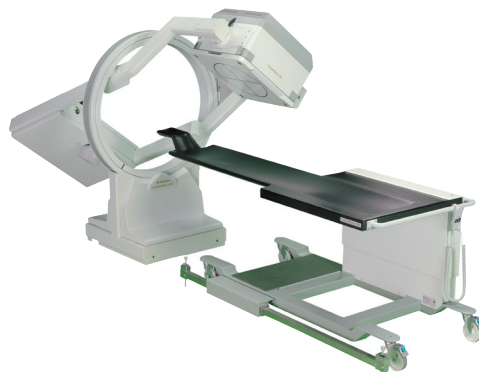
Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. 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 dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten met ingang van 1 januari 2011 rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

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



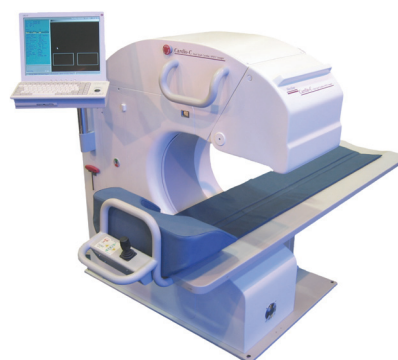
AnyScan



X-Ring-R



CardioDESK



Cardio-C



X-Ring 4R



Nucline TH

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

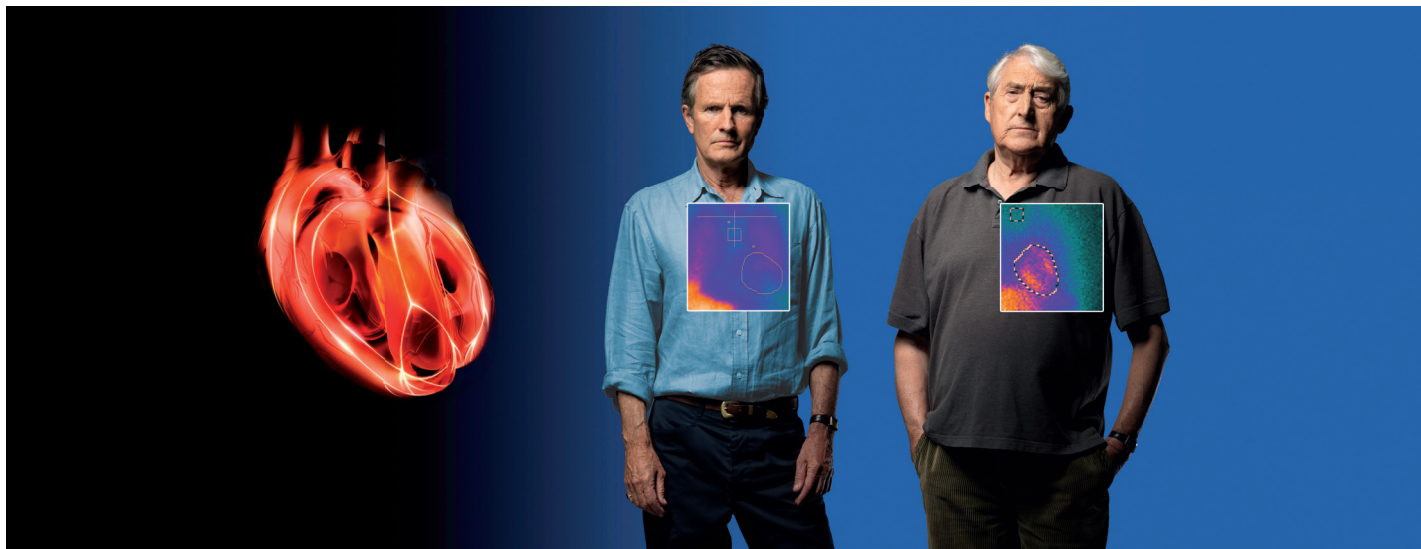
Met **Mediso** levert Oldelft Benelux het hele spectrum aan gamma camera's; van kleine enkelkops, tot geavanceerde SPECT-CT-PET combinaties.



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.

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