

39e jaargang 2017 nummer 1 issn 1381 - 4842

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



Update richtlijn prostaatacarcinoom 2016

TED-talk Lioe-Fee-de Geus



Lumark[®]

Lu-177 chloride

Lumark 80 GBq/ml

radiopharmaceutical precursor solution

European Marketing Authorisation

- EU/1/15/1013/001
- Daily production
- Worldwide deliveries

Qualitative and Quantitative Composition

One mL of solution contains 80 GBq Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride at activity reference time (ART), corresponding to at most a maximum of 160 microgram of Lutetium. The ART is defined as the end of production. Each vial contains a volume varying from 0.1 to 5 mL corresponding to an activity ranging from 8 to 400 GBq (at ART).

Indications

Lumark is a radiopharmaceutical precursor. It is not intended for direct use in patients.

This medicinal must be used only for the radiolabelling of carrier molecules, which have been specifically developed and authorised for radiolabelling with this radionuclide.

Posology

Lumark is only to be used by specialists experienced with in vitro radiolabelling. The quantity of Lumark required for radiolabelling and the quantity of the product to be radiolabelled with Lutetium(¹⁷⁷Lu) that is subsequently administered will depend on the medicinal product to be radiolabelled and its intended use.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or one of the excipients hydrochloric acid or water for injections. Established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded.

Warnings

For each patient, the radiation exposure must be justifiable by the likely benefit. The activity administered should in every case be as low as reasonably achievable to obtain the required therapeutic effect. Lumark is not to be administered directly to the patient but must be used for the radiolabelling of carrier molecules, such as monoclonal antibodies, peptides or other substrates.

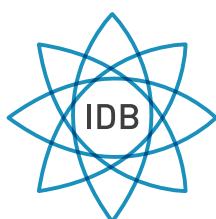
Radioactive medicinal products should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken. For precautions which have to do with radiation protection with respect to relatives, carers and hospital staff please refer to the full SPC of Lumark.

Undesirable effects

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. Adverse reactions following the intravenous administration of Lutetium (¹⁷⁷Lu)-labelled medicinal products prepared by radiolabelling with Lumark, will be dependent on the specific medicinal product being used. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. The radiation dose resulting from therapeutic exposure may result in higher incidence of cancer and mutations. In all cases, it is necessary to ensure that the risks of the radiation are less than from the disease itself.

General Classification for supply

Medicinal product subject to medical prescription.



Marketing authorization Holder

IDB Holland bv

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12
E-mail: sales@idb-holland.com

www.idb-holland.com

A request for full product information (SPC) can be made to the MAH or can be found on the website of the European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

ORATIE

PET: tool of wonder and limitless imagination

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD 1685

RICHTLIJN

Update richtlijn prostaatcarcinoom 2016: Samenvatting inclusief radium-223 en PSMA PET/CT

W.V. Vogel, MD, PhD 1693

PROEFSCHRIFT

Cold cure for type 2 diabetes: role of brown adipose tissue and skeletal muscle in glucose metabolism

M.J.W. Hanssen, PhD 1696

Minimally invasive diagnostics for occult lymph node metastases in head and neck cancer

G.B. Flach, MD, PhD 1698

Advanced surgical guidance: From (hybrid) molecule to man and beyond

N.van den Berg, PhD 1700

Biomarkers for the early detection of cancer treatment induced cardiotoxicity

B.F. Bulten, MD, PhD 1702

Image quality and radiation dose in cardiac imaging

J.D. van Dijk, MSc, PhD 1704

SPECT imaging of cardiovascular neovascularisation

G. Hendriks, PhD 1706

CASE REPORT

Primary malignant pericardial mesothelioma detected by ¹⁸F-FDG PET/CT imaging: a case report

Z.J. Cheung, MD 1708

NASCHOLING

Masterclass voor nucleair geneeskundigen

C. Brouwer, MD 1710

TEDTALK

NVNG najaarscongres

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD 1712

ABSTRACTS

Nieuwe tracers 1715

IN MEMORIAM

Prof. J. van der Schoot, MD, PhD 1720

J. Baas, MD 1721

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1722

Overgang in beeld en woord

Het is een tijd van overgang bij het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG). Na bijna zes jaar is Jan Booij afgetreden als hoofdredacteur. Met enthousiasme, elan en hartstocht is hij de aanvoerder geweest die het TvNG nodig had om verder te gaan op haar weg van professionalisering in een tijdperk waarin de opmars van de hybride beeldvorming niet te stuiten is geweest. Maar ook in een periode waarin in Nederland de fusie van de nucleaire geneeskunde met de radiologie definitief is geworden.

Het zal de lezers misschien verbazen onderaan deze redactionele nota twee gezichten te zien als opvolgers van Jan. Reden hiervoor is de intense en meerzijdige benadering die deze overgangsfase vereist om de multiple taken van het TvNG voor te zetten. Door het ontstaan van de gezamenlijke CORONA opleiding stijgt het aantal nieuwe abonnees per 1 januari 2017 aanzienlijk in het kader van de NVNG/NVvR-overeenkomsten betreffend het lidmaatschap. De redactie van dit tijdschrift is van mening dat deze groei met name door de digitale versie van het TvNG dient te worden opgevangen. Een logische consequentie is het moderniseren van de internetsite van het tijdschrift en in samenwerking met uitgever Kloosterhof is een eerste stap gezet. Het concept van deze hernieuwde tijdschriftsite zal worden gepresenteerd tijdens de volgende vergadering van de NVNG. Deze elektronische dynamiek zal naar verwachting samengaan met een toename van de interactie van het TvNG met haar lezers. Korte videodemo's, interviews en mediapresentaties zullen tot de mogelijkheden behoren.

Hetzij op analoge, hetzij op digitale wijze, vormen de artikelen de essentie van een tijdschrift. Het aanbod van manuscripten is niet minder geworden gedurende het tijdperk Booij. Dit illustreert het feit dat de nucleaire geneeskunde een vakgebied in beweging is. Met een eigen identiteit, zoals de inaugurele redes van hoogleraren Marnix Lam (Universiteit Utrecht) en Lioe-Fee de Geus-Oei (Universiteit Leiden) recentelijk duidelijk maakten. De oratie van professor de Geus-Oei is integraal te lezen in dit nummer. Naast deze bijdragen worden de samenvattingen van diverse proefschriften gepubliceerd. Mark Hanssen, Géke Flach, Nynke van den Berg, Ben Bulten (de jongste van het duo hoofdredacteurs van het TvNG), Joris van Dijk en Geert Hendriks illustreren in deze editie met hun promotieonderzoeken hoe constant de wetenschappelijke bijdrage van ons vakgebied is gebleven. Niet voor niets is het aantal geïndexeerde publicaties, gegenereerd in Nederland met inbreng van nucleaire geneeskunde, in internationale tijdschriften in het laatste quinquennium bijna verdubbeld.

De samenvattingen van de vrije inzendingen, gepresenteerd tijdens de wetenschappelijk najaarsvergadering van de NVNG, verschijnen ook in deze uitgave van het tijdschrift samen met een verslag van het ochtendprogramma en de tekst van de TedTalk gehouden door Lioe-Fee de Geus-Oei in haar hoedanigheid van voorzitter van onze wetenschappelijke vereniging. Met de publicatie van deze aanmoedigingstoespraak wil het TvNG de geleerden sluiten met de NVNG. De redactie is van mening dat onder de lezers van het TvNG

woorden als verbinding, saamhorigheid, samenwerking en overbrugging in deze periode niet alleen de sleutels kunnen zijn voor het consolideren van de nucleaire geneeskunde als vakgebied binnen de beeldvormende disciplines, maar tevens een garantie kunnen vormen voor een verdere ontwikkeling.

Tenslotte streeft het TvNG naar een toename van originele bijdragen in de vorm van casuïstiek, interessante beelden en referaten. Hierbij, een oproep aan de AIOS van de CORONA opleiding: de redactie wil graag de inzending van originele bijdragen aanmoedigen en zal daarom binnen de NVNG pleiten voor een stimuleringsprogramma voor jonge auteurs, bijvoorbeeld met een prijs voor de beste casus van het jaar.

Omstreeks de deadline voor dit nummer van het TvNG bereikte ons het trieste bericht van het overlijden van prof. Jan van der Schoot, promotor en leermeester van velen o.a. van de oudste van ondergetekenden. Ellinor Buseman-Sokole, die meer dan twintig jaar met Jan samenwerkte, gedenkt verder in deze editie zijn betekenis voor de Nederlandse nucleaire geneeskunde. Professor van der Schoot was hoofdrolspeler in een eerdere overgangperiode. Hij verdedigde, begin tachtiger jaren, met verve de

argumenten om van de nucleaire geneeskunde een erkend medisch specialisme te maken. Om vervolgens, na de erkenning, bruggen te gaan bouwen zodat het jonge specialisme door middel van multidisciplinaire samenwerking zich kon nestelen in kliniek en wetenschap. Wellicht is het deze erfenis van hem en andere grondleggers van de nucleaire geneeskunde, die ons vandaag de dag blijft inspireren.

Renato Valdés Olmos & Ben Bulten

Hoofdredacteuren



Voorplaat: Dit zijn ¹⁸F-FDG PET/CT opnamen van een patient met een primair pericardiaal mesothelioom. De beelden komen uit het case report van Zeung en Verberne dat in deze uitgave zal staan.

PET: tool of wonder and limitless imagination

Oratie uitgesproken door Prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Radiologie, in het bijzonder Nucleaire Geneeskunde, aan de Universiteit Leiden op maandag 19 december 2016

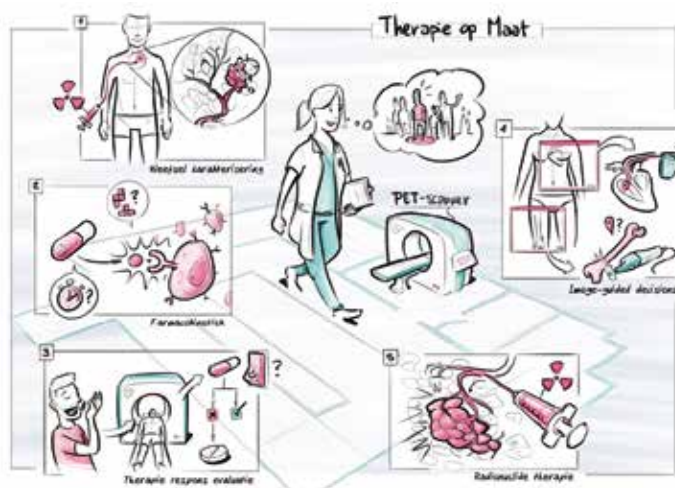


investering, binnen de altijd beperkte budgettaire kaders, verantwoord is en of deze toegevoegde waarde zal gaan leveren. Het antwoord daarop is een volmondig "JA" gebleken. In deze inaugurele rede zal ik een paar maatschappelijke schetsen met u delen waaruit blijkt dat deze investering op de eerste plaats de patiëntenzorg binnen onze adherentie ten goede zal komen, maar op de tweede plaats óók, en dat raakt natuurlijk de maatschappelijke relevantie van ons UMC, de overstijgende belangen van de gezondheidszorg zal dienen. Immers, het LUMC speelt in het regionale en landelijke zorgnetwerk een rol van importantie en het is ons vakgebied gegund hier een noodzakelijke ondersteunende rol in te vervullen.

We bevinden ons vlak voor kerst, aan het eind van het kalenderjaar 2016; alle reden om enige beschouwingen met u te delen, niet zozeer over het nieuws van afgelopen jaar, hoe interessant ook, maar met name over de toekomst van de gezondheidszorg in Nederland en daarbuiten. Het ons verwonderen over de mogelijkheden die op dit moment voorhanden zijn moet de noodzakelijke start zijn om in een nieuw paradigma te stappen voor het leveren van goede zorg. De indrukwekkende voortgang die de afgelopen 100 jaar geboekt is om ons leven op aarde te verlengen had vooral een paar praktische en medische vindingen als oorzaak. Bijvoorbeeld de toegenomen hygiëne als gevolg van toiletgebruik, de uitvinding van de antibiotica en de anesthesie, waardoor grootschalig infecties bestreden en operaties mogelijk gemaakt werden.

De uitdaging waar we evenwel nu voor staan kan niet meer langs deze lijnen worden geattaqueerd, daarvoor is een andere mindset, een andere manier van samenwerken, en een andere manier van inzet van mensen en middelen noodzakelijk. En veel tijd is ons, vrees ik, niet gegeven, hetgeen de uitdaging nog groter maakt. Want wanneer gewoontedieren – en wij zijn uit de aard der zaak gewoontedieren - uit een ander vaatje moeten tappen, lukt dat meestal niet langs lijnen van geleidelijkheid, maar moet dat disruptief gebeuren.

We kennen allemaal de demografische cijfers, dat in 2030 circa 40% van de bevolking 1 of meer chronische aandoeningen heeft en dat een kwart van de bevolking 65 jaar of ouder is. De druk op de gezondheidszorg neemt door deze ontwikkelingen enorm toe als we zorg op niveau willen kunnen blijven aanbieden, zorg die betaalbaar én duurzaam is. Onze huidige minister Schippers merkt niet onterecht met een zekere trots op dat zij de zorgconsumptie in haar ambtsperiode heeft



Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het is een eer om aan het eind van deze mooie congresdag met u stil te staan bij een aantal ontwikkelingen binnen de gezondheidszorg. Vandaag openen wij het PET-centrum van het LUMC. Dat staat natuurlijk niet op zichzelf. De afdelingsleiding, het divisiebestuur, in overleg met de Raad van Bestuur, heeft natuurlijk goed nagedacht of deze majeure

weten te beteugelen, en de binnen de in het regeerakkoord afgesproken bescheiden groei van 1% per jaar heeft kunnen realiseren. Feit is ook, dat in de eerste 15 jaar van onze eeuw de zorgkosten macro gestegen zijn van 47 miljard naar 95 miljard euro per jaar. En dat is wel 4% stijging van het bruto binnenlands product. Het doemscenario van niet de minste glazenbolkijkers vanuit politiek Den Haag, dat we in 2030 25% van het bruto nationaal product aan zorg zullen uitgeven, is daarmee nog steeds een angstaanjagend, maar niet geheel onmogelijk scenario.

We hebben dus de maatschappelijke opdracht om vanuit de academie maar ook vanuit de medische professie onze denkkracht te richten op een andere manier van het inrichten van onze gezondheidszorg. Zorg alleen waar nodig, zorg moet specifiek, zorg moet slimmer en meer op maat. We staan dus op een omslagpunt in denken en doen.

De onderzoeksagenda vanuit het nationaal plan academische geneeskunde, biomedische wetenschappen en gezondheidszorgonderzoek, getiteld "Sustainable health", die dit jaar verscheen, stipt naar mijn overtuiging een aantal zeer belangwekkende topics aan en geeft ook richting, om de door mij geschetste problematiek op adequate wijze het hoofd te bieden. Voor wie deze agenda niet helemaal meer paraat heeft - ik mag hierbij de decaan natuurlijk niet aankijken, want die was als voorzitter van het nationaal plan één van de scribenten - worden er vijf gebieden genoemd die de basis moeten vormen om die andere manier van gezondheidszorg vorm te geven. Het zal u niet verbazen dat wij vanuit de afdeling radiologie bij veel van die onderwerpen zoals preventie, personalized medicine, regeneratieve geneeskunde, big data en genomics, betrokken zijn. De charme van ons vak als diagnostisch beeldvormend specialisme brengt nu eenmaal met zich mee dat wij met alle poortspecialismen samen optrekken.

Na deze macro kijk op de ontwikkelingen van de zorg voor de komende 10 à 15 jaar, wil ik graag met u inzoomen op de rol van mijn eigen vakgebied hierin om, zoals dat een inaugurele rede betaamt, heel specifiek te duiden wat dat betekent voor mijn leeropdracht die ik, nu bijna 2 jaar geleden, op 1 januari 2015 heb aanvaard. Ik wil daarbij twee onderwerpen centraal stellen: personalized medicine en big data. Het zal u niet verbazen dat de imaging techniek "PET" daarbij een grote rol speelt.

Ik hecht eraan om de definities direct wat scherper met u te stellen, want personalized medicine kan als container begrip in zichzelf alweer divergerende betekenissen krijgen, wat ongewenst is voor de voortgang van mijn betoog. Mijn definitie van personalized medicine is als volgt: in de kern komt het erop neer dat het individu met zijn of haar levensweg centraal staat. En in de nabije toekomst hopen we dankzij de toegenomen kennis over ziektemechanismen aan de hand van data uit onder andere vragenlijsten, DNA profielen, laboratoriumonderzoek en beeldvormende diagnostiek, op elk moment vast te kunnen stellen hoe het ervoor staat met de gezondheidstoestand van de individuele patiënt, alsmede hoe deze zich de komende jaren zal ontwikkelen. Om het belang van personalized medicine nog

verder te benadrukken merk ik op dat, bijvoorbeeld binnen de nationale wetenschapsagenda, 15% van de clustervragen direct betrekking heeft op personalized medicine.

Het vraagt evenwel een heel andere kijk op patiënten, ziekten en data. We moeten niet langer kijken naar de grootste gemene deler, maar juist nieuwsgierig worden naar de verschillen tussen patiënten. Wat maakt bijvoorbeeld dat de ene patiënt met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom binnen drie maanden overlijdt, terwijl een lotgenoot met eenzelfde tumor in datzelfde stadium al ruim veertien jaar overleeft? Mijn dierbare schoonmoeder, hier in de zaal aanwezig, is daarvan het levende bewijs.

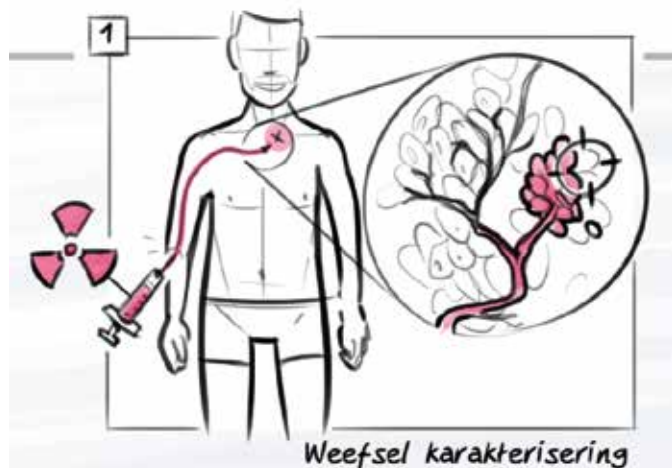
Individen verschillen dus op zeer veel manieren van elkaar. Hun leefgewoonte (zoals lichaamsbeweging, voedingspatroon, blootstelling aan zonlicht, alcohol of rook), hun sociaal economische status, hun genetische samenstelling, maar bijvoorbeeld ook hun woonomgeving en de mate van bijvoorbeeld blootstelling aan fijnstof. Ook ziektebeelden met eenzelfde diagnose verschillen vaak aanzienlijk in hun biologische en moleculaire eigenschappen, met grote gevolgen voor onder andere de agressiviteit van de ziekte of de gevoeligheid voor therapie.

Hoe krijgen we nou vat op de enorme variatie in uitkomst bij een bepaalde ziekte? Om die vraag te kunnen beantwoorden helpt het om enorme hoeveelheden gegevens te verzamelen van zeer grote aantallen patiënten en ziekten. In modern jargon noemen we dat big data. De afgelopen jaren is al flink geïnvesteerd in data infrastructuren en biobanken. In de voor ons liggende jaren zal een vervolgslog gemaakt moeten worden om de diverse bestaande databronnen met elkaar te kunnen combineren. En dan denken we natuurlijk ook aan de grote hoeveelheid informatie die de imaging databanken kunnen leveren. Een gemeenschappelijk landelijk EPD en een landelijke imaging snelweg zou hier een enorme sprong voorwaarts in zijn. En vergeef mij op dit moment het grote gemak waarmee ik allerlei ICT technische, juridische en privacy zaken als overkomelijk beschouw, maar om die hobbels weg te nemen zijn andere inhoudsdeskundigen nodig.

We komen nu tot de kern van dit openbaar college; hoe kan Positron Emissie Tomografie, inmiddels gemeengoed afgekort tot PET, bijdragen aan personalized medicine en big data? Passend bij de traditie van 's lands oudste universiteit kies ik in deze zaal, waar al 441 jaar voorgangers van mij op hun wijze hun rede hebben uitgesproken, niet de moderne audiovisuele techniek om u bij de hand te nemen, maar maak ik gebruik van een vijftal prenten die u afgedrukt ziet in het zojuist aan u uitgereikte boekje, want ik blijf natuurlijk wel een prentendokter. Op die vijf prenten treft u de vijf onderzoeksthema's waarop wij ons als PET-imaging center zullen gaan focussen:

1. Weefselkarakterisering
2. Farmacokinetiek van therapieën
3. Therapie respons evaluatie
4. Image-guided decisions
5. Radionuclide therapie

1. Weefselkarakterisering



Te beginnen met onderzoeksthema 1, het thema weefselkarakterisering:

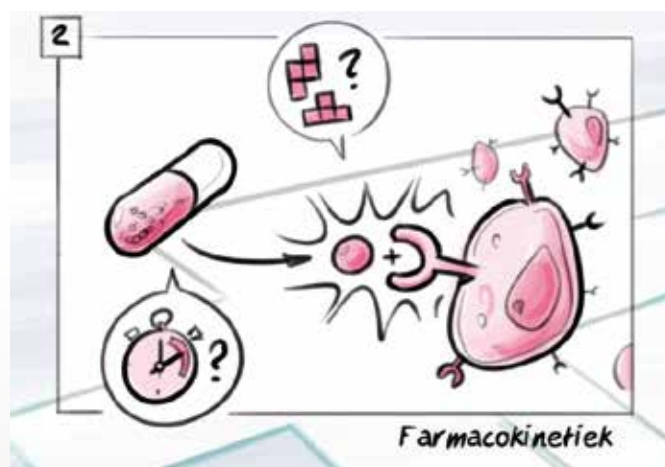
Stel voor een patiënt met longkanker die behandeld gaat worden met radiotherapie. De huidige manier om deze tumor te bestrijden is: we brengen het volume van het ruimte innemend proces in beeld en de radiotherapeut bepaalt daarop het te bestralen standaard doelvolumen. Inmiddels weten we dat het weefsel op verschillende manieren kan reageren. Er zal tumorweefsel zijn dat goed reageert op de bestraling en tumorweefsel dat hardnekkig aanwezig blijft. We weten dat zuurstofarm weefsel minder makkelijk aangepakt kan worden door bestraling dan zuurstofrijk weefsel. Met behulp van PET kunnen we de eigenschappen van het tumorweefsel in beeld brengen en kunnen we de individuele zuurstofarme delen van de tumor een hogere dosis straling gaan geven, zodat ook die delen beter zullen reageren. Laat ik nog een toekomstige toepassing als voorbeeld benoemen, in het geval van alveeskliekkanker, één van de onderzoeksgebieden van onze afdeling heelkunde. Kenmerkend voor deze vorm van kanker is dat het slecht afgrensbaar is, waardoor het voor de operateur lastig is om te voelen en te zien tot hoever het tumorweefsel reikt. De chirurg weet tijdens de operatie niet zeker of al het kwaadaardige weefsel verwijderd is. Ons vak zou daarbij kunnen helpen en ik zal graag uitleggen hoe.

Er is een stofje dat ingespoten kan worden dat specifiek aan alveeskliekkercellen bindt. Dat stofje kan voorzien worden van een lampje. Dat lampje kan ofwel bestaan uit een isotoop ofwel een fluorescente stof betreffen, die zichtbaar wordt als er licht op schijnt. Enerzijds kan het isotoop ervoor zorgen dat de PET-scanner voorafgaand aan de operatie in beeld kan brengen hoever het tumorweefsel reikt, zodat de operateur zich optimaal kan voorbereiden qua operatietechniek en operatieduur. En anderzijds heeft de operateur tijdens de operatie veel baat van de fluorescente stof, omdat hiermee precies het tumorweefsel oplicht dat verwijderd moet worden. Dit helpt de nauwkeurigheid van de operatie te

vergroten, waardoor het snijvlak vaker schoon zal zijn en er minder recidieven zullen optreden.

Dit zijn twee voorbeelden uitgelicht uit een oneindige reeks aan mogelijkheden waarop weefsel gekarakteriseerd kan worden. Voor de liefhebber, daarmee bedoel ik natuurlijk de klinische en preklinische collegae in alle drie de zalen, som ik nog een aantal parameters op waar we met PET naar zouden kunnen kijken om het weefsel in detail te kunnen karakteriseren om zodoende de juiste therapie te kunnen vinden die rekening houdt met de omgevingsfactoren van het zieke weefsel op micro niveau: metabolisme, perfusie, hypoxie, proliferatie, aminozuur transport, angiogenese, necrose, apoptose, inflammatie, receptorstatus, receptorbezetting, drugdelivery, cell tracking, sympathische innervatie etc. etc. Mogelijkheden te over. Ik doe hiermee een losse greep uit een oneindige reeks aan mogelijkheden. Daarmee kom ik dicht bij de titel van de oratie. "PET: tool of wonder and limitless imagination". Want de mogelijkheden zijn ook werkelijk ongelimiteerd. Hopelijk breng ik u op ideeën met deze opsomming en indien niet, dan nodig ik u graag uit om de gedachtegang bilateraal voort te zetten, want ik weet zeker dat wij ook voor uw onderzoeksvragen en uw patiëntenpopulatie waarde kunnen toevoegen. Laat helder zijn dat de vandaag officieel geopende faciliteit dienstbaar moet zijn aan het gehele onderzoeksdomein van het LUMC en de regionale partners, en van klinisch nut zal zijn voor vele van uw patiënten.

2. Farmacokinetiek van therapieën



We komen aan bij onderzoeksthema 2, te weten farmacokinetiek van therapieën, waarvan u de visualisatie eveneens ziet afgebeeld in het oratieboekje. Farmacokinetiek is geen alledaags woord, dat moet ik even in één zin aan u uitleggen. Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet (of niet doet) met een geneesmiddel. En dat is in dit kader heel erg belangrijk, want maar al te vaak blijkt, dat een medicijn bij patiënt A het gewenste effect bereikt, terwijl dat effect bij

patiënt B, tot grote teleurstelling, uit blijft. Er zijn schattingen dat 60% van de toegediende geneesmiddelen niet aanslaat bij de patiënt. Bij oncologische patiënten is dat percentage zelfs 75%.

De hamvraag is natuurlijk: "Hoe kan dat?" Want aan het medicijn zelf zal het niet liggen, dat is krachtig genoeg. Bij de beantwoording op de vraag wat een medicijn bij een individuele patiënt in het lichaam doet, welke reis het maakt en welke effectiviteit het heeft, kunnen onze beeldvormende technieken steeds meer behulpzaam zijn. Zonder de mitsen en maren uit het oog te verliezen, zouden medicijnen in diagnostische doseringen gekoppeld kunnen worden aan isotopen, waardoor je ze kan volgen in het lichaam en kan zien of het medicijn zijn doel, oftewel het kankergezwel, bereikt ofwel dat het zich hecht aan een gezond orgaan, bijvoorbeeld hersenen, hart, lever, nieren of beenmerg, waar het tot ongewenste bijwerkingen kan leiden.

Door collega van Dongen, de Godfather van deze techniek uit het VUmc, populair de webcam-methode genoemd. Met deze webcam-methode zou op voorhand in de individuele patiënt gekeken kunnen worden of het middel zijn doel bereikt en aan zal gaan slaan. Het is belangrijk dit op voorhand te weten om zo geen kostbare tijd te verliezen aan een voor deze individuele patiënt ineffectieve therapie. Dit kan daarnaast zeer klinisch relevant zijn indien het medicijn ernstige bijwerkingen kan veroorzaken en de stelregel "baat het niet dan schaadt het niet" niet opgaat.

Bovenal is de webcam-methode interessant in het geval dat een medicijn ongelooflijk duur is, en dat laatste heeft de afgelopen maanden regelmatig krant en televisie gehaald. Sommige behandelingen kosten per patiënt per jaar wel 80 duizend euro en in een enkel geval wel 300 duizend euro per patiënt per jaar. Omdat er in toenemende mate van dit soort zeer dure medicijnen op de markt verschijnen is het een topprioriteit van de minister geworden om onderzoek te laten uitvoeren naar de redenen van deze exorbitante kosten. Eén van de redenen waardoor sommige medicijnen ontzettend duur zijn, is de lange ontwikkeltijd voordat het nieuwe medicijn op de markt gebracht kan worden.

Indien geïnvesteerd zal worden in moleculaire beeldvorming, dan heeft deze techniek het in zich om de doorlooptijd van de ontwikkeling van geneesmiddelen te bekorten. Zo zouden we op basis van diezelfde webcam-methode in beeld kunnen brengen of het juiste middel aan de juiste patiënt, in de juiste dosering, op het juiste moment van de ziekte, met de juiste intervallen, toegediend wordt. Het voordeel hiervan is dat nieuwe medicijnen sneller de markt bereiken, en dus sneller beschikbaar komen voor patiënten. Maar vooral dat hiermee het ontwikkeltraject bekort wordt, waardoor de ontwikkelkosten gereduceerd zullen worden, hetgeen tot een lagere prijs zal leiden.

Deze kostenreductie zou de toenemende kosten van de gezondheidszorg in algemene zin mede kunnen beteugelen. Het zou derhalve zeer gewenst zijn indien bij medicijnontwikkeling standaard gebruik zou worden gemaakt van imaging biomarkers. Ik roep bij deze zowel de beleidsmakers van het ministerie als CEO's van farmaceutische bedrijven op om hier gezamenlijk in op te trekken, teneinde de zojuist geschetste maatschappelijke doelen te kunnen bereiken. Dat zorgt voor een maatschappelijke én commerciële win-win.

3. Therapie respons evaluatie



Dit brengt mij bij het derde thema: therapie respons evaluatie. Binnen de medische oncologie, maar bijvoorbeeld ook binnen de radiotherapie of de chirurgische oncologie, is steeds meer sprake van precisiegeneeskunde. Ten opzichte van de recent ontwikkelde doelgerichte therapieën (targeted therapies) zijn de van oudsher bekende chemotherapieën eigenlijk maar grof geschut. Eenvoudig gezegd: de alom bekende chemotherapie heeft als werkwijze om op alle snelle celdelingen aan te grijpen, en daarmee ook het gezonde weefsel te raken, terwijl targeted therapies zich uitsluitend doelgericht wenden tot een specifiek biologisch proces in een tumor. Daarmee is het natuurlijk van eminent belang dat het juiste middel bij de juiste patiënt gevonden wordt, want pas dan kan het middel zijn therapeutische werking uitoefenen.

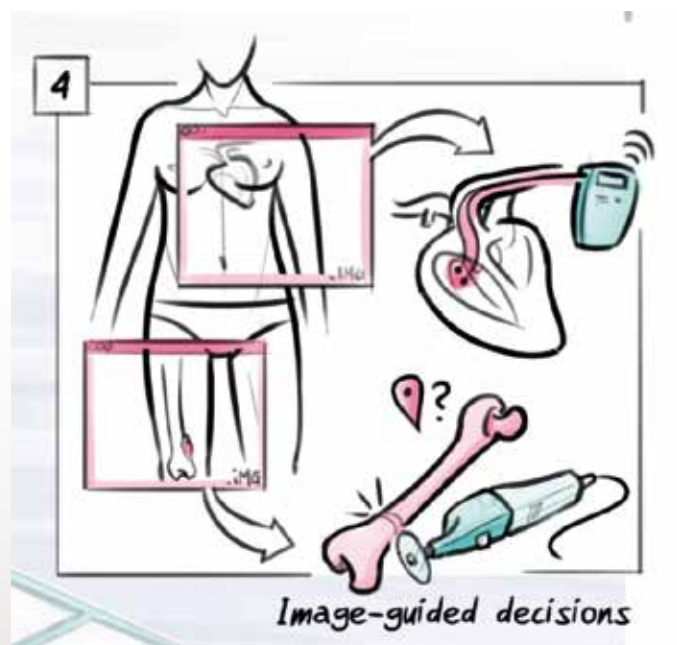
Precisiegeneeskunde vraagt derhalve steeds meer om maatwerk en met de geavanceerde beeldtechnieken waarover wij thans beschikken zijn wij in staat om dit maatwerk, oftewel personalized medicine, steeds beter te leveren. Kijken wij naar de klassieke methode om de effectiviteit van een tumorbehandeling te evalueren, dan is die gebaseerd op meting van de grootte van een tumor. Uitgangspunt was dan steeds: indien het volume van de tumor was gegroeid dan concludeerden we dat de therapie niet was aangeslagen, en wanneer het volume was afgenomen dan had de therapie gewerkt. De termijn van meetbare verandering in tumorgrootte kan zomaar drie maanden in beslag nemen. Dat betekent derhalve dat we dan

ook maar liefst drie maanden moeten wachten voordat we weten of een therapie aangeslagen is!

Met een PET-scanner kan dat sneller. Bij deze techniek kunnen we naar biologische eigenschappen van de tumor kijken. Eigenschappen, zoals tumormetabolisme of celverdubbeling van een tumor, kunnen al heel vlot na het starten van een therapie veranderen. Deze biologische veranderingen in een tumor kunnen veel eerder aangetoond worden dan een verandering in tumorgrootte, soms al na één tot enkele weken in plaats van maanden. De voordelen voor patiënt en samenleving zijn evident: sneller inzicht in de effectiviteit van therapie, waardoor a) tumorgroei tijdens ineffectieve behandeling minder kans heeft om plaats te vinden, b) onnodige bijwerkingen de patiënt bespaard blijven - hier is dus sprake van dubbele winst voor de patiënt, namelijk tijdswinst én winst in kwaliteit van leven - en c) een besparing van kosten vanwege een in sommige gevallen ondoelmatige en dus feitelijk onnodig gegeven therapie.

Het zou dus zoveel wenselijker zijn wanneer wij varen op biologische veranderingen in een tumor in plaats van op verandering in tumorgrootte. Inmiddels zijn er voldoende trials gedaan die dit alles aantonen. Mijs inziens is de tijd aangebroken dat we overstappen op het nemen van therapiebeslissingen op basis van deze geavanceerde imaging technieken. Wij noemen dit *image-guided therapy decisions*. Door beslissingen te nemen op basis van functionele beeldvorming kunnen we sneller schakelen en sneller de optimale behandeling voor de individuele patiënt vinden.

4. Image-guided decisions

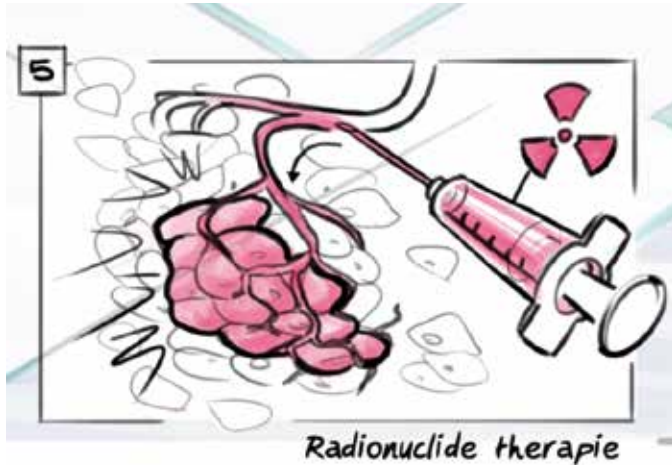


Dit brengt mij op het vierde thema: *image-guided decisions*. Er zijn vele toepassingen mogelijk en dat maakt het natuurlijk ook zo mooi. Ik noem veel oncologische voorbeelden vanwege mijn eigen expertise, maar laat ik nu eens beginnen met een cardiologisch voorbeeld. Ik neem u nu mee naar prentje vier. Het probleem dat zich bovenin de prent manifesteert is ontleend aan een patiënt met hartfalen die risico loopt op levensbedreigende ritmestoornissen of een hartstilstand. Vijftien miljoen mensen in Europa hebben hartfalen en 50% van deze groep sterft binnen vijf jaar. Om de patiënt voor acute hartdood te behoeden krijgt een gedeelte van deze groep een inwendige defibrillator oftewel ICD geïmplanteerd. Nu blijkt echter dat maar 30% van de mensen die zo'n ICD krijgt, de ICD ook daadwerkelijk nodig zal hebben. Nog even los van de onnodige kosten die dat met zich meebrengt, betekent dit voor een gedeelte van deze patiëntenpopulatie een onnodige interventie met risico op complicaties. Bovendien is er een zeer ongewenst neveneffect dat de ICD in een enkel geval spontaan af kan gaan, wat door de patiënt beleefd wordt als een elektroshock. Dit kan bovendien tot gevaarlijke situaties leiden, bijvoorbeeld tijdens het besturen van een auto. Indien een patiënt voor de rest van zijn leven vast zit aan een ICD zult u begrijpen dat dat psychisch zeer belastend kan zijn.

Het mooie van onze imaging technieken is nu, dat wij kunnen bepalen op basis van een scan, waarbij de innervatie van het hart in beeld gebracht wordt, welke populatie het meeste baat heeft van een ICD. Door alleen de patiënten op basis van imaging te selecteren die de ICD echt nodig gaan hebben besparen we onnodige kosten van een onterecht geplaatste ICD van maar liefst 65.000 euro lifetime kosten per patiënt en we verhogen bij deze patiënten categorie de kwaliteit van leven door voorkomen van onnodige psychische belasting en interventies.

Tweede voorbeeld van een toepassing treft u aan onderin plaatje 4, waarin u een dijbeen afgebeeld ziet. Bedoeld is hier een bottumor, waar het LUMC expertisecentrum in is. Op basis van de huidige technieken is het exact bepalen van het resectievlak niet altijd even eenvoudig. Met behulp van hybride imaging technieken kan meer zekerheid verkregen worden over het tumorvrij zijn van resectieranden gedurende de operatie. Hierdoor kan molecular imaging behulpzaam zijn bij het uitvoeren van meer sparende behandelingen. Het kan het verschil betekenen tussen een volledige amputatie of behoud van het been en plaatsing van een gedeeltelijke prothese. Behoud van functie zorgt voor een kortere opnameduur, een kortere revalidatietijd en een betere kwaliteit van leven.

5. Radionuclide therapie



Het vijfde en laatste onderzoeksthema betreft radionuclide therapie. Diverse tracers die voor diagnostiek gebruikt kunnen worden, kunnen ook gelabeld worden met een radionuclide voor therapie, zoals een bètastraler of een alfastraler. Het betreft (veelbelovende nieuwe) therapieën, onder andere ter behandeling van neuroendocriene tumoren, tumoren in de lever, de doorgaans pijnlijke uitzaaiingen in het bot, maligne lymfoom, schildklierziekten, reumatische ziekten etc. Laat ik eens het voorbeeld op prent 5 met u bespreken. Wat u daar ziet is een levertumor en wij, interventie radiologen en nucleair geneeskundigen tezamen, spuiten via de leverslagader kleine bolletjes in, die vastlopen en gevangen worden in de kleine vaatjes van de tumor en die daar de tumor lokaal kapot stralen. Deze behandeling is met name van toepassing voor een aanzienlijk deel van de patiënten met leverkanker, waarvoor een operatie niet meer is weggelegd. Door deze methode krijgen zij toch nog een goede behandeling. Wat niet op het plaatje zichtbaar is, maar wat ik u wel graag mee wil geven, is dat we ook in staat zijn om vooraf met onze apparatuur te meten wat nodig is aan stralingsdosis en, wel zo belangrijk, achteraf kunnen meten welke hoeveelheid er daadwerkelijk terecht gekomen is in de tumor.

Hierbij ben ik gekomen tot het laatste deel van deze oratie, want we hebben de vijf prenten nu met elkaar behandeld. In dit laatste deel zal ik proberen een paar lijnen naar de toekomst te trekken, omdat die vijf prenten ook een onderlinge samenhang hebben. Wat cruciaal is voor de ontwikkeling van de wetenschap in algemene zin, en dus ook voor de geneeskunde en dus ook voor de imaging, is samenwerking. Samenwerking binnen netwerken. Door de opkomst en verfijning van computertechnologie zijn we in staat gesteld om enorme hoeveelheden kennis te genereren. Die enorme hoeveelheden data noemen we big data. Medische beelden bevatten heel veel informatie zoals ik heb proberen te schetsen in deze rede. Die medische beelden zijn eigenlijk maar een onderdeel van de big data.

We moeten denken aan een combinatie van vele relevante kenmerken van de patiënt, zoals genetische, moleculaire, biochemische en klinische eigenschappen die gezamenlijk belangrijke informatie kunnen verschaffen over ziektebeloop en behandelrespons.

Het toverwoord vandaag de dag is "omics", omics is een subset van de big data; genomics, radiomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics etc. Om al deze omics met elkaar te combineren is het van groot belang om dwarsverbanden te genereren waar ten eerste een enorme rekenkracht voor nodig is en ten tweede samenwerking onontbeerlijk is tussen vele disciplines en instituten die deze omics genereren. Samenwerken binnen netwerken moeten we doen op basis van kruisbestuiving, oftewel op basis van dating, en zo komen we dus van big data naar big dating. Big dating kan vanuit dit mooie instituut heel voortreffelijk. We maken namelijk onderdeel uit van een groot, complementair en toonaangevend netwerk. Ik schets u een paar van die verbanden: onze samenwerking binnen de nucleaire geneeskunde en de opleiding radiologie met het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp, de samenwerking met de Haagse ziekenhuizen om tot het Universitair Kanker Centrum Leiden – Den Haag te komen, de Medical Delta, waar we samenwerken met het Erasmus MC en de TU Delft met als jongste loten aan de stam het protonencentrum in aanbouw en de opleiding klinische technologie, de samenwerking met het molecular imaging center van het VUmc - eigenlijk is in deze fase "begeleiding door" een betere typering van de onderlinge verhouding -, en dan natuurlijk onze partners aan de overkant van de straat: de GGZ Rivierduinen, het CHDR en het complete Leiden Bio Science Park.

Vermeldenswaardig binnen dit kader is dat de Universiteit Leiden de eerste plaats bekleedt op de ranking van de universiteiten voor farmacie en farmacologie en de derde plaats voor de medische wetenschappen. Uit deze academische traditie zijn in Leiden, stad van ontdekkingen, belangrijke vindingen en ontwikkelingen gerealiseerd met wereldwijd een grote impact zoals de eerste niertransplantatie maar bijvoorbeeld ook de eerste genetisch gemanipuleerde stier Herman en de ontdekking van factor V Leiden. Ik focus hier heel specifiek op de regionale setting, maar weet dat we natuurlijk ook nationale verbanden kennen en daarnaast een belangrijke rol spelen in Europees verband, te weten de League of European Research Universities, een toonaangevend Europees samenwerkingsverband. Na deze uitwaaierende gedachten over het netwerk waar onze universiteit zich in beweegt, keer ik terug naar de lijn van mijn betoog, te weten: we staan in deze tijd echt voor een majeure verandering van de gezondheidszorg, het door mij eerder genoemde nieuwe paradigma waar we ons op korte termijn toe zullen moeten verhouden. We hebben de kennis, we hebben de technieken, we hebben het netwerk. De omslag zit dus in het gedrag van onszelf om in

aansluiting bij de nieuwe vraag ons handelen aan te passen. En wie moeten we daar in hoog tempo “in meenemen” en, belangrijker nog, “op voorbereiden”? De student, de dokter van de toekomst, die het nieuwe paradigma als vanzelfsprekend zal adapteren. De dokter van de toekomst denkt niet meer generiek in standaarden en algemeenheden, maar zal “specifiek” gaan denken en de tools in handen hebben om precisiegeneeskunde in de praktijk te brengen. Het is verheugend om te bemerken dat de Universiteit Leiden voorloper is in deze ontwikkeling en ernst maakt met de transitie van de onderwijskundige modellen gericht op de nieuw op te leiden generatie dokters. Wat we onze studenten bijbrengen is dat studeren niet ophoudt na de studententijd. Ons vak zal voortdurend en met grote snelheid in beweging blijven. Daarom geloof ik in een omgeving waarin life-long learning de toon zet.

Dankwoord

Aan het einde van deze rede gekomen wil ik enkele personen en instanties noemen aan wie ik veel dank verschuldigd ben. Het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Veel dank gaat uit naar hooggeleerde Rabelink, divisiehoofd, en hooggeleerde van Buchem, afdelingshoofd, die op basis van hun inhoudelijke visie financiële support gegeven hebben voor de totstandkoming van het PET-centrum.

Belangrijke inhoudelijke steun is ook gegeven door de trekkers van het profileringsgebied biomedical imaging, die samen met andere trekkers, zoals Frits Smit voor de komst van een PET-centrum hebben gepleit, omdat zij voorzagen dat vanwege de medische en maatschappelijke redenen genoemd in deze oratie de aanwezigheid van ons centrum cruciaal is binnen de multidisciplinaire samenwerking en het centrum een onmisbare schakel vormt van preklinisch naar klinisch onderzoek. In dit verband wil ik ook heel graag hooggeleerde Windhorst, hoofd van het tracer centrum Amsterdam, onderdeel van het VUmc molecular imaging center, bedanken, die vanaf het prille begin zeer intensief heeft meegedacht over het concept, de doelstelling en daarvoor noodzakelijke bouw en inrichting van het radiofarmacie lab. Naast deze intellectuele steun wil ik collega Windhorst ook danken voor zijn praktische steun en gastvrijheid om onze mensen ter zake te ontvangen en on site de kneepjes van het vak te leren.

Het is vreugdevol te bemerken dat binnen het LUMC de afdeling ziekenhuisfarmacie op betrokken en enthousiaste wijze divisieoverstijgend participeert in de uitbreiding van onze samenwerking. Lieve collegae van de afdeling, secretaresses, laboranten, klinisch fysici, nucleair geneeskundigen, AIOS, promovendi, onze postdoc technische geneeskunde, ziekenhuis apotheker en radiochemicus, wij vormen met elkaar sectie 6, en de toekomst van het PET-centrum ligt in onze handen. Door jullie enorme steun en toewijding is het

mogelijk om de ambitieuze afdelingsdoelen te bereiken. Ik bewonder jullie enorme inzet, pioniersgeest en de positiviteit om vaak veel meer te doen dan datgene wat gemiddeld gesproken verwacht kan worden. Jullie inspireren mij daarmee enorm en ik kijk ernaar uit om met jullie verder vorm te geven aan de doorontwikkeling van zowel ons SPECT- als ons PET-centrum.

Natuurlijk wil ik dit graag verbreden naar de collega's van de gehele afdeling radiologie. Het is ontzettend fijn om te ervaren hoe geïntegreerd we eigenlijk al zijn en hoe laagdrempelig we van elkaars kennis en kunde gebruik maken om topklinische academische zorg, onderwijs en geïntegreerde research te kunnen leveren. De manier waarop jij, Mark, sturing geeft aan deze grote en succesvolle afdeling draagt enorm bij aan de vanzelfsprekendheid waarmee we als verschillende beeldvormers inmiddels met elkaar samenwerken en “opleiderlingen” afleveren met geïntegreerde kennis. Ik bewonder je leiderschapskwaliteiten: het gemak waarmee je zowel de grote lijn beheerst, om soms, indien nodig, in te zoomen op een klein cruciaal detail; je bent heel erg betrokken en je geeft heel veel ruimte, een fijne combinatie om in te werken.

Niet onvermeld mogen blijven de vele collega's van andere afdelingen binnen het LUMC met wie we in korte tijd al zoveel samen opgezet hebben. En dit is nog maar het begin. Hopelijk zal het tot vele mooie coproducties leiden. “Waarom moeilijk doen als het samen kan?” is sinds lange tijd mijn adagium. In dat kader wil ik ook mijn vrienden binnen de Medical Delta bedanken, met wie we op een intensieve manier samenwerken om in het HPTC bij te dragen aan nieuwe therapeutische mogelijkheden en op de TU Delft in gezamenlijkheid vorm geven aan de studie klinische technologie.

Tevens ontleen ik veel energie aan de samenwerking met: het Alrijne ziekenhuis, de Haagse regio in het Universitair Kanker Centrum Leiden - Den Haag, het VUmc, AMC, GGZ Rivierduinen en CHDR. Verder wil ik natuurlijk mijn collega's buiten het regionale netwerk bedanken. Te weten mijn collega's aan de Universiteit Twente met wie ik vanuit mijn andere leerstoel heel veel plezier beleef in zowel onderwijs als translationeel onderzoek. Het was drie jaar geleden voor mij een eye-opener om te bemerken hoe jullie technische insteek mijn denken heeft verrijkt. Ik ben verheugd aan te kunnen kondigen dat over niet al te lange tijd technisch geneeskundigen c.q. klinisch technologen toe zullen treden tot onze medische staf.

Natuurlijk wil ik danken mijn collega's van het Radboudumc, met wie het ondanks de verhuizing nog steeds fijn samenwerken is, nu steeds vaker in multicenter verband. AIOS en studenten, mijn 18 promovendi en promoti in Leiden, Enschede en Nijmegen. Jullie enthousiasme en leergierige houding geven mij dagelijks nieuwe energie. De voorwaartse

integratie van verschillende vakgebieden zal voor jullie als een vanzelfsprekende verworvenheid worden gezien. Jullie zijn de toekomst van de medische en medisch technische wetenschap en van kwalitatief goede patiëntenzorg. Het is aan ons docenten om jullie die scholing te geven waar jullie recht op hebben en waar jullie patiënten straks op kunnen vertrouwen. Het was even wennen, maar inmiddels voelt het persoonlijk contact afgewisseld door het contact via skype, allebei net zo vertrouwd en het heeft mij vanzelfsprekend gestreeld dat jullie dat in evaluaties ook op die wijze honoreren.

Beste medebestuurleden van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, wat is het heerlijk om met jullie samen te mogen werken en volgens mij slagen we er in om ons vak goed en toekomstbestendig op de kaart te zetten! Dan wil ik toch een paar namen gaan noemen van de mensen die mij het vak geleerd hebben, maar mij ook aangemoedigd hebben om eigen wegen te gaan bewandelen. Om te beginnen mijn vader, in wiens voetsporen ik mocht treden, Jan-Willem Arndt, mijn opleider hier in dit instituut, Frans Corstens, onder wiens bezielende leiding ik in Nijmegen heb kunnen gedijen, René Veth en Wiendelt Steenberg, die mij het vertrouwen gaven om mijn eerste leerstoel aan de Universiteit Twente te mogen bekleden, Ton Rijnders, van wie ik de NVNG-bestuurshamer mocht overnemen en Lanny Utama, de stille maar o zo krachtige kracht van het bestuur en dan last but not least mijn dagelijkse grote steun en toeverlaat Elmi van Beelen. Zonder jou, Elmi, zou alles in het honderd lopen!

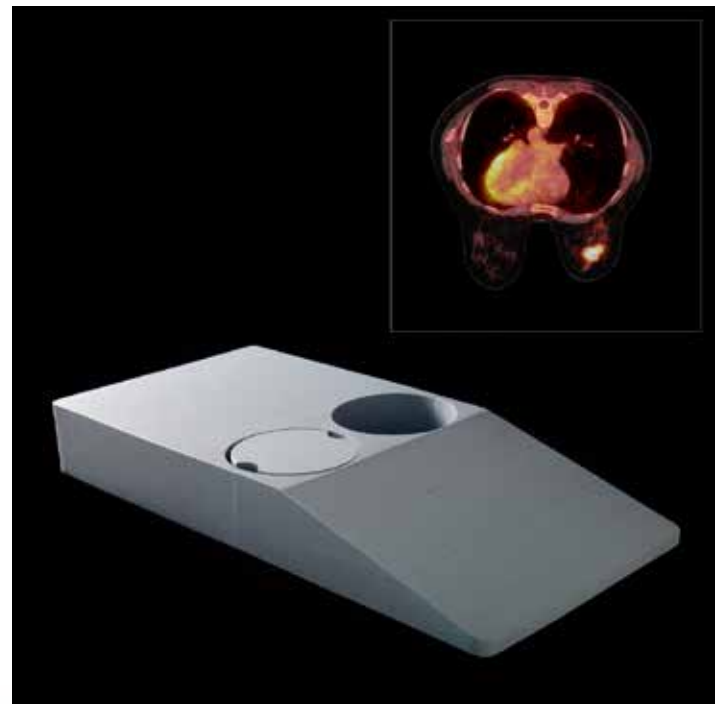
Lieve pa en ma, door de warme liefdevolle jeugd die jullie ons - Lioe-Ting, Yung-Chin en mij - geboden hebben, hebben wij kunnen uitgroeien tot wat en wie we zijn. Mam, mij wordt regelmatig gevraagd wie mijn rolmodel was. Met trots kan ik dan zeggen "mijn moeder". Het is geen toeval dat mijn loopbaan zoveel gelijkenissen toont met die van jou. Lieve schoonfamilie, overige familieleden en vrienden. Ik dank jullie voor jullie liefde, vriendschap, steun en interesse in mijn werk. Dank voor de vreugdevolle momenten die ik met jullie ter ontspanning mag beleven en dat jullie getuige wilden zijn van deze voor ons zo bijzondere dag.

Lieve Daphne, Leonoor en Wim, ik voel me zeer gezegend dat jullie mijn kleinste cirkel zijn. Dankzij jullie flexibiliteit, steun en onvoorwaardelijke liefde kon ik dit avontuur aangaan. Jullie hebben huis en haard, Nijmeegse vrienden en vriendinnen,

een mooie school en baan moeten verlaten vanwege mijn passie voor dit vak. Woorden schieten te kort om jullie te zeggen wat dit voor mij betekend heeft. Ik houd van jullie: you are my wonder and limitless love!

Ik heb gezegd

l.f.de_geus-oei@lumc.nl 



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

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



Update richtlijn prostaatcarcinoom 2016: Samenvatting inclusief radium-223 en PSMA PET/CT

W.V. Vogel, MD, PhD¹, vertegenwoordiger NVNG
Prof. Th.M. de Reijke, MD, PhD², voorzitter richtlijncommissie prostaatcarcinoom

¹ Afdeling nucleaire geneeskunde, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Afdeling urologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Abstract

Vogel WV, de Reijke ThM, Update richtlijn prostaatcarcinoom 2016: Samenvatting inclusief radium-223 en PSMA PET/CT, Since the last full revision in 2014 the Dutch national guideline on prostate cancer is considered a 'dynamic guideline' that will receive quicker updates with a modular approach tailored to current developments in clinical practice. The profession of nuclear medicine has seen many important developments in recent years, including the introduction of radium-223 for treatment and PSMA PET/CT for diagnostic imaging. In august 2016 the Dutch guideline received its first modular update (version 2.1), for the first time implementing these new techniques. This article summarises the most important changes from the perspective of nuclear medicine departments. **Tijdschr Nucl Geneesk 2017; 39(1):1693-1695**

Inleiding en verantwoording

De eerste versie van de landelijke richtlijn prostaatcarcinoom stamt uit 2007. In 2014 werd de richtlijn voor het eerst volledig gereviseerd (versie 2.0). Dit interval van zeven jaar was lang gezien de snelheid van ontwikkelingen in zowel diagnostiek als therapie van het prostaatcarcinoom in de tussentijd, en de afgelopen jaren zijn technieken en inzichten alleen maar sneller verder ontwikkeld. Daarom wordt de laatste versie beschouwd als een 'dynamische richtlijn' die sneller van updates kan worden voorzien met een meer modulaire aanpak, gericht op actuele ontwikkelingen in de praktijk.

Binnen de nucleaire geneeskunde hebben sindsdien meerdere belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden. Een voorbeeld is de introductie van het radium-223 (²²³Ra) in 2014, dat samenviel met nieuwe inzichten op het gebied van systemische behandelingen met andere middelen bij castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC). Een andere belangrijke vernieuwing is de introductie van het radiofarmacon gallium-68-prostaatspecifiek membraanantigeen (⁶⁸Ga-PSMA), wat een verschuiving in diagnostiek teweeg heeft gebracht bij een biochemisch

recidief van choline PET/CT naar PSMA PET/CT bij de centra die de beschikking kregen over deze nieuwe tracer.

Deze ontwikkelingen hebben geleid tot de eerste dynamische update van de richtlijn. Een subgroep van de voormalige plenaire werkgroep werd opnieuw gemandateerd door de betrokken verenigingen (NVU, NIV/NVMO, NVNG) en ging in 2015 aan de slag om nieuwe gegevens te verwerken. Er werden systematische literatuur searches uitgevoerd, en de opbrengst daarvan werd beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. Op basis van de uitkomsten daarvan is in augustus 2016 een modulaire update van de richtlijn gepubliceerd, waarin de genoemde nieuwe technieken voor het eerst een plaats hebben gekregen (zie www.oncoline.nl, versie 2.1). Dit artikel bespreekt de belangrijkste wijzigingen in de richtlijn vanuit het perspectief van de nucleaire geneeskunde.

²²³Ra

Voor patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) bestaan op dit moment meerdere palliatieve behandelopties die het leven kunnen verlengen: onder andere chemotherapie met docetaxel/cabazitaxel, hormoonbehandeling met nieuwe middelen zoals abiraterone of enzalutamide, en sinds 2014 ook ²²³Ra. Om een goede behandelkeuze te kunnen maken is het belangrijk om patiënten goed in kaart te brengen, en op basis daarvan behandelopties tegen elkaar af te wegen.

Nieuwe definitie van castratie-resistentie

Een belangrijk criterium bij de indicatiestelling voor ²²³Ra is of er sprake is van CRPC. De richtlijn heeft nu de definitie van de Europese vereniging voor urologie overgenomen voor vaststelling van castratie-resistente ziekte: serum testosteron passend bij castratie (<50 ng/dL of <1,7 nmol/L) en biochemische progressie (drie opeenvolgende stijgingen van PSA, met een minimaal interval van één week, resulterend in twee toenames boven de nadir van 50% of meer, met een minimaal PSA >2 ng/mL) óf radiologische progressie (twee of meer nieuwe laesies op een botscan of toename van een laesie volgens RECIST) (1).

Symptomatische progressie is niet meer voldoende om CRPC te diagnosticeren.

Behandeling bij hormoongevoelige tumoren

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde tumor worden in principe behandeld met hormoontherapie, en zij kwamen tot dusver niet in aanmerking voor chemotherapie of andere systemische middelen. Maar de uitkomsten van de recentelijk gepubliceerde CHARTED (2) en STAMPEDE (3) studies toonden een langere algehele overleving bij toevoeging van docetaxel aan hormoontherapie. Daarom dient nu bij 'chemo-fitte' patiënten de optie van gecombineerde behandeling (zes kuren docetaxel toegevoegd aan standaard hormoontherapie) in een MDO en met de patiënt besproken te worden. ²²³Ra blijft in deze setting niet geïndiceerd.

Behandeling bij castratie-resistente tumoren

Indien er nu sprake is van een CRPC wordt in de richtlijn onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of niet eerder chemotherapie hebben gehad, en die 'chemo-fit' zijn of niet. Dit maakt echter geen wezenlijk verschil voor de indicatiestelling van ²²³Ra. In alle gevallen kan ²²³Ra een optie zijn, mits de patiënt voldoet aan de gestelde criteria (waaronder symptomatische skeletmetastasering maar geen viscerale metastasen), en dient deze behandeling met de patiënt te worden besproken. Een vergelijkbare benadering geldt ook voor de behandelingen met chemotherapie, abiraterone en enzalutamide, ieder op basis van hun eigen karakteristieken. Het kan derhalve voorkomen dat er voor een specifieke patiënt meerdere behandelopties zijn, waartoe ²²³Ra ook kan behoren. In dat geval dienen alle opties multidisciplinair en met de patiënt besproken te worden. Dit wordt nu als volgt in de richtlijn verwoord:

De patiënt dient in een MDO te worden besproken; de uiteindelijke keuze van de therapie en de beste timing voor het starten daarvan dienen uiteraard ook met patiënt zelf besproken te worden. Van belang daarbij is dat een eerste keuze voor een therapie latere behandeling met andere middelen niet uitsluit.

Deze benadering stimuleert zorgvuldige afweging van alle opties, en voorkomt dat patiënten niet de kans krijgen om bepaalde behandelingen adequaat te overwegen.

Best supportive care

Er wordt in de huidige versie van de richtlijn onderscheid gemaakt tussen radionuclidentherapie met levensverlenging als doel en radionuclidentherapie met pijnverlichting als doel. Op het moment van evaluatie voor ²²³Ra met de gehanteerde criteria is alleen aangetoond dat het middel leidt tot een langere overleving, en daarom wordt dit middel besproken bij de systemische behandelingen voor CRPC. Voor pijnstilling in de laatste levensfase is ²²³Ra niet geïndiceerd. Voor de middelen samarium-153 (¹⁵³Sm), strontium-89

(⁸⁹Sr) en rhenium-188 (¹⁸⁸Re) is geen overlevingsvoordeel aangetoond, maar is wel bewezen dat zij leiden tot pijnstilling bij verder uitbehandelde patiënten in de setting van best supportive care. Inhoudelijk is deze module van de richtlijn verder ongewijzigd. Voor de volledigheid wordt de aanbeveling hier weergegeven:

Bij patiënten met symptomatische skeletmetastasen moet palliatieve uitwendige bestraling met eenmaal 8 Gy overwogen worden. Bij dreigende dwarslaesie of fracturen dient met spoed overlegd te worden met de neuroloog of neurochirurg, orthopeed en radiotherapeut omtrent de behandeling. Daarnaast kan palliatieve pijnstilling met ¹⁵³Sm-EDTMP, ⁸⁹Sr-chloride of ¹⁸⁸Re-HEDP overwogen worden.

Choline en PSMA PET/CT

In de voorgaande versie van de richtlijn heeft functionele beeldvorming met choline PET/CT een stevige plaats gekregen, met name voor herstageren bij biochemisch recidief. Daarnaast is ruimte gegeven om choline PET/CT in te zetten bij diagnostische problemen in de primaire setting, en in voorkomende gevallen als vervanging voor skeletscintigrafie. De indicatiestelling van choline PET/CT voor herstageren is in de huidige update ongewijzigd gebleven, en wordt hier voor de volledigheid nogmaals weergegeven:

Een choline PET/CT kan bij biochemisch recidief prostaatacarcinoom worden toegepast om patiënten te herstageren en te selecteren voor lokale salvage therapie, mits de kans op een positieve uitslag en impact op het beleid groot genoeg zijn, aangegeven door een PSA >5 ng/mL, of een PSA >1 ng/mL met daarbij een PSA verdubbelingstijd (PSAdt) <3 maanden of Gleason score ≥8. Bij biochemisch recidief prostaatacarcinoom kunnen voor herstagering diverse diagnostische strategieën gevolgd worden. Daarbij kan als eerstelijns onderzoek zowel multiparametrische (mp)MRI als choline PET/CT overwogen worden, afhankelijk van lokale beschikbaarheid en ervaring.

Sinds de ontdekking van hoge expressie van het PSMA in primaire tumoren en metastasen van prostaatacarcinoom, is gewerkt aan gelabelde liganden voor diagnostiek. Binnenkort zal de tracer ⁶⁸Ga-HBED-CC-Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx) breed beschikbaar zijn in Nederland; onderzoek met dit radiofarmacon staat algemeen bekend als PSMA PET/CT. Er worden ook varianten van deze tracer verwacht, onder andere gelabeld met fluor-18, die voor het gemak voorlopig allemaal onder de noemer PSMA PET/CT worden geplaatst. De diagnostische waarde van PSMA PET/CT lijkt op basis van de huidige kennis op zijn minst even goed als choline PET/CT (4), en in veel gevallen beter (5). Er waren echter op het moment van de evaluatie nog geen geaccepteerde criteria beschikbaar specifiek voor indicatiestelling van dit onderzoek (zoals PSA waarden), en ook waren nog niet voldoende studies gepubliceerd om een systematische literatuursearch met

beoordeling volgens de GRADE-methodiek te rechtvaardigen. Daarom werd er op dat moment voor gekozen om PSMA in de richtlijn te positioneren als een goed alternatief voor choline PET/CT met dezelfde criteria voor indicatiestelling, zoals verwoord in de overige overwegingen:

Inmiddels is aangetoond dat de diagnostische waarde van choline PET/CT ook kan worden bereikt met het onderzoek PSMA PET/CT (4). Er zijn sterke aanwijzingen dat dit onderzoek een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft en al bij een lagere PSA waarde een klinisch relevante opbrengst kan geven (5). Daarnaast heeft het onderzoek een lagere stralingsbelasting en in sommige gevallen een lagere kostprijs. In centra waar PSMA PET/CT beschikbaar is, kan dit onderzoek de choline PET/CT vervangen voor (her)staging van prostaatacarcinoom.

Met deze verwoording is het gebruik van de verschillende vormen van PSMA PET/CT in Nederland thans voor de bekende indicaties te verantwoorden.

Toekomstperspectief

De al eerder geschetste snelheid van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en therapie van prostaatacarcinoom zal ertoe leiden dat er op afzienbare termijn weer nieuwe inzichten in de richtlijn moeten worden verwerkt. Op dit moment worden al de eerste voorbereidingen getroffen voor een volgende dynamische update. Omdat deze updates modulair zijn kunnen niet alle ontwikkelingen tegelijk worden verwerkt, maar moeten er prioriteiten gesteld worden.

Als belangrijke nieuwe ontwikkelingen die aandacht behoeven zijn ook de functionele beeldvormende (mp)MRI en PSMA PET/CT genoemd. Van beide modaliteiten is de verwachting dat er in de loop van volgend jaar voldoende nieuwe gepubliceerde studies zullen zijn om hun waarde en positie goed vast te stellen. Tegelijkertijd zullen nog andere onderwerpen in het traject worden opgenomen.


Conclusie

Op veel nucleair geneeskundige afdelingen zijn de behandeling met ²²³Ra en diagnostiek met PSMA PET/CT inmiddels dagelijkse praktijk geworden, en de nieuwe gereviseerde richtlijn prostaatacarcinoom geeft daar de benodigde onderbouwing bij. Voor de nabije toekomst wordt een meer gedetailleerde bespreking van de functionele beeldvorming voorzien, inclusief PSMA PET/CT.

w.vogel@nki.nl

Referenties

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2016

2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737-46
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;14(3):255-64.
4. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-Fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. Journal of Nuclear Medicine. 2015;56(8):1185-90
5. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(1):11-20 

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflaocn bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). **Hulpstoffen:** Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie. **Handelsvorm:** Injectieflaocn met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, 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:** 04/2016. **Versie:** april 2016. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

Referenties: 1. Mohler JL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Prostate Cancer. Version 2.2016. NCCN; 2016:1-108. 2. Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU; 2016:1-146. 3. SmPC Xofigo[®] (radium Ra-223 dichloride), 04/2016. 4. Prostaatacarcinoom, Landelijke richtlijn, Versie 2.1, 2016, IKNL.





M.J.W. Hanssen, PhD

23 September 2016
Maastricht University,
Maastricht

Promotores:

Prof. W.D. van Marken Lichtenbelt, PhD

Prof. P. Schrauwen, PhD

Prof. F.M. Mottaghy, MD, PhD

Cold cure for type 2 diabetes: role of brown adipose tissue and skeletal muscle in glucose metabolism

Background

The prevalence of type 2 diabetes has increased dramatically in recent decades, especially due to a strong increase in the number of people suffering from obesity. Currently, ~6.4% of the world population is affected by type 2 diabetes and this number is still growing rapidly. Type 2 diabetes is generally caused by a reduced sensitivity for insulin (i.e. insulin resistance) and is characterised by elevated blood glucose levels. The health impact of diabetes is substantial, and it is a major risk factor for the development of other comorbidities, especially cardiovascular complications.

Brown adipose tissue

Brown adipose tissue (BAT) is an attractive target tissue that can potentially be exploited in the fight against obesity and type 2 diabetes. BAT has the unique capacity to dissipate energy from glucose and fat oxidation as heat. This heat generating capacity of BAT becomes particularly apparent when individuals are exposed to cold, when BAT thermogenesis is activated to help maintain a constant core body temperature. The surplus of energy that is expended this way contributes to increased whole-body energy expenditure, may therefore be very beneficial to create a negative energy balance and hence induce weight loss. In addition, upon activation BAT oxidises large amounts of glucose, which leads to enhanced glucose clearance from the circulation. This may be especially beneficial in a diabetic situation. In my thesis, we explored the role of human BAT in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes.

The current gold standard for assessing BAT activity/glucose uptake in humans is by means of ^{18}F -FDG PET/CT scanning upon acute cold exposure. For this purpose, individuals are gradually cooled, using a water-perfused suit, until they experience shivering and are then slightly re-heated until shivering disappears. As such, maximal non-shivering thermogenic conditions are achieved. Hereafter, ^{18}F -FDG is injected followed by either a dynamic (60 minutes, supraclavicular BAT area) or a static (6 to 7 bed positions

covering skull to abdomen, 4 min/bed position) PET/CT scanning protocol. By using this protocol, we previously showed that cold-induced BAT activity is present in nearly 100% of young, healthy adults (1).

To address whether insulin resistance may hamper the capacity of BAT to internalise glucose upon cold exposure, we employed a prolonged-fasting (54 hours) model in young healthy individuals. Prolonged fasting is known to induce insulin resistance in peripheral tissues, such as BAT, in order to spare glucose for the brain. This approach was chosen to eliminate the confounding effects of obesity and high age (which are present in most type 2 diabetes patients) on BAT glucose uptake capacity, as had been shown previously (2, 3). We showed that fasting-induced insulin resistance markedly reduced cold-induced glucose uptake in BAT. Two-tissue compartment modelling revealed that this reduction was due to decreased cellular glucose uptake in BAT, and not due to decreased glucose supply (4). Based on these results it might be expected that in other insulin resistant conditions, cold-stimulated glucose uptake into BAT is impaired as well.

If BAT activity is indeed impaired in type 2 diabetes, increasing its presence and activity may result in improved metabolic health, due to greater glucose clearance capacity by BAT. We therefore investigated whether BAT could be recruited in obese individuals and type 2 diabetes patients by means of prolonged intermittent mild cold exposure (10 days, 6 h/day, 15°C; i.e. cold acclimation), as had previously been shown in young, lean subjects (5), and whether this would subsequently impact glucose metabolism. Indeed, cold acclimation led to significant BAT recruitment in both obese subjects and type 2 diabetes patients, although even after cold acclimation BAT activity was still relatively low in the type 2 diabetes patients (see figure).

Skeletal muscle


Surprisingly, ten days of cold acclimation led to a very marked ~40% increase in insulin sensitivity, as assessed by

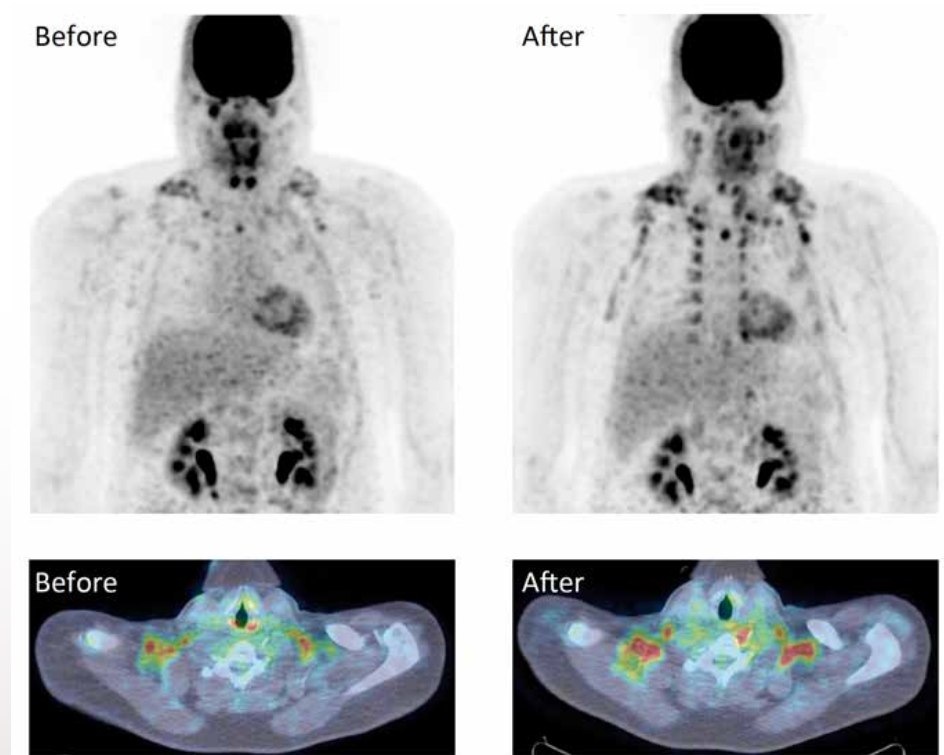
hyperinsulinemic-euglycemic clamps, in the type 2 diabetes patients. Although the increase in BAT may have contributed to these effects, it is likely that changes in skeletal muscle glucose handling accounted for the major portion of these improvements, as skeletal muscle is the major site for glucose disposal under insulin stimulated conditions. Indeed, in skeletal muscle biopsies we discovered a very pronounced increase in basal GLUT4 translocation from the cytosol to the sarcolemma in order to facilitate glucose uptake. As a consequence, we also noticed that acute cold-induced ^{18}F -FDG uptake into skeletal muscle was increased after the cold acclimation period (6). These findings in type 2 diabetes patients were also confirmed in biopsies and ^{18}F -FDG PET scans in the obese subjects (7).

The studies described in this thesis provide important insight into the role of BAT and skeletal muscle in glucose metabolism upon cold exposure. Prolonged mild cold exposure impacts metabolic activity of both tissues and subsequently improves metabolic health. These findings open up a new therapeutic window for the prevention and treatment of type 2 diabetes and associated metabolic conditions.

mjw.hanssen@maastrichtuniversity.nl

References

1. van der Lans AA, Wiertz R, Vosselman MJ, et al. Cold-activated brown adipose tissue in human adults: methodological issues. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2014;307:R103-13
2. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity*. 2011;19:1755-60
3. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England journal of medicine*. 2009;360:1500-8
4. Hanssen MJ, Wiertz R, Hoeks J, et al. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance. *Diabetologia*. 2015;58:586-95
5. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123:3395-403
6. Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nature medicine*. 2015;21:863-5
7. Hanssen MJ, van der Lans AA, Brans B, et al. Short-term Cold Acclimation Recruits Brown Adipose Tissue in Obese Humans. *Diabetes*. 2016;65:1179-11 



Top: upper-body ^{18}F -FDG PET/CT image of an obese subject exposed to mild cold, before (left) and after (right) ten days of cold acclimation; Bottom: transverse PET/CT fusion slices of the supraclavicular region showing ^{18}F -FDG uptake in BAT locations upon exposure to mild cold, before (left) and after (right) ten days of cold acclimation.

**G.B. Flach, MD, PhD**

11th of October 2016
 Vrije Universiteit,
 Amsterdam

Promotores:

Prof. R. de Bree, MD

Prof. C.R. Leemans, MD

Minimally invasive diagnostics for occult lymph node metastases in head and neck cancer

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) arises from the epithelium of the upper aerodigestive tract. It is the ninth most common cancer worldwide. In the Netherlands, approximately three thousand patients are newly diagnosed each year. Cancer spread of HNSCC is mostly through lymphatic pathways towards regional lymph nodes in the neck. The presence of lymph node metastases in the neck is an important prognostic factor and the status of the neck determines therapy.

Management of the clinically N0 neck is one of the most actively debated topics in the field of HNSCC: the choice is between elective neck dissection (END) and observation. Particularly in cT1-T2N0 carcinomas of the oral cavity and oropharynx this is a dilemma, because these tumours are transorally excised without entering the neck. In these patients the risk of occult lymph node metastases is 30-40%. This means that with END, 60-70% of the patients have undergone unnecessary neck treatment. Whereas with observation of the neck, 30-40% of the patients have occult lymph node metastases which become manifest during follow-up, needing then a therapeutic neck dissection.

There are two ways to approach the dilemma of management of the cN0 neck: risk assessment based on characteristics of the primary tumour, or improvement of preoperative diagnostics to stage the neck.

Risk assessment of the primary tumour has until nowadays not led to a well defined algorithm. Whereas technical development in diagnostic methods are evolving rapidly. Compared to CT, MRI and PET/CT, ultrasound in combination with guided fine needle aspiration cytology (USgFNAC) has been the most reliable diagnostic modality for preoperative detection of occult lymph node metastases. Moreover, USgFNAC is also used during follow-up to detect delayed lymph node metastases that were missed at initial (preoperative) USgFNAC. A withdrawal of the method is the risk of sampling error of the aspirate, which limits improvement of USgFNAC sensitivity.

In this thesis, the introduction of sentinel node biopsy (SNB) as a novel preoperative diagnostic method to reliably detect occult lymph node metastases in cT1-T2N0 oral cancer is described.

With SNB, lymph nodes that are at highest risk to harbour metastases are detected and meticulously histopathologically examined. If a metastasis is diagnosed in the sentinel node (SN), the neck is treated by a neck dissection. If the sentinel node is free of tumour, the neck will be observed during follow-up.

Before a study on SNB was started, a retrospective survival analysis was performed in a series of cT1-T2N0 oral cancer patients at VU University Medical Centre (VUmc), to evaluate the former observation strategy which was called 'wait and scan' (W&S), which meant strict neck surveillance by regular USgFNAC examinations during follow-up, to early detect initially missed occult lymph node metastases.

The study revealed that W&S patients had comparable survival rates as compared to a small series of elective neck dissection patients. However, the W&S patient with delayed metastases needed more often more extensive treatment: therapeutic neck dissection with adjuvant radiotherapy (instead of an elective neck dissection beforehand). We concluded that, to minimize the proportion of patients needing more extensive treatment, a more accurate preoperative diagnostic method to stage the cN0 neck is warranted, for example sentinel node biopsy. This led to a series of studies in which SNB for staging of the cN0 neck in oral cancer was evaluated.

We conducted a Dutch multicentre SNB trial with four participating institutes. This study showed that in cT1-T2N0 oral cancer patients, SNB reliably detects occult lymph node metastases with a risk reduction of 40 to 8%, and that patients with delayed lymph node metastases can successfully be salvaged. Sensitivity was 80% and negative predictive value 88%.

Because previous treatment of the neck may influence the

lymphatics by change or blockage, we performed a study to evaluate the use of SNB in oral cancer patients who were previously treated on the neck. We concluded that SNB was still feasible and reliable, and that SNB revealed unexpected lymphatic drainage patterns that may be informative for more individualized therapy.

To critically value the lymphoscintigraphic imaging protocols, two studies were performed. We retrospectively evaluated the usefulness of late lymphoscintigraphic imaging to assess its additional value for accurate staging of the cN0 neck. The study revealed that in the majority of patients late imaging showed additionally visualized foci, resulting in a more extensive surgical procedure (excising more SNs), without clinical relevance (excised lymph nodes that were seen on the early scans adequately staged the neck). We concluded that late static imaging was only needed in other oral cancer sites than lateral tongue or floor of mouth, and in paramedian or median tumours, as these tumours have more often unexpected or late visible drainage patterns.

The other imaging study was an interobserver survey to assess the interobserver variability of defining SNs on lymphoscintigraphic scans. Image interpretation in oral cancer patients can be a challenge, as more than one SN, or bilateral drainage in lateralized tumours is not uncommon. With sixteen observers from European institutes, nine lymphoscintigraphic scans were retrospectively interpreted to select the hot foci that were considered to be SN. A moderate agreement was obtained. More foci and bilateral drainage resulted in lower agreement, whereas multidisciplinary observers (surgeon with nuclear medicine physician) and a higher level of observer experience appeared to increase agreement. We recommended that more specific guidelines for image interpretation are needed.

To investigate other applications of SNB in HNSCC, a study of SNB in cN0 laryngeal cancer patients undergoing a total laryngectomy with elective neck dissection was performed. ^{99m}Tc-nanocolloid was perioperatively injected around the

tumour with an endoscope, and lymphoscintigraphy was not performed. SNs were detected ex vivo in the neck dissection specimen. The study revealed that SN identification in laryngeal cancer was possible. The feasibility of SNB and its clinical value should be investigated in an in vivo study.

To assess the psychological impact of an SNB based strategy, we performed a study to evaluate the health-related quality of life, using questionnaires such as EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS, IES and SDQ. Patients underwent shoulder movement examination to evaluate the shoulder disability and patients were asked in an interview about their preference in neck management.

Questionnaires did not show any significant difference in quality of life over time between patients with SNB negative results (and observation of the neck) and SNB positive patients (who needed a neck dissection). Shoulder functioning was also not different. Most patients preferred a SNB based strategy over an END strategy.

To end with, a cost-effectiveness study was performed to compare the cost-utility of different neck strategies in cT1-T2N0 oral cancer: USgFNAC, SNB, USgFNAC and if negative, SNB, and END. A decision tree followed by a Markov model was used. It showed that SNB is cost-effective, and when the current Dutch sensitivity of SNB (aforementioned 80%) may be slightly improved, which is a reasonable goal, SNB becomes the most optimal strategy.

To conclude with, SNB in cT1-T2N0 oral cancer patients is accurate and leads to individualized treatment. Thanks to the results of this thesis, the SNB procedure has since January 2016 been incorporated in the updated Dutch guideline for oral and oropharyngeal cancer as reliable first choice diagnostic instrument for staging the neck in cT1-T2N0 oral cancer.

geke_flach@hotmail.com 



N. van den Berg, PhD

10th of November 2016
Universiteit Leiden

Promotor:
Prof. J.L. Bloem, MD, PhD

Co-promotores:
F.W.B. van Leeuwen, PhD
R.A. Valdés Olmos, MD, PhD

Advanced surgical guidance: From (hybrid) molecule to man and beyond

Introduction

Surgery, often combined with (neo-adjuvant) chemo-/hormonal-/radiotherapy, can be considered the main pillar in the management of cancer. However, when approaching the tumour, or lymph nodes that possibly contain metastases, during the surgical procedure it is not always clear what has to be removed. Here interventional molecular imaging technologies may provide an outcome. Using radio-/fluorescence guidance, or a combination of both, may direct the surgeon more accurately to the lesion(s) of interest.

Radiotracers, in combination with PET or SPECT imaging, already have shown to provide a very sensitive technique for the localisation of cancer. Furthermore, in combination with anatomical imaging techniques such as CT or MRI, radiotracer imaging has become important for the non-invasive identification of various cancers and detection of metastases. To allow accurate pre- and intraoperative lesion identification, ideally, a combination of a radiotracer and a fluorescence tracer is used.

In this thesis, a hybrid approach for surgical guidance, based on the clinical use of the hybrid tracer indocyanine green (ICG)-technetium-99m (^{99m}Tc) nanocolloid, is presented. This hybrid approach was explored during the sentinel node biopsy procedure, a minimally invasive procedure in which the tumour draining lymph nodes are identified as such to determine the regional lymph node status. Next to the clinical validation of the hybrid approach, extensions towards the use of multispectral imaging, hybrid modalities and navigation technologies have been exploited.

Radio- and fluorescence tracers

In part one of the thesis, the concept of fluorescence image guidance is introduced by describing the various fluorescence tracers and detection modalities used within the field of urology. Although both visible and near-infrared fluorescence tracers are commonly used for e.g. cancer diagnosis (e.g. protoporphyrin IX precursors 5-ALA or HAL), (lymph-)angiography (e.g. fluorescein or ICG), ureter visualisation (fluorescein) and sentinel node mapping (ICG-^{99m}Tc-nanocolloid),

the majority of (commercially) available fluorescence cameras can only detect the near-infrared fluorescence signal of ICG.

For sentinel node biopsy, radiotracers (e.g. ^{99m}Tc-nanocolloid) have proven to be of great value by allowing non-invasive preoperative sentinel node mapping and intraoperative radioguidance. To allow for intraoperative optical detection of the sentinel node(s), generally blue dye(s) or the near-infrared fluorescence tracer (ICG) are used as a separate entity. With the introduction of hybrid tracers, e.g. ICG-^{99m}Tc-nanocolloid, integration of the pre- and the intraoperative approach was facilitated allowing direct translation of preoperative imaging information in the operation theatre.

A hybrid approach for sentinel node identification using ICG-^{99m}Tc-nanocolloid

Part two of the thesis focuses on the evaluation of the hybrid tracer ICG-^{99m}Tc-nanocolloid for various indications of sentinel node biopsy as such to determine its clinical value.

Where the preoperative workup using the radioactive signature of the hybrid tracer remained unchanged compared to the conventional approach, the optical signature of the hybrid tracer allowed for visual identification of the sentinel nodes. In patients scheduled to undergo sentinel node biopsy for amongst others penile, oral cavity or melanoma, it was found that there is a definite value of using the hybrid tracer when compared to the conventional approach of radiocolloid and blue dye. This value seems biggest when sentinel nodes are located near the injection site and/or at locations of complex anatomy (e.g. parotid gland, presacral space).

Imaging hardware

To accommodate routine clinical embedment of the hybrid tracer, further improvements in the surgical imaging modalities are required. Part three of the thesis focuses on refining current clinical grade imaging hardware, as well as on the introduction of a novel hybrid imaging modality.

With the introduction of an improved (laparoscopic) fluorescence camera it was found that improved intraoperative sentinel node procedure could be achieved. Even more so, upgrading these fluorescence cameras resulted in a shift of confirmation

fluorescence imaging to real-time fluorescence guided sentinel node excision during amongst others sentinel node biopsy for prostate cancer and head-and-neck malignancies. Concurrent fluorescence imaging of multiple fluorescence colours at once proved feasible in patients scheduled to undergo prostate cancer sentinel node biopsy. Here the near-infrared signature of the hybrid tracer was used for sentinel node visualisation whereas the visible fluorescence of fluorescein was used for lymph duct visualisation.

Using a navigation device in which preoperative imaging data (SPECT/CT) can be loaded proved feasible for additional intraoperative guidance of the gamma probe, in augmented/virtual-reality to the sentinel node in the groin.

Last, with the introduction of the optonuclear probe, a derivative of the conventional gamma probe that next to gamma tracing can also trace fluorescence signals, the feasibility of using a true hybrid modality for sentinel node biopsy was shown.

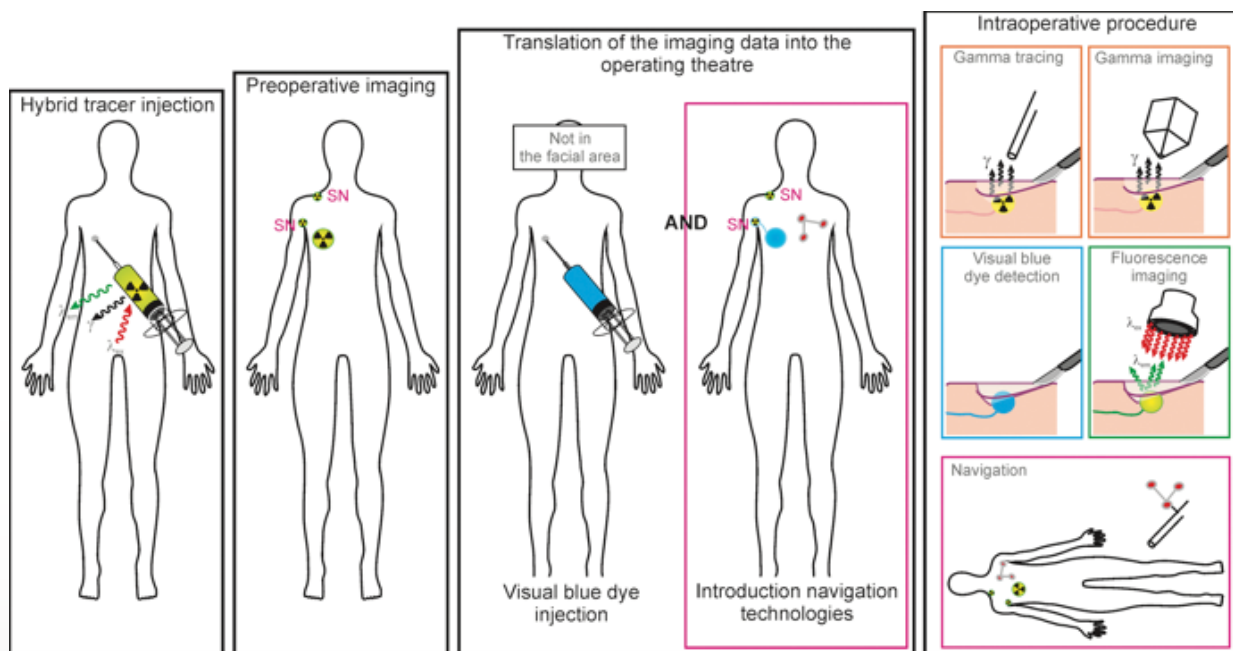
Although the introduction of novel imaging modalities and/or the improvement of existing hardware required for radio- and/or fluorescence guided surgery has the potential to further

refine current surgical procedures, the above described studies all present pilot studies of which the results will have to be validated in larger, preferably multicentre, studies.

Outlook

In the outlook of the thesis, we describe how we envision the hybrid approach for sentinel node biopsy of prostate cancer in the near future. Although this chapter is focused on sentinel node biopsy for prostate cancer, the same approach can easily be translated to other malignancies and targets, e.g. nerves. Via the introduction of navigation technologies, in the hybrid guidance concept the preoperative imaging information can be directly linked to the findings in the operation theatre. Additionally, the introduction of (novel) gamma and fluorescence imaging technologies can help to further optimise intraoperative sentinel node identification. When reaching beyond proof-of-principal studies, integrated use of the proposed technologies (part three) in combination with (hybrid) tracers (part one and two) can result in new surgical treatment paradigms.

nsvdb@stanford.edu 



ICG = indocyanine green; SN = sentinel node

Schematic overview of the concept of the use of a hybrid tracer in a clinical setting.

Following the injection of a hybrid tracer, preoperative lymphoscintigraphy and SPECT/CT imaging is performed to determine the number and anatomical location of the SN(s). An intraoperative injection with blue dye is administered to allow for optical SN identification. Additionally, to improve the translation of preoperatively acquired imaging data into the operating theatre, navigation technologies were introduced. Intraoperatively, a combination of gamma tracing, gamma imaging and fluorescence imaging and blue dye detection is used to identify the SNs. With the introduction of navigation technologies into the operating theatre, navigation of e.g. the gamma probe in the acquired SPECT images can allow for navigation-based identification of the SN(s).

(Van den Berg et al., QJNMMI 2014)



B.F. Bulten, MD, PhD

10th of November 2016
University of Twente,
Enschede

Promotores:

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD
Prof. H.W.M. van Laarhoven, MD, PhD
Prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD

Biomarkers for the early detection of cancer treatment induced cardiotoxicity

In this thesis, the role of several imaging and non-imaging markers for the detection of anthracycline-induced and trastuzumab-induced cardiotoxicity (respectively AIC and TIC) is evaluated. Especially, the pathophysiology of these processes and the interrelationship of the various markers are addressed.

Cardiotoxicity can be divided in acute, early-onset chronic and late-onset chronic cardiotoxicity. Acute cardiotoxicity is usually reversible and self-limiting, while the chronic variant persists after discontinuation of therapy and can potentially lead to congestive heart failure, arrhythmia and even death, up to twenty years after treatment. Since the survival of breast cancer patients keeps improving, the role of chronic cardiotoxicity as long-term side effect provides new challenges in the management of patients. Furthermore, the increasing use of trastuzumab (and analogues like pertuzumab) as an adjuvant agent in human epidermal receptor 2 (HER2)-positive breast cancer could further increase the incidence of serious cardiac side effects. The current aim of cardio-oncologists is therefore to identify patients at risk of developing these problems in a minimally invasive way. To date, cardiac function is assessed by conventional echocardiography or multigated radionuclide angiography (MUGA) and expressed as left ventricle ejection fraction (LVEF).

In the first part of this thesis, the findings of the TOXTAC study are presented. In this study, a cohort of anthracycline-treated breast cancer patients was assessed with different methods probably able to detect AIC. One of these, 2D strain imaging, is a new echocardiographic method to image the relative deformation of the cardiac wall (figure 1). In 18% of our patients, global longitudinal strain (GLS) was decreased one year after treatment, while conventional echocardiographic parameters (including LVEF) remained normal. Furthermore, strain rate measurements, which depict the rate of wall deformation, showed a significant decrease compared to reference groups. Of the evaluated biomarkers, only N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) showed promising results, returning an abnormal value in 18% of patients and correlating significantly with LVEF. Troponin I was not elevated, nor were other biomarkers like tumour necrosis factor (TNF- α), soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), ST2 and galectin-3. The molecular imaging biomarker iodine-123-*meta*-

iodobenzylguanidine (¹²³I-*m*IBG) was assessed, to depict the sympathetic response of the heart. Of the available parameters derived from this method, the delayed whole heart (WH) heart-to-mediastinum (H/M) ratio proved to be the most robust. Of the other methods, global radial strain was the only parameter that predicted the delayed WH H/M ratio by multivariate analysis.

Although trastuzumab in general induces reversible cardiotoxicity, it could become chronic, affecting the quality of life and aggravating AIC. The occurrence of TIC is therefore monitored by LVEF measurements through MUGA, indicating systolic dysfunction (SD). However, diastolic dysfunction (DD), which can also be evaluated by MUGA, might occur before SD, enabling detection of TIC before functional impairment takes place. In our study we could not find a significant difference in the time-to-occurrence of DD compared to SD. On the other hand, in 27% of patients a decrease in diastolic function without SD was seen, while only 16% of patients showed a decrease in systolic function without DD. In a small subgroup of patients with advanced (metastasised) breast cancer, 85% of patients developed DD, while 54% developed SD, but time-to-occurrence did not differ, opposed to the subgroup of anthracycline-naïve patients, in which it did. In conclusion, MUGA-derived DD seems unsuitable for the early detection of TIC.


Many factors can affect the ¹²³I-*m*IBG scintigraphic H/M ratio. Two of them, the presence of catecholamines in the circulation and placement of the cardiac region of interest (ROI), were examined in this thesis. We showed that circulating catecholamines, which are secreted by several hormonal active tumours, affect the calculation of the H/M ratio in such a way, that reliable assessment of the cardiac function by ¹²³I-*m*IBG scintigraphy is not possible. This means that for children with neuroblastoma, often receiving high doses of anthracyclines, another method should be developed to assess their cardiotoxicity risk. The second factor, ROI placement, was also studied in this patient group. The ROI is the region of the heart (and the mediastinum) that is included in the H/M ratio calculation. The mediastinal ROI is generally drawn in the same way throughout literature, but for the heart ROI different approaches are used: the whole heart region, the left ventricular wall region and the small left

ventricular wall region (figure 2). For our patient group we concluded that the WH method should be used, since it provides the best interobserver agreement. However, in a patient group that contains patients with a dilated cardiomyopathy, this method could underestimate the H/M ratio since it includes a relatively large part of cardiac blood pool. For these patients, the left ventricular wall ROI is probably more reliable.

In the last chapter of this thesis we evaluated cardiac metabolism during anthracycline administration. In this preclinical study, mice were exposed to one, two, three or four cycles of doxorubicin, while cardiac molecular mechanisms were monitored by ^{99m}Tc -Annexin V, ^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -glucaric acid and ^{18}F -FDG. Also, after each cycle mice were sacrificed to study the cardiac expression of several non-imaging markers including Bcl-2,

Caspase 3 and 8, TUNEL, HIF-1 α , p53 and JC-1. We observed a significant increase of cardiac uptake of all radiopharmaceuticals as compared to control mice. ^{99m}Tc -Annexin V uptake increased at low cumulative anthracycline dose and correlated strongly to histological apoptosis markers, suggesting to allow apoptosis imaging early in the process of cardiotoxicity. ^{18}F -FDG also increased at low cumulative dose and remained high during subsequent doses, implicating not only a fast glucose-mediated adaptive response, but also a high potential for reversibility, which could be used for patient risk stratification.

b.bulten@skbwinterswijk.nl

A digital version of this thesis is available at http://doc.utwente.nl/101847/1/thesis_B_Bulten.pdf 

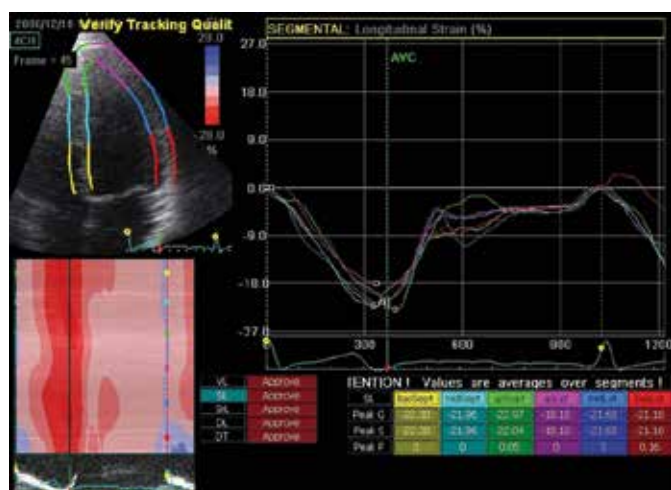


Figure 1. Example of strain imaging results. Courtesy by A. Mavinkurve-Groothuis.

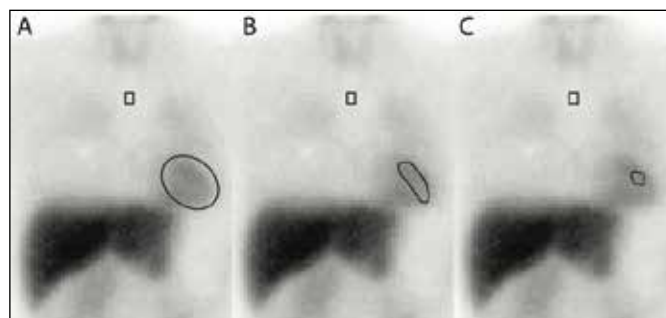


Figure 2. Cardiac ROI placement in ^{123}I -mIBG scintigraphy: (A) Whole heart, including the myocardial cavum; (B) Left ventricle; (C) Small left ventricle ROI.

**J.D. van Dijk, MSc, PhD**

16 december 2016
Universiteit Twente

Promotores:
Prof. C.H. Slump PhD
Prof. P.L. Jager, MD, PhD

Co-promotor:
J.A. van Dalen, PhD

Image quality and radiation dose in cardiac imaging

De cumulatieve stralingsdosis die patiënten door medische onderzoeken ontvangen is tussen 1980 en 2006 verdrievoudigd. De toename in de cumulatieve stralingsdosis heeft het 'stralingsbewustzijn' enorm laten toenemen in het laatste decennium. Dit heeft geleid tot allerlei initiatieven: van het optimaliseren en verfijnen van protocollen tot het ontwikkelen van geschiktheidscriteria voor het uitvoeren van medische onderzoeken. Desondanks is de stralingsdosis van cardiale beeldvormende onderzoeken nog steeds relatief hoog. Dit is grotendeels te wijten aan het gebrek aan systematisch onderzoek en deels verouderde richtlijnen die op bepaalde punten al decennialang ongewijzigd zijn, ondanks voortschrijdende technologische ontwikkelingen. Introductie of verfijning van patiëntspecifieke doseringsprotocollen en snellere toepassing van nieuwe inzichten en apparatuur kunnen leiden tot een lagere stralingsdosis met behoud en mogelijk zelfs verbetering van de beeldkwaliteit. Het centrale doel van dit proefschrift was daarom het optimaliseren van de stralingsdosis bij cardiale beeldvorming met behoud of verbetering van de beeldkwaliteit.

In het eerste deel van het proefschrift wordt stilgestaan bij het verfijnen van doseringsprotocollen voor non-invasieve cardiale beeldvorming met SPECT, PET en CT. We toonden aan dat bij zwaardere patiënten de beeldkwaliteit afneemt bij het gebruik van een vaste tracerdosering voor myocardperfusiescintigrafie (MPI) bij zowel een conventionele (natriumjodide, NaI) SPECT camera als een op cadmium-zink-telluride (CZT) gebaseerde SPECT camera ($p < 0,001$), zoals schematisch weergegeven in figuur 1A+D. Toepassing van de afgeleide patiëntspecifieke acquisitieprotocollen ($223 \cdot \text{gewicht (kg)}^{0,65}$ MBq technetium-99m (^{99m}Tc) tetrofosmin /min voor NaI-SPECT en $24 \text{ MBq/kg/min } ^{99m}\text{Tc}$ voor CZT-SPECT) leidde tot een beeldkwaliteit onafhankelijk van het patiëntgewicht, zoals geïllustreerd in figuur 1B+E. Introductie van het patiëntspecifieke protocol leidde ook tot een betere stralingsjustificatie omdat lichtere patiënten minder straling ontvingen terwijl zwaardere patiënten de benodigde hogere dosering ontvingen.

Ondanks dat patiëntspecifieke protocollen toegepast kunnen worden op verschillende SPECT scanners, varieert de exacte doseringsformule door verschillen in apparatuur en software

(instellingen). Om voor deze variatie te corrigeren introduceerden we een gewichtsafhankelijke conversiefactor (gewicht [kg] $\times 0,0079 + 0,37$) om een vaste tracerdosering eenvoudig om te zetten naar een patiëntspecifieke dosering voor een willekeurige SPECT scanner. Toepassing van deze conversiefactor leidt tot een minder variabele beeldkwaliteit terwijl de gemiddelde stralingsdosis niet verandert.

Naast SPECT MPI onderzoek werd ook een patiënt-specifiek protocol afgeleid voor prospectieve ECG-getriggerde CT coronair angiografie (CTCA). In de klinische praktijk zagen we dat het genormaliseerde ruisniveau, een indirecte indicator van beeldkwaliteit, bij CTCAs afnam bij zwaardere patiënten ($p < 0,001$). Toepassing van het afgeleide patiënt-specifiek doseringsprotocol:

$$\text{CT dose index (CTDI)} = \left(0,088 \cdot \left(\frac{\text{gewicht (kg)}}{\text{lengte (m)}} - 1,3 \right)^2 \right)$$

resulteerde in ruisniveaus die onafhankelijk waren van gewicht per lengte ($p = 0,28$). Toepassing leidde tot een minder variabele beeldkwaliteit en een betere stralingsjustificatie.

Naast het patiënt-specifiek maken van verschillende protocollen toonden we ook aan dat de doseringen bij PET en SPECT MPI nog verder verlaagd konden worden. We lieten zien dat de aanbevolen rubidium-82 dosering kon worden verlaagd bij PET MPI van 1100 MBq naar 740 MBq bij gebruik van een state-of-the-art PET scanner. De beeld- en diagnostische kwaliteit bleven hierbij onveranderd. Deze aanpassing verlaagde de totale stralingsdosis van een inspanning-rust PET MPI inclusief een CT scan voor attenuatiecorrectie (CTAC) van 3,5 naar 2,9 mSv. In een andere studie laten we zien dat de invoering van het patiëntspecifieke protocol bij CZT-SPECT MPI een dosisverlaging van 25% naar 18 MBq/min/kg mogelijk maakte zonder de beeld- en diagnostische kwaliteit te beïnvloeden, zoals schematisch weergegeven in figuur 1C+F. Door deze aanpassing daalde de gemiddelde stralingsdosis van een stress-optionele rust CZT-SPECT MPI inclusief CTAC van 3,7 naar 2,8 mSv. Na één jaar werd het gebruik van dit nieuwe CZT-SPECT

protocol in 587 patiënten vergeleken met het gebruik van het conventionele vaste dosisprotocol in 668 andere patiënten. Ondanks de grote stralingsreductie verschildte het percentage scans dat geïnterpreteerd werd als normaal en de kans op een hartinfarct of overlijden van de patiënten waarbij de scans die als normaal geïnterpreteerd werden niet tussen beide groepen (respectievelijk $p=0,41$ en $p=0,77$).

In het tweede deel van het proefschrift richtten we ons op de toegevoegde waarde van additionele technieken en nieuwe apparatuur in de cardiale beeldvorming. Zo lieten we zien dat het gebruik van attenuatiecorrectie bij CZT-SPECT MPI leidde tot een daling van 43% naar 24% van het aantal scans dat werd geïnterpreteerd als mogelijk afwijkend. Het percentage scans geïnterpreteerd als normaal steeg van 45% naar 67%. Desondanks bleef de kans op een hartinfarct of overlijden gelijk bij de patiënten met scans die werden afgegeven als normaal (hazardratio 0,97, $p=0,97$). Tevens bepaalden we ook de waarde van nieuwe commercieel beschikbare automatische patiënt- en ademhalingsbewegingsdetectie en -correctie software (MDC for Alcyone, GE Healthcare) voor CZT-SPECT MPI. Correctie voor de minimale patiëntbeweging tijdens de acht minuten durende CZT-SPECT MPI scans gaf geen verschillen in scanuitkomsten. Echter, na respiratoire bewegingscorrectie wijzigde de scanuitkomst in negen patiënten, waarvan vier in overeenstemming met de fractional flow reserve uitkomst. Het aantal gedetecteerde fotonen was te laag voor accurate respiratoire bewegingscorrectie. De klinische waarde van de bewegingscorrectie software lijkt daardoor beperkt voor CZT-SPECT MPI.

De waarde van nieuwe doorlichtingsapparatuur (Allura Clarity, Philips Healthcare) op de hartkatheterisatiekamers (Isala, Zwolle) werd ook geëvalueerd. Het gebruik van de nieuwe apparatuur leidde tot een 69% daling in het dosis oppervlakte product (DAP) voor pacemaker en implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) implantaties en een 74% daling van de stralingsdosis voor de implantatie van pacemakers en ICDs voor cardiale resynchronisatietherapie ($p<0,001$). Ondanks de stralingsreductie bleef het gebruikte volume aan contrastvloeistof en de tijdsduur van de procedures, beide indirecte parameters voor beeldkwaliteit, gelijk (respectievelijk $p=0,09$ en $p=0,20$).

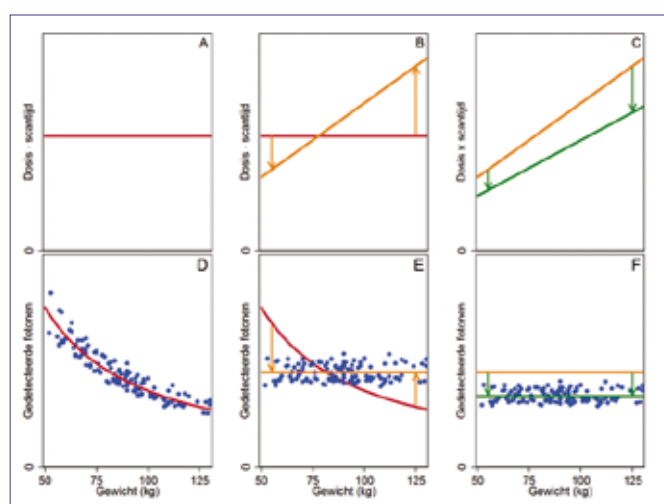
Tot slot evalueerden we of de beeldkwaliteit op de hartkatheterisatiekamers voldoende was voor accurate detectie van kalkafzettingen tijdens coronaire angiografie. Het missen van verkalkingen verlaagt namelijk de kans op een succesvolle

dotterbehandeling en vergroot de kans op complicaties. De sensitiviteit voor de zichtbaarheid van ernstige verkalkingen (Agatston kalk-score >100 , of matige of ernstige kalk op invasieve coronaire angiografie) was 19% met een specificiteit van 99%. Preoperatieve beoordeling van kalk middels een CT-kalkscan zou daarom kunnen worden overwogen om de behandelingsstrategiekeuze te verbeteren.

In dit proefschrift hebben we laten zien dat met een constante aandacht voor dosisprotocollen deze systematisch kunnen worden verfijnd door deze af te stemmen op de individuele patiënt met behoud of verbetering van de beeldkwaliteit. Daarnaast kan introductie van nieuwe apparatuur ook leiden tot grote dosisverlagingen zonder beïnvloeding van de beeldkwaliteit.

j.d.vandijk@isala.nl

Een onlineversie van dit proefschrift is beschikbaar op: <http://purl.utwente.nl/publications/102268> 



Figuur 1. Schematische weergave van de verfijning van een vaste dosis en scantijd protocol (D·T) naar een minimale patiëntspecifieke D·T. Van links naar rechts: een vaste D·T (A) leidend tot een sterke afname in het aantal gedetecteerde fotonen (beeldkwaliteit) bij zwaardere patiënten (D). Invoering van patiëntspecifieke D·T (B) leidend tot stabiele beeldkwaliteit (E). Verdere verlaging van D·T (C) met behoud van de diagnostische kwaliteit (F). De blauwe punten representeren fictieve patiëntendata.

**G. Hendriks, PhD**

26 januari 2017
Maastricht University
Medisch Centrum,
Maastricht

*Promotores:**Prof. M.J. Post, MD, PhD**Prof. F.M. Mottaghy, MD, PhD**M. Bauwens, PhD*

SPECT imaging of cardiovascular neovascularisation

Neovascularisatie kan opgedeeld worden in twee verschillende processen: angiogenese en arteriogenese. Angiogenese wordt getriggerd door ischemie en leidt tot de vorming van nieuwe capillaire vaten. Arteriogenese wordt getriggerd door een verhoogde afschuifspanning langs de vaatwand van pre-existente collaterale vaten, resulterend in een vergroting van de vaatdiameter. De mate van neovascularisatie bepaalt het klinische beloop van coronair vaatlijden en andere occlusieve cardiovasculaire ziekten. Beeldvorming van neovascularisatie is daarom uitermate belangrijk. Mijn PhD traject binnen een groter project (Eminence - CTMM) betrof daarom het testen en valideren van nieuwe radiotracers voor angiogenese en arteriogenese in diermodellen voor hartinfarcten en perifere arterieel vaatlijden. Achterliggende gedachte hierbij was uiteindelijk de kliniek te voorzien van nieuwe nucleaire tracers die het mogelijk maken om zowel in een vroeg stadium een diagnose te stellen, als de onderzoeker in staat te stellen om op een zeer gevoelige manier het (therapie geïnduceerde) herstel in doorbloeding te volgen.

De ontwikkeling van een nucleaire tracer voor arteriogenese beeldvorming bleek een (te) moeilijke opgave. Het kortstondig inflammatoire milieu van de betrokken collaterale bloedvaten in combinatie met de verhoogde afschuifspanning langs de vaatwand waren hier hoogstwaarschijnlijk debet aan. Gedurende mijn PhD project hebben we tevergeefs geprobeerd een antilichaam tegen ICAM-1 en enkele peptiden (te weten: CXCL1, evasine3 en thymosine- β 4, alle voorzien van een chelator) radioactief te labelen en te testen in een proefdiermodel voor arteriogenese geïnduceerd perfusieherstel in perifere arterieel vaatlijden. Waar het thymosine- β 4 net als het ICAM-1 antilichaam voornamelijk niet-specifieke binding vertoonde, werd het evasine3 dusdanig snel geklaard dat het onmogelijk was om specifieke binding te zien. In vivo experimenten met het CXCL1 peptide bleken onmogelijk aangezien er bij zeer lage concentraties al dimeren van het peptide ontstaan welke effectieve isotopenlabeling onmogelijk maken. Momenteel wordt er nog gekeken naar manieren om de klaring van het evasine3 peptide te verlengen om zo toch een duidelijk beeld te krijgen

over de eventuele geschiktheid om te fungeren als een nucleaire tracer voor arteriogenese.

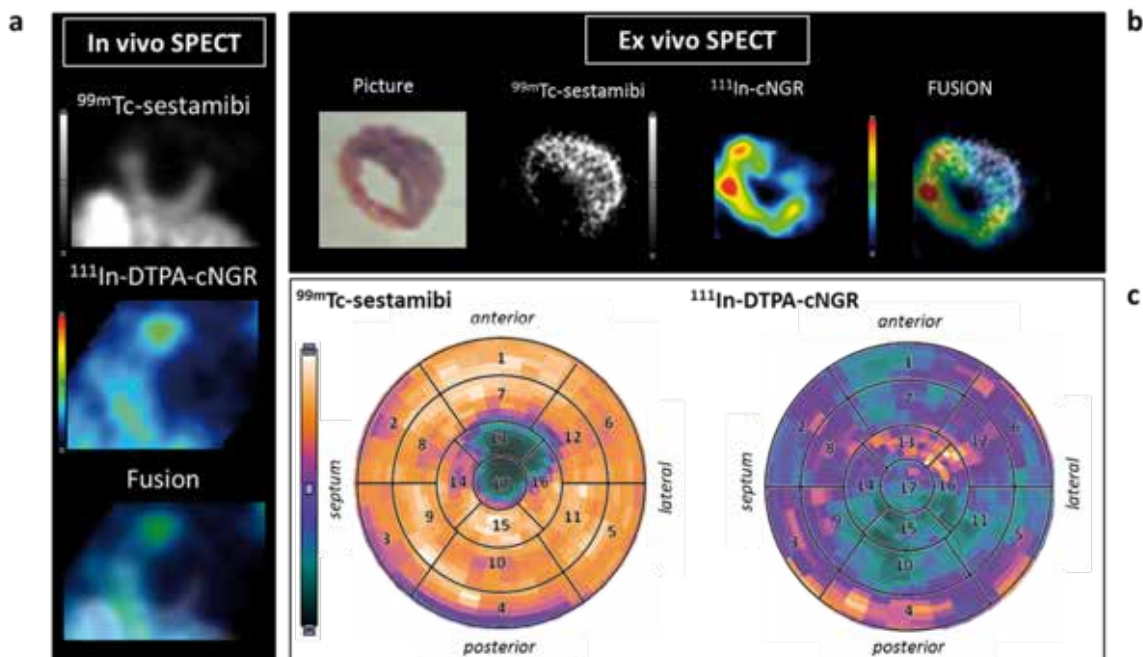
De zoektocht naar een nieuwe angiogenesetracer was meer succesvol. Begin 2015 was het mogelijk om middels een nieuw ontwikkelde SPECT tracer angiogenese in het geïnfarceerde muizenhart aan te tonen. Het geïnfarceerde hart werd in deze studie in kaart gebracht met de perfusietracer ^{99m}Tc -sestamibi, terwijl de nieuwe capillaire vaten in en rondom het infarct met een indium-111 gelabeld cyclisch tripeptide (cNGR) gevisualiseerd werden (zie figuur). Hoewel dit proces nauwkeurig in beeld kon worden gebracht, was de opname van de angiogenesetracer toch vrij laag. Een opnameverhoging was dus noodzakelijk, waarvoor twee complementaire strategieën werden ingezet. Waar voorheen de ringstructuur van onze tracer middels een disulfidebrug gesynthetiseerd werd, werd nu voor een covalente binding gekozen. Dit komt de stabiliteit van het molecuul ten goede. Daarnaast werd een multivalente tracer ontwikkeld met vier targetbindende cNGR eenheden per DTPA chelator. Analyse van de nieuwe varianten van het cNGR, aan de hand van beelden uit cardiaal geïnfarceerde muizen, wees inderdaad uit dat de 'covalente' tracers een verhoogde expressie vertoonden in het geïnfarceerde gebied, en dat de multivalente tracer een (beperkte) additionele waarde bood.

Verder zijn er tijdens dit PhD traject nog enkele studies gedaan waarbij we de meerwaarde van SPECT beeldvorming voor het preklinisch cardiovasculair onderzoek aan hebben kunnen tonen. In een muismodel voor perifere arterieel vaatlijden hebben we bijvoorbeeld laten zien dat ^{99m}Tc -sestamibi SPECT het herstel in perfusie veel nauwkeuriger aantoont dan de veelvuldig gebruikte laser-Doppler perfusiebeeldvorming. Tevens hebben we, in een andere studie, laten zien dat met behulp van SPECT ECG-gating zeer nauwkeurige metingen aan zowel het gezonde als het geïnfarceerde hart verricht kunnen worden. Deze functionele metingen kwamen perfect overeen met de functionele metingen die verkregen werden middels 3D-echocardiografie. Concluderend kan worden gesteld dat de studies die beschreven staan in dit proefschrift een bijdrage leveren

aan de nucleaire beeldvorming van perfusie, functie en neovascularisatie. SPECT is een betrouwbare optie voor het in beeld brengen van perfusieherstel en het meten van parameters die een indicatie geven van de functie van het hart. In dit project is aangetoond dat angiogenese succesvol in beeld gebracht kan worden middels cNGR gebaseerde tracers in een infarctmodel in de muis. Specifieke beeldvorming van

arteriogenese is tot op heden niet mogelijk gebleken, onder andere door de hoge afschuifspanning langs de wanden van de collateraalarteriën en een onvolledig begrip van de kortstondig inflammatoire status van het weefsel waarin de groei van collateraalarteriën plaatsvindt.

g.hendrikx@maastrichtuniversity.nl 



(a) *In vivo* SPECT beelden van het technetium-99m kanaal (^{99m}Tc -sestamibi) en het indium-111 kanaal (^{111}In -DTPA-cNGR); (b) *Ex vivo* SPECT beelden van uitgenomen en gesneden muizenhartjes; (c) De opname van onze angiogenesetracer was vooral zichtbaar in het geïnfarceerde gebied.

Primary malignant pericardial mesothelioma detected by ^{18}F -FDG PET/CT imaging: a case report

Z.J. Cheung, MD; H.J. Verberne, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam

Case report

A 50-year-old man, without cardiac medical history, was presented with chest discomfort existing for some weeks at the cardiac outpatient clinic of a secondary teaching hospital. Physical examination showed no abnormalities. A plain chest x-ray showed an enlarged heart without other abnormalities. However, plasma brain natriuretic peptide (BNP) was increased (892 ng/L, reference values 0-121 ng/L). Echocardiography showed left and right ventricular dysfunction and pericardial effusion. A coronary angiogram excluded coronary artery disease. Additionally, an MRI and a CT-scan of the thorax showed an irregular and thickened pericardium. The differential diagnosis included restrictive cardiomyopathy, pericarditis or malignancy (such as lymphoma or sarcoma). The patient also had a history of incidental exposure to asbestos, adding a mesothelioma to the differential diagnosis. Upon these findings, the patient was transferred to our hospital (i.e. tertiary academic centre) for further analysis, including ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging. To suppress physiological myocardial glucose metabolism, the patient underwent an FDG PET/CT after a low carbohydrate diet, which started 24 hours prior to the scan, in combination with heparin (50 IU/kg) at the time of ^{18}F -FDG administration (1). PET/CT showed hypermetabolic activity in the known irregular shaped pericardial mass, with severe compression of the left and right pulmonary vein (see figure). Multiple lymph nodes (the largest had a diameter of 1.1 cm) in the anterior mediastinum showed minimal metabolic activity and were interpreted as reactive lymph nodes. No other hypermetabolic lesions were seen.

A pericardial biopsy was performed through video assisted thoracotomy (VATS) and histopathology revealed a biphasic mesothelioma. The patient was referred to a specialised cancer centre for palliative chemotherapy. After six weeks the patient was readmitted to our hospital with clinical deterioration due to disease progression and passed away soon after admittance.

Discussion

Primary malignant pericardial tumours are uncommon and even more so are primary malignant pericardial mesotheliomas (PMPM). PMPMs account for approximately

2-3% of all cardiac and pericardial primary tumours and 1% of all mesotheliomas (2,3). Nevertheless, it is the most common primary malignant pericardial neoplasm representing 50% of primary pericardial tumours (4). Other malignant cardiac tumours include sarcomas and lymphomas (5). The definition of primary pericardial tumour stipulates that there is no tumour outside the pericardium, with the exception of lymph node metastasis (6).

The aetiology of PMPM remains unclear, a male predominance has been described but in contrast to malignant pleural mesothelioma no clear link with asbestos has been established (6).

The clinical presentation of primary pericardial tumours varies and includes symptoms of dyspnoea, cough, fatigue, palpitations, fever and chest pain. More serious complications include pericardial effusion and/or cardiac tamponade, with the latter rarely being the first clinical sign. However, presenting symptoms are often non-specific and can therefore be misleading (7).

Imaging has an important role in the evaluation of patients with primary pericardial neoplasms, as they are presented with a broad spectrum of clinical symptoms. Diagnostic approaches include plain chest x-ray, CT, MRI and FDG PET/CT (5). Diagnostic findings on the plain x-ray include an enlarged cardiac silhouette or abnormal mediastinal contour. CT can demonstrate the location of the tumour and relationship with neighbouring anatomical structures. MRI provides better resolution compared with CT and can also provide insight in the functional impact of the tumour (i.e. reduction of myocardial function). Additionally, FDG PET/CT can be useful to demonstrate distant and/or loco-regional spread of disease. Metastatic disease is found in approximately 50% of the cases, most commonly found in the lungs and/or mediastinal lymph nodes, and rarely exhibits distant extra-thoracic metastases (8).

On microscopic level, mesotheliomas can be divided into epithelial, sarcomatoid or mixed types (biphasic). It has a poor prognosis with little benefit from radiation and/or chemotherapy. If there is localised disease only, radical

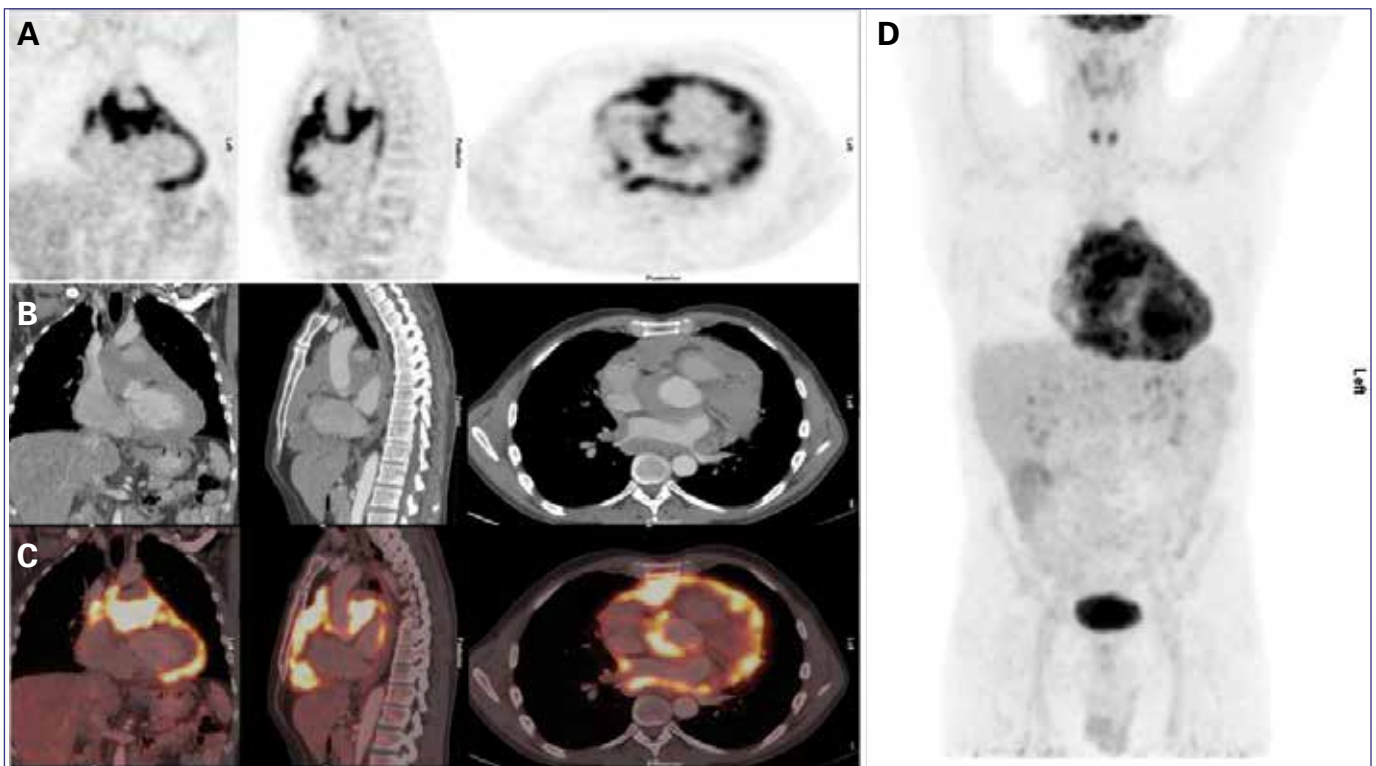
surgery can be performed. Median survival from the onset of symptoms is approximately six months (6).

Although PMPM is very rare and establishing the final diagnosis may be difficult, this case nicely illustrates the additional information that FDG PET/CT can generate to evaluate patients with (peri-)cardiac tumours.

h.j.verberne@amc.uva.nl

References:

1. Scholtens AM, et al. Additional heparin preadministration improves cardiac glucose metabolism suppression over low-carbohydrate diet alone in 18F-FDG PET imaging. *Journal of nuclear medicine*. 2016;57:568-73
2. Tateishi K, et al. Primary malignant sarcomatoid mesothelioma in the pericardium, *Internal medicine*. 2013;52:249-53
3. Godar M, et al. Primary pericardial mesothelioma: a rare entity. *Case reports in oncological medicine* volume. 2013;1-4
4. Santos C, et al. Primary pericardial mesothelioma, *Lung Cancer*. 2008;60:291-3
5. Restrepo CS, et al. Primary pericardial tumors. *Radiographics*. 2013;33:1613-30
6. Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. *Cardiovascular Pathology*. 2011;20:107-9
7. Choi WS, et al. Primary malignant pericardial mesothelioma presenting as acute pericarditis. *Journal of cardiovascular ultrasounds*. 2012;20:57-9
8. Aga F, et al. A case of primary pericardial mesothelioma detected 18F-FDG PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37:522-3



(A) ^{18}F -FDG PET image shows intense uptake in a pericardial mass (primary pericardial mesothelioma) that encases the heart (SUV_{max} 11.5); (B) Contrast enhanced CT images also clearly depict compression of the left and right pulmonary vein by the pericardial mass; (C) Fused PET/CT images show that ^{18}F -FDG accumulation corresponds to the pericardial mass; (D) Maximum intensity projection.

Masterclass voor nucleair geneeskundigen

Multidisciplinaire besluitvorming behandelopties bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC)

C. Brouwer, MD

Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

Sinds de introductie van radium-223 (^{223}Ra) wordt van nucleair geneeskundigen verwacht dat zij in multidisciplinair overleg (MDO) meedenken over behandelopties bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC). Voor deze afwegingen is niet alleen expertise op het gebied van ^{223}Ra nodig, maar ook kennis over andere systemische behandel mogelijkheden zoals chemotherapie en anti-androgene therapie met abiraterone en enzalutamide. Ook moeten klinische aspecten van de patiënt bij de overwegingen betrokken worden: hierbij valt te denken aan de algemene conditie, tumormarkers en de beschikbare beeldvorming. Het effectief bespreken en afwegen van deze factoren in een MDO is gebaat bij kennis, ervaring en onderliggend begrip. Om de rol van de nucleair geneeskundige in het MDO te versterken, werd op 28 januari 2016 de eerste masterclass voor nucleair geneeskundigen gehouden. Een interessante, leerzame en gevarieerde avond, met onder andere een toelichting op de verschillende behandel mogelijkheden en interactieve casuïstiek, welke plaatsvond op een bijzondere locatie: de Gertrudiskapel in Utrecht, één van de best bewaarde schuilkerken in Nederland. In 1634 werd deze schuilkerk ingericht in een middeleeuws huis, waarvan in 1697 de plafonds werden doorbroken zodat er prachtige galerijen ontstonden.

Presentaties

De avond begon met een uiteenzetting van dr. Richard Meijer, uroloog uit het UMC Utrecht Cancer Centre, over de initiële behandelingen en de nieuwe hormoontherapieën met abiraterone en enzalutamide. Prostaatcarcinoom is in eerste instantie androgeenafhankelijk, en dus bestaat de initiële therapie van gemetastaseerd prostaatcarcinoom uit androgeendeprivatie, middels chirurgische dan wel chemische castratie. Bekende chemische castratiemiddelen zijn de luteïniserende hormone releasing hormone (LHRH) agonisten, onder andere Zoladex (gosereline) en Eligard (leuproreline), LHRH antagonisten (abiraterone, merknaam Plenaxis) of androgeen receptorantagonisten als Casodex (bicalutamide). Een continue behandeling met deze middelen geeft een langere survival dan intermitterende behandeling, echter de quality of life (QoL) is gelijk. Indien monotherapie niet voldoende effect heeft, kan een combinatie van Zoladex en Casodex worden gegeven, om een volledige blokkade te bewerkstelligen. Meer dan 90% van de patiënten met gemetastaseerd

prostaatcarcinoom heeft in eerste instantie baat bij castratie, hetzij chirurgisch, hetzij medicamenteus. Echter, de meerderheid ontwikkelt na 2,5 tot 5 jaar toch een castratieresistent prostaatcarcinoom. Chemotherapie (met docetaxel) lijkt in dat geval de eerstvolgende stap, maar in de laatste 5 jaar zijn de behandel mogelijkheden van mCRPC in een rap tempo toegenomen. 'Nieuwe' hormoontherapie met zowel abiraterone als enzalutamide toont in dit kader een overlevingswinst van 2 tot 4 maanden ten opzichte van placebo. Indien castratietherapie langdurig effectief is geweest (meer dan 12 maanden) is upfront behandeling met hormoontherapie vóór docetaxel een goede optie.

Dr. Martijn Lolkema, internist-oncoloog in het Erasmus MC Cancer Center nam ons mee in overwegingen aangaande de keuze van het juiste chemotherapeuticum. De huidige standaard is docetaxel. Een van de nieuwe inzichten is dat een vroege behandeling met docetaxel bij eerste presentatie van gemetastaseerde ziekte voordeel op kan leveren, al vóór castratie, met een gemiddelde overlevingswinst van 17 maanden. Een mogelijke verklaring hiervoor is de hogere klaring na castratie, leidend tot minder exposure. Dit zou met name het geval zijn bij patiënten met uitgebreidere ziekte, al is dit nog niet bevestigd middels meta-analyses. In de tweede lijn is cabazitaxel een relatief nieuw chemotherapeuticum. In de keuze voor cabazitaxel of hormoontherapie kan de androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) status enige houvast bieden. Het blijkt dat een AR-V7 positieve status gecorreleerd is met een slechte respons op hormoontherapie, terwijl er geen correlatie lijkt te bestaan tussen de AR-V7 status en de respons op chemotherapie. In de CARVE-studie zal dit verder onderzocht worden.

De plaats van ^{223}Ra in de behandeling van mCRPC werd besproken door prof. Susanne Osanto, internist-oncoloog in het Leids Universitair Medisch Centrum. Botmetastasen komen voor bij 90% van de mannen met vergevorderd prostaatcarcinoom, met verhoogde morbiditeit, mortaliteit en kosten, alsook een verminderde QoL tot gevolg. ^{223}Ra gedraagt zich als calcium en wordt opgenomen in nieuw gevormd bot in en rondom botmetastasen, waar het door middel van alfastraling zijn dosis afgeeft. De ALSYMPCA fase-III studie toont een mediane overlevingswinst van 3,6 maanden ten opzichte van placebo, terwijl de tijdswinst tot het eerste symptomatische skeletal related event (SRE)

bijna 6 maanden bedroeg. Ernstige adverse events bleven beperkt tot graad 3 en 4 trombocytopenie. Een positief effect op botpijnen en kwaliteit van leven lijkt aanwezig maar niet prominent.

Tevens blijkt uit deze studie dat behandeling met radium pre- of post-chemotherapie geen verschil geeft in overall survival. Hoewel de tijd tot SRE of stijging van alkalische fosfatase significant langer is, verandert het PSA-beloop niet.

Na de uiteenzetting van alle mogelijke behandelingen door bovengenoemde specialisten, was aan dr. André Bergman, internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis / NKI, de taak toebedeeld om de volgorde van de mogelijke behandelingen te bespreken. Zijn eerste conclusie luidde dat geen enkele toevoeging van een extra middel aan docetaxel overlevingswinst geeft. Daarnaast leek er in de COUGAR-studie een kruisresistentie te bestaan tussen docetaxel en hormoontherapie: abiraterone is vermoedelijk effectiever vóór docetaxel behandeling dan daarna. Uit een subgroepanalyse van de ALSYMPCA trial bleek juist dat ^{223}Ra even effectief is vóór docetaxel als erna. De Gleason-score bleek voorspellend voor de overlevingswinst op docetaxel, waarbij bij een hoge Gleason-score meer overlevingswinst wordt geboekt met docetaxel dan met nieuwe anti-hormonale therapieën. Alle post-docetaxel opties zijn in tweede lijn van meerwaarde gebleken. Helaas is er op basis van gerandomiseerde studies nog geen goed advies te geven over de volgorde. Cabazitaxel lijkt een betere respons te hebben bij patiënten die tijdens of kort na docetaxel progressief zijn. Tevens kan cabazitaxel als derde lijn gegeven worden: de effectiviteit wordt niet beïnvloed door eerdere behandelingen, in tegenstelling tot de (reversibele) kruisresistentie die wordt waargenomen bij de combinatie abiraterone en enzalutamide.

Tot slot toonde drs. Dirk Wyndaele, nucleair geneeskundige in het Catharina ziekenhuis, een kosteneffectiviteitsmodel waarin behandeling met ^{223}Ra wordt vergeleken met behandeling met abiraterone, cabazitaxel en enzalutamide in een post-docetaxel setting. De kosteneffectiviteit werd geëvalueerd met het Markov-model, waarbij de kosten werden ingedeeld in medicatiekosten, toedieningskosten, patiënt management, end of life care, SRE-kosten, adverse event kosten en indirecte kosten. Uit deze analyse blijkt dat behandeling met ^{223}Ra kostenbesparend is vergeleken met abiraterone, cabazitaxel en enzalutamide.

Na de verschillende presentaties over de mogelijke behandelingen van mCRPC werd het hoofdgerecht geserveerd. Vervolgens werd een viertal casus gepresenteerd waarover in groepen van zes nucleair geneeskundigen werd gediscussieerd als in een MDO. De nucleair geneeskundigen werden geacht de rol van uroloog, oncoloog of nucleair geneeskundige te vertolken en de verschillende opties vanuit die specialismen te verwoorden. Bij elke nieuwe casus werden de rollen omgedraaid en één van de nucleair geneeskundigen trad op als voorzitter. Dr. Wouter Vogel en prof. Fred Verzijlbergen observeerden en trachtten de voorzitters zoveel mogelijk te stimuleren om de standpunten van de MDO's met elkaar te delen.

Om zoveel mogelijk nucleair geneeskundigen deel te kunnen laten nemen aan deze succesvolle masterclass, is er op 8 december jongtsleden een tweede avond georganiseerd in het EYE filmmuseum in Amsterdam. Wellicht zullen er in 2017 nog nieuwe masterclasses volgen.

christel.brouwer@radboudumc.nl 

NVNG najaarscongres

David & Goliath

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

voorzitter NVNG



Lieve vrienden,

Een beetje onwennig op deze rode cirkel sta ik hier, met zo'n count down klok naast me, om tot jullie het woord te richten over de toekomst van ons vak. Deze maand is het Lutherjaar begonnen, zoals jullie wel weten, dat eindigt op 31 oktober 2017 en herdenkt 500 jaar reformatie en met Luther zeg ik: "hier sta ik, ik kan niet anders". Want hij had een droom over hoe het anders moest in de kerk. En ik heb een droom hoe het anders moet binnen ons vak. En daarom sta ik hier als eerste in hopelijk een langere rij, om de aftrap te geven van een Wetenschappelijke Ontmoeting om volgens het TEDx format het denken over de toekomst van ons mooie vak aan te moedigen. Dit is dus geen wetenschappelijk referaat, dit is een opiniërend verhaal, een uitgesproken column, zo u wilt.

Maar het is wel ernst. Want we verkeren in een spannende fase. Waarin we A gezegd hebben en dus ook B over onze lippen moeten krijgen. De integratie van de opleidingen is sinds 1,5 jaar een feit. En onder het adagium "beeldvormers allerlande verenigt u" zijn wij met de mannen broeders en de vrouwen zusters van de radiologie scheep gegaan. We zijn de haven uit en varen inmiddels op volle zee. En over de verhouding tussen de bemanningsleden wil ik het vandaag graag met jullie hebben. En mijn doel, ik zeg het maar klip en klaar in het begin, is om het Calimero gedrag van ons af te schudden. Ik kom het nog te vaak tegen en het is onterecht, het is onnodig en vooral contraproductief. Ja, wij mogen dan in volume de gestalte van David hebben, maar om deze analogie door te trekken, deze kleine herdersjongen kon zich zeer strijdvuldig opstellen tegen de reus Goliath, juist omdat

hij uitging van eigen kracht. Dus geen zwaar harnas, noch een zware wapenuitrusting voor deze vederlichte knaap, maar de slinger en de steen die hem als schapenhoeder vertrouwd in de handen lag om zijn kudde bij elkaar te houden. Met het vaste geloof in zijn einddoel voor ogen, ging hij met opgeheven hoofd en de rug recht aan de slag.

Beste mensen,

Dit klinkt allemaal wat melodramatisch of teatraal misschien, maar zo gaat dat nu eenmaal met vergelijkingen. Er zit een grote kern van waarheid in, want binnen de samenwerking met de radiologie hebben wij meer plussen dan minnen aan beide zijden van de samenwerking. Het is dus een win-win relatie. Wij moeten trots zijn op de kiezels die wij in onze herderstas meedragen, want stuk voor stuk doen zij er toe en kunnen zij ons helpen om als vak toekomstbestendig te zijn en met veel vertrouwen de toekomst tegemoet te zien. Want veel van onze kiezels zijn juweeltjes, wat ons bijzonder aantrekkelijk maakt, en waardoor onze collegae radiologen zo heel graag dit huwelijk met ons aan wilden gaan. Tuurlijk, er zit gelukkig ook veel kracht bij de radiologie, wat op onze beurt rede vormde om de samenwerking te zoeken. We vullen elkaar met onze hybride technieken goed aan. Maar vanuit een politiek maatschappelijk en dus ook financieel perspectief hebben wij een aantal onderscheidende pluspunten, waar we trots op mogen zijn, en waar we op een goede manier gebruik van moeten maken. Op 30 september 2016 was de lustrumviering van de NVVR en het siert het zelfinzicht van onze collega's, want op deze radiologendagen legden zij haarscherp bloot waar de risico's van hun vak liggen. Ik noem de vier belangrijkste redenen die daar besproken werden, omdat ik denk dat zij een hele scherpe analyse hebben gemaakt, waar wij als collega beeldvormers goed naar moeten luisteren. Ik denk namelijk dat wij heel goede argumenten hebben om hen vanuit de samenwerking tot steun te zijn:

1. De eerste reden die genoemd werd was volume i.p.v. value. In toenemende mate is het vak van radioloog verworpen tot de verslagen schrijver, die in de krochten van het ziekenhuis, verstoken van multidisciplinair overleg zijn productie parameters moet halen op basis van Sandersscore, de bench-mark-rat-race of andere door managers opgelegde targets i.p.v. dat hij of zij de inhoudelijke meerwaarde van het mooie radiologische vak, als cruciaal onderdeel in het gehele behandelproces, over de bühne kan brengen. Hoe anders is dat bij

ons? Wij immers hebben veel meer patiëntencontact en denken veel meer op een internistische manier na over moleculaire, biologische, biochemische en pathofysiologische onderdelen van het ziekteproces en worden daarvoor gewaardeerd.

2. Hier vloeit het tweede punt uit voort. Wat is er aan de hand? Er doet zich een vreemde spagaat voor. Het zojuist geschetste beeld van de keihard werkende radioloog, die zijn stapels maar niet weg gedictieerd krijgt en aan de andere kant het besef dat er "as we speak" ongeveer 130 radiologen werkeloos zijn, in het buitenland werken of geen vaste baan hebben. Dat kennen wij bij de nucleaire geneeskunde natuurlijk ook niet. Het aantal radiologische verrichtingen is de afgelopen decennia exponentieel gegroeid, doordat de dokter anno 2016 niet meer louter en alleen op zijn auscultatie en palpatie durft te vertrouwen, maar alles voor het oog zichtbaar wil maken nu de techniek dat ook mogelijk gemaakt heeft. Het aantal fte's heeft echter geen gelijke tred weten te houden met deze explosieve groei. In de academie vanwege allerlei interne financieringsperikelen. En, zo heb ik me door radiologen laten vertellen, dat dit bij de vrijevestigden bewust is tegengehouden, vanwege het "volume-based honorarium principe". Dit is een structuurfout die oplosbaar is. Hier willen en moeten de radiologen vanaf, want anders blijven ze gevangen in die vicieuze cirkel. Omdat wij als nucleair geneeskundigen meer op "value over volume" zitten, kunnen wij als voorbeeld dienen om hen te bevrijden uit die vicieuze cirkel.
3. Als derde werd genoemd de grote concurrentie van collega poortspecialisten die het ook in formele zin gelukt is om bevoegd en bekwaam te worden op het gebied van imaging en dit ook als officieel onderdeel in hun opleiding geïncorporeerd hebben. We kennen allemaal de gynaecoloog die zelf zijn echo's doet en de cardioloog die een CT-apparaat op zijn eigen afdeling heeft neergezet. Voor ons vormt dit evenwel nauwelijks enig risico van betekenis, want waar de radioloog in toenemende mate delen van zijn vakgebied afgesnoept ziet worden en men voor uitholling vreest, geldt dat niet voor de nucleair geneeskundige: onze specifieke tripartite expertise en de daarbij benodigde vergunningen is nauwelijks kopieerbaar voor collega's. Dat onze multidisciplinaire expertise op het gebied van radiochemie, radiofarmacie en klinische fysica van groot belang is, blijkt ook vandaag weer uit de inhoud van het ochtendprogramma. Het is een doordesemd gedachtegoed binnen ons vak.
4. Als vierde punt werd genoemd regie op kwaliteit; het issue standaardisatie en kwaliteit, waar binnen de radiologie hard aan gewerkt moet worden. Want een MRI-scan voor een bepaalde ziekte wordt in ziekenhuis A heel anders vervaardigd dan in ziekenhuis B. Vaak nauwelijks vergelijkbaar met elkaar. Zo anders is het bij ons: sinds 1988, hebben wij ernst gemaakt met

standaardisatie en protocollair werken. Ver voordat toezichthoudende instanties in toenemende mate het aantoonbaar maken van kwaliteit tot hun evangelie hebben verheven waren wij ons daar vanaf het begin van bewust. Het zit dus in onze genen om, zodra er nieuwe diagnostiek of een nieuwe behandeling ontwikkeld wordt, daar protocollen en richtlijnen voor op papier te zetten. Als je daar namelijk te lang mee wacht ontstaat er wildgroei en krijg je nauwelijks nog alle neuzen één kant op. We kunnen er dus trots op zijn hoe wij binnen ons vak omgaan met innovaties. Als klein kikkerlandje zijn we trendsettend, want vanuit de hele wereld is er belangstelling voor onze Aanbevelingen nu deze in het Engels verschenen zijn. Nu is het zaak dat wij deze verworvenheid gaan delen met onze collegae radiologen.

Tot zover de noodkreten van onze collega beeldvormers en de hulplijn die wij vanuit ons vak kunnen aanreiken. Vanuit de context van de bredere gezondheidszorg bekeken is nu de vraag wat onze positie is? Dat ik trots ben op ons vak wist u natuurlijk al. Maar dat ik vind dat ons vak kracht heeft, en wel een middelpuntzoekende kracht, klinkt u misschien als grootheidswaan in de oren. Laat ik mijn standpunt eens grondig onderbouwen. Natuurlijk sta ik voor ons vak en hou ik ervan, maar ik heb het idee dat we nog onvoldoende onze toegevoegde waarde met collega's, maar ook met politieke stakeholders en beleidsmakers gedeeld hebben. Als we de nationale wetenschapsagenda op ons in laten werken en als we de minister horen, springen er twee dingen uit:

1. Sustainable health, zorg moet duurzaam en betaalbaar blijven
2. Personalized medicine, zorg op maat leidt tot hogere kwaliteit en ook tot kostenreductie

En hoe mooi is dan ons vak; wij vormen de basis van de diagnostische processen van de poortspecialist vanuit de pathofysiologie en dat is een unique selling point van ons vak, dat heel goed aansluit bij de zojuist genoemde punten.

Om een paar voorbeelden te noemen:

1. Onze benadering leidt tot een betere bepaling van ziekte locatie, afgrenzing en tumorvolume, waardoor er op basis van onze technieken sparerender geopereerd kan worden, met een reductie van ligduur, kortere revalidatietijd, eerdere terugkeer in het arbeidsproces, allemaal dingen die bijdragen aan sustainable health o.b.v. personalized medicine.
2. Een tweede voorbeeld: o.b.v. onze PET-scans kunnen we bij een infectiologische vraagstelling eerder de infectiehaard vinden, waardoor patiënten vlotter behandeld kunnen worden, wat leidt tot een besparing op zowel ligdagen als een veelvoud aan onnodige andere diagnostiek.
3. Dit zijn slechts twee voorbeelden, maar we weten natuurlijk dat er talloze andere toepassingen zijn, die ons vak kan aanbieden die bijdragen aan het realiseren van

sustainable healthcare en personalized medicine. Ik kan nog even doorgaan. We weten dat het bij heterogene lesies niet eenvoudig is om representatieve cytologie te verkrijgen. Hoe vaak krijgen we niet te horen dat als er een echogeleide of CT geleide punctie gedaan wordt, "dat er niet te beoordelen weinig celrijk materiaal" door de patholoog ontvangen is? En als we pech hebben kan dat tot twee of driemaal toe gebeuren bij één en dezelfde patiënt. Wat een delay hierdoor ontstaat met ongewenste onrust bij de patiënt, maar ook zo onnodig want FDG-PET kan ons precies vertellen in welk deel van de lesie de naald gestoken zou moeten worden om sampling error te voorkomen.

4. Vooruit, nog een mooi voorbeeld: Met de behandeling van maligne lymfomen, kan men ook niet meer zonder onze technieken. Iedere beslissing tot intensivering van de behandeling danwel reducering van agressieve therapieën wordt genomen op basis van response monitoring met FDG-PET.

En zo kunnen we doorgaan met het noemen van voorbeelden. Dit is onze dagelijkse routine. Dit kunnen we nu al. Maar wat te denken van de veelheid van toepassingen die nog in het verschiet liggen? En dan heb ik het niet over de toekomst over tien of vijftien jaar, maar over de zeer nabije toekomst. U ziet en merkt dat ons vak continu aan het innoveren is: de vlucht die Gallium-PSMA en Dotataat scanning de laatste jaren genomen heeft, de behandeling met radium... als de aanvrager er nog niet van gehoord had, dan was het wel de patiënt die ermee de spreekkamer binnenwandelt. De dynamiek van ons vak is ongekend. Wij zitten op de top van de golf van innovatie. En het einde daarvan is nog lang niet in zicht. Neem bijvoorbeeld de vigerende discussie van de dure en weesgeneesmiddelen en de vaak exorbitante kosten die gemoeid zijn bij de behandeling van één enkele patiënt. Dat loopt, zoals u weet, tot in de tienduizenden euro's per patiënt per jaar en in een enkel geval zelfs tot in de tonnen. Sta mij toe één rekenvoorbeeld te geven. Als we honderd patiënten behandelen met Nivolumab kost dat 8 miljoen per jaar. Van die honderd reageren er maar 20 op de therapie. Dat betekent dat we 6,4 miljoen euro door het putje gespoeld hebben. Op dit moment is het VUmc druk bezig een tracer te ontwikkelen die het mogelijk maakt die 20 patiënten te kunnen identificeren die voordeel hebben aan de behandeling. Dus zeg 100 scans van zeg 2000 euro per stuk, laten we het ruim nemen, dan is dat 2 ton. Met die 2 ton investering zouden we 6,4 miljoen euro aan Nivolumab kunnen besparen.

Een zelfde soort trial betreft de IMPACT trial, waarbij upfront voorspeld gaat worden welke patiënten met borstkanker behandeld moeten worden met trastuzumab of hormonale therapie, welke patiënten met colorectaal carcinoom behandeld moeten worden met Cetuximab en in welke dosis en welke patiënten met niercelcarcinoom profijt hebben aan behandeling met Girentuximab. Dit concept zou ik exemplarisch willen noemen voor de toekomstige mogelijkheden van ons vak. Dit is dus personalized medicine in extremo. Wij zullen de politiek moeten gaan overtuigen van deze evidente voordelen van ons vak: kosteneffectiviteit gaat hierbij hand in hand met patiëntencomfort.

Van ons als bestuur kunt u natuurlijk verwachten dat wij dit gaan laten agenderen op de politieke agenda. Als we de beleidsmakers in Den Haag ervan doordringen hoeveel gezondheidswinst en kostenreductie hiermee behaald kan worden, dan zullen er als vanzelf geldstromen ontstaan om deze innovaties te versnellen. Want ook die geldstromen zullen personalized moeten worden. Personalized healthcare betekent personalized finance. Het goud ligt op straat, we moeten het alleen wel oprapen. De beleidsmakers in Den Haag moeten we nog overtuigen, maar wie allang gezien hebben dat dit goud bij ons beschikbaar is, zijn natuurlijk de radiologen. Wij zijn de toekomst! Ik begrijp heel goed dat zij goede redenen gehad hebben om voor de integratie te kiezen, omdat wij heel erg complementair zijn en dat voor de toekomst van de imaging de innovatiekracht waarschijnlijk van ons vak zal moeten komen. Dus is er alle reden om de samenwerking met veel vertrouwen tegemoet te zien en om met opgeheven hoofd en met borst vooruit in de samenwerkingsrelatie te kunnen staan. We hebben een hartstikke mooi vak, we hebben een super interessant vak en we hebben een zeer patiënt gericht vak. U begrijpt, er is geen enkele reden om een Calimero gevoel te hebben, veel passender is het om een David gevoel te hebben, want David werd de koning van Israël. Wat eigenlijk nog een veel passender vergelijking zou zijn is Asterix en Obelix, het onafscheidelijke stripduo dat een royaal verschil in lichaamslengte heeft, maar er keer op keer in slaagt om vanuit hun complementaire verscheidenheid tot grootse daden te komen in gemeenschappelijkheid. Ik dank u voor uw aandacht!

I.f.de_geus-oei@lumc.nl 

Wetenschappelijk Najaarssymposium van de NVNG

Nieuwe tracers

Amersfoort, 18 november 2016

Morning session summary

The chair of our society, professor L.F. de Geus-Oei, opened the symposium with an inspirational TEDX talk entitled David & Goliath. She urged us to embrace the partnership with radiology. Her hopes and expectations for the future of medical imaging in the Netherlands were outlined, and she highlighted several issues in which our input can be of great value to the current radiologists. The full text of the TEDX talk can be found in the current issue of the TvNG.

The first part of the morning session focused on the clinical need for new oncological tracers. Professor S.C. Linn, oncologist at Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam, demonstrated the great need for new tracers. Rapidly improving imaging techniques coupled with efficient screening programs have led to very early detection of abnormalities. A tracer that can identify the abnormalities that will progress to significant disease will reduce overtreatment. Tracers are also required during staging for better N-stage determination and for guidance in decision making with regard to systemic treatment; FDG is a well-known example that can probably be used more extensively. Once the extent of disease is established, specific tracers such as ¹⁸F-fluoroestradiol (FES), can be of great value as they give an indication of tumour heterogeneity. There may be tracers that can determine whether certain organs, such as the liver, have a pre-metastatic niche. Finally, there should be more emphasis on early response monitoring with FDG, FES or other tracers.

The next speaker was dr. M.N. Lub- de Hooge, hospital pharmacist at UMCG in Groningen, who gave us a clear overview of various forms of receptor imaging such as FES (an oestrogen receptor) and immunotherapy imaging such as IL2 (Interleukin 2, an immune system signalling molecule) and PDL1 (programmed death ligand 1, which inhibits T-cell function), as well as of their theoretical clinical implication. The second part of the morning was dedicated to the application of new oncological tracers. Dr. ir. L.R. Perk is the operational manager, qualified person and health physics expert at Radboud Translational Medicine B.V. in Nijmegen. He took us through their 15 year journey, from brainstorming to a fully operational cyclotron. There are currently seven cyclotrons in the Netherlands. They mainly produce PET tracers, thereby not only facilitating research but also allowing for greater availability of (short lived) tracers for clinical practice as well as simpler logistics and self-sufficiency. Professor J.F. Verzijlbergen, nuclear physician at Erasmus MC in Rotterdam, was the last speaker of the morning. His whistle-stop tour of the implementation of ⁶⁸Ga-PSMA (prostate specific membrane antigen) PET included several examples of cases that show the added value of this tracer. He urged us to take note of the imPRINT study in order to ensure uniformity within the Netherlands.

E. C. Owers

nuclear medicine physician
e.owers@nki.nl

A phase I trial of cabazitaxel +/- ¹⁸⁸Re-HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment

Bouman-Wammes EW¹, van Dodewaard-de Jong JM¹, Bloemendal HJ², Verheul HMW¹, van den Eertwegh AJM¹, de Klerk JMH³

¹Medical Oncology, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands; ²Medical Oncology and ³Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, the Netherlands

Introduction

In patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC), bone-seeking radiopharmaceuticals such as rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate (¹⁸⁸Re-HEDP), are effective for pain palliation and have a marked anti-tumour effect. Cabazitaxel is the standard second-line chemotherapy for mCRPC patients. We performed a phase I study investigating the safety and feasibility of the combined treatment with ¹⁸⁸Re-HEDP and cabazitaxel in mCRPC patients.

Methods

Patients with mCRPC and documented disease progression on or after docetaxel were eligible for inclusion. The dose escalating schedule is explicated in table 1. Three patients were planned for each dose level, expanding to 6 patients in case of a dose limiting toxicity

(DLT). A DLT is defined as any grade 4 toxicity, or grade 3 toxicity delaying the next treatment cycle.

Results

Twelve patients were included, of whom 3 had progressive disease before the 3th cycle of cabazitaxel. In total, 1 DLT occurred (dose level 1), after treatment cycle 6 (¹⁸⁸Re-HEDP) (thrombopenia grade 3 delaying the next treatment cycle). The cohort was expanded to 6 patients, with no further DLTs. No DLT occurred in dose level 2. The most important adverse events were of haematological origin (table 2), mild fatigue and diarrhea (46% and 12% respectively).

We will perform a randomised phase II study using dose level 2.

Conclusion

Combination therapy with cabazitaxel and ¹⁸⁸Re-HEDP is feasible and generally well tolerated.

e.bouman@vumc.nl

Table 1. Dose escalation schedule.

dose level	cycle 1	cycle 2	cycle 3**	cycle 4	cycle 5	cycle 6**	cycle 7	cycle 8
-1*	CBZ 20mg/m ²	CBZ 20mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 20mg/m ²	CBZ 20mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 20mg/m ²	CBZ 20mg/m ²
1	CBZ 25mg/m ²	CBZ 25mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 25mg/m ²	CBZ 25mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 20mg/m ²	CBZ 20mg/m ²
2	CBZ 25mg/m ²	CBZ 25mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 25mg/m ²	CBZ 25mg/m ²	¹⁸⁸ Re-HEDP 40MBq/kg	CBZ 25mg/m ²	CBZ 25mg/m ²

CBZ = cabazitaxel; *dose level -1 only to be used if dose level 1 was not tolerated; ** interval between administration of ¹⁸⁸Re-HEDP and next cycle of cabazitaxel of 4 weeks (instead of 3 weeks after each cycle of cabazitaxel)

Table 2. Haematological adverse events + any grade 3/4 adverse events.

adverse event (in 70 cycles of therapy)	grade 1	grade 2	grade 3 / 4	grade 4
anaemia	50 (71%)	20 (29%)	-	-
thrombopenia	21 (30%)	8 (11%)	3 (4%)*	-
neutropenia	-	5 (7%)	8 (11%)	16 (23%)
neutropenic fever	-	-	1 (1%)	-
constipation	2 (2.1%)	1 (1%)	1 (1%)	-
skeletal pain	8 (8.3%)	3 (3.1%)	1 (1%)	-

*of which 1 dose limiting toxicity (delay of next cycle of treatment)

A randomised, phase II study of repeated ¹⁸⁸Re-HEDP combined with docetaxel and prednisone versus docetaxel and prednisone alone in CRPC metastatic to bone; the Taxium II trial

van Dodewaard-de Jong JM^{1,2}, de Klerk JMH³, Bloemendaal HJ^{1,4}, Oprea-Lager DE⁵, Hoekstra OS⁵, van den Berg P⁶, Los M⁷, Beeker A⁸, Jonker MA⁹, O'Sullivan JM¹⁰, Verheul HMW², van den Eertwegh AJM²

Afdelingen Medische Oncologie, ¹Meander Medisch Centrum Amersfoort, ²VU Universitair Medisch Centrum Amsterdam, ⁴Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁶Tergooi Ziekenhuis Hilversum, ⁷St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en ⁸Spaarne Gasthuis Hoofddorp
 Afdelingen Nucleaire Geneeskunde ³Meander Medisch Centrum Amersfoort en ⁵VU Universitair Medisch Centrum Amsterdam
⁹Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, VU Universitair Medisch Centrum Amsterdam
¹⁰Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University Belfast, Northern Ireland, UK

Background

Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate (¹⁸⁸Re-HEDP) is a beta-emitting radiopharmaceutical used for palliation of metastatic bone pain. We investigated whether the addition of ¹⁸⁸Re-HEDP to docetaxel/prednisone improved efficacy of chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC).

Methods

Patients with progressive CRPC and osteoblastic bone metastases were randomised for first-line docetaxel 75mg/m² 3-weekly plus prednisone with or without 2 injections of ¹⁸⁸Re-HEDP after the 3rd (40MBq/kg) and after the 6th (20MBq/kg) cycle of docetaxel. Primary endpoint was progression free survival (PFS), defined as either prostate specific antigen (PSA), radiographic or clinical progression. Patients were stratified by extent of bone metastases and hospital.

Results

42 patients were randomised for standard treatment and 46 patients for combination therapy. Median number of cycles of docetaxel was 9 in the control group and 8 in the experimental group. Median follow-up was 18.4 months. Two patients from the experimental group did not start treatment after randomisation. In the intention to treat analysis no differences in PFS, survival and PSA became apparent between the two groups. In an exploratory per-protocol analysis median overall survival was significantly longer in the experimental group (33.8 months

(95%CI 31.75 – 35.85)) than in the control group (21.0 months (95%CI 13.61 – 28.39); p 0.012). As expected, thrombocytopenia (grade I/II) was reported more frequently in the experimental group (25% versus 0%).

Conclusion

Combined treatment with ^{188}Re -HEDP and docetaxel did not prolong PFS in patients with CRPC. The observed survival benefit in the per-protocol analysis warrants further studies in the combined treatment of chemotherapy and radiopharmaceuticals.

jm.van.dodewaard@meandermc.nl

^{18}F -fluorocholine PET/CT localises hyperparathyroidism in patients with inconclusive conventional imaging: a multi-centre study from the Netherlands

Kluijfhout WP¹, Vorselaars WMCM¹, van den Berk SAM², Vriens MR¹, Borel Rinkes IHM¹, Valk GD³, van Dalen T⁴, de Klerk JMH², de Keizer B⁵

Departments of ¹Surgery, ³Internal Medicine and ⁵Nuclear Medicine, Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ²Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, the Netherlands; ⁴Department of Surgery, Diaconessenhuis Hospital, Utrecht, the Netherlands

Introduction

Several reports have shown good performance of ^{18}F -fluorocholine (FCH) PET/CT for parathyroid localisation, though overall evidence remains scarce. We collected data from three institutions in the Netherlands and investigated the performance of FCH PET/CT as a second-line imaging modality.

Methods

We conducted a retrospective review of all patients ≥ 18 years who underwent FCH PET/CT for biochemically proven hyperparathyroidism (HPT) and inconclusive ultrasound and sestamibi scintigraphy. Acquisition of PET images was done 30 minutes after administration of 2MBq/kg FCH, together with a low dose CT.

Results

PET/CT scans were performed in 33 (75%) women and 11 men (25%) with a mean age of 58.9 (range 31-80 years). Three patients had multiple endocrine neoplasia type 1, one patient had tertiary HPT due to Alport syndrome and the remaining patients had sporadic primary HPT. FCH PET/CT was positive in 34/44

(77.3%) cases. Of the 35 abnormal glands resected in 33 patients, FCH PET/CT was able to successfully localise 33/35 (94.3%), with only one false positive result (PPV = 97.1%). Comparison of the 10 patients with negative PET/CT to the 34 patients with positive PET/CT, revealed no significant differences in age, sex, ratio of preoperative calcium, use of cinacalcet, history of neck surgery, and concomitant multinodular goiter.

Conclusion

Our study shows excellent performance of FCH PET/CT in patients with HPT and inconclusive conventional imaging. Due to its favourable characteristics with high performance, prospective studies should be initiated to determine if this new technique may replace conventional sestamibi scintigraphy as a first-line imaging modality.

b.dekeizer@umcutrecht.nl

The role of ^{18}F -FDG PET/CT in 273 patients with chronic Q fever at diagnosis and during follow-up

Kouijzer IJE¹, Kampschreur LM², Wever PC³, Hoekstra C⁴, van Kasteren MEE⁵, de Jager-Leclerque MGL⁶, Nabuurs-Franssen MH⁷, Wegdam-Blans MCA⁸, de Geus-Oei LF^{9,10,11}, Oyen WJG¹¹, Bleeker-Rovers CP¹

Departments of ¹Internal Medicine (infectious diseases) and ¹¹Nuclear Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; Departments of Internal Medicine, ²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁵Elisabeth hospital, Tilburg, the Netherlands and ⁶Bernhoven hospital, Uden, the Netherlands; Departments of ³Medical Microbiology and ⁴Nuclear Medicine, Jeroen Bosch Hospital, Den Bosch, the Netherlands; Departments of Medical Microbiology, ⁷Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, the Netherlands, and ⁸Laboratory for Pathology and Medical Microbiology, Veldhoven, the Netherlands; ⁹Department of Nuclear Medicine, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands; ¹⁰MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede, the Netherlands

Introduction

In patients with chronic Q fever, diagnosis is difficult, because symptoms are often aspecific and infectious foci may not be visible with conventional imaging techniques. We investigated the diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with chronic Q fever at the time of diagnosis and during follow-up.

Methods

All Dutch adult patients suspected of chronic Q fever who were diagnosed since 2007 were retrospectively included until March 2015 when at least one ^{18}F -FDG PET/CT was performed. Clinical data and results from ^{18}F -FDG PET/CT scans at diagnosis and during follow-up were collected. ^{18}F -FDG PET/CT scans were re-evaluated by three nuclear physicians.

Results

273 patients suspected of chronic Q fever were included. Eventually, of 147 patients with proven chronic Q fever, 63 patients (42.9%) were diagnosed with infected vascular prostheses, 34 patients (23.1%) had an infected aneurysm, and 9 patients (6.1%) had definite endocarditis according to the Duke criteria. Of all 230 FDG PET/CT scans performed at diagnosis, 31 (13.5%) led to a change in diagnosis. At diagnosis, 45 scans (19.6%) led to treatment adjustment. Of all 218 scans performed during follow-up in 143 patients, 2 (0.9%) led to a change in diagnosis and 109 (67.7%) of 161 scans in proven chronic Q fever led to treatment adjustment. When adding FDG PET/CT as a major criterion to the Duke criteria, 8 more patients had a diagnosis of definite endocarditis (1.9-fold increase).

Conclusion

FDG PET/CT is a valuable diagnostic technique in diagnosis of chronic Q fever and during follow-up often leading to a change in diagnosis and/or treatment adjustment.

chantal.bleeker-rovers@radboudumc.nl

The predictive value of early in-treatment FDG PET/CT response to chemotherapy in combination with bevacizumab in advanced non-squamous NSCLC

Usmanij EA¹, Natroshvil T¹, Timmer-Bonte JNH², Oyen WJG^{1,3}, van der Drift MA⁴, Bussink J⁵, de Geus-Oei LF^{1,6}

Departments of ¹Radiology and Nuclear Medicine, ²Medical Oncology, ⁴Pulmonary Diseases, and ⁵Radiation Oncology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; ³The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, U.K.; ⁶Department of Radiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Introduction

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) is potentially applicable to predict response to chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods

In 25 patients with advanced non-squamous NSCLC, ^{18}F -FDG PET was performed before treatment and after two-weeks, at the end of the second week of first cycle carboplatin – paclitaxel and bevacizumab (CPB) treatment. Patients received up to a total of 4 cycles of CPB treatment. Maintenance treatment with bevacizumab monotherapy was continued until progressive disease without significant treatment related toxicities of first line treatment. In case of progressive disease bevacizumab was combined with erlotinib. Standardised uptake value (SUV) and SUV_{peak} were corrected for lean body mass (SUL and SUL_{peak}). PET response criteria in solid tumours (PERCIST) were used for response evaluation. These semi-quantitative parameters were correlated with progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

Results:

Metabolic response, defined by a significant reduction in $\text{SUL}_{\text{peak}} \geq 30\%$ (according to PERCIST 1.0 criteria) after two weeks of CPB, was predictive of PFS and OS. For partial metabolic responders ($n = 19$) median OS was 22.8 months. One year and 2-year OS were 79% and 47%, respectively. Non-metabolic responders ($n = 6$) (stable metabolic disease or progressive disease) showed a median OS of 4.4 months (1-year, and 2-year OS was 33% and 0% respectively) ($P < 0.001$).

Conclusion:

FDG PET/CT after one treatment cycle is predictive of outcome to first line chemotherapy with bevacizumab in patients with advanced non-squamous NSCLC. This enables identification of patients at risk of treatment failure, permitting treatment alternatives such as early switch to a different therapy.

edwin.usmanij@radboudumc.nl 

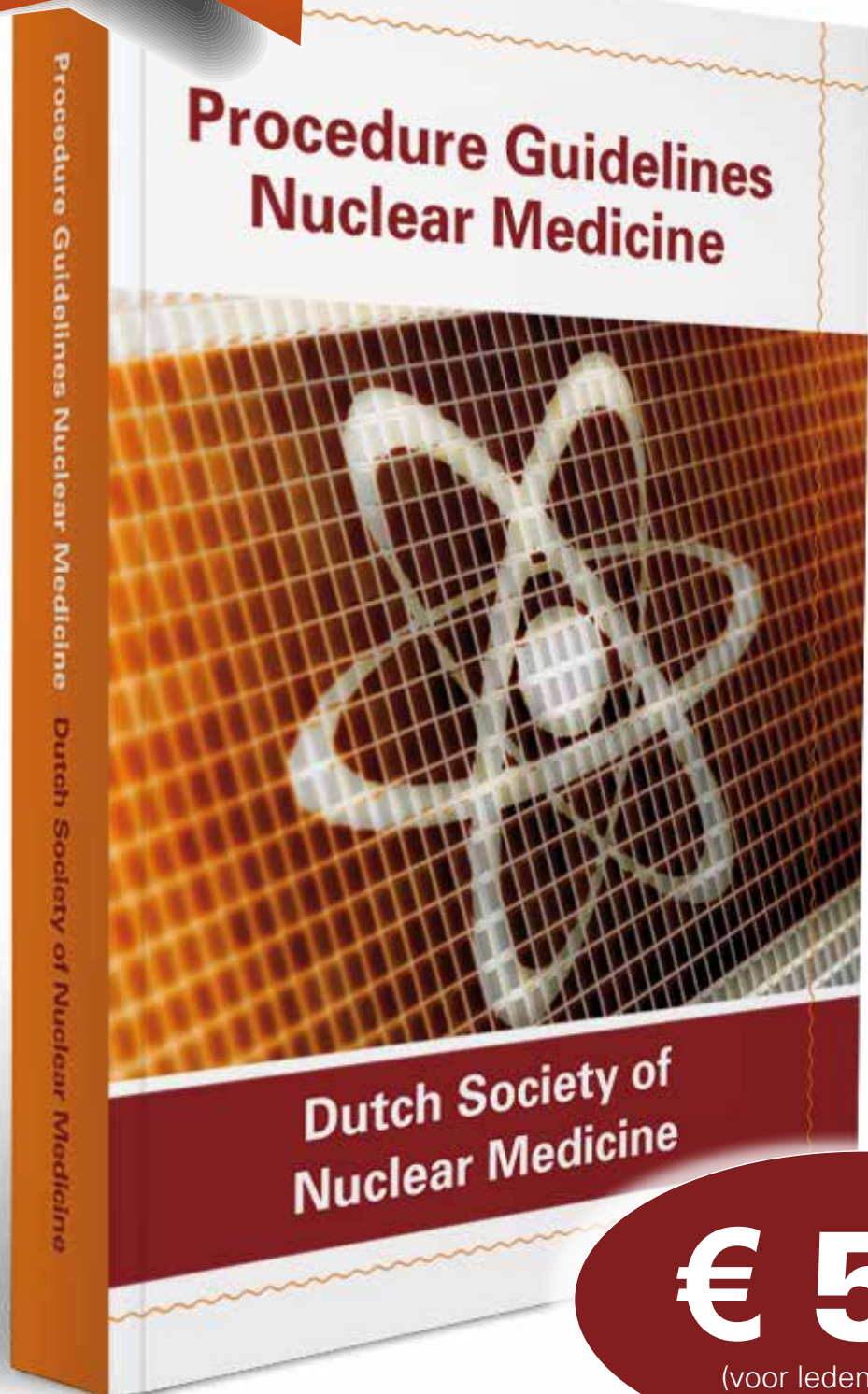


Tijdens deze wetenschappelijke bijeenkomst van de NVNG heeft de uitreiking van de Woldringprijs plaatsgevonden. De Woldringprijs 2016 werd toegekend aan dr. Y.J. Gent voor haar proefschrift: 'Macrophage-targeted PET imaging of Rheumatoid arthritis. Opportunities for early diagnosis and therapy monitoring'. Yoony Gent is aan de VU te Amsterdam gepromoveerd.

new

Nu te bestellen bij: bol.com

ISBN: ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever: Kloosterhof Neer B.V.
Omvang: 780 pagina's
Uitvoering: garengenaaid
Prijs: € 53 (leden NVNG excl. verzendkosten)
€ 79,50 (excl. verzendkosten)



€ 53

(voor leden NVNG)

In Memoriam

Professor Jan van der Schoot (1927-2017)

Professor Jan van der Schoot will be remembered as one of the fathers of nuclear medicine in the Netherlands, entering the field in the mid 1950's, retiring in 1990, and leaving an enormous legacy. Born and remaining in Amsterdam, he followed his medical education at the University of Amsterdam. He joined the internal medicine clinic at the Wilhemina Gasthuis (WG) in 1954, and obtained his PhD in 1959. At that time he formed the Isotopen Laboratorium in the WG. In 1983, the department of nuclear medicine (NM) moved into the new Academic Medical Centre (AMC). By then, the department had become fully multi-disciplinary and was supported by personnel from radiation protection, automation and technical services. His leadership and enthusiasm as department head were paramount to this development.

Jan van der Schoot entered the field when only Geiger-Müller and scintillation crystal probes were available for in-vivo measurements and well-counters for in-vitro studies. Therapy was primarily for the thyroid using $^{131}\text{I-Nal}$. Imaging with the rectilinear scanner emerged during the 1950's and with the gamma camera in the 1960's. The first gamma camera with rudimentary quantification facilities for static and sequential images was installed in the department in 1970. In 1976, a mini-computer system, with basic computing and image processing software, enabled Jan and his staff to further develop quantitative solutions to medical problems. Thanks to Jan's amazing mathematical ability we were encouraged to think quantitatively and to be critical of the quality of the results.

Jan pioneered the application of ^{67}Ga -citrate, introduced in 1969, including standardised quantification of the gamma camera images. The early 1970's saw the introduction of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, ^{123}I -iodide and ^{133}Xe . The introduction of ^{201}Tl for myocardial perfusion imaging initiated close collaboration with the WG cardiology department. Later in the 1970's, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ red blood cell labelling and ECG-gated planar imaging led to stress and rest evaluation of left ventricular ejection fraction. The cardiology department incorporated an imaging room with a gamma camera and computer. The NM department was responsible for the technical aspects and imaging, but patient preparation and reporting was a joint venture becoming a tradition by the time the WG moved to the AMC.

The diversity of investigations grew rapidly. Many publications and PhD theses developed from Jan's stimulation and encouragement to collaborate with colleagues in other centres. No formal training curriculum existed then, but the department



Jan van der Schoot at the Wilhemina Gasthuis, Amsterdam

participated in training in all disciplines. Jan had an academic appointment in the faculty of medicine and lectured on NM to medical students, aiming to enthuse more young physicians to join the profession. In 1975 Jan became Professor of Nuclear Medicine in the University of Amsterdam.

Radiation protection regulations and norms for radiation limits and for shielding requirements became stricter. The use of SI units was implemented. Jan's philosophy was to play an active role in ministerial and other committees in order to contribute rather than to be confronted with new regulations or rules. He served on various Dutch radiation protection committees, as well as the main committee of the International Commission of Radiation Units and Measurements.

By 1967, an enthusiastic study group of physicians, physicists, chemists and pharmacists developed into the Dutch Society of Nuclear Medicine (NVNG). However, it was not until 1984 that NM became recognised as a separate medical speciality in the Netherlands, with its own 4-year residency programme and registration system. It was Jan's driving force in negotiations with the Central College of the Dutch Medical Specialist Registration Commission that finally pushed it through. This was a remarkable achievement, and a major breakthrough towards acceptance of NM in the medical world. It ensured a nationwide influx of uniformly trained NM physicians. He became the first registered NM physician in the Netherlands. He held several positions in the NVNG: vice-president, board member, chairman of the concilium (residency board).

During the 1980's, Jan contributed to unify the two concurrent European NM Societies into the European Association of Nuclear Medicine (EANM) that formally replaced these societies at the European Nuclear Medicine Congress in Budapest in 1987. At this congress he was chairman of the scientific committee. A year later he became congress president-elect for the EANM congress to be held in Amsterdam in May 1990. His talents for organisation, financial

and arithmetic acuity, enthusiasm and drive came to the fore. He involved his department and the Dutch NM community, and steered with energy. At a time when an EANM congress management was not yet established, this congress was another major achievement for which Jan is remembered.

Jan van der Schoot held the position of chairman of radiology in the WG, and later became dean of the medical faculty of the University of Amsterdam in 1987. He was consultant and advisor to other hospitals, such as the former Andreas Hospital and the Antoni van Leeuwenhoek, even after he retired. He was involved in the WHO/IAEA workshops on quality assurance in the 1980's. He was a member of the advisory board of the German Society of Nuclear Medicine.

An avid advocator of NM, Jan always applied himself with enthusiasm and energy. He had a unique sense of humour, was often seen laughing also at his own jokes. He was good-humoured and had a broad smile. He was kind, considerate

and thoughtful, concerned about the welfare of his personnel regardless of position. He allowed individual development. Jan made a contribution to our lives.

In recognition of his life-long devotion and contribution to his profession, Professor Jan van der Schoot received the honour of Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw in 1990. He also became an honorary member of the Dutch Society of Nuclear Medicine.

After retirement, Jan continued to follow developments in NM, and advised when appropriate. He remained curious. He had a talent and love for photography and filming, that he utilised to document family events and travel. He was devoted to his wife, three daughters, six grandchildren, and all their families. He is sadly missed by all who knew him.

Dr. Ellinor Busemann Sokole 

In Memoriam

Hoewel we wisten dat hij een slopende ziekte had, kwam zijn overlijden op 20 februari 2017 toch nog onverwacht en veel te vroeg. We zijn geschokt en verdrietig door de dood van onze gewaardeerde collega

Jim Baas, nucleair geneeskundige

Jim is slechts 58 jaar geworden.

Nog niet lang geleden werd duidelijk dat Jim ongeneeslijk ziek was. Vanwege de fysieke beperkingen die de ziekte meebracht heeft Jim afgelopen zomer besloten om zijn werkzaamheden in Amphia te beëindigen.

Jim werkte sinds 1988 als nucleair geneeskundige in Amphia. Hij begon zijn carrière in het Ignatius ziekenhuis en heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de afdeling nucleaire geneeskunde. Als medisch manager



heeft hij zich op positieve wijze ingezet voor Amphia en de afdeling nucleaire geneeskunde in het bijzonder. Jim gaf aan de medewerkers op de afdeling ruimte voor eigen inbreng waardoor het voor eenieder mogelijk was om maximaal bij te dragen aan de ontwikkeling van de afdeling.

Wij zullen Jim missen en wensen zijn vrouw Anja en de kinderen veel sterkte toe bij het verwerken van dit verlies.

Medewerkers zorgkern nucleaire geneeskunde

Cursus- en congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2017
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

dr. B.F. Bulten
benbulten@gmail.com
dr. R.A. Valdés Olmos
R.A.Valdes_Olmos@lumc.nl

Redactie

dr. M. Bauwens
mw. drs. B. Bosveld
dr. J. van Dalen
drs. J. Emmering
dr. A.W.J.M. Glaudemans
drs. E.C. Owers
A. Reniers
dr. O. de Winter

Bureau redactie

Anuska Muijres
T 0475 600589
E anuska@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 39

Nummer 2: 27 juni 2017
Nummer 3: 26 september 2017
Nummer 4: 29 december 2017

Verschijningsdata, jaargang 40

Nummer 1: 26 maart 2018

Aanleveren kopij, jaargang 39

Nummer 2: 1 april 2017
Nummer 3: 1 juli 2017
Nummer 4: 1 oktober 2017

Aanleveren kopij, jaargang 40

Nummer 1: 1 januari 2018

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.

2017

NVNG, wetenschappelijke bijeenkomst,

7 April, Meander MC, Amersfoort

6th Balkan Congress of 2017 Nuclear Medicine

20 – 22 April, 2017. Sofia, Bulgaria. <http://bcnm2017.com/>

BELNUC 18th Symposium 2017

5 – 7 May, 2017. Gent, Belgium. <http://belnuc.be/event/belnuc-18thsymposium-2017>

CNC 2017, Nuclear Cardiology & Cardiac CT

7 – 9 May, 2017. Vienna, Austria. <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ICNC/ICNC-Nuclear-Cardiology-and-Cardiac-CT>

Radiologendagen 2017

11 - 12 May, 2017. Rotterdam, the Netherlands. www.radiologen.nl

BNMS Spring Meeting 2017

20 – 22 May, 2017. Birmingham, U.K. <http://www.bnms.org.uk/>

SNMMI 2017 Annual Meeting

10 – 14 June, 2017. Denver, USA. <http://www.snmmi.org/AM/>

Symposium Oncologie in Perspectief

15 June, 2017. Amsterdam, the Netherlands. <https://www.oncologieinperspectief.avl.nl/>

CARS 2017, Computer Assisted Radiology and Surgery,

20-24 June, 2017, Barcelona, Spain. <http://www.cars-int.org>

EANM 2017 - 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

21 – 25 October, 2017. Vienna, Austria. http://www.eanm.org/congresses_events/future_congresses.php?navId=343

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



Overweeg start met kuur Xofigo® bij patiënten progressief op 2^e generatie hormoontherapie^{1,2}

LIFE.

JUST GOT LONGER.*



L.NL.MKTSM.01.2017.1394

XOFIGO® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen³

*De mediane overlevingswinst van Xofigo® vs placebo in de ALSYMPCA bedraagt 3,6 maanden

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.



**XOFIGO® IS AANBEVOLEN
IN DE LANDELIJKE RICHTLIJN
PROSTAATCARCINOOM 2016 ALS
EEN VAN DE BEHANDELOPTIES IN:**

- 1^e lijn (chemo-fit & niet chemo-fit)
 - 2^e lijn (post-docetaxel)
- bij mCRPC-patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen⁴

Open the door to freedom from chronic diarrhoea

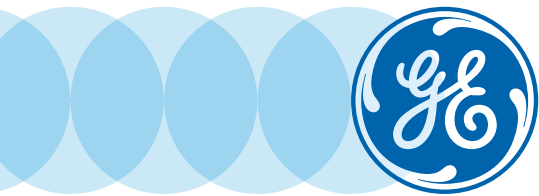


How a diagnosis of bile acid malabsorption (BAM) with SeHCAT™ can help patients with irritable bowel syndrome¹

- SeHCAT, Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM)¹⁻³
- 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}
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life¹



Imagination at work



SeHCAT™
Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid

VERKORTE BIJSLUITER SeHCAT 370 kBq capsules

Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Samenstelling: [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt geleverd in de vorm van capsules met 370 kBq op de referentiedatum voor de activiteit.

Indicaties: Uitsluitend voor diagnostisch gebruik. [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt toegepast voor het onderzoek naar de malabsorptie van galzuren en ter bepaling van het totale verlies aan galzuren. Het kan worden gebruikt ter beoordeling van de ileumfunctie, voor onderzoek naar "Inflammatory Bowel Disease" en chronische diarree en ter bestudering van de enterohepatische kringloop. **Dosering en wijze van toediening:** De normale dosis voor volwassenen en ouderen is één capsule, oraal toegediend. Er is geen pediatrische toedieningsvorm en evenmin is er klinische ervaring met het gebruik van dit product bij kinderen. Alvorens het product bij kinderen wordt toegepast, moeten de voor- en nadelen zorgvuldig worden afgewogen, met name omdat het gebruik van een vaste dosis een verhoogd EDE bij kinderen tot gevolg heeft (zie SPC). Indien het product aan kinderen wordt toegediend, wordt dezelfde dosering als voor volwassenen aangehouden. Ter verzekering van een goede passage van de capsule naar de maag wordt de patiënt aangeraden voor, tijdens en na het doorslikken van de capsule telkens 15 ml water te drinken. Tijdens het innemen dient de patiënt te zitten of te staan. **Procedure voor gebruik:** Bepaling van de vermindering van de galzuur-pool: De bepaling van het tempo waarin het galzuur van de endogene pool verminderd kan -indien gebruik wordt gemaakt van SeHCAT- worden uitgevoerd óf wel door de retentie van de activiteit in het lichaam over een periode van een aantal dagen te meten, óf wel door de excretie van de activiteit in de faeces te bepalen. Het resultaat kan worden

uitgedrukt als een afnametempo indien meerdere metingen zijn gedaan, of eenvoudiger als een retentie-percentage na een vaste periode (7 dagen is gebruikelijk). Bij dit onderzoek kunnen zowel een "whole body counter" als andere teltechnieken worden gebruikt. Voor sommige onderzoeken kunnen scintigrafische studies geschikter zijn. **Bepaling van de retentie van de radioactiviteit:** *Whole body counter:* Een 370 kBq (10 µCi) capsule wordt samen met een slok water aan de patiënt toegediend. Gebruikmakend van de conventionele "whole body" teltechnieken kan een initiële telling van de patiënt worden uitgevoerd. Deze telling geeft, na subtractie van de achtergrond, de "zero-time" of 100% waarde. Na 7 dagen vindt opnieuw een telling plaats. De achtergebleven radioactiviteit wordt als percentage van de 100% waarde uitgedrukt. Indien geen "whole body counter" beschikbaar is, kunnen andere teltechnieken worden toegepast. Omdat de radioactiviteit beperkt blijft tot de abdominale regio, zal een teller die deze regio bestrijkt, volstaan. Ook kan het onderzoek worden uitgevoerd met een gammacamera zonder collimator of zelfs met een enkel scintillatiekristal. **Bepaling van de excretie van de radioactiviteit:** De alternatieve methode om het verlies van galzuur te bepalen is het tellen van de radioactiviteit in faecale monsters die worden genomen gedurende een bepaalde periode (bijvoorbeeld 7 dagen). Een dosis van 370 kBq (10 µCi, oranje/gele capsule) wordt hiervoor aanbevolen. Het is belangrijk dat de standaard geometrie gehandhaafd blijft en dat alle faeces verzameld wordt. Monsters van patiënten die gelijktijdig andere radionuclidische onderzoeken ondergaan, dienen slechts geteld te worden indien de faecale excretie van het andere radionuclide verwaarloosbaar klein is of indien de signaalverwerkingsapparatuur van het telapparaat selectief de ⁷⁵Se-gammalijnen kan tellen. **Contra-indicaties:**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Er moet altijd rekening worden gehouden met het optreden van overgevoeligheidsreacties. Adequate reanimatievoorzieningen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur aan patiënten met een ernstige leveraandoening of obstructie van de galwegen, want bij deze aandoeningen wordt de stralingsdosis voor de lever aanzienlijk vergroot. Dit geneesmiddel bevat 71,04 mg natrium per capsule. Dit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten op een natriumarm dieet.

Bijwerkingen: **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Overgevoeligheid. **Farmacotherapeutische groep:** Technetium (^{99m}Tc) Macroalbs, deeltjes voor injectie, ATC Code: V09EB01.

Nummer van de vergunning voor het in handel brengen: RVG 16191. **Afleverstatus:** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met MAH in NL: GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven (040-299 1000). **Datum:** Januari 2012

© 2015 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.

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 I): A1-A172.

07-2015 JB32650NL/OS THE NETHERLANDS