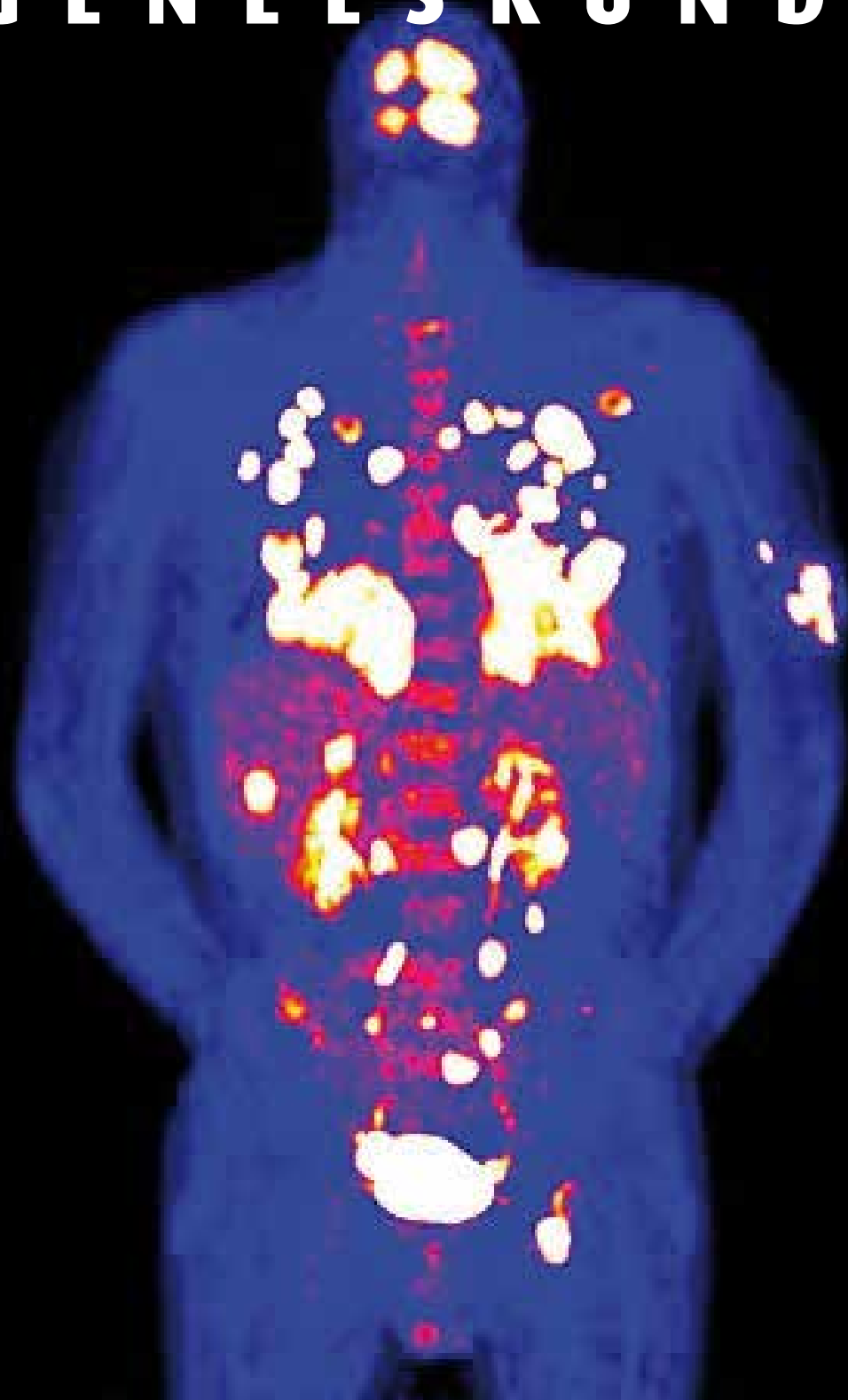
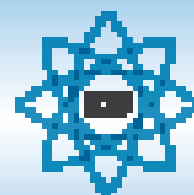


36e jaargang 2014 nummer 1 issn 1381 - 4842

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



Rapiscan
metoprolol succinate



IDB Holland bv
P.O. Box 10000
3720 BA Zaanse Sluis

Now this won't take a minute...



Rapiscan is the only standard dose, tablet-on-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 10 ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 90-200 seconds after saline flush

Stress simplified by design

Stress testing is a key component of the diagnostic workup for patients with suspected coronary artery disease. The use of a pharmacological stress agent is essential to achieve the desired level of myocardial perfusion. Rapiscan is the only standard dose, tablet-on-pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging. Rapiscan is administered as a full 10 second intravenous injection, followed by a 10 ml saline flush. This simple, standardized protocol allows for consistent and reliable results, while minimizing the risk of adverse effects. Rapiscan is the only stress agent that can be administered in a standard dose, making it the most convenient and safe option for patients and healthcare providers alike.

By now it's obvious to any licensed clinician in a hospital setting, emergency department, or ambulatory care center, that the use of a pharmacological stress agent is essential to achieve the desired level of myocardial perfusion. Rapiscan is the only standard dose, tablet-on-pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging. Rapiscan is administered as a full 10 second intravenous injection, followed by a 10 ml saline flush. This simple, standardized protocol allows for consistent and reliable results, while minimizing the risk of adverse effects. Rapiscan is the only stress agent that can be administered in a standard dose, making it the most convenient and safe option for patients and healthcare providers alike.

Rapiscan is the only stress agent that can be administered in a standard dose, making it the most convenient and safe option for patients and healthcare providers alike. Rapiscan is administered as a full 10 second intravenous injection, followed by a 10 ml saline flush. This simple, standardized protocol allows for consistent and reliable results, while minimizing the risk of adverse effects. Rapiscan is the only stress agent that can be administered in a standard dose, making it the most convenient and safe option for patients and healthcare providers alike.

Stress testing is a key component of the diagnostic workup for patients with suspected coronary artery disease. The use of a pharmacological stress agent is essential to achieve the desired level of myocardial perfusion. Rapiscan is the only standard dose, tablet-on-pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging. Rapiscan is administered as a full 10 second intravenous injection, followed by a 10 ml saline flush. This simple, standardized protocol allows for consistent and reliable results, while minimizing the risk of adverse effects. Rapiscan is the only stress agent that can be administered in a standard dose, making it the most convenient and safe option for patients and healthcare providers alike.

IDB Holland, a subsidiary of IDB, is a leading provider of pharmaceutical products and services. For more information, please contact IDB Holland at info@idbholland.com or [+31 20 480 000 000](tel:+312048000000).

PERSPECTIVE

A new profession: Clinical Radiochemist
Prof. dr. P.H. Elsinga 1200

BESCHOUWING

Professionalisering inbreng nucleaire geneeskunde in oncologische richtlijnen
Drs. N.C. Veltman 1202

CASE REPORT

Injectable fillers: not always a cosmetic indication
Drs. S.A. van der Haar 1205

PROEFSCHRIFT

Glucose metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases
Dr. L.K. Teune 1207

Ultra-high-resolution quantitative multi-pinhole small-animal SPECT
Dr. C. Wu 1208

Metal artefact reduction in PET/CT
Dr. M. Abdoli 1210

New avenues in PET imaging of multiple sclerosis
Dr. D. de Paula Faria 1213

DIENST IN DE KIJKER
 Isala Zwolle 1216

PRIJZEN 1219

KLINISCHE TRIAL
 Towards patient tailored cancer treatment supported by molecular imaging 1221

ABSTRACTS 1224

CURSUSEVALUATIE
 Lustrumcongres NVNG 'Imaging the future' 1232

Cursus CT musculoskeletaal 1233

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1234

Vakgebieden in beweging

De Nucleaire Geneeskunde is een multidisciplinair vak. Zo spelen bijvoorbeeld radiochemici en klinisch fysici een belangrijke rol in de door ons zo gewenste vooruitgang in de nucleaire geneeskunde. Maar ook de vakgebieden zelf zijn dynamisch, en dus aan ontwikkelingen onderhevig. Wij vinden het in de dagelijkse praktijk vanzelfsprekend om het te hebben over een theoretisch fysicus versus een klinisch fysicus. Waarom zouden we in de toekomst dan ook niet spreken over een klinisch radiochemicus? In deze uitgave van ons Tijdschrift laat collega Elsinga op overtuigende wijze zien dat wellicht de tijd rijp is voor erkenning van een nieuw specialisme, namelijk klinische radiochemie.

Het jaarlijkse congres van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) vond vorig jaar plaats in het fraaie Lyon. In deze rubriek is al eerder aandacht geweest voor het feit dat de prestigieuze Marie Curie Award die daar altijd wordt uitgereikt opmerkelijk vaak gaat naar Nederlands onderzoek, of onderzoek waarin Nederlandse groepen participeren. Ook de afgelopen keer was dit het geval en werd de felbegeerde Marie Curie Award overhandigd aan Dr. Theodosia Maina-Nock van het Griekse onderzoeksinstituut Demokrotos in Athene, wiens winnende onderzoek is uitgevoerd in nauwe samenwerking met Prof. dr. Marion de Jong (Erasmus MC Rotterdam). In deze uitgave van ons Tijdschrift zal collega de Jong uitleggen waaróm zij in de prijzen zijn gevallen. U zult overigens lezen dat laatstgenoemde zelfs tweemaal in de prijzen viel in Lyon, namelijk ook met een ingezonden instructiefilm.

In de plastische chirurgie worden allerlei vullingen ("fillers") in het menselijk lichaam ingebracht, maar zij kunnen soms ook de opname van ¹⁸F-FDG beïnvloeden. Collega van der Haar laat zien dat voor een goede interpretatie van de PET beelden een accurate anamnese van belang is.

Tot slot: wij kunnen ons voorstellen dat u na het lezen van deze editie de indruk heeft dat er heden ten dage binnen de Nucleaire Geneeskunde in Nederland vooral gepromoveerd wordt in Groningen. Zoals u weet is dit niet een juiste weergave van de werkelijkheid. We nodigen daarom promotoren en co-promotoren van andere instituten van harte uit om hun promovendi in het zonnetje te zetten door een samenvatting van hun promotieonderzoek in te dienen bij ons Tijdschrift.

Jan Booij
 Hoofdredacteur



Voorplaat: ¹⁸F-FDG PET: patient with invasive aspergillosis (met dank aan dr. A.W.J.M. Glaudemans)

A new profession: Clinical Radiochemist

Towards excellence in nuclear medicine

Philip H. Elsinga¹, Tilman Lappchen², Peter Laverman³, Albert D. Windhorst⁴, Bert Wolterbeek⁵
Board of the Dutch Society of Clinical Radiochemistry (NKRK)

¹Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, UMCG, Groningen

²Department of Minimally Invasive Healthcare, Philips Research, Eindhoven

³Department of Radiology & Nuclear Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen

⁴Department of Radiology & Nuclear Medicine, VU Medical Center, Amsterdam

⁵Department of Radiation Science and Technology, Delft University of Technology

Abstract

Elsinga PH, Lappchen T, Laverman P, Windhorst AD, Wolterbeek B. A new profession: Clinical Radiochemist. In this opinion paper, we describe our motivations to support the development of the new specialisation "Clinical Radiochemist". This ambitious development falls under the umbrella of the Dutch Society of Clinical Radiochemistry (NKRK).

Tijdschr Nucl Geneesk 2014; 36(1):1200-1201

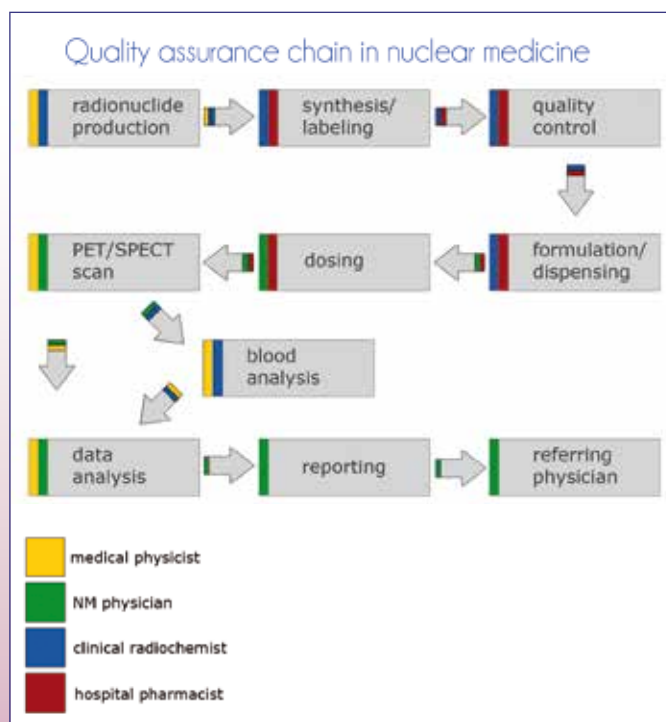
'Nuclear Medicine and Molecular Imaging' requires cooperation of a multidisciplinary team of professionals who have complementary expertise resulting in synergy in research, patient care and education. Most disciplines within nuclear medicine are well organised in the Netherlands. Expert organisations of nuclear medicine physicians, medical physicists and hospital pharmacists conserved their responsibilities and concomitant education in Dutch legislation. Several procedures in relation to professional competences including responsibilities and quality assurance have been documented. Examples are education requirements, evaluations, audits, examination and continuing education. Currently, there is no legal status for the radiochemist in the field of nuclear medicine.

It is expected that the need for highly trained radiochemists will increase in the near future since molecular imaging is expanding and the diversity in radiopharmaceuticals and their application will further increase. To optimally ensure high standards in the disciplines related to production and development of radiopharmaceuticals, there is an urgent need to launch the specialisation of the Clinical Radiochemist. The profession of clinical radiochemist should combine three core competences in the field of radiochemistry: science, patient care and education.

Establishment of an education program for clinical radiochemists will boost the quality of tracer development.

Availability of novel radiopharmaceuticals is one of the driving forces to further develop molecular imaging and nuclear medicine in particular.

The hospital pharmacist is legally responsible for the quality of the production process. The implementation and production of radiopharmaceuticals for clinical use is performed in close collaboration with the clinical radiochemist. The combined expertise and shared responsibilities should have a positive effect on the total quality management of radiopharmaceuticals in nuclear medicine. The clinical radiochemist has expertise of the production process whereas the hospital pharmacist is trained to ensure a safe product for the patient. Synergy between hospital pharmacist and clinical radiochemist will ensure optimal quality of the production process from development to clinical use.



To realise these goals, the Dutch Society of Clinical Radiochemistry (NKRK) will introduce the specialisation Clinical Radiochemist in combination with the required education program. The NKRK has developed a competence standard with an installed Certification Committee, in collaboration with Det Norske Veritas (DNV), a company specialised in certifications. This competence standard was developed to attain the fundamental competencies of the Clinical Radiochemist. The standard focuses on activities related to the development and production of non-registered radiopharmaceuticals.

The competence standard can be used:

- as a reference for global competence and training requirements
- as a reference document for e.g. certification of personnel
- as a guide to educators, who are to develop courses according to the requirements of the standard and needs of the industry
- as a reference to familiarise people on the aspects related to Clinical Radiochemist


The competence standard includes the following definitions: "The Clinical Radiochemist is primarily responsible for design and development of non-registered radiopharmaceuticals as an answer to clinical questions and challenges. The Clinical Radiochemist is the expert with respect to radiochemistry and laboratory operations within the process of radiopharmaceutical productions. He or she supports patient care, research and education.

The clinical radiochemist is a team player and is an equal partner of other specialists, providing advice to physicians, pharmacologists, pharmacists, biologists and physicists. He or she bears a responsibility in GMP-production, related to design, quality control and reliability of production processes and may act as Head of Production or Head of Quality Control.

In order to meet the required competencies, the Clinical Radiochemist possesses competences in the following areas:

- radiochemistry, (in)organic chemistry, analytical chemistry, nuclear physics
- process technology (automation of synthesis processes)
- quality control, quality assessment, GMP, GCP
- health and safety (radioactivity, chemical hazards, ergonomics, etc)
- medical physics related to measuring radioactivity
- clinical applications of medical imaging
- molecular biology

The Clinical Radiochemist is aware of state-of-the-art technology and processes, monitors future developments related to his field of expertise and is able to transfer knowledge and skills related to clinical radiochemistry to various target groups, such as the several disciplines within nuclear medicine or regulatory bodies. The Clinical Radiochemist participates in organisations and networks and promotes the field of radiochemistry and radiopharmacy in a stimulating manner. The Clinical Radiochemist is a trustworthy and responsible professional, working in a professional and ethical manner (efficient, verifiable) in accordance with prevailing rules, regulations, values and scientific integrity, considering professional interest above personal gain.

In 2014, the first certificates for Clinical Radiochemists will be issued. This will be a major step forward in improving the quality chain in nuclear medicine and will boost efforts to improve the development of new radiopharmaceuticals for clinical use." 



Professionalisering inbreng nucleaire geneeskunde in oncologische richtlijnen

Drs. N.C. Veltman

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Abstract

Veltman NC. Professionalisation input nuclear medicine in oncology guidelines. The Commission on Quality of the Dutch Society of Nuclear Medicine has sought to professionalise the organisation around guideline development and its role herein. Important steps forward have been made; both in contact with relevant external parties, as internally in organising specialised working groups for different oncological area's. There is still work ahead, in covering non-oncological area's and in dealing with changing views on the lifecycle of guidelines on a national level.

Tijdschr Nucl Geneesk 2014; 36(1):1202-1203

Als Commissie KwaliteitsBevordering (CKB) zijn we de afgelopen twee jaar veelvuldig in contact geweest met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De eerste aanleiding hiertoe was de publicatie van de richtlijn melanoom zonder betrokkenheid van de NVNG, noch bij de formatie van de richtlijn, noch als autoriserende wetenschappelijke vereniging. Dit terwijl één van de uitgangsvragen bij deze richtlijn luidde: Wat is het verschil in diagnostische accuratesse en therapeutische impact voor de vaststelling van metastasen tussen PET en CT bij patiënten met een bewezen melanoom van de huid? Logischerwijs kwamen er veel commentaren vanuit leden van onze vereniging, maar ook vanuit klinici uit verenigingen die wel betrokken waren, zoals verschillende chirurgen. Bij het door ons geïnitieerde overleg dat hierop volgde kregen wij te horen dat voor het IKNL de NVNG onzichtbaar was, doordat het voor hen onduidelijk was wie benaderd diende te worden. Bij andere richtlijnen zijn wel nucleair geneeskundigen betrokken geweest, maar die waren in vrijwel alle gevallen op persoonlijke titel benaderd. In het overleg werd door het IKNL beaamd dat wij als NVNG bij deze richtlijn betrokken hadden moeten worden. Hierop hebben wij betoogd dat de lange duur van de richtlijnonwerpen en de nog veel langere gemiddelde levensduur van de oncologische richtlijnen conflicteert met de zeer snelle ontwikkelingen binnen de nucleaire geneeskunde, zowel in de ontwikkelingen van de cameratechnieken als de indicatiegebieden voor met name PET/CT, ongeacht gebruikte tracer. Zo werden voor de literatuur over PET/CT in de melanoomrichtlijn de zoekopdrachten verricht tot januari 2011. Ten tijde van publicatie in augustus 2012 liepen deze dus al weer bijna twee jaar achter op de actualiteit. Met de gemiddelde levensduur van de verschillende richtlijnen betekende dat een doorlooptijd tussen twee opeenvolgende versies van een richtlijn van wel 5 jaar. Binnen de nucleaire geneeskunde is dat bijna een generatie

wanneer je kijkt naar de ontwikkelingen ten aanzien van de PET camera (toevoeging CT / time of flight / resolution recovery). Ook is het niet de verwachting dat deze snelle opeenvolging van weer nieuwe technieken die de kwaliteit en toepasbaarheid van de nucleaire technieken verbeteren snel zal uitdoven (denk aan PET/MR, wholebody SPECT/CT, cadmium-zink-telluride detectoren voor toepassing in gammacamera's, absolute kwantificering op basis van SPECT, etc). Er zijn wel meer klinische domeinen waar de ontwikkelingen snel gaan, maar vrijwel nergens al zo lang en zo snel als in de nucleaire geneeskunde. En dan hebben we het nog niet eens over nieuwe tracers en nieuwe indicatiestellingen. Met dat argument hebben wij het IKNL overtuigd dat het niet reëel is om klinici van andere wetenschappelijke verenigingen te laten beoordelen of er nucleaire technieken moeten worden meegenomen bij een update voor een oncologische richtlijn. Er is afgesproken dat het IKNL ons over iedere ingeplande update informeert en dat wij als NVNG zelf kunnen aangeven of wij vinden dat de NVNG een rol dient te spelen bij het opstellen van de update voor een richtlijn. Dat kan zijn door participatie in de richtlijnwerkgroep of door een van de autoriserende wetenschappelijke verenigingen te zijn. Om de zichtbaarheid en bereikbaarheid van de NVNG te verbeteren is tevens afgesproken dat het officiële contact zal lopen via het algemeen secretariaat van de NVNG, maar dat de praktische uitvoering wordt belegd bij de CKB die een coördinerende rol zal vervullen en als gesprekspartner zal fungeren richting het IKNL. Daarnaast bleek het IKNL ongelukkig met de lange doorlooptijden van de verschillende richtlijnen. Aangezien van alle beoogde richtlijnen inmiddels minimaal een eerste versie was gecreëerd, waren zij al bezig met de implementatie van een nieuwe updatestructuur waarbij een richtlijnwerkgroep langere tijd actief blijft en beheerder wordt van alle commentaren die vanuit het veld binnenkomen bij het IKNL ten aanzien van een specifieke richtlijn. Verder doet de richtlijnwerkgroep de monitoring op nieuwe ontwikkelingen. In samenspraak met het IKNL zal dan bepaald worden wanneer een update vereist is. Op deze manier wil het IKNL op kortere termijnen (circa 1-2 jaar) minor-updates doorvoeren voordat weer een major-update wordt uitgevoerd. Bij deze minor-updates wordt gewerkt met specifieke vragen die 'evidence based' beantwoord dienen te worden. Op die manier wordt een groter deel van een richtlijn gebaseerd op literatuur. Waar ze in ieder geval vanaf willen binnen de richtlijnen is de 'expert opinion'. Gegeven deze afspraken met het IKNL zag de CKB zich voor de taakstelling geplaatst om alle oncologische richtlijnen te beoordelen en zo nodig voldoende specialistische expertise aan te leveren bij updates van richtlijnen. Met slechts vier nucleair geneeskundigen binnen de CKB een onuitvoerbare taakstelling.

Zelfs met alle nucleair geneeskundigen binnen onze relatief kleine vereniging met slechts circa 166 medisch specialisten is dit nog niet vanzelfsprekend. Daar staat tegenover dat voor de acceptatie en het voortbestaan van de nucleaire technieken, verwerking in deze richtlijnen essentieel is.

Via een algemene oproep is geprobeerd zoveel mogelijk nucleair geneeskundigen zich beschikbaar te laten stellen voor één van de verschillende richtlijnen. Dit leverde veel aanmeldingen op. Echter, doordat er ook veel richtlijnen zijn, bleven we zonder inbreng voor meerdere richtlijnen. Uiteindelijk is daarom besloten de groepsindeling die het IKNL hanteert te gebruiken als aanduiding van werkgroepen. Binnen deze werkgroepen ressorteren meerdere richtlijnen. Door alle nucleair geneeskundigen per richtlijn ook te laten ressorteren onder deze werkgroepen werd het mogelijk om volledige dekking te bereiken voor alle richtlijnen op werkgroepniveau. Voor een aantal werkgroepen werd een redelijke verdeling van mensen in verhouding tot richtlijnen (minimaal 1 op 1) verkregen, maar er waren ook nog altijd werkgroepen met een te geringe bezetting. Om dit voor iedereen inzichtelijk te maken is de gemaakte indeling gepubliceerd op de website van de NVNG. Hierdoor hopen we op verdere aanwas van leden per werkgroep in de aankomende jaren.

Enkele werkgroepen hebben reeds een bijdrage geleverd aan het tot stand komen van richtlijnen. Dit betreffen de richtlijnen neuro-endocriene tumoren, colorectale tumoren en prostaatacarcinoom. De eerste richtlijn zat al in de autorisatiefase, voor de laatste twee is dat nog de conceptfase. In alle gevallen is bereikt dat de richtlijnen door meerdere nucleair geneeskundigen zijn beoordeeld en becommentarieerd en in geval van de laatste twee zijn commentaren namens de NVNG door één persoon teruggekoppeld. Dit heeft ook al geleid tot aanpassingen die daarvoor niet haalbaar waren voor de nucleair geneeskundige die zitting had in de richtlijnwerkgroep. De ontwikkelingen gaan echter nog verder. Binnen de Commissie Richtlijnen, welke is opgericht door de Raad Kwaliteit, wordt gewerkt aan een nationale database met alle richtlijnen, die allemaal zijn geformeerd volgens de kwaliteitseisen van 'Richtlijnen 2.0'. Dit komt, kort door de bocht, overeen met de meest recente oncologische richtlijnen en met de hierboven beschreven beoogde opzet van het IKNL voor verdere richtlijnupdates. Verschil is echter dat een richtlijn volledig wordt uitgesplitst in modules die zijn opgebouwd rond een specifieke klinische vraag. Het updateproces zal zich daarbij ook uitsplitsen naar regelmatige bewerkingen van deze modules. Een grootschalige update waarbij alles meegenomen wordt binnen een richtlijn vervalt daarbij. Dus het 'instappen' bij een update door de NVNG zoals was afgesproken met het IKNL vervalt in die situatie dan ook als mogelijkheid. Updates zullen alleen geïnitieerd worden op basis van ingezonden commentaren en aanvullingen. In die context zal het takenpakket van een oncologische werkgroep daarom veranderen naar zelf actief periodiek de ontwikkelingen in kaart te brengen en wanneer daar aanleiding voor is deze nieuwe ontwikkelingen te koppelen aan een richtlijnmodule. Vervolgens zal via de CKB een updateverzoek verstuurd worden richting het IKNL. Binnen de neurologie wordt ten aanzien van de eigen richtlijnen al op deze manier gewerkt.

De route via de CKB is essentieel in verband met het organiseren van financiering voor zo'n update. Via deze nieuwe route is op dit moment een door de CKB georganiseerde update voor de module "rol en positie van PET/CT bij het melanoom" binnen de richtlijn melanoom opgestart waarvoor financiering is verkregen via de generieke Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten. Een tweede ontwikkeling focust zich op kosteneffectiviteit. Ook bij de gemelde update van de richtlijn melanoom zal het aspect kosteneffectiviteit worden meegenomen. Tot nog toe werd vooral geredeneerd vanuit accuratessecijfers bij het schrijven van richtlijnen, maar gegeven de huidige economische en demografische conjunctuur is het onvermijdelijk dat ook het kostenaspect zal moeten worden meegenomen. Dit zal ook meer focus vereisen voor het definiëren van subpopulaties (patient tailored medicine) en mogelijk ook een heroverweging van de huidige gebruikte prijzen per nucleair onderzoek en hoe dit zich verhoudt tot alternatieve technieken. Een taak waarbij zeker ook de kennis en kunde van de Commissie BeroepsBelangen vereist zal zijn.

Voor de toekomst beogen wij als CKB om de nu opgerichte werkgroepen wellicht voor meer taken in te zetten dan alleen beoordeling van of meewerken aan oncologische richtlijnen. Gedacht kan worden aan niet oncologische richtlijnen en onderwijs, maar ook coördinatie en centralisatie van kennis en een taak bij overleggen met andere veldpartijen namens de NVNG. De CKB is ook van zins om voor andere domeinen werkgroepen op te richten die als gerichte experts kunnen worden ingezet bij andere richtlijnontwerpen. Voor de cardiologie is een dergelijke werkgroep recentelijk opgericht in het kader van een lopend overleg met het College Voor Zorgverzekeringen over de kosteneffectiviteit van de cardiale beeldvorming en voor de neurologie is een eerste voorzichtige aanzet gedaan in het kader van de beoordeling van de richtlijn dementie. Er valt ook aan andere domeinen te denken, zoals de orthopedie.

De rol van de CKB in dit alles is vooral van centrale, coördinerende en organisatorische aard. Daarnaast heeft de CKB een taak bij meer procedurele en inhoudoverstijgende ontwikkelingen. Een voorbeeld hiervan is een CKB afvaardiging in de Commissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit namens de NVNG. De inhoudelijke inbreng daarentegen is iets wat juist bij de werkgroepen zal komen te liggen.

Met de organisatie van de werkgroepen denken we dat we een belangrijke stap hebben gezet naar een professionalisering van onze inbreng in de verschillende oncologische richtlijnen. Een professionalisering die vereist is om als vereniging de inhoudelijke inbreng te kunnen leveren die onze technieken verdienen. Verdere uitrol richting andere, niet oncologische, domeinen zal de aankomende periode een belangrijke taak worden. Ook hierbij kunnen we als vereniging alle mogelijke personele hulp en steun goed gebruiken.

Met dank aan mijn CKB-collegae Bart de Keizer en Joris van den Heuvel voor hun beoordeling en commentaar.

n.veltman@jbz.nl 

NIEUW: XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC

voor volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom,
symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.¹



Verlengt het leven.¹ Gericht op botmetastasen.¹

3,6

maanden
langere overleving
met Xofigo®

HR = 0,70
(95% BI: 0,58 – 0,83)¹

- 3,6 maanden overlevingswinst^{§1,2}
- Significante overlevingswinst in chemo-naïeve en post-docetaxel subgroepen^{§2}
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden^{§1}
- Minder bijwerkingen t.o.v. placebo²
- Toename kwaliteit van leven t.o.v. placebo²

Tijd voor meer

 **Xofigo**®
radium Ra 223 dichloride

§Ten opzichte van placebo.

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.
L.NL.SM.02.2014.0601

Injectable fillers: not always a cosmetic indication

Drs. S.A. van der Haar, Dr. H.J. Verberne, Drs. J.A. Adam

Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam

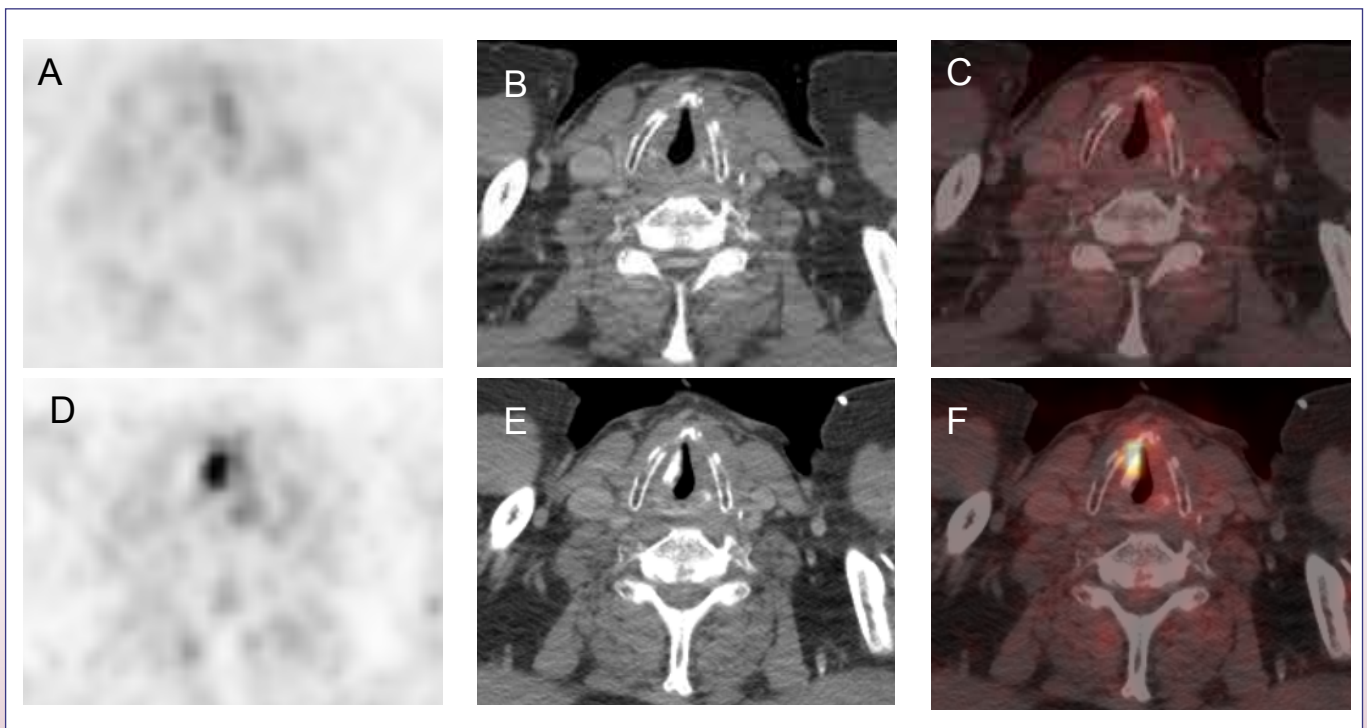
Abstract

Van der Haar SA, Verberne HJ, Adam JA. Injectable fillers: not always a cosmetic indication. We report a case of a patient with a proximal oesophageal carcinoma with highly increased fluorine-18-fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) uptake in a paralysed right vocal cord. Patient history revealed injection of calcium hydroxylapatite (CaHa) microspheres (Radiesse®) into the right vocal cord for treatment of vocal cord paralysis after radiation therapy. This case emphasises the importance of a detailed medical history for a correct interpretation of nuclear medicine images in general.

Tijdschr Nucl Geneesk 2014; 36(1):1205-1206

We present the case of a 65-year-old man diagnosed with a non-operable proximal squamous cell carcinoma of the oesophagus with paratracheal lymph node metastasis

(T3N1M0). The patient received chemoradiation therapy with curative intent and had developed a right vocal cord paralysis as a side effect of the chemoradiation. The treatment response was assessed by fluorine-18-fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT in December 2012. It showed excellent response of the tumour, with no signs of metabolic activity in the oesophagus. However, the paratracheal lymph node still showed slightly increased FDG-uptake. The vocal cords showed minimal asymmetrical FDG-uptake, due to the known right vocal cord paralysis (figures A-C). ^{18}F -FDG PET/CT was repeated six months later to be able to differentiate between remnant tumour or inflammation due to radiotherapy. This scan showed an increase in intensity and size of the paratracheal lymph node metastasis, unmistakably disease progression. In addition, intense focal ^{18}F -FDG (SUV_{max} of 8.3) was seen in the neck, just to the right of the midline, which corresponded to a hyperdense (590 HU) lesion in the right vocal cord on CT (figures D and E). Reassessment of the medical history revealed that the patient had undergone



a-c: December 2012: PET image shows minimal asymmetric FDG-uptake in the neck (a), the axial CT image shows normal aspect of the vocal cords (b), the axial ^{18}F -FDG PET/CT shows minimal asymmetric FDG-uptake with lower FDG-uptake in the right vocal cord due to right vocal cord paralysis (c).

e-f: June 2013: PET image shows increased asymmetric FDG-uptake in the neck (d), axial CT image shows high-density material medial to the right thyroid cartilage (e), the fusion image illustrates hypermetabolic activity in high-density material after calcium hydroxylapatite (CaHa) microspheres injections to treat right vocal cord paralysis (f).

CASE REPORT

a microlaryngoscopy and right vocal cord augmentation by calcium hydroxylapatite (CaHa) microspheres (Radiesse®). This treatment was done one month after the first ^{18}F -FDG PET/CT and five months before the current ^{18}F -FDG PET/CT.

Radiesse® is a gel carrier based on water suspension of synthetic CaHa microspheres. It can be used for improvement of certain soft-tissue defects with a variety of indications, either cosmetic or non-cosmetic. Injection of CaHa has been approved by the FDA for vocal fold augmentation (1). After injection, CaHa induces recruitment of histiocytes, fibroblasts and macrophages and the forming of new collagen, which improves the form and the function of the paralysed vocal cord. Due to the recruitment of inflammatory cells, increased ^{18}F -FDG-uptake can be seen after administration of Radiesse® (2). The result of the injections will not be permanently due to the degradation of CaHa into calcium and phosphate ions. This degradation process can also be visualised by ^{18}F -FDG PET/CT, showing a decrease in metabolic activity over time (3,4).

In this case CaHa injection was used to augment the size of the deformed, paralysed right vocal cord to improve the quality of speech. The increased ^{18}F -FDG-uptake in the right vocal cord can be explained by the CaHa induced

inflammation process and most likely by the subsequent recruitment of especially macrophages.

Asymmetric ^{18}F -FDG-uptake in vocal cords is not physiological and needs attention at evaluation. Increased uptake can be seen due to a primary malignancy or metastasis or in vocal cord paralysis with higher uptake in the normal vocal cord, while there is low or no uptake in the paralysed cord. This case nicely illustrates the effect of CaHa fillers on ^{18}F -FDG uptake in a paralysed vocal cord. In addition, this case emphasises the importance of a detailed medical history for a correct interpretation of nuclear medicine images in general.

References

1. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K070090.pdf seen at 4 September 2013.
2. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *J Cosmet Laser Ther*, 2004;6:223–6
3. Grant N, Sulica L, DeCorato D. Calcium hydroxylapatite vocal fold injectable enhances on positron emission tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 138: 807–8
4. Feeney JN, Fox JJ, Akhurst T. Radiological impact of the use of calcium hydroxylapatite dermal fillers. *Clinical Radiology*. 2009; 64:897-902

Neemt u de zorg over? De mantelzorg wil er ook weleens tussenuit.



Yvon is chronisch ziek en kan dankzij Loes thuis blijven wonen. Laatst is Loes een paar dagen weggeweest om de accu op te laden. Yvon: *“Door een vervanger van Handen-in-Huis werd ik uitstekend verzorgd. Hierdoor hoefde ik niet weg!”*

Is zo'n vervanging ook iets voor u? En bent u bereid zich in te zetten voor minimaal 3 dagen, inclusief de 2 nachten? Dan zijn wij op zoek naar u!

Tel. 030 659 09 70
info@handeninhuis.nl

handen **huis**

MANTELZORGVERVANGING  NEDERLAND



Dr. L.K. Teune

8 mei 2013
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof.dr. K.L. Leenders
Prof.dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotor:
Dr. R.J. Renken

Glucose metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases

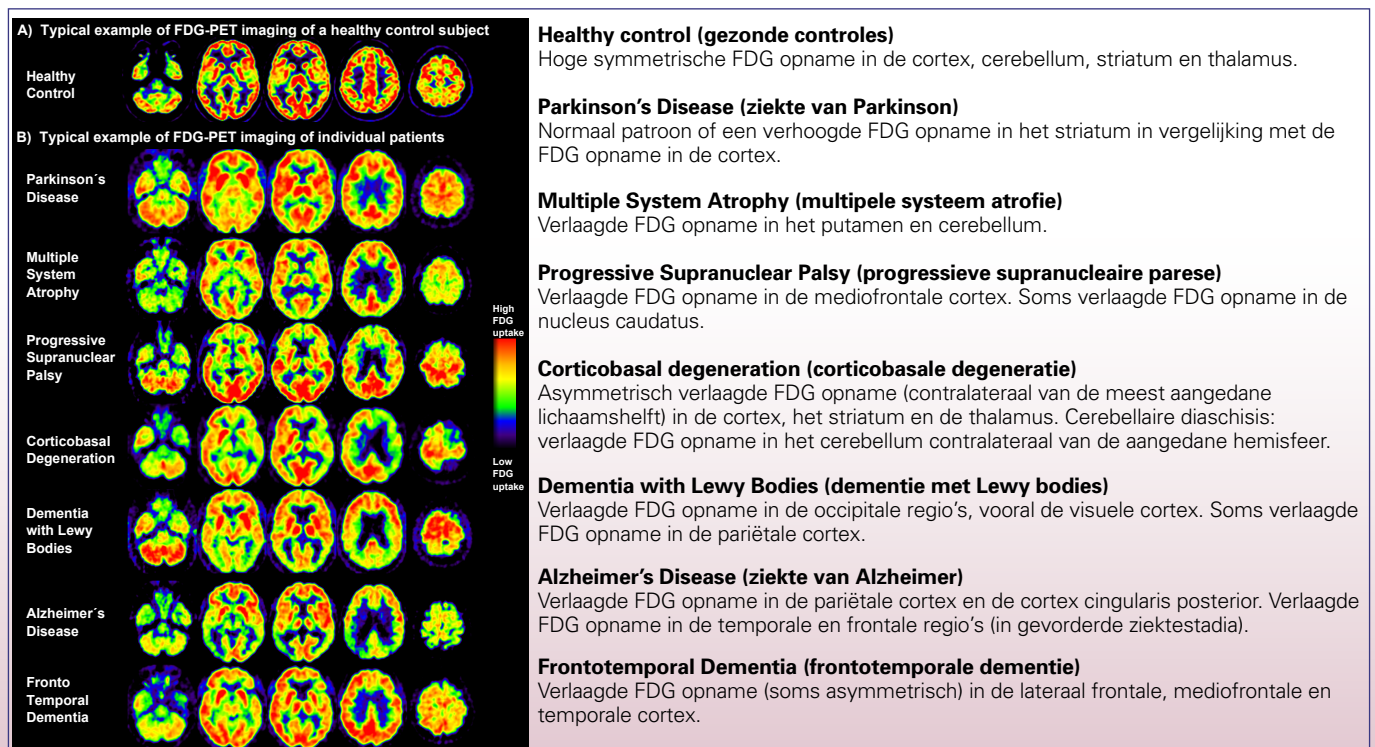
Neurodegeneratieve hersenziekten zijn hersenaandoeningen waarbij de zenuwcellen in bepaalde gebieden langzaam afsterven en verloren gaan. Bekende voorbeelden zijn de ziekte van Parkinson (PD) en de ziekte van Alzheimer (AD). Patiënten met zulke hersenziekten hebben er belang bij dat er in een vroeg stadium een juiste diagnose gesteld wordt. Maar in de klinische praktijk is het lastig een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van parkinsonisme en/of dementie, omdat de symptomen in het begin op elkaar kunnen lijken. Het is echter wel van belang voor de patiënt, voor de prognose, en soms ook voor de behandeling, om in een vroeg ziektestadium een precieze diagnose te kunnen stellen.

Een ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET scan kan hierbij behulpzaam zijn. Bij dit onderzoek wordt de radiotracer FDG

(een vorm van glucose, suiker) ingezet. Glucose is normaal gesproken de enige energiebron van hersenweefsel. Door een FDG PET scan van de hersenen te maken wordt het energieverbruik in de hersenen zichtbaar gemaakt. Patronen van verminderd energieverbruik (glucose metabolisme) zijn voor elke neurodegeneratieve hersenziekte anders.

Het doel van dit proefschrift was om met behulp van een FDG PET scan het glucose metabolisme in de hersenen bij neurodegeneratieve hersenziekten in beeld te brengen. Daarnaast werden verschillende analysetechnieken en ook andere beeldvormende MRI technieken onderzocht om de ziektespecifieke metabole patronen weer te geven.

Univariate methoden zoals de voxel based statistical parametric mapping (SPM) analyses kunnen gebruikt worden om



Figuur 1. Typische voorbeelden van FDG PET beelden in individuele patiënten, met de visuele interpretatie van het regionale glucoseverbruik in de hersenen (beoordeling door deskundige). Teune LK. *Glucose Metabolic Patterns in Neurodegenerative Brain Diseases* [dissertation]. Groningen: UMC Groningen; 2013


groepsverschillen tussen patiënten met neurodegeneratieve hersenaandoeningen en gezonde controles te identificeren. Wij vonden met behulp van deze methode typische karakteristieke verschillen van verlaagde metabole hersenactiviteit voor elke van de zeven onderzochte patiëntengroepen ten opzichte van de controlegroep (zie figuur 1).

De wiskundige rekentechniek SSM/PCA is een multivariate methode gebaseerd op principale-componentenanalyse (PCA) waarmee het verschil in hersenpatronen in een gecombineerde groep gezonde controles en patiënten gevonden kan worden en weergegeven in een ziektespecifiek metabool patroon. Met behulp van deze methode zijn de patronen voor PD en twee andere parkinsonismen, multisysteem atrofie (MSA) en progressieve supranucleaire parese (PSP), gevalideerd met hoge sensitiviteit en specificiteit.

Het grote voordeel van deze analysemethode is bovendien dat ook de bijdrage van elk individu ten opzichte van het patroon berekend kan worden. We hebben een nieuw metabool covariantiepatroon ontwikkeld voor AD. Dit patroon werd prospectief toegepast in patiënten onderverdeeld in een waarschijnlijk en niet-waarschijnlijk ziekte van Alzheimergroep. Voor elke patiënt in de prospectieve groep werd uit het AD gerelateerde patroon een z-score berekend die weergeeft hoeveel die patiënt lijkt op het ziektespecifieke

AD groepspatroon. Hoe hoger de z-score, hoe groter de kans dat die patiënt ook die bepaalde ziekte heeft. Het bleek dat patiënten uit de 'waarschijnlijke' AD groep inderdaad een hoge score hadden voor het AD patroon en dat patiënten met 'niet-waarschijnlijke' AD een lage score hadden.

Op dit moment loopt er een landelijk database project genaamd GLIMPS (GLucose IMaging in ParkinsonismS) dat als doel heeft in de klinische praktijk bij te dragen in de differentiaaldiagnose van neurodegeneratieve hersenaandoeningen bij individuele patiënten. De mogelijke aanwezigheid van een ziektespecifiek metabool hersenpatroon in een individuele patiënt wordt berekend met behulp van de SSM analyse. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de tot nu toe door ons geïdentificeerde metabole hersenpatronen (PD, MSA, PSP en AD). De uitkomst van de SSM analyse van de individuele scans wordt vergeleken met de uiteindelijke klinische diagnose om de effectiviteit van deze mathematische analyse te evalueren.

Verder wordt het steeds duidelijker dat een combinatie van verschillende beeldvormende technieken zoals verschillende MRI scans kunnen bijdragen aan een verbeterde omschrijving van ziektespecifieke metabole patronen van de hersenen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen wat de precieze waarde is. Daarnaast is het verder ontwikkelen en verbeteren van de analysemethodes onderwerp van vervolgstudie. 



Dr. C. Wu

11 september 2013
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof.dr. F.J. Beekman
Prof.dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotor:
Dr. J.R. de Jong

Ultra-high-resolution quantitative multi-pinhole small-animal SPECT

The thesis comprises two aspects regarding high-resolution small-animal single photon emission computed tomography (SPECT) and SPECT/computed tomography (CT): (i) application in cardiac studies and its relevant technical issues, and (ii) SPECT image quantification.

Preclinical cardiovascular research using small-animal models has been extensively developed in recent years. Chapter II provides a brief explanation of the basics of (multi-)pinhole micro-SPECT and introduces combined micro-SPECT and micro-CT. These are followed by elaboration of applications

in cardiovascular research that can be done with such systems. These studies mainly benefit from the high spatial resolution of micro-SPECT and pharmacological research for novel radiolabelled molecules. Some applications, such as left ventricular function assessment, also benefit from high temporal resolution of micro-SPECT and ECG gating techniques.

ECG gating can eliminate blurring of cardiac SPECT images due to the motion of the heart and obtain images in different cardiac phases. Besides cardiac motion, the quality

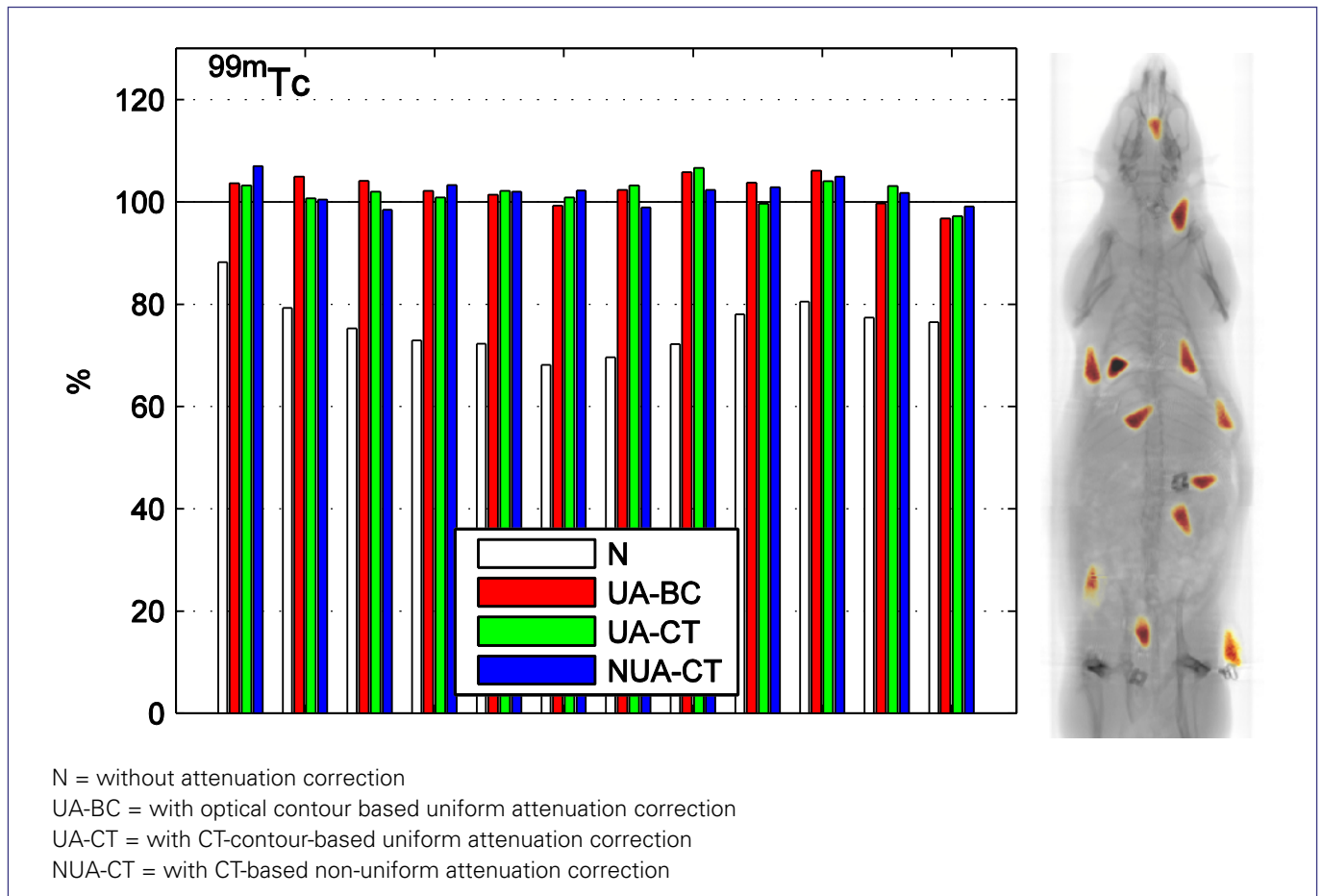


Figure 1. Quantification of twelve artificial ^{99m}Tc sources at different positions inside a rat cadaver; the gold standard is 100%.

and quantitation of heart images may also be influenced by respiration. Therefore, it raises the question that if simultaneous ECG and respiratory gating ("dual gating") can further benefit myocardial research. In Chapter III, myocardial perfusion images of mice were acquired and reconstructed with ECG gating or with dual gating. Cardiac parameters such as left ventricular volumes and ejection fractions were measured from the two groups of images and compared. The results show that in general, the influence of respiratory gating seems to be limited. It means that respiratory gating is probably not necessary in most mouse cardiac studies even with sub-half-millimetre-resolution SPECT, which can save a lot of labour and time.

Due to the small dimensions of rodents, attenuation is not a big effect in micro-SPECT, especially when imaging mice. With simple scatter correction methods, micro-SPECT images are usually considered sufficient for qualitative and semi-quantitative research. However sometimes absolute quantification is definitely required. Besides scatter correction, image calibration and attenuation correction are key steps towards absolute quantitative SPECT. These have been thoroughly discussed in Chapter IV and V. Chapter IV describes a complete workflow of SPECT image

quantification, including calibration, energy window based scatter correction and attenuation correction. An optical contour based modified Chang algorithm has been proposed for uniform attenuation correction. In this method, the vertical and horizontal animal contours obtained from optical cameras were employed to create approximate 3D surfaces of animals. Within the 3D contour, a uniform attenuation coefficient that is associated with water and SPECT photon energy was assigned. The overall transmitted fraction of each voxel was calculated as an average of the transmitted fractions along different projection paths. For ^{99m}Tc this technique improved SPECT quantification from having about 20% error to about 2% error on average in both a uniform phantom study and a rat study.

More accurate non-uniform attenuation correction can be achieved with the help of registered micro-CT images. In Chapter V, we evaluated a CT based non-uniform Chang algorithm with more isotopes (i.e. ^{125}I , ^{201}Tl , ^{99m}Tc and ^{111}In). The experiments were performed using a U-SPECT-II/CT system, which followed the same steps as in the studies of Chapter IV, only with the uniform phantom replaced by a small-animal NEMA image quality phantom. Attenuation in SPECT images was corrected by using uniform Chang method

based on optical contours or CT contours, or by non-uniform Chang method based on CT images. Together with SPECT calibration and energy window based scatter correction, all three attenuation correction methods lead to high quantitative accuracy for each of the four isotopes (e.g. 2.1%, 3.3%, 2.0% and 2.0% on average in rat studies with non-uniform correction for ^{125}I , ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{111}In , respectively), and the non-uniform Chang method shows superior accuracy (see figure 1 for example). We found that other factors such as accuracy of SPECT system modelling and scatter correction have more impact on the final quantitative accuracy than the selected attenuation correction methods.

When attempting to benefit from CT based non-uniform attenuation correction, one would be aware of the accuracy of attenuation maps derived from CT images. The errors in the maps will certainly affect the attenuation correction and subsequently the quantitative accuracy of SPECT images, but the question is how big the effect is. Chapter VI provides a detailed discussion on this topic. We re-analysed the data in Chapter V and introduced two types of errors in the attenuation maps: misalignment between attenuation maps and SPECT images with up to 3 mm shifts and/or 15° rotation,

and $\pm 10\%$ global deviations in attenuation coefficients. Absolute quantitative accuracy of SPECT images corrected with these suboptimal attenuation maps was examined. Unlike the general understanding in clinical SPECT, for micro-SPECT the errors we introduced in attenuation maps cause only small changes in quantitative accuracy. For instance, the changes in measured activities of ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{111}In in the NEMA phantom were less than 1.7% by 3 mm shifting of attenuation maps, and less than 2.7% by $\pm 10\%$ altering of attenuation coefficients. Because the accuracy of attenuation maps in real studies is usually better than in the worst situations we emulated, we conclude that quantification of micro-SPECT images is quite robust to imperfections of attenuation maps.

To sum up, the thesis proves that micro-SPECT can yield highly quantitative images, which makes it an excellent tool for preclinical studies. Together with other feasibilities such as fast-dynamic and multi-isotope scans, micro-SPECT and micro-SPECT/CT technologies show promising prospects.

Link to the thesis: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/364229276>
c.wu@tudelft.nl 



Dr. M. Abdoli

2 oktober 2013
 Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
 Prof.dr. H. Zaidi
 Prof.dr. R.A.J.O. Dierckx
 Prof.dr. J. Pruim

Metal artefact reduction in PET/CT

Metallic implants are known to generate bright and dark streaking artefacts in CT images, which, if left uncorrected, will propagate to the corresponding CT based attenuation corrected PET data. This will result in over- and/or underestimation of the tracer uptake in regions adjacent to metallic implants and as such, cause inaccurate quantification of the tracer uptake and potential erroneous clinical interpretation of the attenuation corrected PET images. Therefore, the production of artefact free and quantitative PET images requires metal artefact reduction (MAR) of the CT images prior to application of the CT based attenuation correction procedure.

The various MAR methods have comprehensively been discussed in the thesis. The overall conclusion is that sinogram-based MAR approaches are more accurate in obtaining reliable

attenuation coefficients. Interpolation based techniques can be considered as a fast remedy for replacement of affected projection bins. Combination of interpolation and non-interpolation based approaches is a more suitable option for improvement of the performance of such methods. The influence of metallic artefacts induced by various implantable cardiac pacing devices on CT derived attenuation maps and attenuation corrected PET images has been evaluated using experimental phantom studies. This study demonstrated that, depending on their elemental composition and function, different implantable cardiac pacing devices can give rise to varying magnitudes of metal artefacts on CT images. The misalignment between PET images and attenuation maps produced more severe metal related pseudo-

uptake, which highlights the clinical relevance of patient immobilisation devices and the use of advanced motion correction algorithms.

Methods operating in the sinogram domain have been shown to result in more efficient metal artefact reduction. Taking advantage of their potential, with the possibility to overcome inherent limitations associated with manipulation of encrypted and large size raw CT data, stimulated the proposal of the virtual sinogram concept. The MAR methods described in the thesis use this concept to correct for affected projection bins applying different interpolation techniques, ranging from a 1D spline interpolation method to a 2D Clough-Tocher interpolation technique defined on a Delaunay triangulated irregular grid. Each proposed technique improved the performance of the preceding one, in terms of obtaining a smooth and continuous pattern of the corrected sinogram and more efficient artefact reduction in the attenuation corrected PET images. These methods have been evaluated using phantom and clinical studies and were shown to improve both the quantitative accuracy and the diagnostic quality of PET images when compared to the MAR algorithm built-in Siemens multimodality workplace software supplied with their PET/CT scanners. Figure 1 represents the results of our last proposed MAR technique and compares the result with the one obtained by the Siemens MAR algorithm.

Tumour volume delineation in PET

PET guided radiation therapy treatment planning, clinical diagnosis, assessment of tumour growth and therapy response are dependent on the accurate delineation of the gross tumour volume (GTV). However, the delineation of target volumes on PET images is known to be a challenging and complicated task due to the inherent noisy and low-resolution characteristic of PET images. Manual delineation is vulnerable to intra- and interobserver variability and is hardly reproducible. Therefore, automated segmentation techniques are the most appealing solutions to this problem, provided that they can achieve accurate and reliable results.

In this thesis the performance of different categories of ^{18}F -FDG PET image segmentation techniques including thresholding, variational approaches, stochastic modelling, and learning methods, has been assessed. We used clinical studies in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), where the 3-D contour defined on the surgical specimen served as reference. It was shown that the FCM-SW algorithm, belonging to the category of learning methods, achieved the highest accuracy for clinical studies, in terms of relative error and overlap, in comparison with all other techniques evaluated for biological target definition in HNSCC. Overall, the biological target volumes (BTVs) delineated using the FCM-SW technique were the most accurate and approximated closely the 3-D BTVs defined on the corresponding macroscopic specimens. However, learning

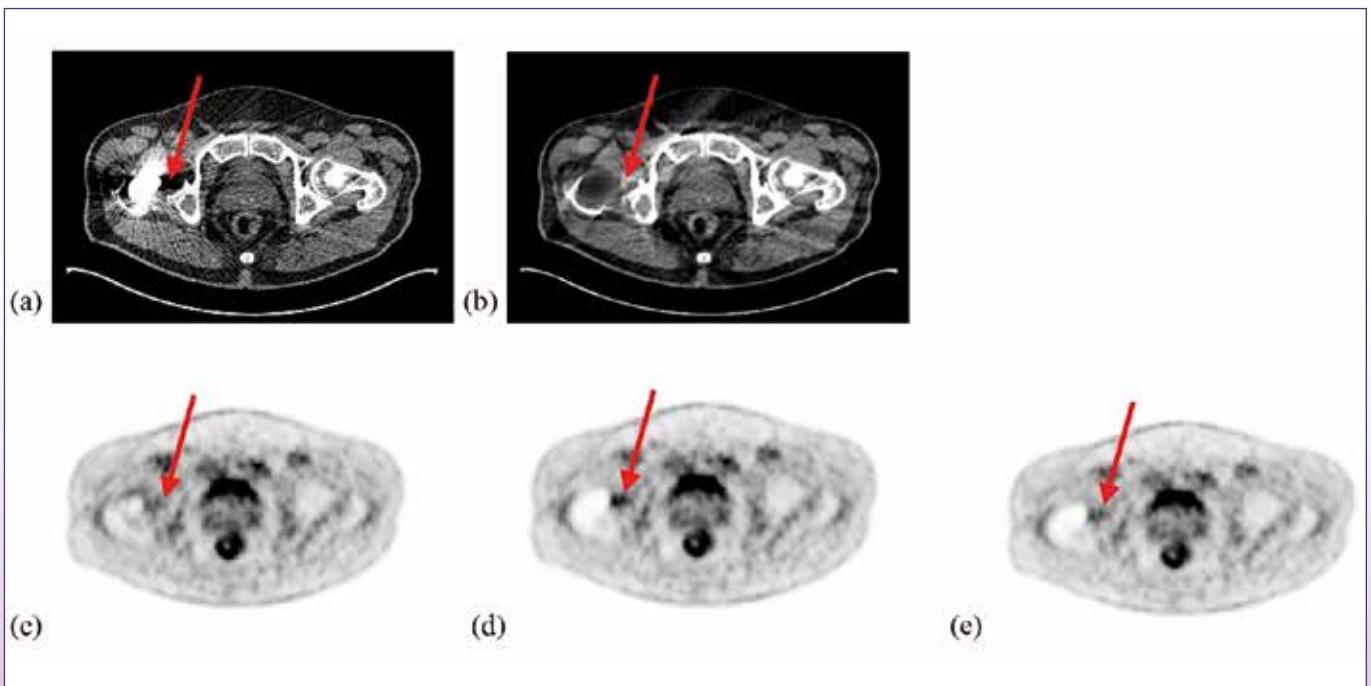
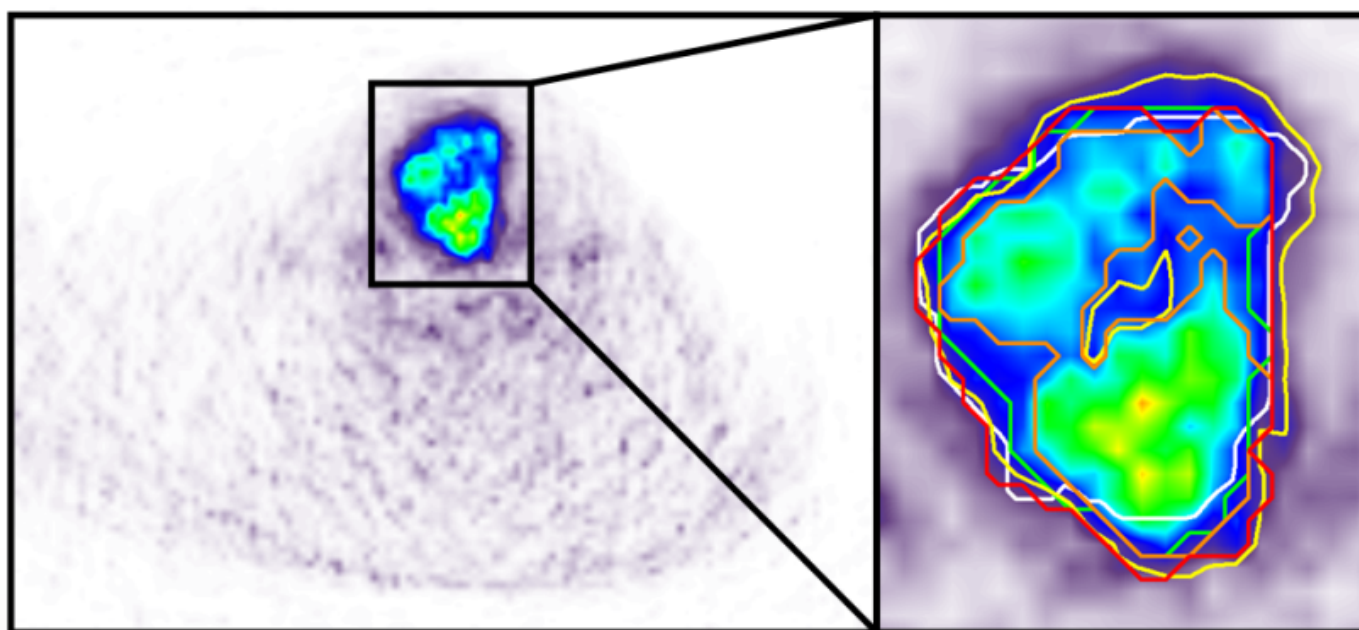


Figure 1. Representative images of a clinical study showing uncorrected (a) and corrected (b) CT images using the proposed MAR method. The corresponding PET images corrected for attenuation using uncorrected (c) and corrected (d) CT images. (e) Same as (d) using the Siemens MAR method. The arrows indicate a dark streaking artefact region in the uncorrected CT image and the corresponding region in the rest of the images.

methods, such as deformable active contour models, also demonstrated a promising performance, which motivated the development of the novel segmentation technique presented in this thesis.

The proposed deformable active contour model handles the intrinsic high noise level of PET images appropriately. Also the heterogeneity of tumour uptake by incorporating prior knowledge regarding the tumour-to-background ratio (TBR) and tumour heterogeneity is handled well. It also attempts to preserve the evolving curve as smooth as possible during the contour deformation by minimising the curvature of the contour. Application of ADF, which is capable of preserving the object's edges and the mean intensity within the object volume, makes the handling of the high level of noise in PET images feasible without influencing PET quantification.

Moreover, integrating the contourlet transform of the image to the energy functional formulation makes the fitting terms more potent in attracting the evolving curve towards the object boundaries due to the enhancement of the TBR. A consensus was made to choose appropriate parameters for the energy functional to enable the model to handle heterogeneous tumours properly. The phantom and clinical studies performed to evaluate the technique confirmed that the adapted active contour model results in more accurate tumour volume delineation from PET images compared to three segmentation techniques, including FCM-SW, reported to perform well in our previous comparative study. Figure 2 illustrates the segmented volumes using the various segmentation techniques and compares the results in terms of mean volume, spatial overlap index (SOI), mean relative and mean classification errors.



method	mean volume (cc)	SOI	relative error (%)	classification error (%)
Nestle	29.73±11.48	0.47±0.23	115.54±106.66	135.97±112.14
FCM	17.14±7.31	0.50±0.04	27.75±65.57	76.61±24.55
FCM-SW	15.36±10.00	0.66±0.05	-9.58±12.01	39.24±8.62
active contour	18.06±13.86	0.67±0.07	0.29±0.58	40.16±9.45
histology	18.03±13.84	-	-	-

Figure 2. Representative clinical PET study from the Louvain pharyngolaryngeal carcinoma dataset and comparison of the results obtained using the proposed and commonly used PET image segmentation techniques with the histology (red = active contour; yellow = Nestle; orange = FCM; green = FCM-SW; white = ground truth). The table presents the quantitative analysis of the data.



Dr. D. de Paula Faria

13 januari 2014
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. C.A. Buchpiguel

Co-promotor:
Dr. E.F.J de Vries
Dr. J.C.V.M Copray

New avenues in PET imaging of multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease characterised by infiltration of inflammatory cells and the formation of demyelinated lesions in the central nervous system (CNS). Inflammation, demyelination and remyelination are dynamic processes that change over time in individual lesions within a single MS patient.

So far, magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice to detect ongoing changes in (the number of) lesions in MS patients. However, this technique does not allow distinction between inflammation and demyelination/remyelination processes.

This thesis describes several studies that aimed to evaluate the potential of positron emission tomography (PET) imaging for detection and monitoring of changes in myelin content and inflammation in different animal models for MS.

PET imaging of demyelination and remyelination

The ability of two myelin PET tracers (^{11}C -CIC and ^{11}C -MeDAS) to detect demyelination and remyelination processes in the cuprizone mouse model was investigated. *Ex vivo* brain biodistribution studies indicated that both tracers appeared to be able to reveal demyelination in the animals after 5 weeks on a cuprizone diet. However, only ^{11}C -MeDAS allowed detection of complete remyelination 5 weeks after normal diet was restored. *In vivo* PET imaging data showed slow kinetics for ^{11}C -CIC and spinal cord uptake of ^{11}C -CIC was not detectable. In contrast, ^{11}C -MeDAS had fast kinetics and clear spinal cord uptake. No correlation was found between *ex vivo* and *in vivo* data for ^{11}C -CIC, whereas ^{11}C -MeDAS showed a strong correlation. It was concluded that ^{11}C -MeDAS was superior over ^{11}C -CIC in detecting demyelination and remyelination processes in the cuprizone model. A disadvantage of the cuprizone model is that it does not show focal lesions, like in MS patients, but rather general changes in myelin density throughout the brain. Moreover, mice have a smaller amount of myelin in comparison to other species, such as rats and primates. Therefore, it is important to repeat our experiments in another species and in a model with focal lesions.

Monitoring focal lesion with PET

We used the lysolecithin rat model to mimic the focal

inflammatory demyelinating lesions in the CNS of MS patients. Lysolecithin was slowly injected stereotactically in the right corpus callosum and striatum. PET imaging was performed in this model to monitor glucose metabolism, neuroinflammation and changes in myelin content in the focal lesion. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET did not show any significant differences in glucose metabolism 3 days, 1 week and 4 weeks after lysolecithin injection, suggesting the absence of significant tissue damage.

^{11}C -PK11195 PET was used to analyse neuroinflammation. Increased uptake of this tracer was observed only at the injection site 3 days and 1 week after injection, whereas tracer uptake had returned almost to baseline level 4 weeks after injection. These results were confirmed by immunohistochemistry. ^{11}C -MeDAS PET was used to evaluate demyelination and remyelination of the lesion. The lesion-to-contralateral brain uptake ratio showed a decrease in tracer uptake in the lesion 1 week after lysolecithin injection, which was still present 4 weeks after injection. Histochemical analysis correlated well with PET and confirmed that only minimal remyelination had occurred 4 weeks after lysolecithin injection, which is in accordance with the PET data. It was concluded that PET imaging was able to detect temporal changes in characteristic processes in focal lesions of rat models for MS.

Kinetic modeling of potential myelin PET tracers

The lysolecithin rat model for MS was used to study the pharmacokinetic properties of three myelin tracers. The two tracers used in the cuprizone mouse model (^{11}C -CIC and ^{11}C -MeDAS) were compared in the lysolecithin rat model as well. Since carbon-11 Pittsburgh Compound B (^{11}C -PIB) was recently described as a potential tracer for imaging myelin content, the widely used PET tracer for β -amyloid plaque imaging was also included in the comparative analysis. The kinetics of the three evaluated tracers could best be fitted by Logan graphical analysis or the reversible two-tissue compartment model. The volume of distribution could reliably be determined by Logan analysis or compartment modeling. The volume of distribution showed an excellent correlation with the standardised uptake value for ^{11}C -MeDAS and ^{11}C -PIB. All evaluated tracers were able

to detect demyelinated lesions. The rate of remyelination showed a high variability, but PET images correlated well with histochemical data, indicating that this variability in remyelination was due to animal model variability and not to tracer specificity. Homogeneous brain uptake, lack of spinal cord uptake and slow kinetics made ^{11}C -CIC the least promising tracer for imaging myelin content. ^{11}C -MeDAS and ^{11}C -PIB showed fast kinetics, a heterogeneous brain uptake, as well as uptake in spinal cord. However, ^{11}C -MeDAS exhibited a generally higher brain uptake and a significantly higher uptake in regions rich in myelin, such as brainstem and midbrain, than ^{11}C -PIB. ^{11}C -PIB had the lowest uptake in cerebellum, which is a region frequently containing lesions in MS patients, making this tracer less suitable for myelin PET imaging.

Monitoring disease progression and treatment effects by PET

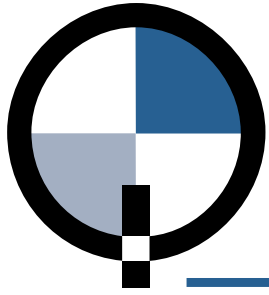
The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model particularly mimics the immunological characteristics of MS. The aim of this study was to evaluate the feasibility of PET to monitor treatment efficacy by imaging of inflammation and demyelination in the brain and spinal cord during disease progression. In this study, dexamethasone was selected as a typical anti-inflammatory drug. All EAE animals treated with saline (controls) developed severe clinical symptoms. It was possible to detect a significant increase of macrophage/microglia activation in the brainstem and spinal cord of EAE animals treated with saline: the highest levels of inflammation were detected at the peak of the clinical score. About 50% of the rats treated with dexamethasone did not show any symptoms, whereas the other 50% presented only mild

clinical symptoms, but did not develop paralysis. Despite the absence of clinical symptoms in the dexamethasone treated rats at the time of the PET scan, a significant increase of ^{11}C -PK11195 uptake was detected in the brainstem and spinal cord in animals that had previously shown symptoms. The occurrence of neuroinflammation was confirmed by immunohistochemical analysis, demonstrating the sensitivity of ^{11}C -PK11195 PET. Demyelination was evaluated by ^{11}C -MeDAS, the myelin tracer that showed best results in the previous experiments. No significant indication of demyelination by ^{11}C -MeDAS PET could be found, likely due to the small size of the lesions ($<0.2\text{mm}$), as confirmed by histochemistry.

Conclusion

The work presented in this thesis demonstrated the feasibility of PET imaging for monitoring MS characteristics. Further investigation remains necessary before the feasibility of myelin imaging with ^{11}C -MeDAS can be investigated in MS patients. First, toxicological studies in animals have to be performed and then proof-of-concept has to be established in a small number of patients. Combination of different PET tracers (^{18}F -FDG, ^{11}C -PK11195 and ^{11}C -MeDAS) can contribute to characterisation of individual lesions, monitoring of temporal changes in MS and evaluation of treatment response. PET imaging may become a specific tool for monitoring disease progression and treatment response in MS patients.

daniele.faria@hc.fm.usp.br 



2QUART BV MEDICAL

**Een nieuw bedrijf in de markt van Nucleaire Geneeskunde.
Wij zijn Technetium sponsor van de NVNG en vertegenwoordigen sinds kort
Comecer Spa en Scintomics GmbH.**



COMECERGROUP

Comecer SpA levert:

- Diverse LAF kasten voor PET- en Single Photon isotopen
- Radiochemie kasten voor NM lab en research
- Meubel inrichting voor Medische laboratoria
- Volautomatische dispensing systemen
- Stralings afscherming accessoires
- Speciaal maatwerk voor unieke projecten

Comecer producten onderscheiden zich ondermeer door gebruik van hoogwaardige kwaliteitsmaterialen en automatisering van processen.

Voor meer informatie: www.comecer.com



SCINTOMICS

Scintomics GmbH levert:

- Labeling modules
- Geïntegreerde HPLC unit
- Volautomatisch dispensing systeem
- Gebruiksklare GMP disposable cassette & reagens labelings kits (FDG, FET, FMC, FLT, FMISO, Fluoride, Ga-/Lu- γ -peptides...)
- Innovatieve en exclusieve introductie van PET Radiopharmca (Pentixafor (CXCR4), TRAP (RGD)₃,...)
- Advies (samenwerking) voor ontwikkeling van unieke labelingen processen.

Scintomics producten onderscheiden zich door het compacte ontwerp van de modules, betrouwbaarheid, flexibiliteit in labeling processen en scherpe prijsstelling.

Voor meer informatie: www.scintomics.com en/of info@scintomics.com

***Wij feliciteren Cyclotron Rotterdam BV
met de recente acquisitie van een Comecer PET productielijn***

Isala, Zwolle

Dr. S. Knollema

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Isala, Zwolle



Isala Zwolle, hoofdingang

Het ziekenhuis Isala is een fusie van het voormalige ziekenhuis De Weezenlanden en het Sophia ziekenhuis in Zwolle, en sinds 5 augustus 2013 gelokaliseerd in het nieuwe ziekenhuis dat voor het voormalige Sophia ziekenhuis is gebouwd. Deze verhuizing markeerde het einde van een fusieproces dat in 1998 is gestart met de formele samenvoeging van de twee lokale Zwolse ziekenhuizen. Isala is een topklinisch ziekenhuis en heeft op dit moment 776 bedden, maar intussen wordt er ook nog een behandelcentrum gebouwd met 6 operatiekamers en nog eens 70 bedden. De totale medische staf bestaat uit meer dan 240 leden.

Het ziekenhuis

Het nieuwe ziekenhuis is ontworpen door architectenbureau Alberts & Van Huut. Zij ontwierpen al eerder spraakmakende organische gebouwen zoals het hoofdkantoor van de Gasunie in Groningen. Deze organische bouwstijl is eveneens kenmerkend voor het ontwerp van Isala. Er is voor gekozen om een groot ziekenhuis te bouwen dat klein aandoet door de verschillende gebouwen, de zogenaamde vlinders. De organische vormen in combinatie met het groene landschap moeten een positieve uitwerking op medewerkers, bezoekers

en patiënten hebben. De bedoeling is dat er op deze manier een zogenaamd beterbuis ontstaat.

Medische staf

De medische staf van de afdeling nucleaire geneeskunde bestaat uit zes nucleair geneeskundigen, te weten Hester Arkies, Ad Oostdijk, Piet Jager, Henk Stevens, Jaep de Boer en Siert Knollema. Deze nucleair geneeskundigen zijn niet alleen verantwoordelijk voor de medische zorg in Zwolle, maar leveren ook zorg aan het Diaconessenhuis in Meppel, het Röpcke-Zweers ziekenhuis in Hardenberg en aan het nieuwe fusieziekenhuis van de voormalige ziekenhuizen in Emmen, Hoogeveen en Stadskanaal. De totale adherentie van de maatschap is circa een miljoen inwoners. Op jaarbasis worden ongeveer 26.000 verrichtingen verslagen in de gecombineerde ziekenhuizen waarvan het grootste deel, circa 14.000, in Zwolle.

Binnen de maatschap verrichten alle dokters alle klinische werkzaamheden en heeft een aantal nucleair geneeskundigen extra taken. Daarbij richt Piet Jager zich extra op research, Ad Oostdijk op opleiding, Siert Knollema op management in Isala en Henk Stevens op management in de overige ziekenhuizen.

De maatschap hanteert een aantal speerpunten:

- verbetering reguliere zorg
- verbetering regiozorg
- opleiding
- innovatie
- research

Management

Binnen Isala is er de zogenaamde Resultaat Verantwoordelijke Eenheid (RVE) structuur waarbij er door ieder specialisme een RVE voorzitter wordt geleverd. Deze RVE voorzitter (Siert Knollema voor de nucleaire geneeskunde) is in principe verantwoordelijk voor het geheel van de afdeling en wordt daarbij ondersteund door een RVE manager. De RVE manager van de nucleaire geneeskunde is Edwin Rozeman en hij bedient dezelfde positie bij de RVE'en radiologie en zorgtechnologie.

Opleiding

De afdeling nucleaire geneeskunde participeert in verschillende opleidingen. Naast de stageopleiding voor de opleiding tot nucleair geneeskundige samen met het UMCG en het LUMC, wordt er ook geparticipeerd in de opleiding tot klinisch fysicus en tot cardioloog. Verder leidt de afdeling physician assistants in de nucleaire geneeskunde op en volgen MBB'ers en studenten technische geneeskunde er verschillende (onderzoek) stages.

De afdeling

De afdeling nucleaire geneeskunde van Isala verricht basis nucleair geneeskundige zorg in het verzorgingsgebied van Isala, maar levert ook geavanceerde zorg aan zeven ziekenhuizen en heeft een supraregionale functie voor een aantal onderzoeken. Isala Zwolle richt zich meer en meer op de topklinische zorg, waarbij onder andere cardiologie en oncologie als speerpunten zijn geformuleerd. Dit verklaart ook de toename van de verrichtingen die wij de afgelopen jaren constateren, met name door stijging in het aantal PET onderzoeken.

De medewerkers

Er is een dynamische werkomgeving met enthousiaste en kundige MBB'ers, secretaresses, schoonmaakster, trialbegeleidster en doktersassistenten (totaal circa 21 FTE), twee operationeel leidinggevendenden, twee physician assistants en een arts-onderzoeker voor de cardiologie. De klinisch fysieke ondersteuning gebeurt door de klinisch fysici Jorn van Dalen en Jochen van Osch, met ondersteuning van Martine Lagerweij, die coördinerend stralingsdeskundige niveau 2 is en dit combineert met de opleiding tot klinisch fysicus. Het grote voordeel van de samenwerking met de klinisch fysici is dat deze ook klinisch fysieke ondersteuning bieden op de andere locaties waar de maatschap op dit moment werkzaam is. Dit leidt er onder andere toe dat bij het onderlinge maandelijks overleg alle klinisch fysieke



Medewerkers nucleaire geneeskunde

aspecten van de verschillende ziekenhuizen in één keer kunnen worden besproken en afgestemd.

De inrichting

Op de nieuwe ziekenhuislocatie is er momenteel één PET/CT (Ingenuity, Philips) aanwezig. Aan het einde van dit jaar wordt hier een nieuwe digitale PET/CT (Vereos, Philips) aan toegevoegd. Daarnaast staan er een nieuwe Brightview XCT van Philips en een nieuwe gammacamera met een 16 slice CT van General Electric (NM670, GE). Meeverhuisd zijn verder de Ventri (GE) en een dubbelkops Infinia Hawkeye (GE). Deze laatste camera's zullen de komende jaren worden vervangen door nieuwe exemplaren volgens het meerjareninvesteringsplan.

Op de medium care afdeling van cardiologie staat tussen de Coronary Care Unit (CCU) en de hartkatheterisatiekamers een volledig ingerichte cameraruimte van de nucleaire geneeskunde, alwaar wij de cardiologische diagnostiek verrichten op de cardio-SPECT/CT (NM/CT 570c, GE). Bij dit systeem wordt gebruikgemaakt van vaste stof detectoren (Cadmium Zink Telluride) en gefocuseerde multi-pinhole collimatatie in combinatie met een dedicated 64-slice CT. Voor de behandeling van schildklier(carcinoom) patiënten zijn er twee jodiumtherapiekamers beschikbaar. En verder is er een volledig geoutilleerd B en C laboratorium op de afdeling beschikbaar, en is bij cardiologie nog een separaat klein radionuclidenlaboratorium gerealiseerd.

De radiofarmaca worden betrokken uit de centrale radiofarmacie van GE Healthcare die naast het nieuwe ziekenhuis en op het ziekenhuisterrein is gelokaliseerd. Ook wordt er samen met GE Healthcare gewerkt aan een nieuw GMP laboratorium voor positron emitters, dat in een later stadium nog kan worden uitgebreid met een cyclotron.

Research

Sinds de komst van Piet Jager in de maatschap zijn de researchprojecten in een stroomversnelling gekomen. Er liep al langer een researchproject met GE rondom de cardio-SPECT/CT. Hierbij werd initieel gekeken naar de mogelijkheid om op een nieuwe manier diagnostiek op het gebied van

de cardiologie te verrichten. Hiertoe werd de zogenaamde cardiale snelstraat ingericht: na een initiële calciumscore en een inspanningsmyocardscintigrafie wordt gekeken of een patiënt in de middag nog vervolgonderzoeken moet krijgen in de vorm van een myocardscintigrafie in rust en/of een CT coronarografie.

De logistiek rondom deze cardiale patiënten is dusdanig ingericht dat bij elk contact met de patiënt de benodigde gegevens in een research database door de desbetreffende medewerker worden bijgehouden. Dit gaat vanaf het eerste contact bij de doktersassistent tot en met de patiëntenbespreking met de cardioloog. Dit heeft geresulteerd in een database van meer dan 5000 patiënten met hun volledige karakteristieken, de onderzoeksuitkomsten en de follow-up.

Door een consequente analyse van de betrokken patiëntengroepen heeft dit geleid tot aanpassingen in de patiëntenstromen. Zo is er nu bijvoorbeeld ook een prepoli triage (patiënt komt eerst voor onderzoek en dan pas op de poli bij de cardioloog) en de huisartsenpoli (waarbij de patiënt alleen voor nucleair geneeskundig onderzoek komt en in principe weer teruggaat naar de huisarts voor het vervolg). Een ander gevolg is dat het aantal diagnostische coronair angiografieën sterk is gedaald. Binnenkort gaat Mohamed Mouden promoveren op deze cardiale snelstraat en zijn opvolger Elsemiek Engbers is bezig zich verder te verdiepen in de database.


De komst van klinisch fysicus Jorn van Dalen heeft ervoor

gezorgd dat de research is aangevuld met onderzoeken gericht op stralingsreductie en de eigenschappen van nieuwe digitale detectoren van SPECT en straks PET. Juist in combinatie met Jochen van Osch is er een nieuw onderzoeksteam ontstaan, dat met hulp van studenten technische geneeskunde al veel heeft gepresteerd.

Het leuke aan de prominente rol van research op de afdeling is dat deze zich met name richt op vrij snel klinisch toepasbare onderwerpen. Het nadeel hiervan is dat de protocollen vaak worden aangepast omdat we steeds denken dat het beter kan en moet.

Samenwerking

De maatschap richt zich actief op samenwerkingen in het land. Zo is er een samenwerkingsverband met het Martini ziekenhuis, dat met name gericht is op uitwisseling en ontwikkeling van ideeën. Daarnaast bieden wij een back-up functie voor de nucleair geneeskundige van de Ommelander Ziekenhuis Groep in Winschoten en het Deventer Ziekenhuis. Verder wordt er op dit moment binnen Isala gekeken of nucleaire geneeskunde en radiologie kunnen integreren tot een algemene beeldvormende groep.

Op ziekenhuisniveau is de voorgenomen fusie met het Diaconessenhuis in Meppel in een afrondende fase. Indien dit doorgaat ontstaat er één afdeling nucleaire geneeskunde die verantwoordelijk is voor de nucleair geneeskundige zorg op vijf locaties (Zwolle, Meppel, Hardenberg, Hoogeveen en Emmen). 



Isala Zwolle, vliesgevel

Prijzen voor prof. dr. Marion de Jong

Marion de Jong, hoogleraar Nucleaire Biologie van het Erasmus MC, viel vorig jaar tijdens de EANM meeting in Lyon twee keer in de prijzen.

Marie Curie Award

De Jong en collega's werken al jaren samen met het team van echtpaar Dr. Theodosia Maina-Nock en Dr. Berthold Nock van het Griekse onderzoeksinstituut Demokritos in Athene. Tijdens het jaarlijks congres van de European Association of Nuclear Medicine in Lyon ontvingen zij de prestigieuze Marie Curie Award.

De Jong: "We hebben de prijs gekregen voor een onderzoek waarin we een nieuwe aanpak laten zien om de levensduur van onze radiopeptiden na inspuiten te verlengen. We waren op het idee gekomen om de peptiden toe te dienen in combinatie met specifieke enzymremmers. Dat idee is niet eens zo nieuw, maar om het zo uit te voeren dat het ook werkt in vivo, dat was nog niemand gelukt."

"Onze aanpak noemen we 'to protect and serve'. Het remmen van de afbrekende enzymen is dé manier om de levensduur van peptiden te verlengen: de remmers beschermen het peptide en zorgen voor een veilige tocht naar de tumorcellen. We gaan onderzoeken of de combinatie van peptiden en enzymremmers ook bij patiënten succes heeft."

AIPES Press Award 2013 (zie ook kader press release)

Tijdens hetzelfde congres vorig jaar viel De Jong nóg een keer in de prijzen, met een instructiefilmpje: in een twee minuten durend filmpje worden de diagnose en behandeling van een kankerpatiënt met radioactieve peptiden helder uiteengezet. Dokters kunnen het filmpje aan hun patiënten laten zien, docenten tijdens colleges, onderzoekers en artsen op congressen.

Het filmpje is gemaakt als eindpublicatie van COST (Cooperation in Science and Technology) actie BM0607, een project dat werd gesubsidieerd vanuit de Europese Unie en onder voorzitterschap stond van Marion de Jong. De prijs, bestaande uit o.a. een sculptuur van Olivier Strebelle, werd toegekend door AIPES, een organisatie die bewustwording van de waarde van nucleaire geneeskunde stimuleert. Het prijswinnende filmpje is hier te zien:

http://youtu.be/0YvG_MCXZsw

PRESS RELEASE




Association of Imaging Producers & Equipment Suppliers
(European Industrial Association for Nuclear Medicine and Molecular Healthcare)

WORKING TOGETHER TO IMPROVE MOLECULAR HEALTHCARE

Prof. Marion de Jong wins the AIPES Nuclear
Medicine Media Award 2013

Lyon, France, 23 October 2013

To stimulate awareness and better understanding of the value of Nuclear Medicine for Healthcare to a wider audience, AIPES awarded the prize for the best European document for general public, dedicated to nuclear medicine, during the EANM Congress in Lyon, France, on 23 October to Prof. Marion de Jong, from the Erasmus Hospital in Rotterdam, for the video "Radiopeptides destroy tumor cells"



Prof. Marion de Jong, with, from left to right: Prof. Fred Versijbergen, President EANM, Hester Larkin, Chair of the NMAW WG, Guy Turquet de Beauregard, President AIPES and Prof. Dominique Le Guludec, Congress President EANM 2013

This video is a publication by COST Action BM0607 on Targeted Radionuclide Therapy, chaired by Marion de Jong. It aims to educate the public, especially patients and students, on the excellent clinical results obtained with radiolabelled peptides for both visualization and treatment of cancer in nuclear medicine. The video can be seen on Youtube: http://www.youtube.com/watch?v=0YvG_MCXZsw.

AIPES believes that nuclear medicine plays a valuable role in improving healthcare in Europe. Positive and clear communication to a broad audience about nuclear medicine will contribute to better awareness and understanding of the importance of nuclear medicine in Europe.


Hester Larkin, Chair of the AIPES Nuclear Medicine Awareness Working Group says: "We are delighted to present this Award to Prof de Jong for her extremely informative and innovative approach in visualising how peptides have a clear role in cancer identification & treatment. Our objective is to ensure that patients get access to the most up to date, well informed information regarding the significant role that Molecular imaging continues to play in the diagnosis & treatment of disease. To this end Prof de Jong's inspiring work encapsulates the essence of this award."

www.aipes-eelig.org and www.whatisnuclearmedicine.com
 For information: admin@aipes-eelig.org - T: +32 2 535 89 45

Erelid van de NVNG gehuldigd



Berthe van Eck-Smit krijgt de penning behorend bij het erelidmaatschap uitgereikt door de huidige voorzitter van de NVNG, Lioe-Fee de Geus-Oei. De laudatio werd uitgesproken door Fred Verzijlbergen, de voorzitter van de EANM.


Tijdens het NVNG lustrumsymposium (d.d. 8 november 2013) op de ss Rotterdam werd prof. dr. Berthe van Eck-Smit als erelid van de NvNG gehuldigd. De ledenvergadering heeft 29 oktober jl. besloten tot deze benoeming vanwege de bijzondere verdiensten van Berthe voor onze vereniging. Jarenlang is zij lid geweest van de CWO, waaronder een aantal jaar als voorzitter. Ook was zij actief als secretaris van de onderwijscommissie, als lid van de onderwijscommissie en accreditatiecommissie, alsook het Concilium. Verder is Berthe de trekker geweest van het traject Modernisering Opleiding Nucleaire Geneeskunde, verantwoordelijk voor het verlengen van de opleiding tot vijf jaar. Tenslotte heeft zij jarenlang deel uitgemaakt van het bestuur van de NVNG en was zij namens onze vereniging lid van de MSRC. Wij willen Berthe ook namens de redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde feliciteren met deze verdiende en zeer eervolle benoeming. 

Winnaar Wolding prijs 2013



Elsmarieke van de Giessen geeft een voordracht over de bevindingen van haar proefschrift tijdens het lustrumsymposium op de ss Rotterdam (links). Hierna kreeg zij de Woldingprijs uitgereikt (rechts).

Tijdens het NVNG lustrumsymposium op de ss Rotterdam werd op 8 november jl. de Wolding prijs 2013 uitgereikt aan Dr. Elsmarieke van de Giessen. Zij kreeg de prijs voor haar excellente bijdrage aan de wetenschap op het gebied van de Nucleaire Geneeskunde. Op 14 november 2012 promoveerde ze cum laude aan de Universiteit van Amsterdam op haar proefschrift getiteld 'Neurobiological aspects of obesity: dopamine, serotonin, and imaging'. Een samenvatting van haar proefschrift is eerder al verschenen in het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (2013;35(2):1066).

Dr. van de Giessen voerde haar onderzoek uit in het Academisch Medisch Centrum (AMC) waar zij in juli 2008 kon starten met haar promotieonderzoek na ontvangst van een prestigieuze 'AMC Scholarship'. In 2013 ontving zij voor haar proefschrift niet alleen de Wolding prijs, maar werd haar werk tevens uitgeroepen tot het beste proefschrift van 2012 dat verschenen was in het AMC. Momenteel werkt Dr. van de Giessen als postdoc in New York en zij hoopt in januari 2015 de opleiding tot Nucleair Geneeskundige te zullen starten. 

Towards patient tailored cancer treatment supported by molecular imaging

IMPACT-MBC: IMaging PATients for Cancer drug selecTion – Metastatic Breast Cancer

Projectleiders Alpe d’HuZEs IMPACT project	PIs IMPACT-MBC studie	
EGE de Vries ¹ , WTA van der Graaf ² , HMW Verheul ³	CP Schröder ¹ , WTA van de Graaf ² , CW Menke ³	
Co-investigators	participerende centra	patiëntenaantal
E Boven ³ , O Hoekstra ³ , M Huisman ³ , C van Herpen ³ , I Desar ³ , W Oyen ² , O Boerman ² , E Visser ² , LF de Geus-Oei ² , AH Brouwers ¹ , AWJM Glaudemans ¹ , JR de Jong ¹ , EFJ de Vries ¹ , F Bensch ¹	¹ Universitair Medisch Centrum Groningen ² Radboud Universitair Medisch Centrum ³ VU Medisch Centrum	200

In Nederland worden elk jaar minstens 3.000 vrouwen gediagnosticeerd met gemetastaseerd mammacarcinoom (1). Ongeveer een derde van de patiënten heeft een snel progressieve ziekte en komt in aanmerking voor behandeling met chemotherapie. De meerderheid van de patiënten heeft echter een niet-snel progressieve ziekte, waardoor ook eerstelijns antihormonale therapie en/of therapie gericht tegen de human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) kan worden gegeven.

Keuze van antihormonale en/of anti-HER2 therapie is gebaseerd op de aanwezigheid van respectievelijk de oestrogeenreceptor (ER) en de HER2 in de primaire tumor, of zoals tegenwoordig aanbevolen geëvalueerd in een biopt van een metastase. ER komt in circa 70% en HER2 overexpressie in 20-30% van de mammacarcinomen voor (2). Tegenwoordig is bekend dat mogelijk conversie optreedt van de ER en HER2 tijdens het beloop van de ziekte (3-7). Zo kunnen de receptoren verdwijnen of juist tot expressie komen. Meerdere studies

hebben aangetoond dat conversie van ER-positief naar ER-negatief bij 11-36% en van negatief naar positief bij 14-25% van de patiënten voorkomt (5). Vergelijkbare percentages zijn beschreven voor HER2, met verlies van de receptor bij 12-32% en ontstaan van receptorexpressie bij 5-15% van de patiënten (5-7). Ondanks dat conversie van de receptorstatus bekend is, zien klinici vaak af van het nemen van een (nieuw) biopt, onder andere omdat het om een invasieve ingreep gaat. Bovendien geeft een biopt alleen informatie over de ER en HER2 status van een klein deel van deze enkele laesie en laat het potentiële receptorheterogeniteit binnen en tussen metastasen buiten beschouwing.

Derhalve zijn de huidige methoden om de juiste therapie bij mammacarcinoom te bepalen, inclusief conventionele beeldvorming en pathologische beoordeling van een enkel biopt, mogelijk niet voldoende om patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom te identificeren die baat zouden kunnen hebben bij eerstelijns antihormonale of anti-

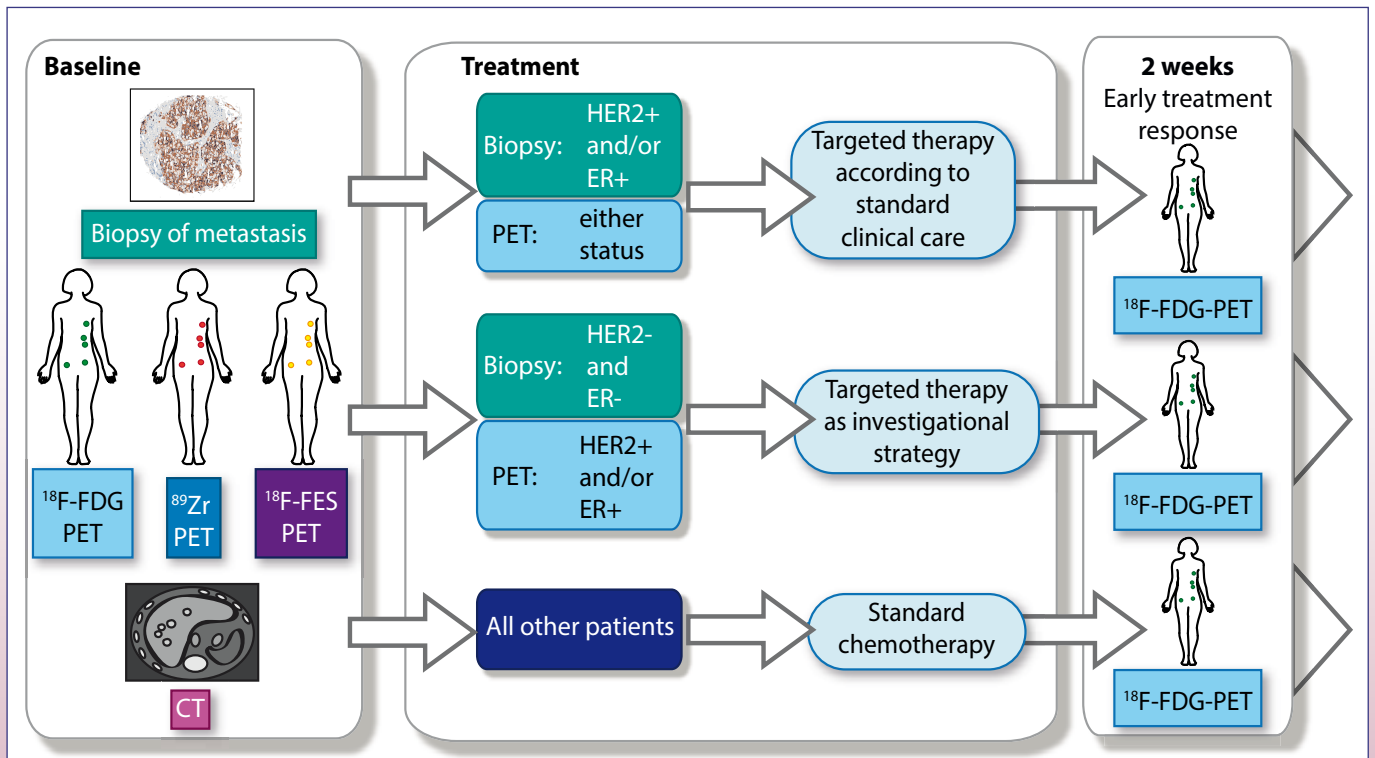
HER2 therapie. Met een methode die informatie kan geven over de receptorstatus van de verschillende metastasen die zich in het gehele lichaam bevinden, kan mogelijk het therapieresultaat bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom verbeteren.

Niet-invasieve fluorine-18-fluoroestradiol (^{18}F -FES) positron emissie tomografie (PET) en 89-zirkonium (^{89}Zr)-trastuzumab PET scantechnieken maken het potentieel mogelijk om de ER en HER2 status in metastasen in het gehele lichaam zichtbaar te maken. Meerdere kleine studies hebben de klinische bruikbaarheid van de ^{18}F -FES PET en ^{89}Zr -trastuzumab PET al gesuggereerd, maar er zijn geen prospectieve data beschikbaar over de voorspellende waarde van deze scans (8-10). Binnen de IMPACT-MBC studie wordt prospectief geëvalueerd of de moleculaire scans in aanvulling op de standaard stadiëringsonderzoeken een toegevoegde waarde hebben voor het op maat behandelen van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom.

De IMPACT-MBC studie (NCT01957332) is een prospectieve observationele cohortenstudie die een onderdeel vormt van het Alpe d'HuZes/KWF Kankerbestrijding project IMPACT. Hiervoor zijn de procedures in de drie participerende centra volledig multidisciplinair op elkaar afgestemd. In deze borstkankerstudie worden tweehonderd patiënten met niet-snel progressief mammacarcinoom die in aanmerking komen voor eerstelijns systeemtherapie, onafhankelijk van de ER en HER2 status van

de primaire tumor, geïncludeerd. Voorafgaand aan het starten van de behandeling wordt bij alle patiënten een biopsie van een metastase genomen en beeldvorming verricht bestaande uit conventionele beeldvorming (botscan, CT, fluorine-18-fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET) en aanvullende moleculaire beeldvorming middels ^{18}F -FES PET en ^{89}Zr -trastuzumab PET: figuur 1). De therapie wordt daarna gebaseerd op de uitslag van het routinebiopsie en/of de aanvullende PET scans. Respons op de behandeling wordt twee weken na start van de therapie bepaald met behulp van een ^{18}F -FDG PET scan (vroeg respons) en acht weken na start van de therapie met een CT scan. Nadat de laatste patiënt het einde van de studie heeft bereikt zal de voorspellende waarde van de ^{18}F -FES PET en ^{89}Zr -trastuzumab PET worden beoordeeld. Tevens zal bij deze patiënten genotypering op het tumorbiopsie en analyse van circulerend tumor-DNA uitgevoerd worden. Dit biedt de mogelijkheid uit te zoeken welke technologie de meeste impact voor de patiënt heeft. De impact wordt tevens geanalyseerd met een kosten-batenanalyse. Als de PET scans zinvol blijken te zijn dan wordt er binnen het project samen met McKinsey (pro bono) een business case gemaakt om te kijken hoe de technologie breder geïmplementeerd kan worden.

Inmiddels zijn de eerste patiënten in de studie geïncludeerd. Patiënten uit andere ziekenhuizen die voor deze studie in aanmerking komen kunnen altijd worden aangemeld bij de onderzoekers: impact@onco.umcg.nl.



Figuur 1.



Verdere informatie kunt u opvragen via:
Dr. C.P. Schröder, medisch oncoloog
c.p.schroder@umcg.nl

Referenties

1. Signaleringscommissie Kanker KWF. Kanker in Nederland tot 2020. 2011; Available at: <http://repository.kwfkankerbestrijding.nl/PublishingImages/kanker%20in%20nederland%20tot%202020.pdf>. Accessed June/26, 2012.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717
3. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi25-30
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN practical guidelines in oncology - Breast cancer, Version 1.2014. 2014; Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Accessed 01/07, 2014.

5. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Ann Oncol* 2011;22:2227-33
6. Lower EE, Glass E, Blau R, et al. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:301-6
7. Amir E, Ooi WS, Simmons C, et al. Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer: an exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:763-8
8. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:586-92
9. Gaykema SB, Brouwers AH, Hovenga S, et al. Zirconium-89-trastuzumab positron emission tomography as a tool to solve a clinical dilemma in a patient with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:e74-5
10. Van Kruchten M, De Vries EG, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2013;14:e465-75

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Xofigo® 1000 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1000 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,53 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,0 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatcarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlijn, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** november 2013. **Versie:** november 2013. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

Referenties

1. SmPC Xofigo® (radium Ra-223 dichloride), 2013.
2. Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.



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



NVNG Lustrum 'Imaging the future'

Rotterdam, 8 november 2013

Molecular imaging in cardiovascular disease

Thackeray JT

Department of Nuclear Medicine, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Over the last decades, significant strides have been taken in the development of molecular imaging for cardiovascular applications. Novel radiotracers directed toward a myriad of pathophysiologic targets provide a wider range of information on diverse processes such as sympathetic neuronal activation, metabolism, ventricular remodeling, inflammation, and regeneration. Moreover, recent years have witnessed a paradigm shift within cardiovascular medicine, away from traditional disease diagnosis and treatment of outcomes toward risk stratification, prevention strategies, earlier disease detection and regenerative therapies. Molecular imaging is uniquely positioned to complement this shift in thought. Indeed, molecular imaging is evolving from fixed measurements of disease (e.g. coronary calcium, plaque burden, perfusion defect, ventricular geometry) to earlier characterisation of disease precursors (e.g. endothelial dysfunction, plaque vulnerability, biomarkers of ventricular remodeling). Imaging biomarkers such as sympathetic neuronal activation or matrix metalloproteinase activity have demonstrated prognostic value in patient risk assessment. Furthermore, the combination of tracers with therapy – either similarly targeted or bifunctional theranostic agents – provides for accurate and simultaneous monitoring of therapeutic efficacy. Tracking of cell and gene therapy is also facilitated by molecular imaging approaches. In conclusion, the future role of molecular imaging in cardiovascular disease will be characterised by: i) identification of specific targets with highest pathophysiologic relevance; ii) movement from diagnostic to prognostic imaging for risk stratification and preventative therapy; and iii) a closer synergy between imaging and cardiovascular therapy to better guide medical decision making, providing the right treatment for the right patient at the right time.

Thackeray.james@mh-hannover.de

Diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer disease

Links TP

University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department Endocrinology, Groningen, The Netherlands

Introduction

The papillary and follicular thyroid cancer types originate from the follicular cells and are often summarised as differentiated thyroid cancer. Differentiated thyroid cancer is the most common form of this endocrine tumour and has a good prognosis. The incidence of thyroid cancer is increasing in the Netherlands, especially the papillary subtype. The total number of new cases in the Netherlands is 600 per year, whereas 10 years ago it was about 450. This increase can be mainly attributed to the detection of small papillary thyroid cancers as a consequence of the higher sensitivity of the diagnostic techniques and the more frequent use of diagnostic applications.

Diagnosis

The textbooks mention a number of clinical characteristics associated with thyroid cancer. Only a palpable thyroid nodule with a hard consistency or with enlarged lymphnodes is clinically significant. Hoarseness, age, male sex and rapid growth do not differentiate between benign and malignant. The ultrasound, especially when performed by experienced physicians, can determine micro-calcifications, irregular boundaries, intranodular vascularisation or a solid structure. These characteristics are associated with a higher chance of malignancy. However, the ultrasound cannot replace a cytological biopsy, for the fine needle aspiration has been considered as the gold standard. The Bethesda system for thyroid cytopathology has become more common, using six categories. Categories 3, 4 and 5 are the most challenging, for in these cases histopathology obtained by a hemithyroidectomy might be necessary to confirm the benign or a malignant character of the lesion. However, in these Bethesda 3, 4 and 5 categories the concordance in cytopathological diagnoses by pathologists from local and centralised hospitals is variable from 30 to 60%. Even the interobserver variability of the centralised pathologists ranged between 60 and 80%. These data support the need for well experienced cytopathologists.

Molecular markers can be helpful in the choice for a diagnostic hemithyroidectomy. The RET gene for papillary thyroid carcinoma (RET-PTC) and BRAF gene mutations are common in papillary thyroid cancer and peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)gamma - PAX 8 gene mutations in follicular thyroid cancer. Ras gene mutations can be found in both types. The clinical application of these markers are still in progress.

Risk stratification

After diagnosing thyroid cancer, the next challenge is to evaluate the aggressiveness of this tumour, for most of them have a very good prognosis. A number of risk stratifications is available from multivariate analyses of retrospective studies, to classify the risk of an individual patient. These risk stratifications take into account a number of factors identified as prognostic for the outcome, especially to predict the risk of death. Also variables have been defined to predict the risk of recurrence, using a three level stratification (low, intermediate and high risk). These groups differ in the presence and location of metastases, the extent of tumour resection/invasion, the uptake of iodine-131 (¹³¹I) inside or outside the thyroid bed and the aggressiveness of the histology. Recent data have supported the use of a delayed risk stratification that uses a re-evaluation over time after the ablation therapy based on thyroglobulin measurement, neck ultrasound and thyroid scintigraphy, and ¹³¹I therapy.

Initial treatment

Surgery

In the treatment of thyroid cancer adequate surgery is of priceless value. There is still a lot of discussion about the value of the prophylactic lymph node dissection, especially of the central compartment, the so called level VI. Thyroglobulin

Thyroglobulin (Tg) is the cornerstone in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid (cancer) cells are the only source of Tg in the human body. An undetectable Tg-I can be the result of absence of residual thyroid (cancer) cells, assay problems and tumour properties. In Tg assays a method to method variability is present. No Tg method is free from Tg autoantibody (Tgab)interference, although some methods appear more resistant than others. Immunometric assay (IMA) seems to be more prone to Tgab interference than the radio immunometric assay (RIA). Although we are aware of the pitfalls of Tg and Tgab measurements, the value of negative Tg and undetectable Tgab during ablation is unclear. This condition was present in one third to one half of the patients in the recently published ablation trials. The majority of the patients included in these studies were low risk and treated in a limited number of high volume surgical centers illustrating

optimal surgery. In the Netherlands thyroid surgery has not been concentrated in high volume surgical centers resulting in Tg and Tgab negativity in almost one third of the patients, but with iodine accumulation on the post ablation scan. Patients developing Tg and/or Tgab positivity during follow up showed a significantly shorter disease free survival. So Tg and Tgab measurement in patients that are Tg negative during ablation is valuable. And with the current spread of the surgical procedures these patients cannot be considered as low risk based on Tg negativity.

TSH suppression

Since the survival rate in patients with differentiated thyroid cancer is high, the use and the extent of thyroid hormone suppression therapy is still a matter of discussion for it may increase cardiovascular morbidity and mortality. Despite this lack of evidence the European and American Thyroid Associations recommend TSH suppression in intermediate and high risk patients and a low-normal TSH is advocated in low-risk patients. To support these recommendations we studied 524 patients with differentiated thyroid cancer treated between 1980 and 2010 and compared them with more than 1500 age and sex matched controls and collected carefully cardiovascular risk factors, cancer characteristics and death causes. Using Cox regression analysis the risk of cardiovascular and all-cause mortality was increased in differentiated thyroid cancer (DTC) patients, independent of age, sex and cardiovascular risk factors. And even more important it appeared that a lower TSH level was associated with an increased risk of cardiovascular mortality.

New treatments

When patients become radioactive iodine refractory, local therapies can be applied like external beam radiation or embolisation of the tumour vessels. Also radio frequency ablation can be used in liver and bone metastases for local control or tumour debulking. But the availability of targeted therapies is the most promising development. A number of multi target tyrosine kinase inhibitors are available and clinical trials have been published. They all show an increase in progression free survival of several months. However at a high price, for a considerable number of patients have side effects that influence the quality of life. So the benefits of the new therapies are still under clinical evaluation and discussion. To define the right moment to start this therapy is still a great challenge.

Conclusion

The diagnosis of thyroid cancer is difficult but molecular markers are promising. Delayed risk stratification after ablation therapy is better to predict outcome. The

>>

>>

experience of the surgeon is important. Thyroglobulin is a tumour marker with a number of pitfalls. Thyroid stimulating hormone suppression is harmful especially with regard to cardiovascular events and mortality, and should not be used in low risk patients. New treatments are upcoming and promising.

t.p.links@umcg.nl

Treatment of bone metastases with radium-223

Lewington V

Cancer (Imaging) Department, King's College, London, United Kingdom

Skeletal metastases contribute to mortality, disability, reduced quality of life and treatment cost in patients with advancing malignancy. Bone seeking radiopharmaceuticals have been used for over thirty years to treat multi-site pain arising from osteoblastic metastases. Although effective for symptom palliation, systemic therapy using beta particle-emitting radiopharmaceuticals in late stage disease causes myelosuppression and has not been shown to improve survival.

Radium is a calcium analogue with a strong natural affinity for metabolically active bone. Following intravenous administration, radium selectively concentrates at sites of increased bone mineral turnover. Excretion occurs predominantly via the gastrointestinal tract.

Radium-223 dichloride ($^{223}\text{RaCl}_2$) has an 11.4 day half life and decays with the emission of high energy, short range alpha particles. In early clinical trials, pain palliation and survival benefit were reported in men with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) treated with four injections of $^{223}\text{RaCl}_2$ 50 kBq/kg (1). The subsequent randomised ALSYMPCA study in 921 men with symptomatic mCRPC confirmed prolonged median overall survival (14.9 vs 11.3 months) in patients treated with six cycles of $^{223}\text{RaCl}_2$ 50 kBq/kg at monthly intervals compared with placebo (2). The median time to first skeletal related event increased from 9.8 months in the placebo arm to 15.6 months in the active treatment cohort.

The short range of alpha particles in tissue mitigates the risk of healthy bone marrow irradiation. $^{223}\text{RaCl}_2$ treatment was well tolerated, the frequency of clinically significant myelosuppression being similarly low in both the $^{223}\text{RaCl}_2$ and placebo arms.

The combination of prolonged survival, delayed time to skeletal related events and low risk of myelosuppression

suggests that $^{223}\text{RaCl}_2$ represents a major advance in the management of advanced prostate cancer. Further studies are planned to assess the efficacy of $^{223}\text{RaCl}_2$ in combination with other treatments and in the management of bone metastases arising from other primary malignancies.

valerie.lewington@kcl.ac.uk

1. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8:587-94
2. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23

Diagnostic value of amyloid imaging in (early onset) dementia

Zwan MD^{1,2}, Ossenkopppele R^{1,2}, Bouwman FH¹, Van der Flier WM^{1,3}, Lammertsma AA², Van Berckel BMN², Scheltens P¹

¹Alzheimer Center & Department of Neurology, ²Department of Radiology & Nuclear Medicine, ³Department of Epidemiology & Biostatistics, Neuroscience Campus Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Introduction

Amyloid imaging is a relatively novel technique that is currently in transition from being solely a research tool towards establishment as a diagnostic marker. Amyloid imaging shows great promise for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and can assist in differential diagnosis. The biggest challenge for interpreting an amyloid PET scan is the presence of comorbid pathology in non-AD types of dementia, particularly in the elderly. With the development of several fluorine-18 (^{18}F) labelled amyloid ligands and the approval of ^{18}F -Amyvid by the FDA and the EMA, it is expected that amyloid imaging will become a prominent diagnostic tool for evaluating patients with cognitive complaints (1).

In an earlier study (2) we described the diagnostic performance of carbon-11 (^{11}C) PIB and ^{18}F -FDG PET in 154 memory clinic patients with a wide variety of cognitive and behavioural deficits. Outcome measures were (change in) clinical diagnosis and confidence in that diagnosis before and after disclosing PET results. PET results led to diagnostic change in 23% of the

patients and diagnostic confidence increased from 71% to 87% after PET. Diagnostic change only occurred with low diagnostic confidence ($\leq 80\%$) prior to PET. It was concluded that combined ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDG PET is of additional value in the diagnostic work-up in a memory clinic.

In early onset dementia approximately one out of three patients presents with an atypical clinical presentation, which substantially complicates correct etiological diagnosis. In this category of patients there is an urgent need for better and easily applicable biomarkers. ^{18}F -Flutemetamol (^{18}F -FLT) PET, an investigational imaging agent, is being studied for detection of amyloid depositions, a pathological hallmark of AD. In our ongoing study we examine the potential diagnostic value of ^{18}F -FLT PET in assessing patients with early onset dementia, studied by means of changes in diagnostic confidence and clinical diagnosis. We present here interim baseline findings of the first eighty patients.

Methods

From December 2012 till August 2013 we included 80 patients with early onset dementia (age < 70 years) and physician diagnostic confidence less than 90% after a full routine diagnostic work-up for dementia. Shortly after enrolment, patients underwent a ^{18}F -FLT PET scan. Scans were performed between 90 and 110 minutes after injection of approximately 185 MBq ^{18}F -FLT. Scans were visually assessed as amyloid positive or negative. Before and after disclosing PET results to the patients managing physician, confidence in clinical diagnosis was determined. Also, impact on patient healthcare management was assessed after disclosing of the PET imaging results.

Results

^{18}F -FLT PET scans were positive in 48 out of 63 (76%) patients diagnosed with AD prior to PET, 1 out of 9 (11%) patients diagnosed with frontotemporal dementia (FTD), and 3 out of 8 (38%) patients diagnosed with other dementias. Overall, confidence in etiological diagnosis increased from $67 \pm 12\%$ to $90 \pm 16\%$ after disclosing PET results ($p < 0.001$). Access to ^{18}F -FLT PET results led to a change in diagnosis in 17 (21%) patients. In 11 out of 13 patients, a negative ^{18}F -FLT PET caused a change of the initial AD diagnosis. In 3 out of 4 patients receiving a positive ^{18}F -FLT PET scan, the initial diagnosis was changed to AD. In 27 (34%) patients, ^{18}F -FLT PET results led to a change in patient healthcare management (i.e. 25 patients had their medication changed, 9 patients received additional care). These patients predominantly had a clinical diagnosis of AD. In addition, for 13 patients additional ancillary investigations were planned after access to the ^{18}F -FLT PET results.

Conclusion

^{18}F -Flutemetamol PET resulted in changes in the diagnostic process work-up of early onset dementia patients and the diagnostic confidence of the managing physicians. Especially in AD patients, a negative ^{18}F -flutemetamol PET scan resulted in more changes in clinical diagnosis and patient management.

p.scheltens@vumc.nl

1. Van der Flier WM, Ossenkuppele R, van Berckel BN, Scheltens P. Vroegdiagnostiek van de ziekte van Alzheimer: de rol van Positron Emissie Tomografie (PET). Tijdschr Gerontol Geriatr. 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]
2. Ossenkuppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, Lemstra AW, van der Flier WM, Adriaanse SF, Windhorst AD, Handels RL, Wolfs CA, Aalten P, Verhey FR, Verbeek MM, van Buchem MA, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Scheltens P, van Berckel BN. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):414-21

Acknowledgement: the present study was funded by Alzheimer Nederland (grant nr 2012-97), Stichting VUmc Fonds and GE Healthcare as an Investigator Initiated study.

Role of structural and functional MRI and dopaminergic SPECT imaging in Lewy body dementia

O'Brien JT

Department of Old Age Psychiatry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

Dementia with Lewy bodies (DLB) has a distinct clinical and pathological profile when compared to Alzheimer's disease (AD). However, distinction between DLB and AD during life is often difficult, due to low sensitivity of current clinical diagnostic criteria. Both structural and functional neuroimaging have great potential to assist with better discriminating DLB from AD, but can also provide insights into similarities and differences in underlying neurobiology and disease progression.

On structural MR imaging, DLB is associated with relative structural preservation compared to AD, especially of the medial temporal lobe. Resting state fMRI studies show differences in cortical and subcortical areas between DLB and AD, showing differences in functional connectivity. Blood flow SPECT and metabolic PET studies suggest a fair degree of overlap between DLB and AD, though the

>>

>> posterior cingulate, a key area affected in AD, can often be preserved in DLB.

However, dopaminergic imaging of the basal ganglia shows greatest promise as a biomarker for DLB. Currently the most widely studied marker is FP-CIT SPECT imaging, licensed as DaTscan. Sensitivity of around 80% and specificity of 90% are seen in distinguishing DLB from AD, and serial imaging can detect progressive loss of uptake over time. Neuropathological correlational studies with imaging show that this change is robustly linked to nigrostriatal degeneration, rather than amyloid, tau or synuclein pathology. However, they also demonstrate that not all DLB cases show this as a detectable change at point of presentation, meaning that more sensitive biomarkers, or combinations of biomarkers, for DLB are still required to enable the early and accurate detection of all cases.

john.obrien@medschl.cam.ac.uk

Quo vadis medical imaging

*Albert Smeets, president of the NVvR
Lioe-Fee de Geus-Oei, president of the NVNG*

In this presentation we show where radiology and nuclear medicine already meet in clinical daily practice. Examples are the role of PET/CT in the diagnosis of Q fever and our close collaboration in the field of radio embolisation in the treatment of livermetastases of colorectal tumours.

Besides the clinical opportunities, there are also many research perspectives where nuclear medicine physicians and radiologists can jointly work towards the same goals, creating synergy between both disciplines. Medicine is evolving towards personalised care and multimodality imaging may contribute significantly in this new paradigm. During this presentation the opportunities of the introduction of PET/MRI were discussed and a brief overview was provided on the research perspectives in neuropsychiatry, cardiovascular diseases and oncology.

Introduction of PET/MRI

PET/MRI systems have been technically developed ahead of considering and identifying clinical applications. So, it is of importance to find indications where PET/MRI in a one-stop-shop could benefit and where the unique features of combined PET/MRI have potential competitive advantages over PET/CT. Upon clear definition of clinical utility, other important and practical issues related to business operational model, clinical workflow, optimised

scan protocols, artifact handling, cost-utility and reimbursement issues, also have to be resolved. MRI has unique features, such as excellent soft tissue contrast, lack of ionising radiation and options for multiparametric and functional imaging, such as dynamic contrast enhancement and diffusion-weighted imaging. Combined with the features of PET technology, companies anticipated on the expected success of introduction of this combined modality technology. While it is commonly agreed upon that combination of both modalities can be useful, the need for simultaneous acquisition is still in debate.

Translational neuropsychiatric research

Integrated PET/MRI started in neuropsychiatric research. It comprised of a brain PET insert in a 3.0-T MRI. There are many neurologic applications, which can be performed depending on the infrastructure and the presence of a cyclotron facility in the proximity of the PET/MRI. Simultaneous acquisition may be quite useful in translational neuropsychiatric research collecting simultaneous information on a number of physiologic events, such as perfusion, metabolism, brain oxygenation and so on.

Especially in neuropsychiatric studies it is important to perform studies at the same time, because the subject's mental state, physiologic or cognitive conditions may change every other second. PET/MRI can be used for localisation of epileptogenic foci in patients with intractable seizure. Another important clinical indication where PET/MRI may be contributory is in the assessment of the presence and extent of stroke. Identifying a physiologic baseline state is extremely relevant for assessing pathologic changes in several conditions, such as Alzheimer's disease, head trauma, stroke and neuropsychiatric disorders. An area of growing interest is in dementia work-up, using PET amyloid imaging combined with MRI information on brain substructures as well as functional MRI. It is presumed that simultaneous PET/MRI can provide much convenience to these often elderly patients.

Cardiovascular diseases

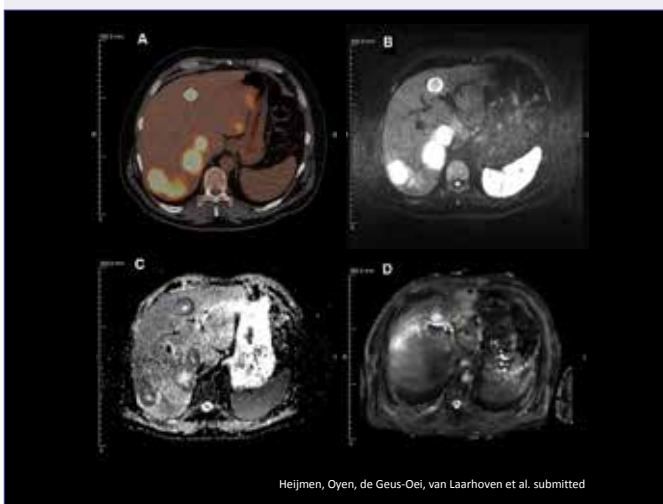
Combined PET/MRI can provide detailed information on pericardiac and cardiac morphology, valvular function, coronary arterial status (anatomy, stenosis, plaques), perfusion, ischemia, infarction, myocardial viability, inflammation (myocarditis as well as pericarditis), cardiomyopathy, contractility, left ventricular wall motion and thickening and metabolism. However, we have to keep in mind that not all patients with cardiovascular disease can be imaged with MRI due to MRI-incompatible devices, such as pacemakers and implantable cardioverter defibrillators.

Also specialised investigations can be performed, such

as imaging of sympathetic innervation, angiogenesis, hypoxia, apoptosis, receptor expression and enzymatic activity. Additional interesting areas of investigation in the coming years would be related to PET/MRI assessment of response to gene therapy and evaluation of stem cell delivery, viability, and differentiation. The pivotal question is whether simultaneous PET/MRI may provide a competitive advantage over separate clinical examinations.

Oncology

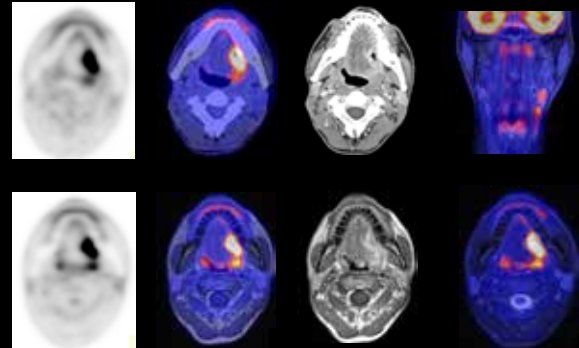
Integrated PET/MRI improves delineation of brain tumours for radiation therapy planning and for defining post-surgical changes (scar) from viable tumour. For whole-body oncology radiation exposure from CT can be avoided and combined metabolic and diffusion-weighted imaging may improve assessment for treatment response. Furthermore, PET/MRI will benefit in staging of tumours where high soft tissue contrast is needed. PET/MRI may be highly accurate in T-staging of tumours for which MRI is routinely employed, such as head and neck cancer and primary bone and soft tissue tumours. For N-staging, the performance will probably be similar to PET/CT although use of the novel lymphotropic superparamagnetic nanoparticles may provide new opportunities for detection of nodal micrometastases that is not possible with PET/CT. For M-staging MRI may provide higher accuracy than CT for detection of lesions particularly in brain, liver, and bone.



Heijmen, Oyen, de Geus-Oei, van Laarhoven et al. submitted

This is an example of such a multiparametric image of an ADC-map, T2*-map, FDG-PET and DWI of a patient with colorectal liver metastases, which was performed to improve assessment for treatment response.

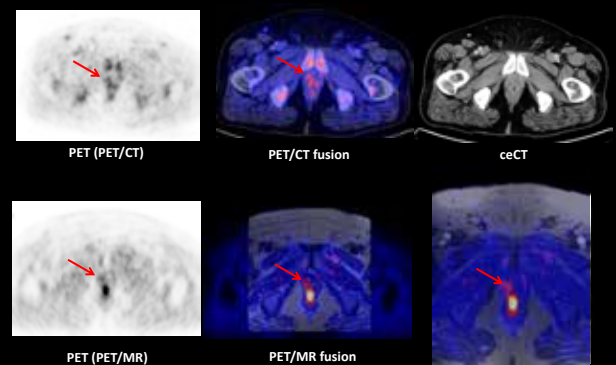
PET/MR in head and neck cancer



Courtesy Matthias Eiber, Technical University Munich

MRI plays an important role in the imaging evaluation of head and neck due to its excellent soft tissue contrast that provides detailed anatomical information in a relatively small compartment. The utility of PET in head and neck cancer has also been established for detection of occult primary tumour, staging, restaging, treatment response assessment and prognostication. The image above shows that the size of a lymph node cannot always predict the presence of tumour cells.

PET/MR in prostate cancer

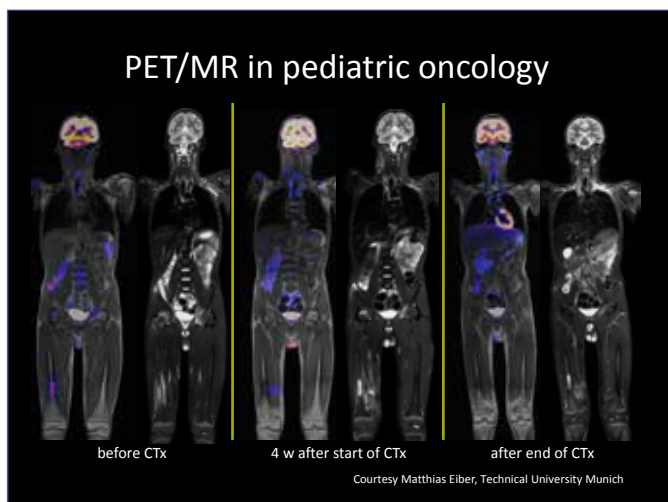


Courtesy Matthias Eiber, Technical University Munich

As illustrated by this image, simultaneous PET/MRI may provide a valuable platform for accurate imaging assessment of the prostate gland providing an opportunity for targeted biopsy reducing the current high rate of negative “blind” initial and repeated biopsies as well as facilitating the prospects for targeted focal therapy by performing male lumpectomy. There may also be other unique applications in the imaging evaluation of patients with biochemical failure and evaluation of treatment response and prognosis in metastatic disease.

>>

>>

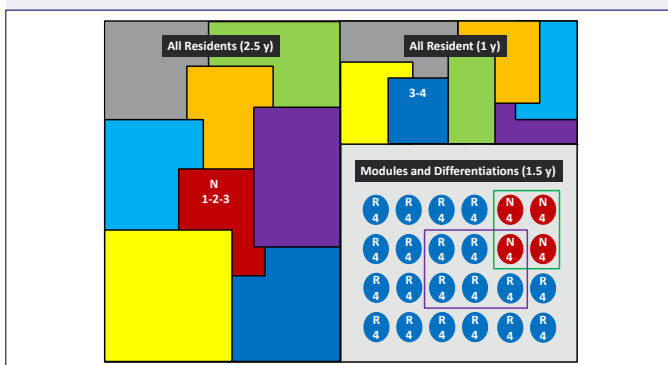


Last but not least, hybrid PET/MRI without doubt will play a significant role in the care of children, particularly with cancer, who may need to undergo repeated diagnostic imaging sessions and as such it is desirable to minimise their cumulative radiation exposure. This image shows a child with Ewing sarcoma, where MRI is needed to visualise the local situation and where PET can be used to detect metastatic disease and to perform therapy response monitoring. Imaging in a one-stop-shop facilitates anaesthesia, which is often needed in this young patient population.

Integration of residency programs CORONA

After showing you all these examples the necessity to collaborate may be clear. As you all know we soon will start this collaboration by integrating the radiology and nuclear medicine residency programs. The integration committee CORONA is working hard on preparing the new curriculum. In the second part of the presentation a look behind the scenes was given to get an inside view of the first sketches of the proposed design.

The first 2,5 years embody the foundation of the program, which is compulsory for all residents. The most important goal of this part is to make sure that the residents can work their weekend- and nightshifts independently. In this basic part of the program they have to attain competence level 1 to 3.



In the second 2,5 years the curriculum consists partly of a linear program and a modular program. In the modular part the residents have choices. In the linear part the residents have to attain competence level 3 to 4. Each differentiation includes a particular combination of modules. Between each differentiation there can be an overlap in modules. Since not all radiologists are ready to abandon the phenomenon of 'general radiologist', the new curriculum also provides for that possibility. The general radiologists are free to choose their own combination of modules.

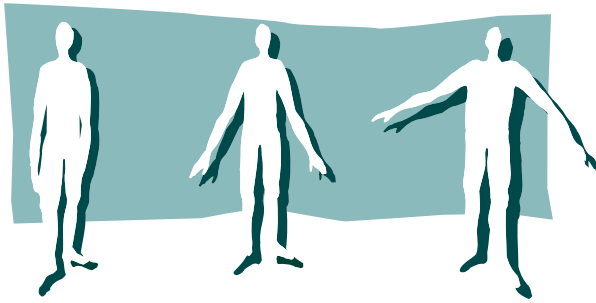
In this type of curriculum, instructor and resident are more flexible to make a custom-made training profile. The faster residents are able to freely choose extra modules and the slower ones can spend extra time on their differentiation. Of course this last situation is not what we are aiming for. We are pursuing a culture of excellence, not one of mediocrity. We now have the very special opportunity to foster this culture, with the introduction of the dedicated transition year. This dedicated transition year is introduced by the Ministry of Health to cut down on both general medical and specialty education programs. This year merges the final year of the internships and the first year of the specialty training. We planned to take part in this program, because we want to cherry-pick the top level students for our new training curriculum.

The new training curriculum will be more flexible than ever, which also benefits labor market opportunities. In the current curriculum ten nuclear medicine residents enroll in the program, in the new situation this will be five to six per year. The other part of nuclear medicine examinations will be covered by other differentiations. For example: the cardiothoracic differentiation will also cover nuclear cardiology. The individual training profile will be registered in Entrustable Professional Activities or EPAs. In the near future this registration will be of guiding importance in defining what people are qualified and competent for which diagnostic investigation. For all people, including the practicing radiologists and nuclear medicine specialists who need additional qualifications, there is the possibility to take additional modules after their program, in the framework of lifelong learning.

The future is challenging but the fusion of our two specialties will result in a new and better imaging doctor. It gives us the opportunity to go further in subspecialisation which is mandatory to provide the clinical doctors with information they need. If we don't succeed in this subspecialisation others will take over our beautiful work!

Together our future is bright!

Lioe-Fee.deGeus-Oei@radboudumc.nl
a.smeets10@gmail.com



Jan Palfijn

ALGEMEEN ZIEKENHUIS
GENT

AUTONOME VERZORGINGSINSTELLING



AZ Jan Palfijn Gent AV is een openbare verzorgingsinstelling in volle evolutie. We bieden naast een brede waaier aan acute medische diensten ook langdurige revalidatie bij chronische aandoeningen en palliatieve zorg aan onze patiënten. Met een grondige renovatie bouwen wij aan een vernieuwd ziekenhuis met een verzekerde toekomst voor kwalitatieve zorg aan elke patiënt. Om dit medisch toekomstbeleid verder uit te werken zijn wij, ter uitbreiding en versterking van onze gloednieuwe dienst nucleaire geneeskunde op zoek naar een:

arts nucleaire geneeskunde [m/v]

Interesse om ons artsenkorps te versterken?

Stuur je kandidatuur met cv naar AZ Jan Palfijn Gent AV, t.a.v. Mevr. M. Porto-Carrero, bestuurder-directeur, Henri Dunantlaan 5, 9000 Gent.

Voor bijkomende informatie kan je contact opnemen op tel. 09/224 70 20 of via email: marleen.porto-carrero@janpalfijngent.be.

www.janpalfijn.be · job@janpalfijngent.be

Lustrumcongres NVNG 'Imaging the future'

Ter gelegenheid van het 45 jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde werd op 8 november 2013 het lustrumcongres 'Imaging the future' gehouden.

Inschrijfkosten p.p.:	75 euro (exclusief diner)
Aantal deelnemers:	256
Accreditatie:	6 punten

Door de lustrumcommissie was een bijzonder fraaie locatie uitgezocht: het ss Rotterdam. Dit voormalige stoomschip van de Holland Amerika Lijn maakte op 3 september 1959 haar eerste reis, naar New York. Sindsdien heeft het schip ruim 40 jaar lang over alle wereldzeeën gevaren. In 2001 is de Stichting Behoud Stoomschip Rotterdam begonnen met een reddingsactie om het schip voor Rotterdam te behouden. Mede dankzij de inzet van ruim 200 vrijwilligers is dit gelukt! Tegenwoordig ligt het stoomschip afgemeerd in de haven van Rotterdam en doet het dienst als hotel, restaurant en congrescentrum.

Inhoud

Het programma was ingedeeld in vier sessies. De sprekers waren afkomstig uit Nederland, België, Duitsland, Engeland en Denemarken. Tijdens de eerste sessie werden uitstekende overzichten gepresenteerd over respons monitoring met behulp van PET bij lymfoom, over ontwikkelingen in de cardiologische beeldvorming en over de stand van zaken bij het gedifferentieerde schildkliercarcinoom. De tweede sessie stond in het teken van prostaatacarcinoom. Twee nieuwe ontwikkelingen werden besproken, te weten de choline PET/CT en de behandeling van botmetastasen met radium-223. De sessie werd afgesloten met een uitstekend overzicht van de behandelingsmogelijkheden bij patiënten die ongevoelig zijn geworden voor hormonale therapie.

De derde sessie had vervolgens als onderwerp "dementie". Er is de laatste jaren veel belangstelling voor amyloïd imaging voor de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer, dit werd toegelicht in een technische en een meer klinisch gerichte

voordracht. Ook de DaT scan kreeg een plaats in deze sessie. In de laatste sessie werd een beeld van de toekomst van ons specialisme geschetst. In de eerste voordracht werden nieuwe PET radiofarmaca gepresenteerd, met name de met zirconium-89 gelabelde monoclonale antilichamen. Interessant was de rol die nucleair geneeskundige technieken kunnen spelen in de ontwikkeling van geneesmiddelen. Vervolgens werd een beeld geschetst van de stand van zaken met betrekking tot de integratie van de beeldvormende specialismen radiologie en nucleaire geneeskunde.

Evaluatie

De wetenschappelijke vergaderingen van de NVNG zijn altijd een goede gelegenheid om tijdens de pauzes bij te praten met diverse collega's uit het land: ook nu was dit dankzij de grote opkomst weer volop mogelijk. De voordrachten over gevarieerde en actuele onderwerpen werden gehouden door nationale en internationale autoriteiten op de betreffende vakgebieden en vond ik van hoge kwaliteit. Voor mij als import Fries is het altijd leuk om weer eens terug te zijn in mijn geboortestad: voor dit lustrumcongres had de commissie een heel bijzondere en mooie locatie uitgezocht.


Tijdens de diverse voordrachten was de hybride beeldvorming al uitgebreid aan de orde geweest en tijdens de voordrachten met als titel "Quo vadis medical imaging" werden we zoals al geschreven op de hoogte gesteld van de ontwikkelingen met betrekking tot de integratie. Met de gemaakte opmerking "our joint future is bright" ben ik het helemaal eens!

Conclusie

Het was een uitstekend georganiseerd lustrumcongres op een prachtige locatie met goede sprekers over interessante en actuele onderwerpen.

Dick van Schelven

nucleair geneeskundige

Medisch Centrum Leeuwarden / Tjongerschans Heerenveen 

Cursus CT musculoskeletaal groot succes

Dagcursus op 15 november 2013

Inschrijfkosten p.p.:	150 euro
Inschrijving via NVNG bureau:	info@nvng.nl
Aantal deelnemers:	57
Accreditatie:	6 punten

Voortbouwend op de goede ervaringen met de eerdere CT cursus thorax abdomen vroeg de onderwijscommissie de radiologen / nucleair geneeskundigen van het Rijnstate ziekenhuis om een vervolg te houden over CT van het skelet. Deze enthousiaste vakgroep zette de tanden erin en kwam met een mooie opzet CT skelet.

SPECT/CT is tegenwoordig op de meeste nucleaire afdelingen een routine onderzoek geworden en wordt aangevraagd door orthopeden, reumatologen en ook plastisch chirurgen. Een goede kwaliteit CT maakt de SPECT nog waardevoller, en is dan op zichzelf al een nuttig onderzoek. Helaas is de CT ervaring van nucleair geneeskundigen vaak nog erg gericht op de thorax, bij de oncologische PET scan. CT musculoskeletaal is een vak apart en de onderwijscommissie was zeer dankbaar dat de beeldvormers uit Arnhem deze handschoen wilden oppakken.

De dag begon goed op een mooie locatie, het openluchtmuseum in het Arnhemse heuvellandschap. In een pittoreske boerderij stond een batterij beeldschermen opgesteld waar de buitenlandse inlichtingendiensten nog jaloers op kunnen zijn. Geheel volgens de nieuwste onderwijsmode beoordelen de deelnemers zelf de scans, waarna deze gezamenlijk besproken worden. Voor het competentiepuntje samenwerking was elke tafel voor twee

deelnemers uitgerust met één muis.

Beeldschermen, software, installatie, het heeft de organisatie aardig wat voorbereiding gekost, maar het levert veel op: zelf een afwijking op een CT ontdekken blijft absoluut beter hangen dan passief toehoren.


Zelf beoordelen werd afgewisseld met korte duidelijke presentaties van de Arnhemse radiologen. Artrose, accessoire voetbotjes, subchondrale botcysten, een heel scala aan terminologieën kwam ter sprake. Na een uitgebreide ochtendsessie een verfrissende wandeling door het park, met een prima lunch in een 16e (of 17e?) eeuwse boerderij. Daarbij werden we op de terugweg begeleid door een gids die als een wandelende wikipedia ontelbare wetenswaardigheden opdiste over de monumenten in het park. Daarna was het weer stevig aanpakken met nieuwe casuïstiek en presentaties. De dag werd afgesloten met een ludieke quiz waarbij niet alleen radiologische kennis aan bod kwam (prima jam trouwens, die openluchtjam). Geheel in stijl werden de met kennis verzadigde cursisten getraakteerd op een drankje en een snack. De paraplu mochten we meenemen, de presentaties kregen we mee op usb-stick. In de details herken je de door de wol geverfde cursusorganisatie.

Voorheen moest je naar de bergen van Davos voor een goede radiologiecursus. De Arnhemse bergen mogen dan wat lager zijn, maar zeker niet minder mooi, en de cursus hier doet zeker niet onder voor die in het hooggebergte.

Jules Lavalaye

nucleair geneeskundige

St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

j.lavalaye@antoniuziekenhuis.nl 

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, april 2014
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
dr. 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 36

Nummer 1: 1 april 2014
Nummer 2: 1 juli 2014
Nummer 3: 30 september 2014
Nummer 4: 23 december 2014

Aanleveren kopij, jaargang 36

Nummer 2: 1 april 2014
Nummer 3: 1 juli 2014
Nummer 4: 1 oktober 2014

Aanleveren kopij, jaargang 37

Nummer 1: 1 januari 2015

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

2014

Beyond FDG: International Symposium on PET Tracers in Oncology

3 - 4 April, 2014. Groningen, the Netherlands. symposiumngmb@umcg.nl

Symposium "Coronary Imaging"

11 April, 2014. Zwolle, the Netherlands.

NVKF-congres

18 - 19 April, 2014. Woudschoten, the Netherlands. www.nvkf.nl

voorjaarsbijeenkomst NVNG

23 May, 2014. Amersfoort, the Netherlands. www.nvng.nl

EMIM 2014 - European Molecular Imaging Meeting

4 - 6 June, 2014. Antwerp, Belgium. www.e.smi.eu

AVL symposium 'Oncologie in perspectief'

5 June, 2014. Amsterdam, the Netherlands.
www.avl.nl/oncologieinperspectief

SNMMI Annual Meeting

7 - 11 June, 2014. St. Louis, Missouri, USA. www.snmmi.org/am2014

NKRV workshop

20 June, 2014, Rotterdam, the Netherlands. www.nkrv.nl

5th International Workshop on PET in Lymphoma

19 - 20 September, 2014. Menton, France

EANM'14 - 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

18 - 22 October, 2014. Gothenburg, Sweden. www.eanm.org

100th RSNA annual meeting,

30 November - 5 December, 2014. Chicago IL, USA. www.rsna.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

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



...een unieke oplossing binnen de nucleaire geneeskunde.

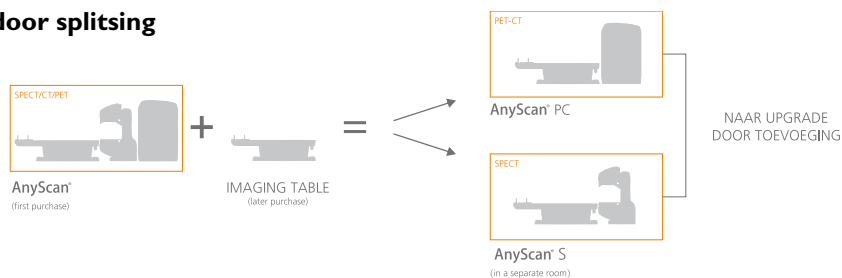
Basis configuraties



Upgrade door toevoeging



Upgrade door splitsing



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

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

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

Bile acid malabsorption may be bigger than you think

SeHCAT™, Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM) as the underlying cause of chronic diarrhoea¹⁻³

- SeHCAT is a metabolism-resistant synthetic bile acid
- Measures bile acid retention as an objective test to identify BAM¹⁻³
- BAM may be the underlying cause of chronic diarrhoea in 1/3 of patients previously diagnosed with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)^{1,3,4}
- Helps predict chronic diarrhoea patients who are more likely to respond to bile acid sequestrants (BAS)⁵
- Improves diagnosis of BAM and enables confident treatment with BAS^{1,4,5}
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life¹



GE imagination at work

SeHCAT™
Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid

PRESCRIBING INFORMATION

SeHCAT 370kBq Capsules (⁷⁵Se)tauroselcholic acid)

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 Capsules of [⁷⁵Se]tauroselcholic acid [370kBq] absorbed onto disodium hydrogen phosphate dihydrate.

INDICATIONS Used for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss. It may be used in the assessment of ileal function, in the investigation of inflammatory bowel disease and chronic diarrhoea and in the study of entero-hepatic circulation.

DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION Normal adult dose is one capsule administered orally. A similar dose may be used in children. A careful assessment of the risk/benefit ratio should be undertaken before use of the product in children due to increased effective dose equivalent. Drinks of 15 ml of water are recommended before, during and after swallowing capsule to ensure passage to the stomach. Patient should be in standing or sitting position.

CONTRAINDICATIONS Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS The possibility of hypersensitivity should always be considered. Advanced life support facilities should be readily available. Caution advised in administration for SeHCAT

to patients with severe hepatic dysfunction or biliary tract obstruction. Radiation dose to liver will be significantly increased in these patients. Exposure to ionising radiation must be justifiable on the basis of likely benefit. The activity administered must be such that the resulting radiation dose is as low as reasonably achievable bearing in mind the need to obtain the intended diagnostic or therapeutic result. The product contains 71.04mg sodium per capsule; this needs to be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

INTERACTIONS No interaction studies have been performed and no interactions reported to date.

PREGNANCY AND LACTATION No data available. Animal reproduction studies have not been carried out. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. In pregnancy only imperative investigations should be carried out when likely benefit exceeds the risk to mother and foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant. Alternative techniques not involving ionizing radiation should be considered. If administration to a breast feeding woman is considered necessary, breast feeding should be interrupted and breast milk discarded for three to four hours after administration.

UNDESIRABLE EFFECTS Hypersensitivity (unknown frequency).

DOSIMETRY Effective dose (ED) for a healthy adult administered one 370kBq capsule of SeHCAT is typically 0.26mSv. However, in patients with severe cholestatic jaundice, the liver dose has been estimated

to be about 100 times the normal value.

MARKETING AUTHORISATION HOLDER GE Healthcare Limited, Little Chalfont, Bucks., UK.

CLASSIFICATION FOR SUPPLY Subject to medical prescription (POM).

UK MARKETING AUTHORISATION NUMBER PL 0221/0105.

NL MARKETING AUTHORISATION NUMBER RVG 16191.

Date of revision of text 9 July 2012.

References:

1. Smith MJ *et al.* J R Coll Physicians Lond 2000; 34 (5): 448-51.
2. Galatola G *et al.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 533-7.
3. Fernández-Bañares F *et al.* Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520-8.
4. Basumani P *et al.* Gut 2008; 57 (Suppl II): A1-A172.
5. Wedlake L *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2009; 30 (7): 707-17.

© 2014 General Electric Company - All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company.

SeHCAT is a trademark of GE Healthcare Limited.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven
www.gehealthcare.com

02-2014 MB003396/OS The Netherlands