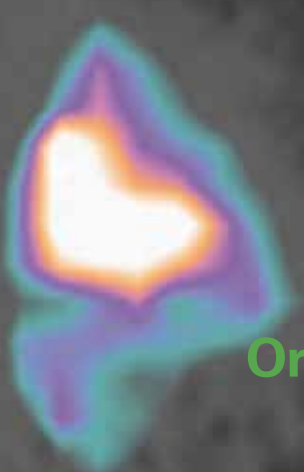
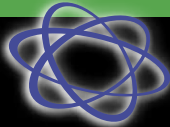
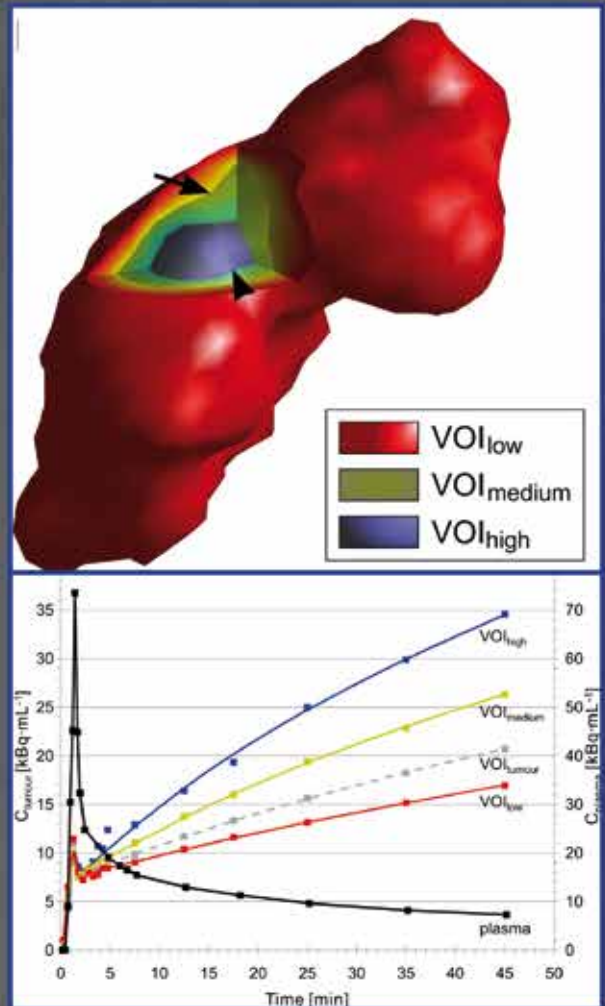


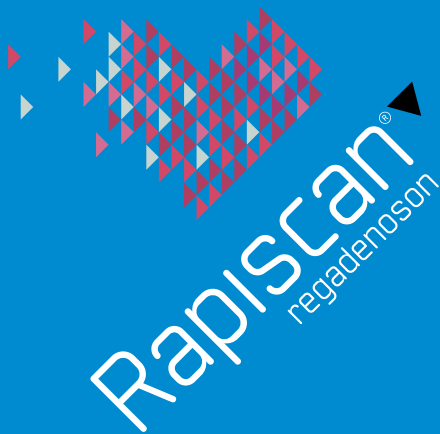
TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE



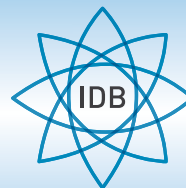
Oratie Windhorst

EffECTS studie





Rapiscan[®]
regadenoson



IDB Holland bv
From Atom to Image

Now this won't take a minute...



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

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

Stress simplified by design

RAPISCAN[®] ▼ (regadenoson)
ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

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

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

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

IDB Holland is the exclusive distributor in The Netherlands

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

Date of preparation: April 2012 RPS EU 12-009

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

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

ORATIE

Meer met Minder
prof. dr. A.D. Windhorst 1400

CASE REPORT

Unexpected diagnosis of pelvic lipomatosis by bone scintigraphy in a 21-year old Caucasian woman with low back pain
Drs. A.M.G. Burgers 1406

PROEFSCHRIFT

The diagnosis of suspected lung cancer: impact of practice organisation on timeliness and distress
Dr. P. Brocken 1408

¹⁸F-FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin
Dr. H. Balink 1409

Evaluation of potential agonist radioligands for imaging dopamine D_{2/3} receptors
Dr. J.P. van Wieringen 1411

Quantitative characterisation of solid tumours by ¹⁸F-FDG PET: What's in a number?
Dr. D. Vriens 1412

Verbetering van de detectie van prostaatanker
Mw. Dr. S. Lütje 1415

SPECT and PET in cardiac sympathetic innervation
Dr. W. Noordzij 1418

KLINISCHE TRIAL

Efficacy of FDG PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery (EFFECTS): a multicentre cost-effectiveness study
Mw. Drs. L. de Koster 1420

DIENST IN DE KIJKER

Medisch Centrum Alkmaar
Dr. R.J.J. Knol 1422

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1426

Twee werelden op één plek

Het jaarlijks congres, georganiseerd door de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), was dit jaar in Baltimore. Velen van u associëren deze stad wellicht met het beroemde Johns Hopkins Hospital. De laatste maanden was deze stad echter ook regelmatig in het nieuws door rellen die daar plaatsvonden. Er werd geopperd dat die wellicht veroorzaakt werden door een toename in de kloof tussen arm en rijk. De weken voordat het congres begon, ontvingen de congresgangers mailtjes van de SNMMI waarin gemeld werd dat we ons geen zorgen hoefden te maken over onze veiligheid bij het congresbezoek. Gerustgesteld en vol verwachting reisden we dan ook af naar Baltimore.

Op zondagochtend was ik de eerste die de ontbijtzaal van het hotel betrad. Nadat ik geïnformeerd had of ik een ontbijt mocht nuttigen, werd ik door een vriendelijke dame begeleid naar een tafel die aan het raam was gelegen. Ze benadrukte dat dit een fijne plaats was omdat ik dan kon genieten van het uitzicht op de haven. Voor de haven was een klein parkje. Het park was zo vroeg op de ochtend het werkterrein van sportievelingen, veelal in kleurrijke en fluorescerende kleding gestoken. Ik kon me wel voorstellen dat het lekker is om in Baltimore 's ochtend vroeg te sporten, want overdag kan het erg benauwd zijn. Maar toen viel me ook wat anders op. Op bankjes in het park begonnen mensen wakker te worden die onmiskenbaar de nacht hadden doorgebracht in het park. De kloof tussen arm en rijk was ineens direct zichtbaar, en meteen had ik geen last meer van een 'jetlag'.

In een eerdere uitgave van ons Tijdschrift hebben we al opgemerkt dat Nederlandse onderzoeksgroepen goed zijn in het opzetten en uitvoeren van multicenter trials. Een mooi voorbeeld hiervan is te lezen in de rubriek 'klinische trial'. Hier wordt het ontwerp van de 'EFFECTS' studie besproken. Deze studie zal gaan bestuderen of een negatieve ¹⁸F-FDG PET scan van de schildklier wellicht in de toekomst een hemithyroidectomie kan voorkomen bij patiënten die een knobbel in de schildklier hebben zonder conclusief punctieresultaat. Verder is er in deze uitgave aandacht voor de oratie van collega Windhorst, zijn er samenvattingen te vinden van een aantal recent verschenen proefschriften, wordt een interessante casus besproken, en presenteert de afdeling nucleaire geneeskunde van het Medisch Centrum Alkmaar zich in de rubriek 'Dienst in de Kijker'.

Jan Booij
 Hoofdredacteur



Voorplaat: ¹⁸F-FDG PET scan van een patiënt met een longtumor. Karakterisatie van de tumor middels parametrische analyse met tijds-activiteitscurves (met dank aan dr. D. Vriens, Radboud Universiteit Medisch Centrum, Nijmegen; thans Leids Universitair Medisch Centrum)

Meer met Minder

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Radiofarmacochemie aan de faculteit Geneeskunde van de Vrije Universiteit op vrijdag 28 november 2014 door prof. dr. A.D. Windhorst

Mijnheer de rector, geachte aanwezigen,

Iedereen, behalve het cortège, heeft zojuist kunnen luisteren naar het nummer 'Human Nature', een popsong geschreven door Steve Parcaro en John Bettis in 1981 en in 1983 uitgebracht door Michael Jackson op zijn meest succesvolle album 'Thriller'. Michael Jackson vond 'Human Nature' de mooiste melodie die hij ooit had gehoord. U heeft het nu echter gehoord in een compositie van Miles Davis, een opname uit 1986. Slechts met de drie toetsen van zijn trompet weet hij deze popsong een extra dimensie te geven. Een uitstekend voorbeeld hoe je meer kan doen met minder.

Meer met minder is de titel en de rode draad van mijn oratie. De afgelopen weken heb ik veel vragen en opmerkingen gekregen over deze titel. Ik heb meerdere gissingen gehoord naar wat ik er nu eigenlijk mee bedoelde. Van Wilderiaanse opmerkingen tot ook goede grappen. Laat ik op voorhand duidelijk zijn over een mogelijke uitleg: het is niet meer doen met minder middelen. Dat zouden econometristen, maar belangrijker nog, sommige managers, bestuurders of politici graag willen horen. Maar helaas voor hen, dat is niet het doel van mijn voordracht, er zijn grenzen! Aan het eind van mijn betoog hoop ik U overtuigd te hebben van het werkelijke thema en het nut van de radiofarmacochemie in patiëntenzorg, klinisch onderzoek, preklinisch onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen.

Met deze oratie aanvaard ik de leerstoel radiofarmacochemie. De leerstoel is ingebed in het VU medisch centrum en wordt sterk ondersteund door de Faculteit der Exacte Wetenschappen van de Vrije Universiteit. Deze gezamenlijke verantwoordelijkheid voor de leerstoel is essentieel omdat radiofarmacochemie een wetenschap is die zich als een vis in het water voelt op het grensvlak van exacte wetenschappen en de kliniek: tussen chemie, fysica, farmacologie, biologie en geneeskunde.

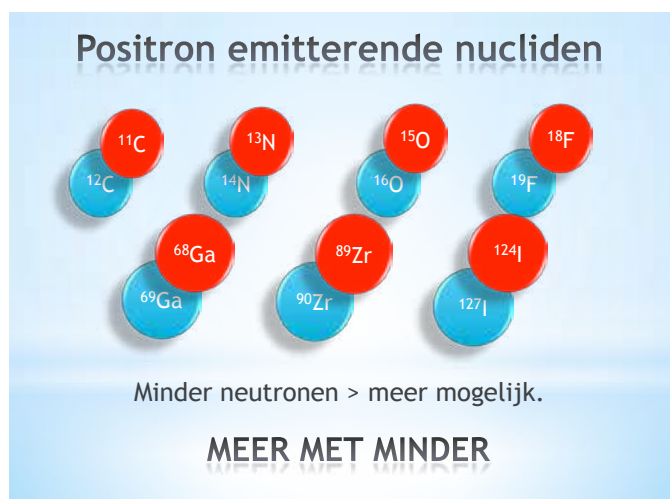
Radiofarmacochemie is de wetenschap die moleculen labelt met radionucliden. De moleculen brengen de biologische activiteit, het radionuclide de mogelijkheid om het molecuul nauwkeurig te kunnen meten. Het bijeenbrengen van deze eigenschappen in één molecuul leidt tot een radiofarmacon of radiotracer welke geïnjecteerd kan worden in een proefdier of een mens. Vervolgens kan met speciale camera's buiten het lichaam de verdeling van het radionuclide in het lichaam gemeten worden of kan met andere meetmethoden de

hoeveelheid en aard van het radionuclide in lichaamsextracten bepaald worden. Daarnaast kunnen radiofarmaca gebruikt worden voor therapie door moleculen te labelen met radionucliden die gericht schade kunnen toebrengen aan ziek weefsel. Radiofarmacochemie bij het VU medisch centrum richt zich vooral op radionucliden die gebruikt kunnen worden voor Positron Emissie Tomografie (PET), de beste beeldvormende techniek om de verdeling van radioactiviteit te meten. Zonder de juiste radiofarmaca is een PET-camera niet meer dan een zeer kostbare verzameling van topkwaliteit elektronica, het is daarom zo vreselijk belangrijk dat bij een vooraanstaande PET-groep een goede radiofarmacochemie groep is aangesloten.

Voor PET worden bijzondere radionucliden gebruikt, namelijk diegenen die een positron uitzenden. Het positron zal kort daarna annihilieren met een elektron waarbij twee fotonen ontstaan met een energie van 511 keV en een tegenovergestelde richting. Door deze twee fotonen gelijktijdig te detecteren kan de PET-camera meten waar de annihilatie heeft plaatsgevonden. Door duizenden registraties van annihilatie te combineren kan een ruimtelijk beeld gevormd worden van de verdeling van het radiofarmacon. Een PET-camera kan dit bovendien razendsnel en heeft daarom maar een korte tijd nodig om een compleet beeld te vormen. Veelal kan dit binnen een minuut. Vervolgens kan de PET-camera opnieuw een beeld maken, waardoor de verdeling van het radiofarmacon ook in de tijd gemeten kan worden. De combinatie van de ruimte- en tijdsverdeling geeft unieke informatie over het radiofarmacon.

Radionucliden die vervallen door het uitzenden van een positron komen niet natuurlijk voor; zij worden kunstmatig gemaakt. Dit wordt gedaan middels deeltjesversnellers, zogenaamde cyclotrons, die hoog energetische protonen of deutronen kunnen maken. In hoog vacuüm en onder invloed van een elektrisch veld worden deze versneld. Door een magneetveld haaks op het elektrisch veld te zetten gaan de geladen protonen of deutronen een circulaire beweging maken. Na voldoende versnellingen door het elektrisch veld hebben de protonen of deutronen voldoende energie verkregen om een kernreactie te veroorzaken. Door ze dan te laten botsen met atoomkernen wordt er een proton of deutron aan de kern toegevoegd en tegelijkertijd een neutron, proton, alpha deeltje of een combinatie ervan uit de kern gedreven. Bijvoorbeeld zuurstof-18 verrijkt water om fluor-18 te maken: een proton de kern in en een neutron eruit.

Positron emitterende radionucliden worden gekenmerkt doordat zij een neutron tekort hebben ten opzichte van het natuurlijke isotoop, ze hebben echter dezelfde chemische kenmerken. Door dit tekort kan er meer gedaan worden met het radionuclide en het molecuul waar het is ingebouwd: meer met minder.



Een radiofarmacon zal zich niet willekeurig in het lichaam verspreiden, daar waar de bindingsplaatsen voor het radiofarmacon in het lichaam zitten, zal het radiofarmacon zich ophopen. Op deze wijze meten we met PET indirect, maar reproduceerbaar en kwantitatief, de aanwezigheid van receptoren, enzymen en andere eiwitten die biologische processen in ons lichaam besturen. Door te zorgen dat er slechts een hele kleine hoeveelheid radiofarmacon wordt toegediend, worden de biologische processen in het lichaam niet verstoord door het radiofarmacon en kan in de natuurlijke situatie gemeten worden. Dit tracerprincipe van 'De Hevesy', waarvoor hij de Nobelprijs voor Scheikunde kreeg in 1943, is de basis van de nucleaire geneeskunde en een belangrijke oorzaak van de issues die de radiofarmacochemicus met zijn handen in zijn haar laat grijpen. Meer uitdagingen door minder hoeveelheden.

Waar geneesmiddelen in milligrammen worden gedoseerd, worden radiofarmaca in microgrammen of soms minder gedoseerd. Een geneesmiddel is nog vast te houden en met het blote oog te zien, een radiofarmacon kunnen we alleen in oplossing hanteren. Door de zeer kleine hoeveelheden wordt de radiofarmacochemicus geconfronteerd met situaties waar bijvoorbeeld de kleinste verontreinigingen desastreuze gevolgen kunnen hebben.

Het is de belangrijkste reden waarom radiofarmacochemie soms weerbarstig kan zijn en waar alle betrokken onderzoekers weleens mee te maken hebben gehad. Het werken met zulke kleine hoeveelheden heeft ook voordelen, reactiesnelheden worden vaak positief beïnvloed, zuiveringen

zijn vaak wat gemakkelijker te doen en er kan gewerkt worden met geminiaturiseerde opstellingen. Op deze wijze kunnen radiofarmacochemici reacties doen die in reguliere organische chemie nauwelijks zouden verlopen, er zijn echter wel speciale voorzieningen nodig om dit veilig te kunnen doen.



De toepassing van radiofarmaca in de geneeskunde is te vinden in patiëntenzorg, klinisch en preklinisch onderzoek en geneesmiddelontwikkeling. In de patiëntenzorg worden artsen geregeld geconfronteerd met lastige vraagstukken. Het gaat dan niet over of een patiënt een griepje heeft, maar vaak over diagnoses die de toekomst van een patiënt volledig veranderen: U heeft kanker, U heeft Alzheimer, U heeft Parkinson. Buiten het feit dat de mededeling op zich al vervelend genoeg is, wil een arts een patiënt graag voorlichten over het toekomstbeeld. Wat kan de patiënt verwachten, is er genezing mogelijk? Om daarop een zo goed mogelijk antwoord te geven, kan een arts moleculaire informatie over de ziekte goed gebruiken. PET is een van de technieken die de arts en de patiënt daarbij kan helpen. Met het juiste radiofarmacon kan met PET de moleculaire status van de ziekte worden bestudeerd en in die informatie ligt het toekomstperspectief van de patiënt verscholen, bijvoorbeeld in kanker.

Na een diagnose kanker is het zeer belangrijk om te bepalen of er uitzaaiingen zijn en in welke mate deze uitzaaiingen actief zijn. Dat kan uitstekend met PET bepaald worden. Het radiofarmacon dat daarvoor wordt ingezet is een fluor-18 gelabeld suiker, fluor-18 FDG. Doordat vitale kankercellen veel suiker nodig hebben, nemen ze veel van het FDG op en worden daardoor aantoonbaar met behulp van PET. Aantonen is een ding, maar dat kunnen radiologen veelal ook met CT of MR. Met FDG-PET kan echter ook de activiteit van tumorcellen gemeten worden. En als we dat kunnen, kunnen we ook het effect van bijvoorbeeld chemotherapie meten. Een chemotherapeuticum zal kankercellen doden, deze

nemen dan geen FDG meer op en het signaal in een PET-studie neemt af. Een mooi voorbeeld is een studie waarin het therapeutische effect van imatinib is bepaald met FDG-PET. Behandeling van twee maanden geeft een sterke reductie te zien van de tumoractiviteit.

FDG-PET wordt dagelijks gebruikt in de kliniek, maar kan niet in alle gevallen zinvol toegepast worden, bijvoorbeeld niet bij hersentumoren. Omdat de hersenen zelf veel energie gebruiken wordt ook veel FDG opgenomen, dit is natuurlijke opname. Dan is het lastig de tumor van de gezonde hersenen te onderscheiden. Radiofarmacochemici hebben dit probleem opgelost door een ander radiofarmacon te ontwikkelen, koolstof-11 gelabeld methionine. Dit aminozuur wordt specifiek door de hersentumor opgenomen en geeft tevens een indicatie van de vitaliteit van de tumor. Door het molecuul te veranderen, wordt andere informatie verkregen. Typisch de rol van de radiofarmacochemicus.

Als tweede voorbeeld de ziekte van Alzheimer. In sommige gevallen is de diagnose lastig te stellen: is het vergeetachtigheid, Alzheimer, of een andere vorm van dementie? Klinische testen zijn niet precies genoeg en kunnen twijfel laten bestaan bij de diagnose. Hier kan PET met koolstof-11 gelabeld PIB het verschil maken. PIB bindt aan de eiwitstapelings in de hersenen die kenmerkend zijn voor Alzheimer, zodat een neuroloog met zekerheid de diagnose kan stellen. De eiwitstapeling kan ook in de tijd worden gevolgd, als een Alzheimerpatiënt een aantal jaren later terug komt voor een PIB-PET-scan, kan de toename van de eiwitstapeling worden gemeten. Op deze wijze krijgt de neuroloog een indicatie van de progressie van de ziekte. Voor de patiënt betekent dit vooral meer duidelijkheid, hij weet waar hij aan toe is. Helaas is er alleen nog geen therapie mogelijk. Ongeveer tien jaar geleden zijn we begonnen met klinisch onderzoek met PIB, inmiddels is het onderdeel van het palet aan diagnostische technieken die de neuroloog tot zijn beschikking heeft. In de patiëntenzorg geeft PET meer informatie, zodat de arts meer kan betekenen voor zijn patiënt. Dankzij het radiofarmacon dat deze meerwaarde geeft, doordat het een neutron minder heeft: meer met minder.

PET is een uitstekende techniek om te gebruiken in geneesmiddelontwikkeling. Moderne medicijnen grijpen heel specifiek aan op bepaalde eiwitten. Zo ook met moderne geneesmiddelen tegen kanker. Echter niet alle kankerpatiënten zijn hetzelfde en sommigen hebben het eiwit niet waar het geneesmiddel op zou moeten aangrijpen. Collega van Dongen doet al jaren onderzoek naar PET in relatie tot dit soort geneesmiddelen. De geneesmiddelen, monoclonale antilichamen, worden gelabeld met een PET-radionuclide, zirkonium-89. Samen met radiofarmacochemici Herscheid en Visser heeft hij de basis gelegd voor wat vandaag de dag immuno-PET wordt genoemd en wat momenteel door van Dongen en Vugts zeer succesvol

wordt toegepast in allerlei wetenschappelijke onderzoeken. Een voorbeeld uit de vele klinische onderzoeken, is dat met rituximab in longkanker. Het eiwit waar rituximab op moet aangrijpen is CD20; door rituximab te labelen met zirkonium-89 kan met immuno-PET worden bepaald of het CD20 aanwezig is. Zo ja, dan heeft therapie met rituximab zin, anders niet. Na de behandeling met het geneesmiddel rituximab kan met FDG-PET worden bepaald of de behandeling succesvol is geweest. De tumor is nog wel aanwezig, maar er is geen FDG-PET signaal meer, de tumor is dus niet meer vitaal. De radiofarmacochemici hebben bedacht dat zirkonium-89 goed toepasbaar zou zijn, samen met fysici bedacht hoe het radionuclide gemaakt zou kunnen worden, bedacht hoe het aan een antilichaam gekoppeld kan worden, met de preklinisch onderzoekers de werking onderzocht, samen met de apotheker bedacht hoe het radiofarmacon veilig gemaakt zou kunnen worden en met klinisch onderzoekers de humane toepassing mogelijk gemaakt. In de hele keten van de ontwikkeling van het radiofarmacon is de radiofarmacochemicus betrokken.

Met PET kan zeer effectief de receptor bezetting door een geneesmiddel worden gemeten, daarmee kan de beste dosering van een geneesmiddel worden bepaald. Dat wil zeggen: voldoende voor het gewenste effect en tegelijk zo min mogelijk om bijwerkingen te verminderen. Een mooi voorbeeld hiervan hebben we onlangs gepubliceerd: een geneesmiddel dat werkt op de dopamine D2 receptor. Met koolstof-11 gelabeld raclopride en PET kon de receptorbezetting van dit geneesmiddel gemeten worden, en zo de optimale dosis bepaald worden. Dit is gedaan in slechts dertien vrijwilligers en in totaal zestien doseringen. Met conventionele methoden is dit volstrekt onmogelijk. Met PET kan er meer informatie gekregen worden, met minder vrijwilligers. Daardoor wordt het proces van de ontwikkeling van geneesmiddelen versneld. Dat is goed voor de patiënt, want nieuwe geneesmiddelen komen eerder beschikbaar.

Docetaxel is een chemotherapeuticum dat niet werkzaam is in alle patiënten, echter de patiënten waarbij het niet werkt, hebben wel de bijwerkingen. De chemie om docetaxel met koolstof-11 te labelen is ontwikkeld door radiofarmacochemicus Erica van Tilburg en was een flinke uitdaging. Uiteindelijk is het gelukt en is koolstof-11 gelabeld docetaxel gebruikt in longkankerpatiënten. Inderdaad bleek dat een PET-studie met koolstof-11 gelabeld docetaxel voorspellend is voor de therapie. Daarnaast is koolstof-11 docetaxel gebruikt om de gecombineerde therapie van docetaxel met bevacizumab te onderzoeken. Deze gecombineerde behandeling is klinisch effectief, en men veronderstelde dat bevacizumab de opname van docetaxel positief beïnvloedt. Met koolstof-11 gelabeld docetaxel en PET kon echter worden vastgesteld dat dit niet het geval is, en dat het zeer belangrijk is om een patiënt eerst docetaxel te geven en dan pas bevacizumab, omdat bevacizumab de opname van docetaxel juist vermindert. Door PET begrijpen

we beter hoe geneesmiddelen werken.

In het huidige onderzoek werken we aan diverse nieuwe radiofarmaca voor uiteenlopende toepassingen. De efflux-transporter P-glycoproteïne werkt in de bloed-hersen-barrière als een stofzuiger; vreemde verbindingen voor de hersenen worden door P-glycoproteïne opgeruimd. Erg nuttig in de gezonde situatie, maar belangrijke geneesmiddelen in bijvoorbeeld epilepsie worden ook door P-glycoproteïne opgeruimd en dat willen we liever niet. Radiofarmacochemici Elsinga en Luurtsema hebben in het verleden een radiofarmacon ontwikkeld, koolstof-11 verapamil, waarmee de functionaliteit van P-glycoproteïne gemeten kan worden. Momenteel werken we ook aan fluor-18 gelabelde varianten van verapamil, samen met Gert Luurtsema en Philip Elsinga, belangrijk om toepassing mogelijk te maken in ziekenhuizen die niet de beschikking hebben over koolstof-11 radiofarmacochemie. Echter, verapamil is zelf een substraat voor P-glycoproteïne en als P-glycoproteïne extra actief is, wordt er geen signaal meer gemeten in de hersenen. Eigenlijk zouden we een PET-radiofarmacon willen hebben dat alleen maar bindt aan P-glycoproteïne. In het kader van een Europees project hebben we zo een verbinding geïdentificeerd, gelabeld met fluor-18 en uitgebreid onderzocht in proefdieren. We hebben nu een mogelijk PET-radiofarmacon in handen dat alleen bindt aan P-glycoproteïne, alleen moeten de reviewers nog overtuigd worden dat dit echt zo is.

Overtuigen van reviewers van een manuscript wanneer je een nieuw concept wilt publiceren, is wel vaker een uitdaging. Dat hebben we ook ervaren met het M1 agonist PET-radiofarmacon [¹¹C]JF150(S), onderzoek waarop Hans Buijter onlangs is gepromoveerd. Ook daar was het lastig reviewers te overtuigen van het nieuwe concept. Voor beide nieuwe radiofarmaca is het nu belangrijk dit onderzoek voort te kunnen zetten in humane studies.

Voor de NMDA receptor wordt al jaren gezocht naar een geschikt radiofarmacon. We hebben een nieuwe verbinding, PK209, gelabeld met fluor-18 en het lijkt erop dat dit een nieuw PET-radiofarmacon gaat worden voor de NMDA receptor. Financieel gesteund door CTMM LEARN en met Bart van Berckel als principle investigator hebben we nieuwe verbindingen ontworpen, gesynthetiseerd, getest, gelabeld en onderzocht in proefdieren. Van deze serie van verbindingen geeft PK209 het beste beeld en de verwachting is dat we inderdaad een nieuw radiofarmacon in handen hebben. Momenteel wordt [¹⁸F]PK209 onderzocht in humane vrijwilligers.

Naast deze projecten die al wat verder gevorderd zijn, lopen er momenteel meerdere onderzoeksprojecten naar nieuwe radiofarmaca. We onderzoeken nieuwe radiofarmaca om het enzym tissue transglutaminase in vivo met PET te kunnen onderzoeken, samen met Benjamin Drukarch. We

hebben een matrix metalloproteinase remmer gelabeld met fluor-18, welke we onderzoeken samen met Berthe van Eck en Hein Verberne van het AMC. We onderzoeken nieuwe labelingstechnieken om aminozuren en vervolgens peptiden met koolstof-11 te kunnen labelen binnen een EU ITN programma. We willen een PET-radiofarmacon voor het kinase ALK-5 ontwikkelen, samen met Harm Jan Boogaard, een aurorakinase A radiofarmacon, samen met de Remond Fijneman en we labelen tyrosine kinase remmers met koolstof-11 of fluor-18, veelal met Egbert Smit.

We hebben nieuwe labelingsmethoden ontwikkeld voor fluor-18 gelabelde trifluoromethyl groepen, samen met Romano Orru, en we hebben recent een folaatreceptor radiofarmacon ontwikkeld, samen met Conny van der Laken. Voor neuro-inflammatie onderzoeken we momenteel nieuwe radiofarmaca die werken op de P2X₇ receptor en de histamine H₄ receptor in het kader van het EU-project INMiND. Allemaal projecten waarbij radiofarmacochemici onderzoek doen naar nieuwe PET-radiofarmaca om moleculaire beeldvorming mogelijk te maken. In nauwe samenwerking met preklinische en klinische onderzoekers van het VUmc en AMC en met onderzoekers van farmaceutische wetenschappen.

Ik heb in mijn voordracht nog helemaal niet gesproken over toepassingen van radiofarmaca anders dan met PET. Dit komt vooral omdat PET de hoofdlijn van ons onderzoek is. Radiofarmaca kunnen echter ook voor andere toepassingen ingezet worden. Zo doen we in samenwerking met TNO onderzoek naar radiofarmaca die gebruikt worden in humaan onderzoek in Leiden en Rotterdam, waar we, met microdosing accelerator mass spectrometry, vooruitstrevend farmacokinetisch onderzoek doen in kleine kinderen naar de kinetiek van koolstof-14 gelabeld paracetamol. Ook hebben we een project succesvol afgerond met de eerste koolstof-14 gelabelde biological. Op dit terrein liggen nog vele onderzoeksmogelijkheden met radiofarmaca open, waar we samen met de collega's van TNO aan zullen blijven werken. Daarnaast treffen we voorbereidingen om ook radiofarmaca te gaan maken voor therapie. In samenwerking met ABX-CRO werken we aan twee projecten waarbij we hopen kankerpatiënten te kunnen gaan genezen met radiofarmaca.

Ik heb U geschetst waar de radiofarmacochemie momenteel staat in de wetenschappelijke wereld, met enkele sprekende voorbeelden; nog veel belangrijker is echter de toekomst. Waar moeten de radiofarmacochemici zich op richten, waar liggen de uitdagingen?

In klinisch en preklinisch onderzoek doemen vrijwel maandelijks nieuwe wetenschappelijke vraagstellingen op die met radiofarmaca en PET onderzocht kunnen worden. Voor deze intensieve vraag naar nieuwe radiofarmaca is het van belang een zo groot mogelijke chemische gereedschapsset

Kansen en uitdagingen

Uitbreiding chemische mogelijkheden

Translatie

Molecular Imaging Center VUmc



We see a bright future

beschikbaar te hebben, opdat een zo breed mogelijk scala aan moleculen gelabeld kan worden. Het is belangrijk om chemische technieken te ontwikkelen die het mogelijk maken om met name koolstof-11 en fluor-18 in te kunnen bouwen in moleculen. Op dit vlak moeten radiofarmacochemici leren van en samenwerken met in het bijzonder bio-organisch chemici en met farmacochemici. De gedeeltelijke inbedding van de leerstoel radiofarmacochemie bij de Faculteit der Exacte Wetenschappen zal een belangrijke stimulans zijn. Via gezamenlijke onderzoeksprojecten kan de kennis worden uitgebreid en kunnen de mogelijkheden worden verbreed. Daardoor kunnen de juiste radiofarmaca gemaakt worden en kan PET ingezet worden als de ultieme translationele techniek. Het uitstekende basale onderzoek wat binnen het VUmc wordt verricht, kan met behulp van PET op relatief eenvoudige wijze vertaald worden naar de patiënt.

De leerstoel is ingebed in het VUmc, als academisch ziekenhuis hebben we de taak om te zorgen voor onze patiënten, maar meer nog om onderzoek te doen naar betere methoden om patiënten te behandelen. Het is denk ik inmiddels wel duidelijk zijn dat PET daar een belangrijke rol in kan spelen. De kosten gaan daarbij voor de baten uit en het VUmc profileert zich sterk met deze moderne imaging techniek. De toekomst ziet er rooskleurig uit met de komst van het nieuwe molecular imaging centrum. Echter, de financiële crisis in de zorg heeft ook zijn weerslag op het VUmc en dure technieken staan extra onder de aandacht. De leidende rol die het VUmc heeft wordt bedreigd. Het zou het VUmc sieren als zij blijft inzetten op ontwikkelingen op het gebied van PET, ondanks de hoge kosten. Voor de toekomst van de zorg in Nederland zou dit buitengewoon voordelig zijn.

Er is grote behoefte aan nieuwe radiofarmaca voor toepassing in de patiëntenzorg. Alleen al de observatie dat FDG momenteel in circa 90% van alle PET-studies wordt gebruikt en dat dit radiofarmacon al sinds begin jaren negentig klinisch gebruikt wordt, zegt eigenlijk genoeg over het succes van nieuwe radiofarmaca. Dat succes is er niet

in de patiëntenzorg. Daar moet echt wat aan veranderen en radiofarmacochemici moeten hun werk beter doen. Het heeft geen zin om tientallen radiofarmaca te ontwikkelen voor dezelfde receptor. Men kan zich beter richten op enkele radiofarmaca en die diepgaand te onderzoeken, de beste te kiezen, de synthese ervan zeer betrouwbaar te maken en dan klinisch goed in te zetten. Dat zou de route moeten zijn. Helaas is die in het verleden zelden gevolgd. De radiofarmacochemici moeten daarvoor de hand in eigen boezem steken. Een sprekend recent voorbeeld is de ontwikkeling van de fluor-18 gelabelde amyloïd-tracers. Momenteel zijn er drie beschikbaar voor patiëntenzorg en er is er minstens nog een onderweg. En niet een ervan is echt beter dan de anderen. Niemand zit daarop te wachten en de reden dat er meerdere zijn is dat circa tien jaar geleden meerdere radiofarmacochemici hun eigen radiofarmacon gingen maken na het gebleken succes van koolstof-11 PIB. Gedurende die periode is er geld verspild, maar nog veel belangrijker: er is expertise verspild die toch al zo vreselijk schaars is. De overbodige tijd die radiofarmacochemici hebben gestoken in het ontwikkelen van nog een fluor-18 amyloïd-radiotracer hadden ze beter kunnen besteden aan echt nieuwe radiofarmaca. Dan zouden er meer successen zijn met minder inspanningen. Radiofarmacochemici moeten hun ego opzij zetten en onderling beter samenwerken.

Bij het VUmc hebben we uitstekende faciliteiten om ook fluor-18 gelabelde radiofarmaca voor andere ziekenhuizen te maken. Wij zien het als onze plicht om de collega's in het land die niet over deze faciliteiten beschikken te helpen. Zo zijn we ongeveer vijf jaar geleden begonnen met de productie van fluormethylcholine voor toepassing bij teruggekeerde prostaatkanker. Inmiddels wordt fluormethylcholine in ongeveer twintig ziekenhuizen toegepast en de BV Cyclotron VU heeft de productie overgenomen. Zij zijn beter uitgerust voor producties op grote schaal. Binnenkort zal fluormethylcholine geregistreerd worden. Op deze wijze kunnen we het mogelijk maken nieuwe radiofarmaca beschikbaar te krijgen voor de patiëntenzorg, opbouwen van onderaf met gebruikmaking van de aanwezige infrastructuur. Wij zullen dit blijven doen.

Toenemende regelgeving helpt niet echt om nieuwe radiofarmaca breed toegepast te krijgen. Het spreekt voor zich dat een radiofarmacon veilig moet zijn voor de patiënt. Radiofarmaca zijn speciaal, ze hebben bijvoorbeeld maar een korte houdbaarheid, worden in een zeer kleine dosis toegediend, worden hooguit slechts een paar keer in dezelfde patiënt toegepast. Waarom zouden we dan vrijwel dezelfde regelgeving moeten volgen als die voor geneesmiddelen die lang houdbaar moeten zijn, in hoge dosis worden toegediend en soms zelfs voor jaren dagelijks worden gebruikt? Regelgevende autoriteiten zouden soms eens wat meer risico moeten durven nemen, daarbij wordt de patiëntveiligheid echt niet gecompromitteerd. De Nederlandse autoriteiten zien dit,

Onderwijs

Bachelor: waar kan radiofarmacochemie een rol spelen

Master: waar maakt radiofarmacochemie het verschil

Promovendi en post-docs: hoogwaardige opleiding



tot op zekere hoogte, nog wel in en zijn tenminste nog bereid met het vakgebied te overleggen om regelgeving zo goed mogelijk af te stemmen. In andere landen van Europa is dat heel anders, terwijl we toch dezelfde Europese regels moeten volgen. Daar weigeren de nationale autoriteiten te praten met het vakgebied om de regelgeving te verbeteren. Momenteel werken de Europese regels verlamdend op de nucleaire geneeskunde en via de Europese nucleaire vereniging, de EANM, wordt er stevig gelobbyd om regelgeving aangepast te krijgen voor radiofarmaca. De eerste successen beginnen zich af te tekenen in de nieuwe Europese wet voor klinische trials met geneesmiddelen, waar de EANM met succes een uitzonderingspositie voor elkaar heeft gekregen voor radiofarmaca. Maar dit is pas het eerste stapje richting betere regelgeving voor radiofarmaca in de patiëntenzorg. Meer radiofarmaca met minder regelgeving.

Een stimulans voor de introductie van nieuwe radiofarmaca in de kliniek zou de erkenning kunnen zijn van de klinisch radiochemicus, een initiatief van de Nederlandse Klinisch Radiochemici Vereniging (NKRK). Met een goede omschrijving van het beroep, adequate opleiding, toetsing, registratie en heraccreditatie zou een format gecreëerd kunnen worden waar de rol van de radiofarmacochemicus ten opzichte van de apotheker en de klinisch onderzoekers helder is en zou het duidelijk moeten zijn wat er van de radiofarmacochemicus verwacht mag worden. De NKRK is inmiddels zover dat het beroep helder beschreven is in competenties en er een format is om deze competenties te toetsen. Het is nu tijd om de eerste radiofarmacochemici te toetsen en de eerste klinisch radiochemici te krijgen. Daarnaast spreekt de NKRK met buitenlandse zusterverenigingen om het concept van de klinisch radiochemicus ook internationaal vorm te geven.

Onderwijs in het vak radiofarmacochemie is sowieso een zeer belangrijk onderwerp in de nabije toekomst. Er is momenteel geen geschikte opleiding radiofarmacochemie. Op diverse universiteiten in Nederland zijn er colleges die met radiofarmacochemie te maken hebben en waar aspecten van de radiofarmacochemie worden gedoceerd. Het totaal aan onderwijs is echt veel te beperkt, ik zou graag met de collega's van exacte wetenschappen het vak radiofarmacochemie willen uitbreiden.

In de bachelorfase doen we al een en ander om de mogelijkheden van radiofarmacochemie in geneesmiddelontwikkeling toe te lichten en geven we een volledig college radiofarmacochemie binnen het project ziekten, moleculen en beeldvorming. We willen dit uitbreiden naar de masterfase om meer diepgang te kunnen bereiken. Eerste gesprekken daarover lopen al. Het doel zou moeten zijn om op termijn goed opgeleide radiofarmacochemici beschikbaar te hebben op de arbeidsmarkt voor industrie, ziekenhuis of onderzoek. Daarnaast is het belangrijk dat andere afgestudeerden goed op de hoogte zijn van PET en

gebruik van radiofarmaca in het bijzonder. Daarvoor zouden gastcolleges en cursorisch onderwijs geschikt zijn. Dit wordt momenteel al gedaan, lokaal en internationaal, maar dat zou intensiever kunnen. Ten slotte leiden we veel promovendi en postdocs op, waarbij we de uitstekende faciliteiten en aanwezige expertise gebruiken om hen een goede opleiding te geven en ruimte te bieden voor onderzoek, zodat zij goed geschoold hun wetenschappelijke carrière kunnen voortzetten en zodat het vak radiofarmacochemie gevoed wordt met goed opgeleide mensen.

Mijnheer de rector, geachte aanwezigen. Ik heb U geschetst waar de radiofarmacochemie vandaag staat, vanuit mijn beleving en zonder de pretentie te hebben compleet te zijn geweest. De toekomst heb ik beschreven en met de invulling van mijn leerstoel zal ik dat toekomstbeeld proberen te realiseren. Rest mij nog van U te vragen, met name de bestuurders, om met mij te zorgen dat het vak radiofarmacochemie gekoesterd wordt als het instrument van een groot musicus.

Ik heb gezegd!

ad.windhorst@vumc.nl



Unexpected diagnosis of pelvic lipomatosis by bone scintigraphy in a 21-year old Caucasian woman with low back pain

Drs. A.M.G. Burgers, Dr. R.J.J. Knol, Dr. F.M. van der Zant

Department of Nuclear Medicine, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar, The Netherlands

Abstract

Burgers AMG, Knol RJJ, van der Zant FM.

Unexpected diagnosis of pelvic lipomatosis by bone scintigraphy in a 21-year old Caucasian woman with low back pain.

A 21-year old Caucasian woman with chronic low back pain, which progressive since two years, was referred for bone scintigraphy. Bone scintigraphy, including SPECT/CT, revealed a large pelvic lipoma. Pelvic lipomatosis is a rare disorder, which is predominantly diagnosed in middle aged black men. Despite its benign characteristics, many patients develop symptoms due to compression of soft tissue structures. Urogenital symptoms (50%), gastro-intestinal symptoms (25%) and aspecific abdominal, back or flank pain are often experienced. 75% of patients develop proliferative cystitis, including cystitis glandularis in 40%. Due to pressure on the ureter up to 68% patients may develop hydronephrosis or hydro-ureter, which in 40% of the patients may result in uremia due to renal failure after 5-year follow-up. Less frequent complications include venous thrombosis and lymphoedema due to venous or lymphatic obstruction. An inverted pear, banana or vertically oval shaped bladder, in the presence of a low-density pelvic mass, is suggestive for the diagnosis of pelvic lipomatosis. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2015; **37(2):1406-1407**

Case report

A 21-year-old, otherwise healthy, Caucasian woman with low back pain was referred to the department of nuclear medicine for scintigraphic evaluation of chronic low back pain. There had been a tendency for progression of the symptoms in the previous two years with occasional radiating pain in both groins and knees. In September 2013, conventional X-ray of the lumbar spine had shown minimal spondylolisthesis grade 1 on level L5-S1, and a follow up X-ray of the lumbar spine in July 2014 had yielded identical results. In September 2014, an MRI of the lumbar spine confirmed the known spondylolisthesis, but showed no additional pathology such as herniated nucleus pulposus. Due to the lack of an acceptable explanation for the progressive symptoms, the patient was

eventually referred for a technetium-99m hydroxymethylene difosfonate (520 MBq ^{99m}Tc-HDP) bone scintigraphy.

Triphasic bone scintigraphy demonstrated normal perfusion and diffusion at the level lumbar spine and pelvis.

Furthermore, no increased radiotracer uptake was detected in the lumbosacral spine. On the delayed hemi-body images however, it was noticed that the bladder was displaced to the right side of the pelvis whereas skeletal uptake was normal (figure 1a). SPECT/CT confirmed normal activity in the osseous structures. Examination of the pelvic area in the soft-tissue window revealed a pelvic mass (9x7x10.5cm) with a density of -120 Hounsfield Units, which appeared to compress the bladder (figure 1b,c). The diagnosis of a large pelvic lipoma or pelvic lipomatosis was thus suggested. A subsequently performed MRI of the pelvis also visualised the extraperitoneal mass (10.5x8x7 cm) with signal intensity of fat and full suppression of signal in fat sat sequence. Hereby the MRI confirmed the diagnosis of pelvic lipoma (figure 1d).

Discussion

Pelvic lipomatosis is a benign proliferative disease marked by overgrowth of perivesical and/or perirectal fat. It is a rare disease, first described by Engels et al. in 1959 (1). Since then, it has occasionally been subject of case reports and reviews. The largest review was published in 1991 and included 130 patients. The disease is predominantly encountered in men (male-to-female ratio 18:1) with a mean age of 48 years. There is a predominance of this disease in black male population (67%, mainly Afro-American) (2). However, the etiology of the disorder is unknown. Despite its benign characteristics, most people develop symptoms due to compression of soft tissue structures. It may cause urogenital symptoms (50%), gastro-intestinal symptoms (25%) and aspecific abdominal, back or flank pain. 75% of patients develop proliferative cystitis, including cystitis glandularis in 40% (2). This is important for follow-up since these patients are at risk of developing adenocarcinoma of the bladder (3). Due to pressure on the ureter up to 68% of patients may develop hydronephrosis or hydro-ureter, which in 40% of the patients could result in uremia due to renal failure after 5-year follow-up (4,5). Other, less frequent complications comprise venous thrombosis and lymphoedema due to venous or lymphatic obstruction.

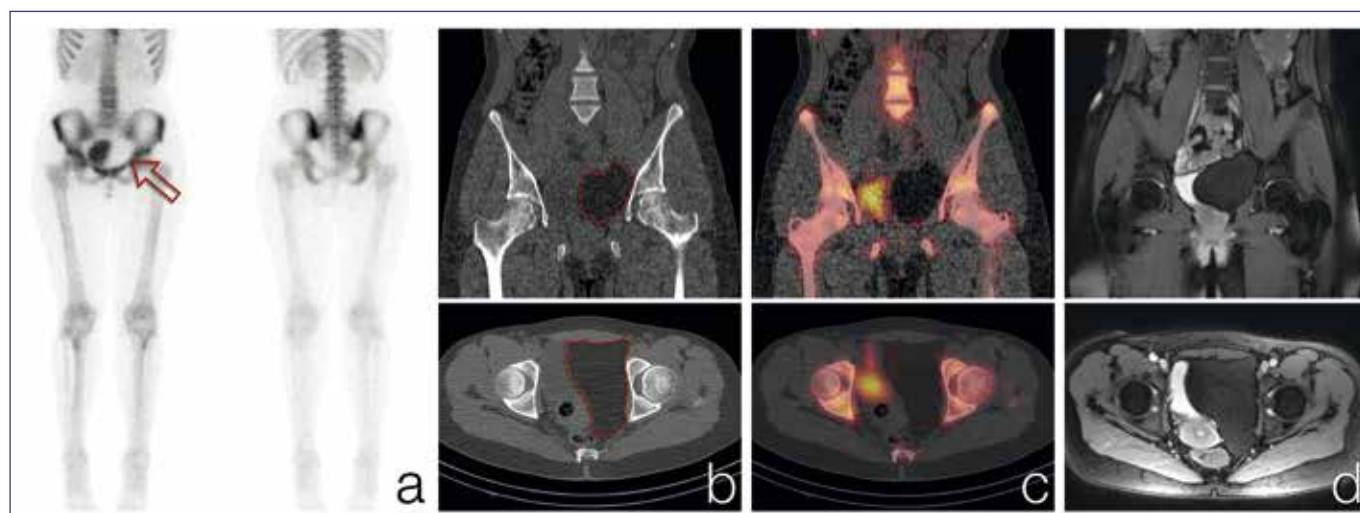


Figure 1. a) Planar bone scintigraphy demonstrates compression of the bladder by the "cold" lipoma (arrow); b/c) Coronal and transversal SPECT/CT (CT and fused images) showing the lipoma; d) Lipoma on coronal and transversal T2w MRI with fatsat.

Diagnosis is made by means of imaging procedures, both CT and MRI, in which the shape of the bladder is an important feature. In a recently published study of Zhang et al, a 'pear or banana-shaped bladder', as well as the ratio between superior-inferior length and anterior-posterior length of the bladder (vertically oval) can help to establish the diagnosis and to predict progression of disease (5,6). The sensitivity of these bladder shapes as diagnostic criteria for the disease is low (40.6 to 62.5%).

There is no consensus on treatment of pelvic lipomatosis. Radical surgical removal of all fat tissue is complicated and recurrence is common. Most surgeons/urologists choose a conservative approach. In patients who develop hydronephrosis or renal failure, stenting of the ureter, nephrostomy and urinary diversion with cystoprostatectomy are therapeutic options (7). Our patient was treated with surgery and a lipoma (14x10x5,5cm) was removed. Pathological examination revealed mature fat. There were no signs of cytonuclear atypia.

In the literature one other case report on the diagnosis of pelvic lipoma by means of bone scintigraphy was found (8). This case report described a 72-year old man with prostate cancer who had a prominent right renal collecting system with bilateral dilated and tortuous ureters. Furthermore, the urinary bladder was elevated from the pelvic floor and had a narrowed neck, causing an appearance similar to that of an inverted pear. In that case report, CT confirmed the diagnosis of pelvic lipoma.

In summary, we detected a pelvic lipoma in a young Caucasian woman on a ^{99m}Tc -HDP bone scan combined with SPECT/CT, which could explain the progressive complaints of chronic lower back pain. Since complications can develop close follow-up is recommended. This case underlines the

importance of careful and complete interpretation of the low-dose CT component of the SPECT/CT, not only in bone setting. When the bladder is shaped like an inverted pear, banana or is vertically oval, and when a low-density pelvic mass is present, the diagnosis pelvic lipomatosis should be considered.

a.m.g.burgers@mca.nl

References

- Engels EP. Sigmoid colon and urinary bladder in high fixation: roentgen changes simulating pelvic tumor. *Radiology*. 1959 Mar;72(3):419-22
- Heyns, CF. Pelvic lipomatosis: a review of its diagnosis and management. *J Urol*. 1991 Aug;146(2):267-73
- Sözen S, Gürocak S, Uzüm N et al. The importance of re-evaluation in patients with cystitis glandularis associated with pelvic lipomatosis: a case report. *Urol Oncol*. 2004 Sep-Oct;22(5):428-30
- Crane DB, Smith MJ. Pelvic lipomatosis: 5-year followup. *J Urol*. 1977 Oct;118(4):547-50
- Zhang Y, Wu S, Xi Z et al. Measuring diagnostic accuracy of imaging parameters in pelvic lipomatosis. *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):3107-14
- Amobs MA, Bosniak MA, Lefleur RS, et al. The pear-shaped bladder. *Radiology*. 1977 Jan;122(1):85-8
- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology tenth edition*. Elsevier-Saunders 2012. ISBN: 978-1-1460-6911-9;1112-3
- Sam JW, Alavi A, Banner MP, Ramchandani P. Pelvic lipomatosis Detected on Bone Scintigraphy. *Am. J. of Roentgenology*. 2004 Jun;182(6):1604-5

**Dr. P. Brocken**

30 januari 2015
Radboud Universiteit
Medisch Centrum, Nijmegen

Promotores:
Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen
Prof. dr. J.B. Prins


Co-promotores:
Dr. H.F.M. van der Heijden
Prof. dr. L.F. de Geus-Oei

The diagnosis of suspected lung cancer: impact of practice organisation on timeliness and distress

Bij een verdenking op longkanker kan sneldiagnostiek de tijd die nodig is om een diagnose te verkrijgen sterk verkorten zonder dat de kwaliteit van de diagnostiek hieronder te lijden heeft. Bovendien is het beloop van de sterk verhoogde niveaus van angst en spanning tijdens het diagnostische traject gunstiger bij longkankerpatiënten die sneldiagnostiek ondergaan. Dit zijn de belangrijkste conclusies die dr. Pepijn Brocken trekt uit zijn promotieonderzoek.

Longkanker is de meest voorkomende oorzaak van kankergelateerde sterfte en wordt in Nederland ongeveer 12.000 keer per jaar vastgesteld. De diagnostiek van longkanker is vaak uitgebreid en invasief. Om die reden kan een poliklinisch sneldiagnostiekprogramma, dat een aantal onderzoeken in korte tijd (1 tot 3 dagen) bundelt, voordelen hebben. Een dergelijk sneldiagnostiekprogramma werd in 1999 geïmplementeerd in het Radboudumc te Nijmegen. Het bijzondere van dit sneldiagnostiekprogramma is dat alle patiënten eerst een ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FGD PET) gecombineerd met diagnostische computerised tomography (CT), kortweg PET/CT, ondergaan. Dit onderzoek heeft inmiddels een belangrijke plaats verworven in de diagnostiek van longkanker maar wordt meestal niet als eerste diagnosticum ingezet. Door uitgebreide analyse van gegevens van alle patiënten die in de eerste tien jaar door middel van dit programma werden geanalyseerd, toonde Brocken aan dat een dergelijk programma de tijd die nodig is om tot definitieve diagnose en behandelplan te komen sterk bekort ten opzichte van reguliere, stapsgewijze diagnostiek. Bovendien waren de diagnose en het ziektestadium in vrijwel alle gevallen correct en was de kwaliteit van de diagnostiek dus vergelijkbaar met de reguliere variant. Uit separate analyse van een subgroep van patiënten bleek dat ook voor patiënten die enkel verwezen waren op basis van een afwijkende X-thorax, de sensitiviteit en positief voorspellende waarde van de PET/CT vergelijkbaar waren met gegevens uit de literatuur; de specificiteit was bij deze patiëntencategorie uiteraard lager.

Om het psychisch effect van de verdenking op longkanker en de diagnostiek in kaart te brengen, verrichtte Brocken een prospectief cohortonderzoek met wekelijkse vragenlijsten over angst, spanning en kwaliteit van leven. De patiënten werden gevolgd in vier verschillende ziekenhuizen, waarvan er twee een sneldiagnostiekprogramma hadden geïmplementeerd, en twee stapsgewijze diagnostiek hanteerden. Uit deze PENELOPE-studie bleek dat de door patiënten gerapporteerde niveaus van angst en spanning alleen al bij een verdenking op longkanker zéér hoog zijn. Sterker nog: bij bijna twee derde van de patiënten was sprake van ernstige psychische klachten. Hoewel soortgelijk onderzoek in deze vorm niet eerder is verricht, zijn uit studies wel angstscores bekend bij vrouwen met een verdenking op borstkanker. Ondanks dat vrouwen in het algemeen hoger scoren dan mannen en de onderzoekspopulatie van de PENELOPE-studie slechts voor een derde uit vrouwen bestond, werden er toch relatief hoge scores gevonden. Het beloop van de scores bleek te verschillen tussen patiënten met een benigne en maligne uitkomst. Bij patiënten met een benigne diagnose daalden angstscores in beide diagnostiekvormen even snel. Bij patiënten die longkanker bleken te hebben bleven deze verhoogd, maar verliepen gunstiger bij patiënten die een sneldiagnostiekprogramma doorliepen. Dit zou ofwel verklaard kunnen worden door de kortere doorlooptijd, ofwel door de geprogrammeerde aanpak. Hoe dan ook lagen de gerapporteerde niveaus van angst en spanning significant lager dan bij patiënten die stapsgewijs geanalyseerd werden. Door de doorgaans invasievere en uitgebreidere diagnostiek bij longkanker (in vergelijking met borstkanker) en door de grote verschillen in studieopzet zijn resultaten onderling niet eenvoudig te vergelijken. Er leek echter wel sprake van een vergelijkbaar patroon. Opvallend was verder dat de door patiënten gerapporteerde kwaliteit van leven relatief hoog was en vrijwel niet aangetast werd gedurende het diagnostische traject, ondanks de hoge mate van angst en spanning.

pbrocken@gmail.com 



Dr. H. Balink

20 februari 2015
Universiteit van Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit

Co-promotores:
Dr. H.J. Verberne
Dr. R.J. Bennink

^{18}F -FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin

Introductie

Patiënten met koorts van onbegrepen origine (FUO) en ontsteking/inflammatie van onbegrepen origine (IUO) vormen een diagnostisch probleem. De onderliggende oorzaak kan variëren van een tijdelijke zichzelf herstellende inflammatie of conditie, tot een (nog niet ontdekte) maligniteit. Dit proefschrift beschrijft de rol van hybride ^{18}F -FDG PET/CT bij patiënten met niet-specifieke en niet-lokaliserende klachten en symptomen zoals vermoeidheid, koorts, nachtzweeten, verminderde eetlust, gewichtsverlies, malaiseklachten en langer bestaande verhoogde inflammatie parameters in het bloed. Belangrijk is dat hierbij, na routinematige diagnostische evaluatie, nog geen diagnose gesteld is.

Er zijn uitgebreide, zowel invasieve als niet-invasieve diagnostische mogelijkheden voor deze patiëntenpopulatie, echter de relatief hoge specificiteit maar beperkte sensitiviteit van deze onderzoeken beperkt een meer algemene toepassing in geval van FUO en IUO.

In het algemeen kan gesteld worden dat radiologisch onderzoek anatomische afwijkingen weergeeft. Als gevolg daarvan kunnen maligne, infectieuze en inflammatoire haarden in de vroege fase gemist worden (door het ontbreken van herkenbare anatomische veranderingen in de vroege fase).

Een ander probleem is dat na chirurgie en andere therapeutische interventies zoals radiotherapie, het maken van onderscheid tussen blijvende post-therapeutische anatomische veranderingen (zoals bindweefselvorming) en actieve maligne, infectieuze of inflammatoire laesies vaak moeilijk is of zelfs onmogelijk. In vergelijking met radiologisch onderzoek kan scintigrafische beeldvorming deze laesies in een vroeg stadium juist wel detecteren.

Een belangrijk kenmerk van het ^{18}F -FDG is het gebrek aan specificiteit. ^{18}F -FDG toont niet alleen verhoogde opname in het lichaam in maligniteiten, maar ook in ontstekingsprocessen en infecties. Beeldvorming met ^{18}F -FDG PET/CT maakt het derhalve mogelijk om de functionele veranderingen hierdoor veroorzaakt in beeld te brengen nog voor er anatomische veranderingen zijn opgetreden. Daarnaast leidt het samenvoegen van de beelden

van de anatomie met de beelden van de stofwisseling tot een betere interpretatie van eventueel afwijkende ^{18}F -FDG opname en ook in geval van mogelijk verdachte anatomische veranderingen of afwijkingen.

Onderdrukken van ^{18}F -FDG opname in het myocard

Een algemeen toegepast patiënten voorbereidingsprotocol voor ^{18}F -FDG PET/CT onderzoek is het voorafgaand 6 uur vasten. De bedoeling hiervan is het teweegbrengen van een lager suiker- en insulinegehalte in het bloed. Hierdoor ontstaat er een beter contrast tussen ^{18}F -FDG opnemende pathologie, gekenmerkt door een lokaal verhoogd glucosemetabolisme, en het onderdrukt fysiologische glucosemetabolisme.

Patiënten hebben evenwel een zeer variabele opname van het ^{18}F -FDG in de linker ventrikel van het hart. Dit maakt in geval van hoge myocardopname de interpretatie van de beelden van het hart moeilijk; eventuele pathologie in het hart zelf kan gemaskeerd worden, of een longhaard dicht bij het hart gelegen kan bijvoorbeeld niet goed worden herkend.

In een retrospectieve multicenterstudie hebben we het effect beschreven van een 'vet-toegestaan en koolhydraat-beperkt' dieet, dat patiënten starten op de dag voor het ^{18}F -FDG PET/CT onderzoek. In het ene ziekenhuis kregen 100 patiënten een normaal dieet (en de gebruikelijke 6 uur vasten) en in het andere ziekenhuis werd aan 100 patiënten het 'vet-toegestaan en koolhydraat-beperkt' voorgeschreven. De resultaten lieten zien dat een 'vet-toegestaan en koolhydraat-beperkt' dieet de ^{18}F -FDG opname in het hart adequaat onderdrukt.

Onbegrepen koorts

In een retrospectieve studie werd gekeken naar de bruikbaarheid van ^{18}F -FDG PET/CT om de oorzaak van onbegrepen koorts te achterhalen bij 68 patiënten. Een ^{18}F -FDG PET/CT scan werd als 'nuttig' gekenmerkt of richtinggevend voor de diagnose als een positieve scan tot een accurate diagnose leidde. De diagnose was daarbij gebaseerd op histopathologie, microbiologisch onderzoek of verdere bevindingen gedurende de vervolperiode (klinisch, of respons op de ingestelde therapie of door andere beeldvorming).

Bij 56% van de patiënten was de ^{18}F -FDG PET/CT behulpzaam

bij het stellen van de diagnose, het achterhalen van de oorzaak van de koorts. Van 6 van de 27 patiënten met een negatieve ¹⁸F-FDG PET/CT bleek een systemische ziekte (dus zonder een duidelijk focus of pathologische haard, zoals bij leukemie) de oorzaak voor de koorts. Bij de andere 21 patiënten verdween de koorts uiteindelijk spontaan gedurende de follow-up. ¹⁸F-FDG PET/CT heeft derhalve een hoge positief voorspellende waarde (93%) en ook een hoge negatief voorspellende waarde (100%) voor ziekten met focale ¹⁸F-FDG positieve haarden. ¹⁸F-FDG PET/CT was niet zinvol bij patiënten met koorts en een normaal C-reactive protein (CRP) en een normale bloedbezinkingssnelheid (BSE).

Onbegrepen inflammatie

In een multicenter retrospectieve studie werd de bijdrage aan de diagnose van ¹⁸F-FDG PET/CT onderzocht bij 140 patiënten met inflammatie van onbekende origine (IUO). IUO was hierbij gedefinieerd als:

- een langer bestaande ontsteking met CRP waarden hoger dan 20 mg/L en/of een BSE van meer dan 20 mm/h;
- met daarbij klinische klachten en symptomen en een lichaamstemperatuur niet hoger dan 38.3°C;
- en zonder een diagnose na eerdere diagnostische verrichtingen.

Bij 104 patiënten (73%) kon uiteindelijk een diagnose gesteld worden. ¹⁸F-FDG PET/CT was terecht positief bij 95 patiënten, terecht negatief bij 30 patiënten (blijkbaar was hier sprake van zichzelf herstellende condities), fout positief bij 6 patiënten en fout negatief bij 9 patiënten (voornamelijk systemische ziekten). De diagnostische opbrengst, de verdeling in categorieën van de onderliggende ziektes (in infecties, niet-infectieuze inflammatoire ziektes en maligniteiten) en de bijdrage van ¹⁸F-FDG PET/CT aan de diagnoses bij IUO was min of meer overeenkomstig aan het gebruik van deze techniek bij patiënten met FUO.

Grote vaten vasculitis

Patiënten met een ontsteking van de grote vaten, hetzij 'Giant Cell Arteritis' of 'Takayasu's' (large vessel vasculitis; LVV) kunnen zich klinisch presenteren als IUO en ook wel als FUO. In een (wederom) multicenter retrospectief onderzoek werd gekeken naar mogelijke klinische en laboratorium parameters die de effectiviteit kunnen verbeteren van het aantonen van LVV met ¹⁸F-FDG PET/CT. Het tweede doel was het bepalen van de bijdrage van ¹⁸F-FDG PET/CT aan andere diagnoses bij die patiënten die geen tekenen van LVV op de PET beelden hadden.

In de analyse werden opgenomen: laboratoriumonderzoek, leeftijd, geslacht, algemene en niet-specifieke klachten, tekenen en klachten gerelateerd aan ontsteking van de temporaal arterie, en een variatie aan musculoskeletaal, cardiovasculair, pulmonaal en neurologisch gerelateerde klachten en signalen.

In totaal werden er 304 patiënten geïncludeerd die een

¹⁸F-FDG PET/CT hadden ondergaan en waarbij LVV in de differentiaaldiagnose genoemd werd. 62 patiënten (20%) hadden een positieve scan voor LVV en een aantal van 242 (80%) was negatief voor LVV. De bijdrage van ¹⁸F-FDG PET/CT aan de diagnoses anders dan LVV en de verdeling daarvan in polymyalgia rheumatica, inflammatoire (gewrichts-) aandoeningen, systemische ziekten, maligniteiten en infecties was overeenkomstig die van FUO en IUO. In 86 van de 242 patiënten kon geen diagnose gesteld worden, dus in 28% van de in totaal 304 geïncludeerde patiënten.

Van alle parameters opgenomen in de analyse was alleen de aanwezigheid van gewrichtsklachten van onafhankelijk voorspellende waarde voor een negatieve ¹⁸F-FDG PET/CT voor LVV, en een verhoogde BSE voor een positieve ¹⁸F-FDG PET/CT voor LVV.

Voorspellende waarde van CRP en BSE voor een positieve ¹⁸F-FDG PET/CT

In een ander onderzoek hebben we de voorspellende waarde bepaald van CRP en BSE voor een positieve ¹⁸F-FDG PET/CT bij 498 patiënten met FUO of IUO.

De 'receiver-operating-characteristic' (ROC) afgeleide 'areas-under-the-curve' (AUC) werden toegepast om ¹⁸F-FDG PET/CT te vergelijken met leeftijd, CRP en BSE.

De onderscheidende waarde van leeftijd, CRP, BSE en ¹⁸F-FDG PET/CT uitkomsten voor het hebben van ziekte werd onderzocht door middel van het gebruik van de 'net reclassification improvement' (NRI). Bij 331 van de 498 patiënten kon uiteindelijk een diagnose gesteld worden. Het ¹⁸F-FDG PET/CT onderzoek had voor de totale patiëntengroep een diagnostische accuratesse van 89% (AUC: 0.89, $p < 0.001$).

Het toevoegen van de ¹⁸F-FDG PET/CT resultaten aan een voorspellend model (voor wel of geen diagnose) met daarin de variabelen leeftijd, CRP en BSE resulteerde in een NRI van 42% ($p < 0.001$). In een zelfde voorspellend model maar dan naast leeftijd en BSE, CRP waarden van minder dan 20 mg/l was de NRI 64% ($p < 0.001$). In een voorspellend model met BSE waarden onder de 20 mm/h (naast leeftijd en CRP) was de NRI door toevoegen van ¹⁸F-FDG PET/CT resultaten 29% ($p = 0.059$), de laatste NRI is derhalve niet statistisch significant. In 30 van de 91 patiënten die een CRP < 10 mg/l hadden kon een diagnose worden gesteld. Alleen bij patiënten met CRP waarden < 5 mg/l bleken de ¹⁸F-FDG PET/CT resultaten 100% terecht negatief. Verhoogde CRP waarden hebben een betere voorspellende waarde voor een positieve ¹⁸F-FDG PET/CT dan de BSE.

Inschatting kosteneffectiviteit

In een kleine vergelijkende studie werd de haalbaarheid van een grotere kosteneffectiviteit studie van ¹⁸F-FDG PET/CT bij patiënten met IUO ingeschat.

Daartoe werden 46 patiënten met IUO zonder het toepassen van ¹⁸F-FDG PET/CT (groep A), zoals beschreven in een eerdere publicatie, vergeleken met 46 patiënten met IUO die

wel verwezen werden voor een ^{18}F -FDG PET/CT (groep B). IUO was gedefinieerd als een combinatie van niet-specifieke signalen en symptomen en langer bestaande BSE \geq leeftijd/2 voor mannelijke patiënten of BSE \geq (leeftijd + 10)/2 in mm/h voor vrouwelijke patiënten, en/of CRP \geq 15 mg/l. De kosten voor alle verrichte diagnostische testen en procedures, en het aantal opnamedagen in het ziekenhuis, voor iedere afzonderlijke patiënt om tot de diagnose te komen, werden berekend volgens de huidige Nederlandse tarieven.

In groep A kwam men tot een diagnose bij 14 van de 46 patiënten; de gemiddelde kosten voor alle diagnostische procedures en het aantal ligdagen waren respectievelijk 2.051 en 12.614 euro per patiënt. Voor groep B, waar een diagnose gesteld kon worden bij 32 van de 46 patiënten, was dat respectievelijk 1.821 en 5.298 euro per patiënt.

In IUO heeft ^{18}F -FDG PET/CT de potentie om een kosteneffectieve beeldvormende techniek te worden die richting geeft in de keuze voor verdere diagnostiek en derhalve onnodige, invasieve, en dure diagnostische onderzoeken kan voorkomen en mogelijk het aantal ligdagen kan beperken.

Conclusies

Het grote scala aan ziektes en oorzaken voor FUO en IUO enerzijds, en de uitgebreidheid van de verschillende mogelijke diagnostische onderzoeken anderzijds, bemoeilijken een eenduidige diagnostische strategie. Desondanks laat ^{18}F -FDG PET/CT een hoge diagnostische opbrengst zien in deze moeilijke patiëntengroep. Als systemische ziekten (zonder pathologische haard of haarden) zijn uitgesloten door ander onderzoek heeft ^{18}F -FDG PET/CT een hoge negatief voorspellende waarde en helpt het die patiënten te onderkennen met een zichzelf herstellende conditie. Niettegenstaande de relatief hoge kosten van ^{18}F -FDG PET/CT heeft deze de potentie om een routine kosteneffectieve beeldvormende techniek te worden, die richting geeft aan verdere diagnostische besluitvorming en daarbij onnodige, invasieve en dure diagnostiek kan vermijden.

hans.balink@znb.nl 



Dr. J.P. van Wieringen

20 februari 2015
Universiteit van Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. J. Booij
Prof. dr. M.C. Michel

Co-promotor:
Prof. dr. P.H. Elsinga

Evaluation of potential agonist radioligands for imaging dopamine $\text{D}_{2/3}$ receptors

Background

Dopamine is an important neurotransmitter in the human central nervous system and is involved in mood, cognition, motivation, (drug-induced) reward and motor control. Several neuropsychiatric disorders including Parkinson's disease, schizophrenia and addiction seem to be caused by disturbances in the dopaminergic transmission as dopamine D_2 receptor agonists are used to treat parkinsonism, dopamine D_2 receptor antagonists are used to treat the positive symptoms of psychotic disorders like schizophrenia and most drugs of abuse directly or indirectly increase dopamine release in brain areas

responsible for reward.

Dopamine receptors can exist in a high- and low-affinity state for agonists in vitro. Most currently used dopamine radiotracers are antagonists that bind to both states of these receptors. However, agonist radiotracers may bind predominantly to the high-affinity state. The high-affinity state 'is believed to represent the active state of a receptor and alterations in the expression of the high-affinity state may be more relevant than those of the low-affinity state. In addition, radiopharmaceuticals that bind to the high-affinity state (i.e. agonists) of dopamine receptors may be more sensitive to detect dopamine release.

Until now only dopamine $D_{2/3}$ receptor agonist radiopharmaceuticals coupled to carbon-11 have been developed successfully, but because of the short half-life of carbon-11 (20 min) a cyclotron is needed on site. Hence we aimed to develop dopamine $D_{2/3}$ receptor agonist radiotracers labelled with the longer living isotopes fluorine-18 (110 min) for PET and iodine-123 (13.2 h) for SPECT to use in centres that don't possess a cyclotron.

Methods

We synthesised a series of potential dopamine agonist radioligands based on the 2-aminomethylchroman-7-ol (AMC) scaffold incorporating either the 'cold' isotopes fluorine-19 or iodine-127 in their structure. These compounds were tested for their affinity towards the different dopamine receptor subtypes in competition binding experiments. Agonism was further examined by a cyclic adenosine monophosphate (cAMP) accumulation assay and an arrestin assay. A iodine containing compound was iodine-123 labelled and tested in rats. Also several fluorine-containing compounds were fluorine-18 labelled and tested in vitro and in vivo in rats.

Results

Several of our compounds showed to have an affinity in the desired range and were selective for dopamine D_2 receptors over D_1 . These compounds also seemed to be almost full agonists compared to dopamine in the cAMP- and arrestin assays. The most promising iodine containing compound was iodine-123 labelled, and in biodistribution experiments in rats it showed some specific binding to $D_{2/3}$ receptors in the striatum, however in storage phosphor imaging experiments no specific binding was found. The fluorine-18 labelled compounds showed specific binding to $D_{2/3}$ receptors in the rat striatum in vitro. Moreover, in vivo experiments showed specific binding to $D_{2/3}$ receptors in the striatum. However, the binding potentials were relatively low, which prevented starting studies in humans.

Conclusion

From the results of the experiments we conclude that, although the relatively low binding potentials prevented the start of human studies, the novel AMC scaffold still offers the opportunity to be developed to a more suitable dopamine agonist radiopharmaceutical for in vivo clinical application.

j.vanwieringen@amc.uva.nl 



Dr. D. Vriens

30 april 2015
Radboud Universiteit
Medisch Centrum,
Nijmegen

Promotores:
Prof. dr. W.J.G. Oyen
Prof. dr. L.F. de Geus-Oei

Co-promotor:
Dr. E.P. Visser

Quantitative characterisation of solid tumours by ^{18}F -FDG PET: What's in a number?

Introduction

The aim of this thesis was to address three diagnostic challenges in 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) in solid tumours: (i) the influence of different methods for data analysis on measured metabolic therapy response and their effect on its relation with clinical outcome, (ii) metabolic and vascular characterisation of solid tumours and (iii) clinical and economic impact of the use of ^{18}F -FDG PET/CT for tissue characterisation.

Methodological considerations & clinical relevance

Many factors influence quantitative results of ^{18}F -FDG PET in oncological applications. Biological factors that influence quantification of glucose metabolism are important for study design and execution. The impact of fasting blood glucose on the resulting quantitative parameters of tumour metabolism is important for proper patient selection and preparation. As uptake time is an important factor for the parameter standardised uptake value (SUV), execution of the

investigation must be standardised to this factor. A trade-off between high temporal and spatial resolution with low signal-to-noise ratios in 4D dynamic PET on the one hand and patient safety, keeping the ionising radiation dose as low as reasonable achievable (ALARA) requires optimisation of the acquisition protocol. The important role of the low-dose CT in quantitative PET, stresses the importance to prevent misalignment and the use of intravenous contrast agents. Reconstruction algorithms are vendor-dependent and improve over different generations of PET scanners. Optimisation of the algorithm settings with respect to quantification instead of visual interpretation is often necessary and performance between different scanners should be addressed in multicentre trials. Even at the time images have been generated, the vast analytical approaches that exist which use different volumes-of-interest and different quantitative parameters may in part be redundant, for another part be very useful for specific questions only.

The limited role of ^{18}F -FDG PET staging on management of both rectum carcinoma (16%) and colorectal carcinoma (CRC, 11%) has led to the result that this technology has not been advised in current clinical guidelines for staging purposes. However, the evidence for its influence in case of suspected recurrence on individual patient management in case of equivocal radiologic findings (management change in 45–66%) and in unexplained rise of tumour markers (management change in up to 82%) has been formalised in official guidelines. Especially its value in the detection of (unexpected) distant metastases has led to the routine use of ^{18}F -FDG PET/CT during restaging of resectable local recurrence (management change up to 59%) or colorectal liver metastases (CRLM, management change in 22–32%) leading to a decrease in futile laparotomies. Molecular imaging using ^{18}F -FDG PET, however, also has a role in prognostic stratification of patients prior to and during therapy. Many studies support the evidence that a lower SUV before therapy is related to a favourable prognosis and that a higher SUV correlates with a larger morphological response to treatment. The (early) effect of treatment measured by a relative change in SUV between baseline and follow-up ^{18}F -FDG PET was found to correlate with patient histopathological or morphological response and survival for radiotherapy in rectal carcinoma, for local ablative therapy in CRLM and for chemotherapy in metastasised CRC. No prospective randomised trials have been published that use the prognostic and predictive ability of ^{18}F -FDG PET, thus the evidence is lacking for routine clinical use for guidance in a tailored therapy or follow-up regime.

Optimisation of quantification methodology

In the next part of the thesis we addressed different normalisation factors used for the SUV. The activity concentration is normalised for physical decay corrected administered activity per unit distribution volume. Additionally,

normalisation can be used for fasted serum plasma glucose. Measures for distribution volume used are bodyweight, ideal bodyweight, lean body mass or body surface area. As SUVs normalised for (ideal) bodyweight are still strongly positively correlated with bodyweight itself, some guidelines recommend lean body mass as normalisation parameter of distribution volume for SUV computation. In chemotherapy response evaluation using ^{18}F -FDG PET, relative changes in SUV (ΔSUV) of a PET scan performed before and during the course of chemotherapy were used. These parameters may all be influenced by a change in body composition during treatment. In a prospectively collected dataset of 48 patients with CRC and 49 patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC), the prognostic ability of ΔSUV with respect to overall and progression-free survival were evaluated. Despite moderate changes in individual patient bodyweight (from -15 kg to $+10\text{ kg}$), the prognostic ability of four differently normalised ΔSUVs was very similar in both cancer types. It was concluded that with respect to relative changes in SUV, no method showed statistical advantage over the other.

Furthermore, we investigated another factor of analysis of ^{18}F -FDG PET in therapy response evaluation. At different evaluation time points, the volume-of-interest (VOI) is often redefined. Therefore, in the hypothetical case a tumour shows a morphological response to treatment without any change in the metabolism of the remaining malignant tissue, repetitive definition of the VOI would lead to the same value of glucose metabolism. An alternative VOI segmentation method was introduced, evaluating the same tissue volume both before and during the course of chemotherapy. In a prospectively collected dataset of 49 patients with CRC and 50 patients with NSCLC, metabolic response to chemotherapy was evaluated using relative changes in Gjedde-Patlak glucose metabolic rate ($\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$) using either redefinition of the metabolic tumour volume (fixed threshold) or applying the original VOI to the follow-up scan (fixed volume). As expected, mean $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ values of a fixed volume VOI were significantly higher compared to a fixed threshold VOI as also tumour shrinkage was taken into account (CRC: -52% vs -30% , NSCLC: -50% vs -37%). However, when dichotomised at their individual median values, $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ determined using a fixed volume VOI showed a better separation between responders and non-responders in overall and progression-free survival than $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ determined in a fixed threshold VOI in both cancer types.

Then we studied three different alternatives to a fully peripherally sampled arterial plasma time activity concentration curve (APTAC). For pharmacokinetic analysis of a 4D dynamic ^{18}F -FDG PET using a compartment model, this 'input function' is needed for computation of tumour metabolic parameters. A population-based input function was derived and tailored to the individual patient either non-invasively by administered activity and initial volume

of distribution of ^{18}F -FDG (iDV) or by a single late peripheral blood sample. The third approach is to use the 4D dynamic PET images to obtain an image-derived input function (IDIF). From a set of 120 studies of patients with NSCLC, CRC or breast carcinoma, 80 datasets including fully arterially sampled APTACs were randomly selected. After normalisation for administered activity and iDV, a population-based function was derived based on the mean fit parameters of a three-compartment model. In a validation set consisting of 40 other, paired baseline and follow-up dynamic ^{18}F -FDG PET scans, individual study MR_{glc} and paired study $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ were computed using either an individualised version of the population-based function or IDIF and were compared to the values obtained using an individual fully sampled APTAC. The MR_{glc} and $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ values obtained were very similar to the gold standard of a fully sampled input function (correlation coefficient: 0.95–0.96). This could be further improved by using only one late arterial plasma sample (correlation coefficient: >0.99). These alternative methods can be used when an IDIF is not available and when serial arterial sampling is not desirable.

Tissue heterogeneity & therapy response evaluation

Next, we focused on a detailed description of regional pharmacokinetic parameters of glucose metabolism using 4D dynamic ^{18}F -FDG PET. In our study, 104 lesions of 41 previously untreated patients with NSCLC, CRC or breast carcinoma were imaged using 4D dynamic ^{18}F -FDG PET. Parametric MR_{glc} datasets were generated using voxelwise modelling and tumours were segmented in four quartiles of background subtracted lesion maximum MR_{glc} . Pharmacokinetic analysis was performed using an irreversible two-tissue compartment model in the three segments with highest MR_{glc} to determine the rate constants (K_1 , k_3) of glucose metabolism and V_{B} . From the highest to the lowest quartile, significant decreases in uptake, washout and phosphorylation rate constants were seen with significant increases in tissue blood volume fraction. It was concluded that tumour regions with highest MR_{glc} are characterised by high cellular uptake and phosphorylation rate constants with relatively low blood volume fractions. In regions with less metabolic activity, the blood volume fraction increases and cellular uptake, washout and phosphorylation rate constant decrease. These results support the hypothesis that regional tumour glucose phosphorylation rate is not dependent on the transport of nutrients such as glucose and ^{18}F -FDG to the cells.

Another subject that we studied is the response in morphologic, metabolic and vascularity parameters in patients with CRLM between baseline studies and studies acquired after three cycles of chemotherapy. 4D dynamic gadopentetate dimeglumine-contrast enhanced MRI (DCE-MRI) was used to obtain the maximal axial tumour diameter and pharmacokinetic rate constants of contrast agent exchange between the extracellular extravascular space

and the intravascular plasma compartment (k_{ep}), the volume transfer constant between these compartments (K^{trans}) and the volume fraction of the extracellular extravascular space of the lesions. Likewise, whole tumour MR_{glc} values were computed using Gjedde-Patlak analysis of 4D dynamic ^{18}F -FDG PET data. In chapter 7, twenty-three patients with CRLM were evaluated after three cycles of only cytotoxic chemotherapy. In chapter 8, two patients were evaluated after three cycles of anti-angiogenic treatment in combination with cytotoxic therapy. Without the anti-angiogenic drug bevacizumab, pretreatment MR_{glc} and tumour diameter were individually predictive of overall and progression-free survival. During treatment, K^{trans} increased and MR_{glc} decreased significantly. There were no correlations between relative changes in vascularity and relative changes in metabolism. $\Delta\text{MR}_{\text{glc}}$ was significantly correlated with overall survival, but the changes in vascularity parameters were not associated with a change in survival. In the two patients in whom bevacizumab was administered, large reductions both in parameters of functional tumour vascularity and in metabolic parameters were observed, suggesting an additional role of DCE-MRI when anti-angiogenic treatment is given.

Clinical impact of molecular imaging


In the final part of the thesis we systematically reviewed six studies in 225 individual patients on the use of ^{18}F -FDG PET in tissue characterisation of cytological indeterminate thyroid nodules. Current practice advises diagnostic thyroid lobectomy in all these patients, however, a malignancy is established in only 25%. There was mild to moderate heterogeneity in the published studies. A pooled sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET of 95% and 48% was found, respectively. With a prevalence of malignancy of 26%, a negative and positive predictive value of 96% and 60% was found, respectively. No evidence of threshold effects or publication bias could be established. However, a relation between ^{18}F -FDG PET sensitivity and nodule diameter was found, as in nodules larger than 15 mm this was 100%, potentially reflecting the effect of the limited resolution of PET scanners used in the included studies.

We further explored the benefit of the use of ^{18}F -FDG PET in cytological indeterminate thyroid nodules. The high predictive value of the 37% negative ^{18}F -FDG PET scans, found in chapter 9, led to the hypothesis that full incorporation of this technology in the work-up of these patients could be cost-effective by saving on surgery, hospital admission and complications. Currently, advanced analyses on cytological material are marketed, either with a highly sensitive gene-expression classification (GEC) or highly specific mutation marker panel (MMP). Highly sensitive markers such as ^{18}F -FDG PET and GEC could save on unbeneficial surgery and highly specific markers such as the MMP on two-stage surgery by directly indicating total thyroidectomy as treatment of choice. The decision analysis presented in this chapter computed direct individual medical costs and health-related

quality-adjusted life expectancy using a Monte-Carlo approach on all four strategies (PET, GEC, MMP and current standard) over a duration of five years. ^{18}F -FDG PET could potentially prevent 47% of current unnecessary surgery procedures, leading to lower costs and a modest increase in health-related quality of life. Compared to the other approaches it is the least expensive alternative, on average saving €822 per patient over five years compared to diagnostic thyroid lobectomy in all patients. Its effectiveness was similar to the GEC, but this latter approach was found to be on average €1,358 more expensive per patient over five years than the use of molecular imaging.

Final remarks

Multimodality multiparametric imaging is described using a combination of ^{18}F -FDG PET and DCE-MRI. A multidimensional approach describing different aspects of individual tumour lesions simultaneously holds many advantages for future individualisation of treatments, which will become more and more important when treatments become targeted and more expensive. The clinical example of the thyroid nodules is an illustration that clinical studies should not only aim at a mere description of accuracy and optimisation of a diagnostic test but also must compare the biomarker under investigation to alternative biomarkers with respect to accuracy, cost-effectiveness and implementability.

dennis.vriens@radboudumc.nl 



Mw. Dr. S. Lütje

17 september 2014
Radboud Universitair
Medisch Centrum, Nijmegen

Promotores:
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. W.J.G. Oyen

Co-promotor:
Dr. M.J.P. Rijpkema
Dr. W. Helfrich

Verbetering van de detectie van prostaatkanker

Het optimaliseren van antilichaamtargeting strategieën

Op dit moment is de meest gebruikte imagingtechniek voor prostaatkanker transrectal ultrasound (TRUS), die ook gebruikt kan worden voor echogeleide biopsie. Het gebruik van TRUS wordt echter beperkt door de relatief lage sensitiviteit en het feit dat differentiatie tussen benigne veranderingen zoals benigne prostaathyperplasie (BPH), atrofie of ontstekingen in de prostaat en maligniteiten van de prostaat moeilijk is. Andere technieken zoals computed tomography (CT) of magnetic resonance imaging (MRI) hebben een hogere sensitiviteit voor de detectie van tumorlaesies. Echter, de differentiatie tussen maligne en benigne aandoeningen met MRI blijft moeilijk. Radionuclide imagingtechnieken zoals positron emission tomography (PET) of single photon emission computed tomography (SPECT) kunnen bijdragen tot een betere diagnose van prostaatkanker, omdat met behulp van deze technieken tumorspecifieke processen in beeld kunnen worden gebracht. Voor detectie van prostaatkanker met radionuclide imaging kunnen verschillende tracers worden gebruikt, zoals radioactief gelabelde liganden van GRPR (gastrin releasing peptide receptor), androgeen receptor

bindende liganden, choline, aminozuren of antilichamen gericht tegen prostaatkanker geassocieerde antigenen. Een veelbelovend target voor antilichaam-gebaseerde imaging van prostaatkanker is het prostate-specific membrane antigen (PSMA). De selectieve overexpressie van PSMA in prostaatkanker maakt dit eiwit een zeer geschikt target voor imagingdoeleinden. In dit proefschrift wordt de mogelijkheid onderzocht om PSMA-expresserende prostaattumoren in beeld te brengen met behulp van het ^{111}In -gelabeld anti-PSMA antilichaam D2B in muizen met subcutane prostaatkanker xenograften. De tumortargeting eigenschappen van D2B IgG werden vergeleken met die van ^{111}In -gelabelde F(ab')_2 en Fab fragmenten van dit antilichaam. Bovendien werden de targeting karakteristieken van D2B IgG, dat gericht is tegen een epitoom op het extracellulaire domein van PSMA, vergeleken met de eigenschappen van het klinisch gebruikte antilichaam capromab pendetide (Prostascint, red.), dat gericht is tegen een intracellulair epitoom. Alle ^{111}In -gelabelde antilichaamvormen accumuleerden specifiek in de PSMA-expresserende tumoren. De hoogste tumoropname werd gevonden met ^{111}In -D2B en ^{111}In -

capromab pendetide. De opname van ^{111}In -D2B F(ab')₂ en ^{111}In -Fab fragmenten in de tumor was het hoogst 24 h na injectie. De PSMA-expresserende tumoren konden duidelijk worden afgebeeld met microSPECT met alle antilichaamformaten. Overall heeft het nieuwe monoclonale antilichaam D2B zeer goede in vivo tumortargeting eigenschappen. Als gevolg van hoge opname van F(ab')₂ en Fab fragmenten in de nieren kunnen maligne laesies in (de buurt van) de nieren moeilijk zichtbaar gemaakt worden. Echter, in gevallen waar meerdere images binnen korte tijd gemaakt moeten worden, kunnen ^{111}In -D2B F(ab')₂ en Fab fragmenten juist uitstekend worden toegepast.

Daarnaast werd een pretargeting strategie getest voor het afbeelden van prostaatkanker. TF12 is een trivalent bispecifiek antilichaam dat bestaat uit twee anti-TROP-2 Fab fragmenten en één anti-histaminesuccinylglycine (HSG) Fab fragment. TROP-2 is een antigeen dat tot expressie komt op verschillende carcinomen, waaronder prostaatkanker. Aangezien TF12 gericht is tegen TROP-2, zou dit bispecifiek antilichaam geschikt kunnen zijn voor pretargeting van prostaatkanker, met enerzijds een hoge tumoropname en anderzijds een snelle klaring uit normale weefsels en bloed. De potentie van pretargeted radioimmunoimaging en radioimmunotherapie met TF12 en het radioactief gelabelde diHSG peptide IMP288 werd onderzocht in muizen met subcutane TROP-2-expresserende prostaattumoren. Er werd aangetoond dat TF12 en ^{111}In - of ^{68}Ga -gelabeld IMP288 snel en efficiënt in de tumor accumuleerden. Een nadeel van deze pretargeting strategie zou de renale klaring van het diHSG peptide IMP288 kunnen zijn, omdat fysiologische opname in de urinewegen de detectie van laesies in het abdomen zou kunnen bemoeilijken. De klaring van radioactief gelabeld IMP288 verloopt echter zeer snel en compleet, wat uiteindelijk de differentiatie tussen fysiologische en pathologische opname toch mogelijk zou kunnen maken. Verder werd de mogelijkheid van pretargeted radioimmunotherapie onderzocht in muizen met subcutane PC3 tumoren. Eén behandelingscyclus met TF12 en ^{177}Lu -gelabeld IMP288 liet een significante verbetering van de overleving zien. De studie liet zien dat de pretargeting strategie met TF12 bij TROP-2 expresserende prostaatkanker effectief kan zijn, met snelle opname van het radioactief gelabelde IMP288 in de tumor.

Vervolgens werd de toepassing van een nieuwe labelingsmethode van hitte-sensitieve moleculen (bv. antilichaamfragmenten, AIF) met ^{18}F onderzocht. Tot voor kort kon ^{18}F -fluoridering alleen worden toegepast op hitte-stabiele moleculen, omdat de labeling werd uitgevoerd bij 100 °C. Recentelijk werd een twee-staps procedure ontwikkeld om hitte-labiele eiwitten te kunnen labelen met ^{18}F . In dit hoofdstuk werd deze methode toegepast om anti-CEA Fab', scFv2 (diabody) en Fab-AD2 fragmenten te labelen met ^{18}F . De tumortargeting eigenschappen van deze ^{18}F -gelabelde

antilichaamfragmenten werden bepaald in muizen met subcutane tumoren.

De biodistributiestudies lieten zien dat alle [^{18}F]AIF-gelabelde antilichaamfragmenten specifiek accumuleerden in CEA-expresserende tumoren. Alle ^{18}F -gelabelde antilichaamvormen vertoonden hoge opname in de nieren, waarbij de opname van [^{18}F]AIF-hMN-14-diabody significant lager was dan dat van [^{18}F]AIF-hMN-14-Fab' en [^{18}F]AIF-hMN-14-Fab-AD2. Bovendien vertoonden alle ^{18}F -gelabelde antilichaamvormen relatief hoge opname in de lever. Echter, de leveropname van [^{18}F]AIF-hMN-14-Fab' en [^{18}F]AIF-hMN-14-Fab-AD2 was significant lager dan die van het [^{18}F]AIF-hMN-14-diabody. De CEA-expresserende tumoren werden duidelijk afgebeeld met microPET met alle ^{18}F -gelabelde antilichaamvormen. Er kon worden geconcludeerd dat deze drie ^{18}F -gelabelde antilichaamformaten gebruikt kunnen worden voor PET-imaging van tumoren die CEA expresseren, zoals bijvoorbeeld dikkedarmkanker.

Ontwikkeling en karakterisering van dual-modality imaging

Operatieve verwijdering van tumorlaesies is voor diverse vormen van kanker de belangrijkste vorm van behandeling. Om volledige genezing te bereiken is complete verwijdering van de tumor essentieel. Met de ontwikkeling van gammaprobes werd intra-operatieve radiodetectie-geleide resectie van tumoren mogelijk, waardoor een chirurg tumorlaesies tijdens de operatie beter kan opsporen. Echter, de gammaprobe is niet geschikt voor het detecteren van tumorcellen in de snijranden. Intra-operatieve beeldvorming met near-infrared fluorescentie (NIRF) is hiervoor mogelijk wel geschikt. Een nadeel van deze techniek is echter dat de penetratie van licht in weefsel zeer beperkt is (1-2 mm).

Met dual-modality imagingtechnieken die gebruik maken van tracers die gelabeld zijn met zowel een fluorescerende stof als met een radionuclide worden de sterke eigenschappen van beide imagingtechnieken gecombineerd. In de afgelopen jaren hebben diverse studies in muizenmodellen de waarde van de combinatie van deze beide technieken laten zien.

In dit proefschrift werd radionuclide imaging en NIRF imaging gecombineerd door het anti-PSMA antilichaam D2B te labelen met ^{111}In en de fluorescerende stof IRDye800CW. De mogelijkheid van dual-modality SPECT/CT en NIRF imaging werd bestudeerd in muizen met PSMA-expresserende tumoren. Biodistributiestudies van ^{111}In -DTPA-D2B-IRDye800CW in muizen toonden dat ^{111}In -DTPA-D2B-IRDye800CW specifiek accumuleerde in subcutane tumoren. Het dubbelgelabelde antilichaam toonde ook een verhoogde opname in de lever. Dit zou het gevolg kunnen zijn van de verhoogde lipofiliciteit van de antilichamen die geconjugeerd zijn met het IRDye800CW.

De tumoren konden twee dagen na injectie van de tracer zichtbaar gemaakt worden met microSPECT/CT en NIRF imaging. De ^{111}In -DTPA-D2B-IRDye800CW tracer zou gebruikt kunnen worden voor de intra-operatieve detectie van

prostaatcancer laesies.

Tot slot wordt een dual-modality imagingtechniek beschreven waarin gebruikt gemaakt wordt van een pretargeting strategie.

In deze studie werd intra-operatieve beeldvorming van prostaatcancer met het anti-TROP-2 x anti-HSG bispecifieke antilichaam (TF12), in combinatie met het nieuwe dual-label diHSG peptide (RDC018) onderzocht.

In de biodistributie van het dual-label diHSG peptide ¹¹¹In-RDC018 en het single label peptide ¹¹¹In-IMP288 (controle) accumuleerden beiden specifiek in de TROP-2-expresserende tumoren. De concentratie van RDC018 in de nieren was significant hoger dan die van IMP288. MicroSPECT/CT en NIRF imaging lieten specifieke opname van het dual-label ¹¹¹In-RDC018 in de TROP-2 expresserende tumoren in

muizen zien. In deze studie werd proof-of-principle geleverd voor beeldgeleide resectie van TROP-2 expresserende tumorlaesies met behulp van intra-operatieve NIRF imaging.

De studies beschreven in dit proefschrift hebben bijgedragen aan de kennis over radioimmunodetectie van prostaatcancer met PET en SPECT. Bovendien werden twee dual-modality imagingmethoden voor prostaatcancer getest in muizenmodellen en werd getoond dat deze methoden mogelijk gebruikt kunnen worden voor beeldgeleide resectie van tumorlaesies.

susanne.luetje@uk-essen.de 

▼ 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 neutrofiele (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:** 01/2015. **Versie:** januari 2015. 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.



**Dr. W. Noordzij**

29 april 2015
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof.dr. R.H.J.A. Slart
Prof.dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotores:
Dr. R.A. Tio
Dr. A.W.J.M. Glaudemans
Dr. B.P.C. Hazenberg

SPECT and PET in cardiac sympathetic innervation

This thesis provides farsighted insights in the presence of denervation in different patient groups, the outcome of patients with denervation and the value of SPECT and PET in predicting outcome. Cardiac amyloidosis is associated with denervation and therefore belonging to one of these indications. Amyloidosis in general is caused by misfolded proteins which are deposited throughout the body. Cardiac manifestation is a rare condition leading to a form of restrictive cardiomyopathy; which is mainly right-sided heart failure with restrictions in ventricular filling, resulting in liver enlargement, ascites and oedema. Echocardiography is the modality of choice for the assessment of cardiac amyloidosis. However, typical findings - focal or generalised echolucency (highly refractile echoes, or 'sparkling') and interatrial septum and left ventricular (LV) wall thickening – are usually present in more advanced stages of the disease. Imaging of cardiac sympathetic innervation is of interest in patients with cardiac amyloidosis, since these amyloid depositions can also be present along the sympathetic nerves, and thus leading to electromechanical dissociation. Iodine-123 labelled meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) was used in three subgroups of patients with systemic amyloidosis: AL, ATTR, and AA type amyloidosis. Cardiac sympathetic innervation of the entire cohort of patients was disrupted compared to healthy control subjects. Amyloidosis patients who showed typical features of cardiac involvement on echocardiography also showed more severely impaired cardiac sympathetic innervation. In this study we demonstrated that in patients with ATTR type amyloidosis ^{123}I -MIBG scintigraphy can detect cardiac manifestation even before typical echocardiographic features are present.

Chronic kidney disease (CKD) is another indication in which cardiac sympathetic innervation imaging is of interest. CKD can be a result of different underlying mechanisms, for example diabetes mellitus, hypertension, and atherosclerosis. Especially patients with end-stage kidney failure and those on renal replacement therapy (haemodialysis, HD) are at risk for cardiovascular morbidity and mortality, such as myocardial ischaemia, myocardial infarction, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death. However, the traditional risk factors for cardiovascular events do not fully

explain the higher prevalence of these events. Autonomic dysfunction is considered as a novel independent risk factor for cardiovascular morbidity. Uraemia is considered to contribute to an increase in sympathetic activity and thus impaired cardiac sympathetic innervation. Denervation was imaged using ^{123}I -MIBG in patients with CKD stage 5 who made the transition from the pre-dialysis phase to maintenance HD. Cardiac sympathetic innervation was already disrupted before the start of maintenance HD. The impaired cardiac sympathetic innervation did not seem to worsen during the first months of HD. However, cardiac sympathetic denervation before the start of HD preceded the development of myocardial perfusion abnormalities. This may further support the idea that the cardiomyocyte is more vulnerable to innervation changes than to perfusion alterations.

A third group of interest for cardiac sympathetic innervation imaging is patients with (non-) ischaemic heart failure. In both ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy, myocytes surviving structural changes suffer from maladaptation to myocardial injury, resulting in pathological remodelling, consisting of dilation and reduced contractility. One of the mechanisms leading to progression of heart failure is neurohumoral activation of the sympathetic nervous system. This may already occur in early stages of the disease. Continuous stimulation of the sympathetic nervous system results not only in systemic effects, but also in myocardial electrical instability, and thus a higher risk on development of ventricular arrhythmias. The PET tracer carbon-11 labelled meta-hydroxy-ephedrine (^{11}C -mHED) was used in patients with ischemic cardiomyopathy, treated with prophylactic implantable cardioverter defibrillator, for the evaluation of the role of cardiac sympathetic denervation in patients with a low and high risk of ventricular arrhythmias. As expected, a history of ventricular arrhythmia leads to a higher prevalence of these arrhythmias during follow up. In addition, larger areas of denervation are associated with higher mortality.

In patients with non-ischaemic cardiomyopathy treated with cardiac resynchronisation therapy (CRT) no difference in mean ^{11}C -mHED retention from baseline to six months after the start of CRT was found. This lack of improvement is partially in line

with earlier research. However, patients with an improvement of LV ejection fraction after the start of CRT did show an improvement in presynaptic cardiac sympathetic innervation. This may support the literature based idea that CRT not only restores postsynaptic α -adrenoceptor density and balance, but also may improve presynaptic norepinephrine retention.

Finally, patients with metastasised neuroendocrine tumours were studied. These tumours frequently produce serotonin, and in lesser extent also catecholamines. In case of metastatic disease, especially in the liver, serotonin is released in large amounts into the circulatory system. Due to the circulating serotonin, patients may suffer from carcinoid syndrome, such as flushing, diarrhoea and - in case of long-standing disease - carcinoid heart disease (CHD). Echocardiography is the modality of choice for the evaluation of CHD, which is characterised by right-sided valve thickening, and thus tricuspid valve insufficiency and pulmonary valve stenosis. Furthermore some reports state that cardiac metastases can be considered as a feature of CHD. The value of L-3,4-dihydroxy-6-[^{18}F]fluoro-

phenylalanine (^{18}F -FDOPA) in detecting cardiac metastases and the relationship of these metastases to the presence of typical characteristics of carcinoid heart disease on echocardiography was evaluated. The prevalence of these myocardial metastases, detected using ^{18}F -FDOPA PET, was higher than previously assumed. There was no relationship between the presence of cardiac metastases and the development of cardiac arrhythmias or typical echocardiographic features of CHD. This further supports that both CHD and myocardial metastases are two different entities within the same disease.

In conclusion, sympathetic innervation imaging is a continuously evolving field of interest within nuclear cardiology. Future studies should focus on absolute quantification of regional denervation and determination of its value in the prediction for sudden cardiac death. Finally, the aim for the future should also concern inclusion of sympathetic innervation imaging into guidelines for clinical decision making.

w.noordzij@umcg.nl 

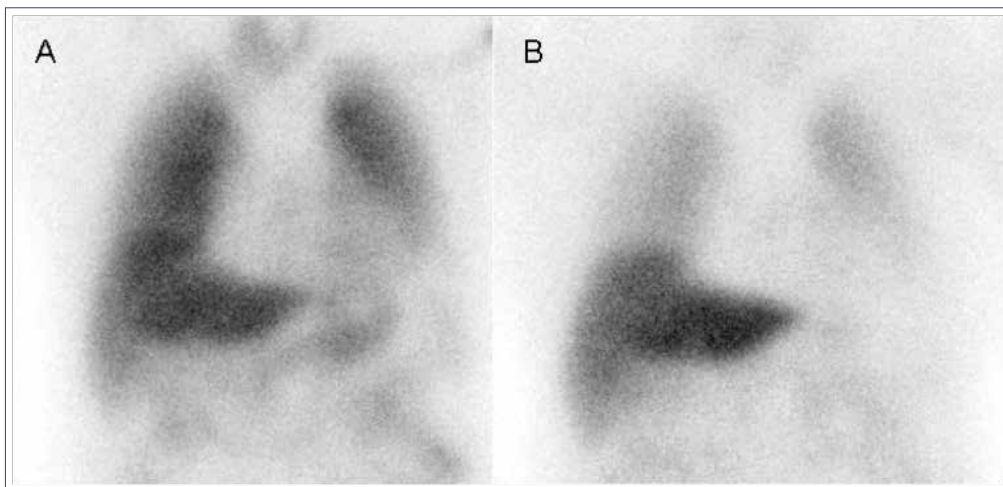


Figure 1. Anterior views of the thorax of a patient with ATTR type amyloidosis, 15 min (A) and 4 h (B) after administration of ^{123}I -MIBG. The low uptake in the myocardium, as well as the decrease in uptake over time, indicate cardiac sympathetic denervation.

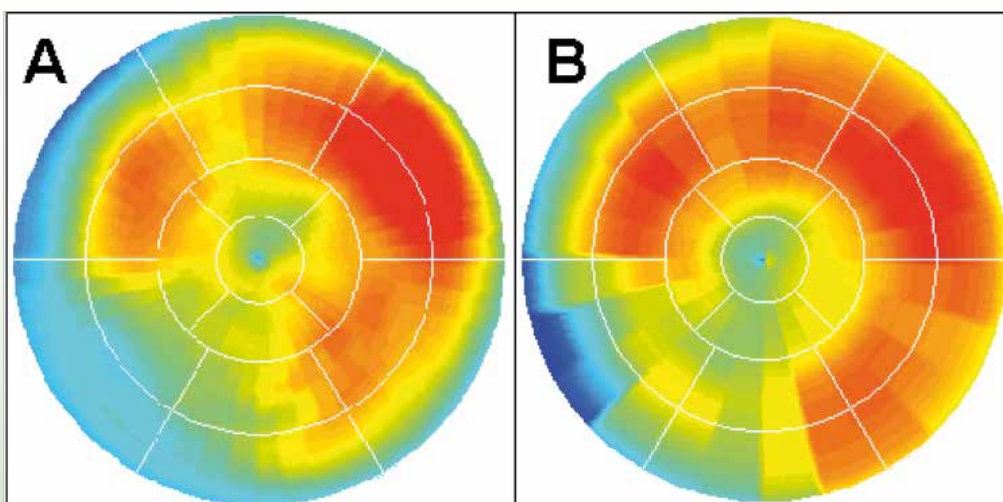


Figure 2. An example of a matched perfusion and innervation defect in the inferoseptal wall of the left ventricle. (A) Polar map of rest nitrogen-13 labelled ammonia PET, indicating myocardial infarction in the inferoseptal wall, (B) polar map of carbon-11 labelled meta-hydroxyephedrine uptake in the same patient, with a defect in the same area as the myocardial infarction.

Efficacy of FDG PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery (EfFECTS): a multicentre cost-effectiveness study

coördinatoren

Dr. D. Vriens
Prof. Dr. L.F. de Geus – Oei (P.I.)
Prof. Dr. W.J.G. Oyen

participerende centra

AMC, Erasmus MC, LUMC
Maastricht UMC, Meander MC
Radboud UMC (coördinerend)
Groningen, UMC Utrecht, VUmc

patiëntenaantal

totaal 132 benodigde patiënten
(88 experimentele arm,
44 controle)
inclusie start mei 2015

Registratie

clinicaltrials.gov: NCT02208544
KWF registratienr.: KUN 2014-6514

Probleemstelling

De EfFECTS-studie is een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, gestratificeerd gecontroleerde geblindeerde klinische studie bij patiënten met een schildkliernodus waarvan middels (echogelegeide) FNA niet-conclusieve cytologie (Bethesda III/IV) is verkregen. De huidige standaardbehandeling voor deze schildkliernodi is een diagnostische hemithyreoidectomie, waarbij in slechts ~25% van de patiënten een maligniteit wordt gevonden. In circa 75% van deze patiënten vindt derhalve oncologisch onnuttige chirurgie plaats.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat een FDG PET/CT scan het percentage chirurgie voor benigne nodi kan reduceren van ~73% tot ~40%. Op basis van een recent kosten-effectiviteitsmodel wordt een afname verwacht van de directe kosten per patiënt, met behoud van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Bovendien blijkt een dergelijke work-up oncologisch veilig.

Onderzoeksdoelen

De EfFECTS-studie is opgezet om de toepasbaarheid en kosteneffectiviteit van de FDG PET/CT in deze patiëntcategorie in een grote, prospectieve studie te bepalen. Primair wordt gekeken naar het percentage ondoelmatige medische behandelingen, zowel chirurgische behandeling voor benigne nodi als watchful-waiting voor maligniteiten. Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere het aantal peri-operatieve complicaties, gevolgen van toevalsbevindingen op FDG PET/CT, mate en kosten van zorgconsumptie, de ervaren gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en genetische, cytologische en immunohistochemische kenmerken van de schildkliernodi.

Studie opzet

In de EfFECTS-studie zullen 132 patiënten worden geïncludeerd, welke na randomisatie en 2:1 allocatie in twee studie-armen allen een FDG PET/low-dose non-contrast enhanced CT van het hoofd-hals gebied ondergaan. Patiënten in de controle-arm zullen onafhankelijk van het resultaat van de FDG PET/CT worden behandeld volgens de huidig geldende richtlijnen en een diagnostische hemithyreoidectomie ondergaan, met vervolgbehandeling afhankelijk van de benigne of maligne aard van de histologie. Voor patiënten in de experimentele arm zal beleid worden gemaakt op basis van de uitslag van de FDG PET/CT scan. In geval van een PET-avide schildkliernodus zal de patiënt een diagnostische hemithyreoidectomie en vervolgbeleid conform de richtlijnen ondergaan; bij een PET-negatieve laesie wordt een beleid van watchful-waiting afgesproken en een controle echo (en eventuele FNA op indicatie) verricht na twaalf maanden. De studiegerelateerde follow-up per patiënt bedraagt een jaar.

Inclusie

Deze studie is open voor participatie in alle deelnemende centra en de eerste patiënt is reeds geïncludeerd. De verwachte totale inclusieduur is 2,5 jaar.

Contactgegevens

Wilt u verdere informatie over deze trial? Of komt een van uw patiënten in aanmerking voor deze studie, maar bent u werkzaam in een ander dan een van de deelnemende medisch centra? Neem contact op met de onderzoekers via Lianne de Koster (arts-onderzoeker).

lianne.dekoster@radboudumc.nl
www.effects-studie.nl





WHERE OTHERS SEE COMPLEX PROBLEMS, MALLINCKRODT SEES UNIQUE SOLUTIONS

The new, independent Mallinckrodt Pharmaceuticals combines more than 145 years of expertise with the determined focus needed to solve the complex pharmaceutical challenges of today. Whether it's the production of medicines for pain or development of state-of-the-art imaging technology, we are working to make complex products simpler, safer, and better for patients.

Learn more at www.mallinckrodt.com



Medisch Centrum Alkmaar

Dr. R.J.J. Knol, Drs. R.O. Boer, Dr. F.M. van der Zant

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Medisch Centrum Alkmaar



Luchtfoto van het Medisch Centrum Alkmaar

Grenzend aan de Alkmaarder Hout en het historisch centrum van de stad ligt het Medisch Centrum Alkmaar, een topklinisch ziekenhuis met een regionale functie, primair bedoeld voor de regio Noord-Holland Noord. Het ziekenhuis maakt deel uit van de MCA Gemini Groep, telt ruim 600 bedden en heeft ongeveer 3500 medewerkers waaronder 200 specialisten. Er wordt gestreefd naar een nagenoeg allesomvattend zorgaanbod. Door expansie in de afgelopen decennia en de bereikte technische levensduur van delen van het complex zal het ziekenhuis in de nabije toekomst van locatie veranderen naar het aangrenzende Heerhugowaard. Hier zal binnen afzienbare tijd een nieuw ziekenhuis moeten verrijzen. Een deel van het MCA, waaronder poliklinieken en de beeldvormende specialismen, zal achter blijven op de huidige locatie.

De in de kelder van het ziekenhuis gesitueerde afdeling nucleaire geneeskunde kent een bewogen historie. Het startmoment lag halverwege de zestiger jaren met het vestigen van een 'isotopenlaboratorium' in het Centraal Ziekenhuis, dat omstreeks diezelfde tijd fuseerde met het St Elisabeth ziekenhuis, welke enkele honderden meters verwijderd lag. Voor die tijd niet ongebruikelijk stond het

laboratorium niet onder leiding van een medicus maar van een biochemicus. Het laboratorium maakte gebruik van probes en een rectilineaire scanner, een door een mechaniek 'scannend' voortbewogen enkelvoudige detector (probe), de voorloper van de gammacamera.

Behalve met scans hield men zich ook bezig met schildkliertherapie met radioactief jodium waar in die tijd soms wat slordig mee werd omgesprongen. De suboptimale hantering van stralingshygiënische principes werd het laboratorium tegen het einde van de jaren zeventig noodlottig, omdat bleek dat een aantal medewerkers een radioactieve besmetting had opgelopen. Dit is de geschiedenis ingegaan als de Alkmaarse Isotopenaffaire welke nog een vervolg kreeg in 1996, omdat een medewerker schildklierkanker had gekregen.

Door de kwestie werd het laboratorium op last van de autoriteiten ter zake gesloten. Kort daarop werd het heropend op de locatie St Elisabeth. Ditmaal onder leiding van een parttime nucleair geneeskundige die ook werkzaam was in Zaandam. Een nieuwe jonge arts werd ter plekke opgeleid. Dat kon omdat het specialisme toen nog niet erkend was, en de rol van de externe nucleair geneeskundige werd door

de nieuwe jonge arts weldra overgenomen. Tevens werd er een fysicus aangesteld, met name om herhaling van het isotopen debacle te voorkomen. De afdeling beschikte toen over 2 gammacamera's. Er werd nieuwbouw gepleegd en de afdeling verhuisde in 1987 naar de oude locatie die inmiddels MCA heette. In 1989 vertrok de nucleair geneeskundige naar het AvL in Amsterdam en werd een nieuwe collega aangesteld.

Ook in Hoorn was een kleine afdeling nucleaire geneeskunde onder leiding van een radioloog. Toen deze in 1991 vertrok werd het werk voortgezet door 2 nucleair geneeskundigen die in dienst waren van het MCA. Dit was het begin van een regionale samenwerking die de nucleaire geneeskunde de noodzakelijke schaal verschafte o.a. om multidisciplinair te kunnen werken met fysici en farmaceuten. Pas in 1996 kreeg het MCA weer een vergunning om therapie te mogen geven met radioactief jodium, eerst lage dosis en 6 jaar later ook hoge doses voor schildklierkanker. Tegen het einde van de vorige eeuw waren er 3 nucleair geneeskundigen in dienst en technologische innovatie zorgde ervoor dat vanaf 1996 er alleen nog vanaf beeldschermen werd verslagen. Begin deze eeuw werd het samenwerkingsverband geformaliseerd onder de naam NUGES waar alle ziekenhuizen boven Amsterdam, behalve Beverwijk, deel in namen. Het gezamenlijke motto was van oudsher 'state-of-the-art nucleaire geneeskunde, voor een redelijke prijs'. De NUGES formule bleek succesvol en maakte het mogelijk in 2003 een gezamenlijke mobiele PET in gebruik te nemen en in 2005 een PET/CT, de tweede in een Nederlands ziekenhuis.

De productie groeide snel en omdat er een qua stijging gunstige lange termijn prognose was, zou het gebruik van FDG dusdanig groot worden dat de mogelijkheid tot het zelf produceren, gezien de kostenontwikkeling, overwogen moest worden. Dit heeft uiteindelijk geleid tot de wens zelf een faciliteit voor kortlevende nucliden te bouwen. Daarvoor waren vele vergunningen nodig waaronder een aangepaste vergunning KEW voor het gebruik van radioactieve stoffen. Toen deze officieel werden verleend, werd door de inspectie nog even terug gekeken naar de isotopenaffaire van 1979 en geconstateerd dat de nucleaire geneeskunde in het MCA nu tot de 'eredivisie' behoorde.

Met een C-Cam, een SPECT en een Hawkeye SPECT en drie therapiekamers was de afdeling lange tijd goed geëquipeerd geweest. In 2011 ging de afdeling echter op de schop. Alle apparatuur werd binnen enkele jaren vervangen en het arsenaal werd uitgebreid. Omdat de naastgelegen centrale sterilisatie afdeling verhuisde, kon een forse uitbreiding in vloeroppervlak worden gerealiseerd. Dit gaf vanaf 2011 ruimte voor de vervanging van de eerdere PET/CT door drie nieuwe PET/CT's en een CCTA. Ook werd een nieuwe SPECT en SPECT/CT binnengereden. Naast de afdeling werd op de binnenplaats van het ziekenhuis bovendien een kuil van formaat gegraven en een bunker geplaatst waar een cyclotron

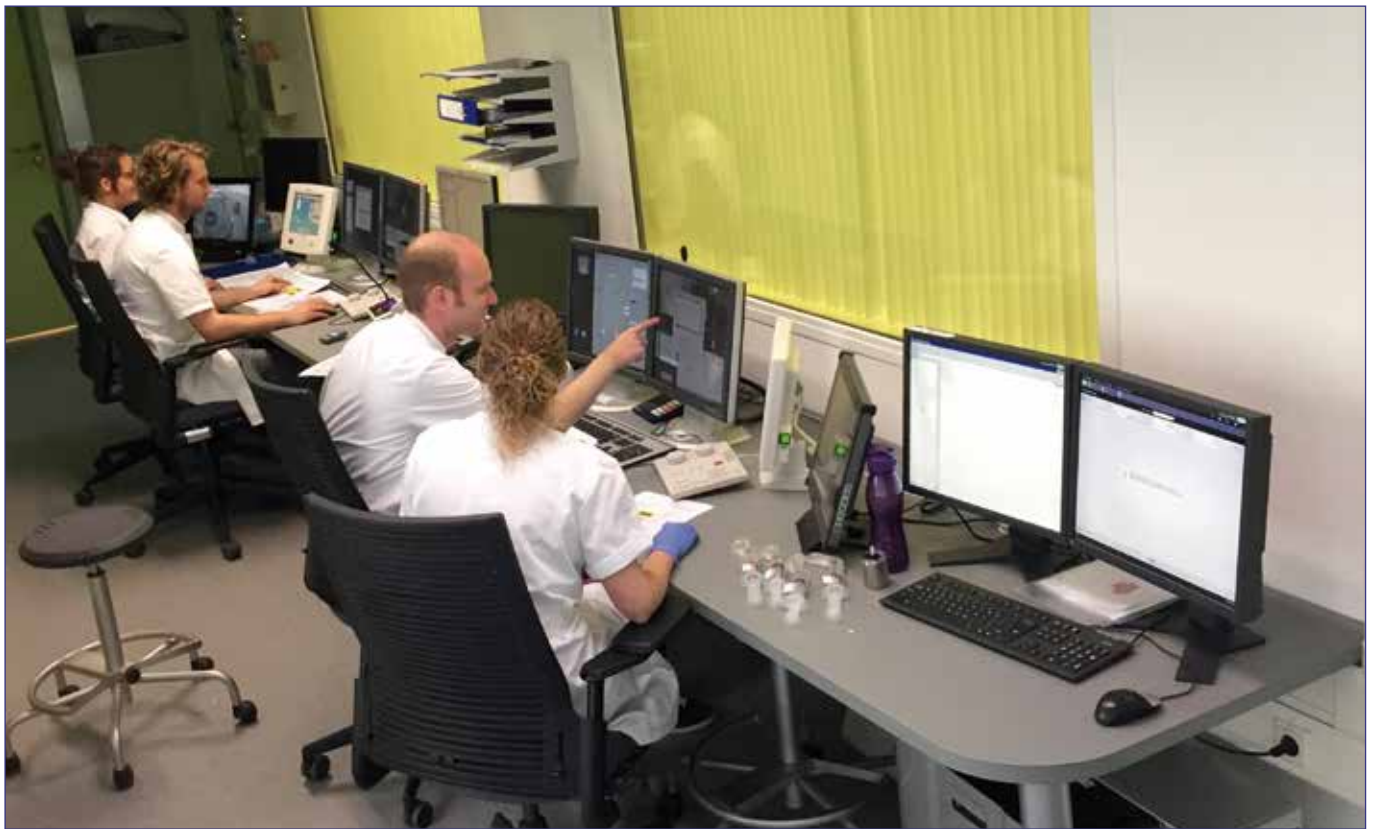
in paste. In juni 2012 volgden de eerste validatie runs en vanaf november 2012 startte de productie ten behoeve van diagnostiek.

De lokale staf is inmiddels uitgegroeid tot 5 nucleair geneeskundigen en daarnaast zijn er nog steeds twee naar het Westfries Gasthuis gedetacheerde nucleair geneeskundigen. De staf bestaat momenteel verder uit 2 klinisch fysici, 2 apothekers en een project apotheker. Daarnaast is er een uiterst adequaat en veelal part-time werkend team van een hoofdlaborant en 24 MBRTers met een veelheid aan aandachtsgebieden, 2 assistent-MNWers, een klinisch fysisch assistent, kwaliteitsmedewerker, 5 medisch en organisatorisch secretaresses en 2 receptionistes. De als losse BV opgezette cyclotron faciliteit wordt bemand door een hoofdanalist en 7 specialistisch analisten en cyclotronoperators. Verder wordt de afdeling bevolkt door een wisselende hoeveelheid stagiaires. Duaal studenten van de MBRT waren al langer aanwezig. In 2011 werd ook een opleiding gestart voor nieuwe nucleair geneeskundigen. Momenteel zijn er 4 aios in opleiding tot nucleair geneeskundige. Verder worden er op de afdeling met grote regelmaat radiologie aios verwelkomd voor hun nucleaire of cardiothoracale stage.

De langzame afname in conventionele nucleaire diagnostiek wordt ruimschoots gecompenseerd door de toenemende vraag naar PET/CT onderzoek uit eigen en externe ziekenhuizen. Het betreft hier voornamelijk PET/CT met ^{18}F -FDG, welke onder eigen vlag geproduceerd wordt en voor alle geaccepteerde indicaties wordt ingezet. Vanzelfsprekend betreft dit voor het overgrote deel oncologische indicaties. Voorts wordt er momenteel in het cyclotron ^{18}F -DOPA geproduceerd voor PET/CT onderzoek voor neurologische en oncologische indicaties en ^{18}F -NaF voor skelet PET/CTs in het kader van onderzoek naar ossale metastasen. Met grote regelmaat wordt er ook ^{18}F -choline PET/CT verricht, maar dit radiofarmacon wordt momenteel nog aangekocht.

Op twee dagen in de week produceert het cyclotronlab ^{13}N , waarmee er simultaan op 2 PET/CTs myocard perfusie onderzoek wordt gedaan. Door slimme toepassing van de techniek kunnen momenteel op één ochtend tot 10 patiënten worden gescand in rust en onder farmacologische stress middels adenosine, regadenoson of dobutamine. De conventionele myocard perfusie scintigrafie is daarom in het MCA verlaten. De overstap naar ammonia-PET heeft geleid tot een verbetering in de cardiale diagnostiek, met de mogelijkheid tot regionale kwantificatie van myocardiale perfusie waarbij de stralingsbelasting voor patiënten met een factor 4 is afgenomen.

Een andere parel van de afdeling is het door patiënten hooggevalueerde sneltraject CCTA, bedoeld voor het uitsluiten van coronairlijden bij patiënten met een laag tot intermediair risico hierop. Binnen het sneltraject wordt de diagnostiek gecombineerd met een direct aansluitend



Work in progress bij de twee PET/CT's gedurende een $^{13}\text{NH}_3$ myocard perfusie PET sessie

bezoek aan de cardioloog welke op de afdeling nucleaire geneeskunde over een poli-kamer beschikt, zodat patiënten na twee uur vanaf aanmelden in het ziekenhuis met een diagnose en beleid het pand weer kunnen verlaten. Voor dit doel werd een high-end dual source CT neergezet, welke in staat is om met lage stralingsdosis binnen één enkele cardiale cyclus de gehele coronairboom af te beelden. Het overgrote deel van de patiënten wordt ook daadwerkelijk met dit protocol gescand. Nucleair geneeskundigen werden vanaf 2010 extern geschoold in deze beeldvormende modaliteit en (level 2) CBCCT geaccrediteerd zodat, in harmonieuze samenwerking met de cardiologen en radiologen, het sneltraject op de afdeling gerealiseerd kon worden. Inmiddels zijn reeds 5000 patiënten met dit doel gescand. Hiermee werd sinds 2008 bemerkte afname van het aantal aangevraagde myocard perfusie SPECTs volledig ondervangen.

De bewogen historie van de afdeling zet zich voort op de huidige afdeling, die nog altijd volop in beweging is, en dat in de toekomst vermoedelijk ook zal blijven. Op korte termijn staan grote veranderingen op de kaart in de zin van de opleidingsfusie met de radiologie. Een nieuw lokaal opleidingsplan, geënt op Corona, is in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Ook worden er binnen de nieuwe structuur van de medisch ondersteunende afdelingen stappen gezet voor een organisatorische fusie met de afdeling radiologie, welke naar verwachting gaat leiden tot één beeldvormende divisie. En er wordt verdere uitbreiding beoogd voor wat betreft de productie van radiofarmaca. Ondanks de wat moeizame start heeft de nucleaire geneeskunde in het MCA zich ontwikkeld tot een grote, geavanceerde en dynamische afdeling. Wij achten ons klaar voor de toekomst. ☯

r.j.j.knol@mca.nl

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2015
Uitgever



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

Hoofredacteur

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

Redactie

mw. drs. B. Bosveld
drs. B.F. Bulten
dr. J. van Dalen
drs. J. Emmering
dr. E.M.W. van de Garde
dr. A.W.J.M. Glaudemans
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
Annemieke Peeters

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 37

Nummer 3: 29 september 2015
Nummer 4: 22 december 2015

Aanleveren kopij, jaargang 37

Nummer 3: 1 juli 2015
Nummer 4: 1 oktober 2015

Aanleveren kopij, jaargang 38

Nummer 1: 1 januari 2016

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.

Adviesraad

prof. dr. F.J. Beekman
prof. dr. O.C. Boerman
prof. dr. E.F.I. Comans
prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof. dr. P.H. Elsinga
prof. dr. ir. M.de Jong
prof. dr. l. Goethals
prof. dr. O.S. Hoekstra
prof. dr. E.P. Krenning
prof. dr. A.A. Lammertsma
prof. dr. L. Mortelmans
prof. dr. W.J.G. Oyen
prof. dr. A.M.J. Paans
prof. dr. P.P. van Rijk
prof. dr. G.J.J. Teule
dr. R.A. Valdes Olmos

Cursus- en Congresagenda

2015

Radiologendagen

10 – 11 September, 2015. Rotterdam, the Netherlands.
www.congresscompany.com/nl/congressen/radiologie/radiologendagen-2015

Symposium "Medical Imaging of the Future: Consequences for Patient and Professional"

14 - 15 September 2015, Groningen, the Netherlands.
symposiumngmb@umcg.nl

EANM'15 - 28th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

10 – 14 October, 2015. Hamburg, Germany. www.eanm.org

Sandwichcursus Abdominale radiologie en Thoraxradiologie

13 – 16 October, 2015. www.radiologen.nl

Symposium "De toekomst van Nucleaire Geneeskunde in Nederland" Najaarsvergadering NVNG

6 November, 2015. Amersfoort, the Netherlands. www.nvng.nl

RSNA annual meeting

29 November – 04 December, 2015. Chicago, USA. www.rsna.org

2016

SNMMI 2016 Mid-Winter Meeting

28 - 31 January, 2016. Orlando, USA. www.snmmi.org/mwm2016

Sandwichcursus Acute radiologie en Neuroradiologie

2 - 5 February, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

Sandwichcursus Cardiovasculaire radiologie en Abdominale radiologie

7 - 10 June, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

SNMMI 2016 Annual Meeting

11 - 15 June, 2016. San Diego, USA.
http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23024

EANM 2016

15 - 19 October, 2016. Barcelona, Spain.
www.eanm.org/congresses_events/future_congresses.php?navId=28

Sandwichcursus Mammadiologie

1 - 4 November, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

RSNA 2016

27 November- 2 December, 2016. Chicago, USA.
https://www.rsna.org/Past_Meetings.aspx

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen. 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

XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC

voor volwassenen met castratieresistent prostaatcarcinoom,
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 chemonaïeve en post-docetaxel subgroepen^{§2}
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden^{§2}
- 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.01.2015.0780

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