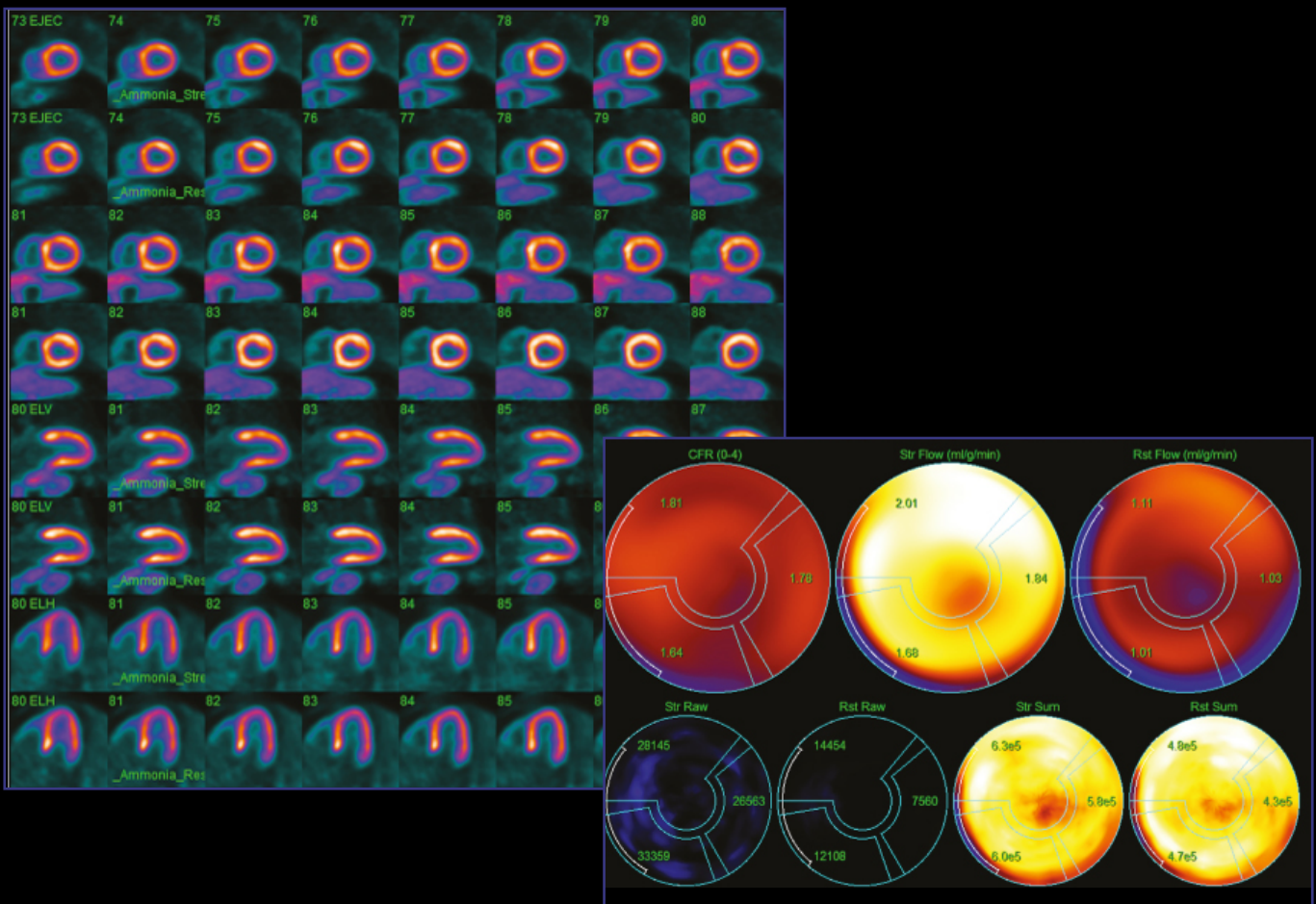


# T I J D S C H R I F T

V O O R

# N U L E A I R E

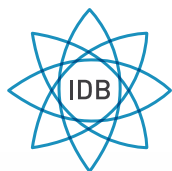
# G E N E E S K U N D E



**Gras bij de buren, inaugurele rede Marnix Lam**

**LUMC in de kijker**

**Radiofarmaca in Nederland**



**IDB Holland bv**  
*From Atom to Image*

An Advanced Accelerator Applications company



Eckert&Ziegler  
price-certainty  
perpointmarker sourcemanagement  
worldwide experience linesource  
floodsource sharing quality  
PET return knowledge diagnostics  
calibration service contact  $^{18}$ F camera  
partner source medical SPECT  
assurance  
system  
supplier  
Prokase  
reliability  
imaging logistics  
spotmarker sure  
gamma-radiation network unburdening  
radioactive  
guarantee  
trouble-free  
one-stop-shop

**SOURCES**

**made**

**easy**

At IDB Holland bv we understand that you don't want to waste your valuable time on source management. Let us handle it for you with our worry free source solution.

- ✓ Free disposal of used sources\*
- ✓ Source renewal notification
- ✓ 5 year guaranteed pricing
- ✓ Eckert & Ziegler sources, guaranteeing you world class quality

For information email us at [sales@idb-holland.com](mailto:sales@idb-holland.com) or call us on +31 (0)135079558 for a detailed and tailored quotation within 1 week.

\*Conditions apply

[www.idb-holland.com](http://www.idb-holland.com)

**ORATIE**

- Gras bij de burens  
*Prof. dr. Marnix G.E.H. Lam* 1729

**BESCHOUWING**

- Radiofarmaca in Nederland: wat is er allemaal?  
*Matthias Bauwens, PhD* 1740

**PROEFSCHRIFT**

- The integrative value of myocardial perfusion function imaging with <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography  
*Luis Eduardo Juarez Orozco, PhD, MD* 1741

- Pharmaceutical development, preclinical research and clinical application of the bone-targeting therapeutic radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP  
*R. Lange, PhD* 1744

- PET imaging of adenosine A<sub>2A</sub> receptors  
*Xiaoyun Zhou, PhD* 1747

**AFSCHIED**

- Afscheid van Lanny Utama  
*Ben Bulten en Renato Valdes Olmos* 1749

**IN MEMORIAM**

- Prof. dr. Dik Kwekkeboom  
*Boen Kam* 1751

- Jan van Overeem  
*Prof. Peter van Rijk* 1751

**DIENST IN DE KIJKER**

- Nucleaire Geneeskunde in het LUMC: De Corona vooruit  
*Koos Blokland en Daphne Rietbergen* 1754

**ABSTRACTS**

- Najaarssymposium NVNG 1757

- CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 1762

Het tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde maakt, net als het vak in het algemeen, roerige tijden mee. Nog maar één nummer geleden is er een nieuwe hoofdredactie aangetreden, nadat enkele kopstukken uit ons vak het stokje hebben overgedragen, en is er aangekondigd dat er een slag gemaakt gaat worden met de digitalisatie van het tijdschrift en zijn artikelen. Daarnaast verdient de voortschrijdende samenwerking en eventuele fusie met onze collega-beeldvormers de nodige aandacht.

Maar de misschien wel grootste verandering voor zowel het TvNG als de Nucleaire Geneeskunde in Nederland heeft zich op 18 mei jongstleden voltrokken. En u weet dan natuurlijk waar wij het over hebben: op die datum heeft onze vraagbaak, encyclopedie, historicus, rechter- en linkerhand, kortom onze rots in de branding, Lanny Utama, afscheid genomen als secretariële medewerker van het TvNG én onze wetenschappelijke vereniging. Lanny kan zich nu bezig gaan houden met allerlei zaken waar ze voorheen geen tijd voor had, waaronder haar bijzondere belangstelling voor edelstenen. Het valt moeilijk te overschatten wat Lanny in al die jaren heeft betekend voor beide gremia, maar wij weten zeker dat zij node gemist gaat worden en wij willen haar via deze weg enorm bedanken voor haar onuitputtelijke inzet en haar van harte feliciteren met het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd! Lanny, geniet van deze welverdiende tijd en rust en hopelijk zien wij jou, als erelid van de NVNG, nog vaak verschijnen op diverse sociale evenementen.

De allerlaatste vergadering die door Lanny werd bijgewoond was een bijzondere: de algemeen ledenvergadering van de NVNG van 9 mei kenmerkte zich door een mix van verleden, heden en toekomst. Allereerst werd er, naast het afscheid van Lanny, tevens afscheid genomen van onze voorzitter prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei, die zich de laatste jaren als boegbeeld van de NVNG heeft opgeworpen en enkele belangrijke zaken heeft beslecht. Het meest recente voorbeeld hiervan betrof het genereren van media-aandacht voor de stabiliteit in de wereldwijde medische isotoopenvoorziening, dit in het bijzonder met betrekking tot de toekomst van de voorzieningen in Petten. Mede dankzij haar inzet staat dit onderwerp op de politieke agenda van het nieuw te vormen kabinet. Opvolger van prof. de Geus-Oei is dr. Marcel Stokkel. Wij hebben er alle vertrouwen in dat hij de belangen van de NVNG en haar leden op een even doortastende manier zal gaan behartigen.

Een tweede onderwerp dat 9 mei werd besproken was de toekomst van de NVNG als wetenschappelijke vereniging in het tijdperk van de gezamenlijke opleiding. En dat de betrokkenheid bij de toekomst van de vereniging groot is, bleek wel uit de grote opkomst. Het resultaat was een levendige discussie over de manier van samenwerken met de NVvR, de nationale en internationale positie van de NVNG en de verschillende vormen die een wetenschappelijke vereniging kan hebben, met de gemeenschappelijke conclusie dat een verdere verdieping van de mogelijkheden op dit moment essentieel is.

Terug naar het tijdschrift: ook in het post-Lanny tijdperk zal het TvNG zich kunnen beroepen op professionele ondersteuning die het tijdschrift in de vaart der beeldvormers zal voorstuwten en het blad voor eenieder

aantrekkelijk en interessant wil maken. Daarbij kunnen wij uiteraard uw hulp gebruiken en willen wij met name klinisch fysici, apothekers en radiofarmaceuten oproepen hun bijdragen, in welke vorm en in welke grootte dan ook, aan ons aan te bieden voor publicatie. Want Nucleaire Geneeskunde is bij uitstek een multidisciplinair vakgebied en dat willen wij als tijdschrift graag (blijven) uitdragen.

### **Ben Bulten & Renato Valdés Olmos**

Hoofdredacteuren



*Voorplaat: MDF quantification in multivessel CAD  
De beelden komen uit het proefschrift van Juarez Orozco dat in deze uitgave staat.*

## Gras bij de burens

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van de leerstoel Nucleaire geneeskunde aan de Faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht op maandag 21 november 2016 door Prof. dr. Marnix G.E.H. Lam.



Zeer geachte lezers,  
Geef innovatie de ruimte!  
Mijn moeder zei altijd: 'Marnix, je mag alles! Alleen als er een goede reden is om iets niet te doen, dan mag je het niet.'

### Geef innovatie de ruimte!

In Amerika stond ik ooit eens voor een rood stoplicht, naast een oudere Amerikaanse dame. Omdat er in de verste verte geen auto aankwam stak ik over. De dame hield mij tegen en zei: 'Rules are rules, don't break the law boy', waarop ik als een klein kind bleef staan. 'My mommy always said...', wilde ik nog zeggen, maar ik hield mij in.

Geef innovatie de ruimte!

Te veel, te vaak en op te veel plaatsen doen we dingen niet, of juist wel, zonder goede reden. Zeker ook in het medisch domein. De patiënt, de dokter en de maatschappij hebben

daar uiteindelijk last van.

Ik wil u meenemen op een zoektocht naar lessen uit het verleden, de praktijk van het heden en de visie voor de toekomst, en de relatie tot patiënt, de dokter en de maatschappij, aan de hand van mijn vak, de Nucleaire geneeskunde, en nucleaire behandelingen in het bijzonder.

### De patiënt

Het begint uiteraard bij de patiënt.

Wat verwacht de patiënt van de gezondheidszorg? Wat verwacht de patiënt van ons als arts? Wat verwacht de patiënt van mij als nucleair geneeskundige? Zonder compleet te willen of te moeten zijn wil ik het hebben over de veiligheid van de patiënt, de behandeling van de patiënt, en het advies aan de patiënt.

Patiënten moeten in een veilige omgeving op een veilige manier behandeld worden. Zij willen daarnaast uiteraard een goede behandeling krijgen. En patiënten willen goed advies, goede informatie.

Allereerst wil ik daarom alle patiënten bedanken voor het in mij en mijn team gestelde vertrouwen!

### Veiligheid

Veiligheid in letterlijke zin en veiligheid in figuurlijke zin. In een ziekenhuis zijn beide zeer belangrijk en zeker op de afdeling Nucleaire Geneeskunde, te beginnen met de letterlijke veiligheid.

Na de kernramp in Fukushima, in 2011 in Japan, vroeg het Nederlandse ambassadepersoneel om evacuatie naar Nederland. Een snelle rekensom leerde echter dat het ambassadepersoneel meer straling zou oplopen door de vliegreis dan door in Japan te blijven. Toch gingen velen. Zo vertelde een patiënte met borstkanker mij jaren geleden hoe zij haar ziekte had 'opgelopen'. Op 26 april 1986, nu alweer 30 jaar geleden, ontplofte reactor nummer 4 van de kerncentrale in Tsjernobyl (figuur 1). Dit werd in Nederland pas dagen later bekend, pas nadat een medewerker van een Zweedse kerncentrale een veel te hoge straling waarnam, in Zweden zelf. In de paniek die daarna ook in Nederland uitbrak werden allerlei haastige besluiten genomen. Koeien mochten niet meer grazen, andijvie mocht niet meer gegeten worden (maar sla dan weer wel, en bloemkool niet), en men mocht niet meer picknicken. Dat laatste was nou precies wat mijn patiënte in de dagen na de ramp had gedaan. Ze was overtuigd dat ze haar ziekte daarmee had opgelopen.

Inmiddels weten we beter, radioactiviteit kan veilig gebruikt worden. Sterker nog, een beetje straling is zelfs goed voor u! Om die reden heb ik wat radioactiviteit meegebracht, technetium-99m heet het, misschien heeft u er weleens over gehoord, het werkpaard van de nucleaire geneeskunde.



Figuur 1. Kernramp Tsjernobyl 26 april 1986

Gedurende mijn verhaal kan het zich rustig over de aula verspreiden, goed om wakker en scherp te blijven. Ik denk dat u vanaf het podium in ieder geval wel veilig zit. We noemen dit het ‘hormese’ effect of hormesis, Grieks voor prikkeling. De gedachte is dat straling het immuunsysteem stimuleert, waardoor ziekten, zoals bijvoorbeeld kanker, minder kans krijgen. In verschillende studies bij personen die in geringe mate aan straling blootgesteld waren, zoals bijvoorbeeld personen die met straling werken, werd vastgesteld dat de kankersterfte bij personen die een bepaalde stralingsdosis opgelopen hadden juist significant lager was dan bij personen die helemaal geen straling hadden opgelopen. Dit werd bevestigd door onderzoek onder bijvoorbeeld nucleair geneeskundigen en radiologen, ook als je corrigeert voor onze gezonde levensstijl. Bij onderzoeken naar achtergrondstraling wordt consequent hetzelfde gevonden: tot een bepaald niveau leidt straling tot minder in plaats van meer kankersterfte. Dat zou ik u natuurlijk niet willen onthouden. Straling is ongrijpbaar, je ziet, hoort, ruikt, proeft of voelt het niet. Men laat zich dus snel leiden door emotie. Tegelijk weten we door gebeurtenissen uit de geschiedenis en de vele toepassingen van straling veel over effecten en neveneffecten. Straling is dus helemaal geen black box. In goede handen en voor geschikte toepassingen is radioactiviteit veilig en uiterst effectief. Nucleaire

geneeskunde is daarvan in de laatste decennia een exponent geworden.

Radioactiviteit wordt inmiddels op grote schaal in ziekenhuizen toegepast bij medische beeldvorming en bij behandelingen. Hele kleine hoeveelheden radioactiviteit kunnen al gedetecteerd worden. Daarmee is nucleaire diagnostiek de meest gevoelige methode om ziekte in het lichaam op te sporen. In grotere hoeveelheden kan radioactiviteit gebruikt worden voor behandeling van bepaalde ziekten, zoals bijvoorbeeld kanker.

Vanwege de complexiteit en de potentiële risico’s van kerncentrales staat de productie van radioactiviteit altijd onder druk. De discussies rond Petten en het recente nieuws dat de benodigde radioactiviteit mogelijk met ook een laser gemaakt kan worden in plaats van in een kerncentrale zijn u wellicht niet ontgaan. Hoe dan ook, voor de tienduizenden patiënten, die jaarlijks in Nederland op de afdeling Nucleaire geneeskunde komen, is het cruciaal dat voldoende productie van radioactiviteit voor medische toepassingen geborgd blijft. Veiligheid voor de patiënt en de mensen die met radioactiviteit werken is daarbij van essentieel belang.

### Behandeling

In een veilige omgeving wenst de patiënt een veilige en effectieve behandeling.

Wist u overigens dat sigarettenrook radioactief is?

Polonium-210 komt daar in hele kleine hoeveelheden in voor. De sigarettenindustrie ontdekte dit al tientallen jaren geleden en probeerde op verschillende manieren het polonium te verwijderen, maar is daar nooit in geslaagd.

Polonium-210 veroorzaakt longschade en uiteindelijk longkanker, maar zoals u wellicht weet kan het nog erger. Op 1 november 2006 werd ex-KGB officier Aleksandr Litvinenko opgenomen in een Londens ziekenhuis. Hij vertoonde tekenen van acute stralingsziekte en bleek later vergiftigd te zijn met polonium-210. In een kopje thee in het Millennium hotel in Londen was een tienmaal dodelijke dosis polonium-210 toegediend. Binnen een paar weken overleed hij.

Polonium-210 werd al in 1898 ontdekt door Marie Curie, samen met onder andere radium-223. Zij vernoemde de radioactieve stof naar haar vaderland Polen. Polonium-210 zendt zeer krachtige alfastraling uit, en omdat het zich over alle lichaamscellen verspreid is het zeer giftig, al bij enkele nanogrammen. Vanwege de complexiteit van de productie van polonium-210 kan het eigenlijk alleen geproduceerd worden onder ‘staats-gecontroleerde’ omstandigheden, zoals bijvoorbeeld in Rusland (zonder daar iets mee te willen suggereren). James Bond had het niet beter kunnen bedenken. Dodelijke radioactieve stoffen, die je niet ziet, ruikt of proeft. Daarmee voedt het de angst voor het onbekende, zoals al eerder gezegd, maar het toont ook de potentie aan van radioactieve stoffen. Wat nu als we die krachtige stoffen op de goede plek kunnen krijgen, bijvoorbeeld in een tumor?

Radium-223 bijvoorbeeld, is anders dan polonium-210 wel heel goed toepasbaar. Het is bijna net zo krachtig als polonium-210, maar stapelt alleen in de botten en dan vooral op plekken met een verhoogd botmetabolisme, zoals bij uitzaaiingen van kanker. Daarmee is het een zeer effectief middel tegen prostaatkanker gebleken, met heel weinig bijwerkingen. Elke dag worden hier nu patiënten mee behandeld.

Door op een slimme manier radioactieve stoffen, ook wel isotopen of tracers genoemd, aan bepaalde moleculen te binden kun je ziekten opsporen met beeldvorming, of ziekten behandelen met straling. Na toediening zal elke stof zich verspreiden over het lichaam, zich ergens ophopen, en geheel of gedeeltelijk het lichaam weer verlaten. Normaal gesproken kunnen we die toegediende stof niet volgen, maar als we de toegediende stof binden aan radioactiviteit, dan wel. De toegediende stof zendt dan straling uit, waardoor we met behulp van een camera kunnen zien waar de stof zich in het lichaam ophoopt. Afhankelijk van het type radioactiviteit waaraan de toegediende stof gebonden is, is de straling alleen krachtig genoeg voor het maken van beelden, of is de kracht van de straling zo groot dat het ook een therapeutisch effect heeft.

Een simpel maar belangrijk voorbeeld is suiker. Na het eten van suiker wordt het opgenomen in het bloed en stapelt het vooral in de meest actieve weefsels, zoals de hersenen en het hart, maar bijvoorbeeld ook op plaatsen van actieve infectie. De verspreiding van suiker kun je aan de buitenkant van het lichaam niet zien, tenzij je het suiker radioactief maakt, dan kun je met een camera zien waar het suiker zich ophoopt en kun je op die manier de infectie opsporen. Heel simpel, maar heel effectief. FDG-PET noemen we die beeldvorming, een techniek die dagelijks over de hele wereld gebruikt wordt, onder andere om infectie op te sporen. Abass Alavi, de man die deze techniek als eerste ter wereld toepaste, heeft daar vandaag nog over verteld! A great mentor, in Nuclear Medicine and many other aspects of life. Thank you Abass. De laatste jaren zien we een zeer snelle toename van de mogelijkheden voor beeldvorming met behulp van radioactieve stoffen, vooral ook op het gebied van de infectie-detectie, neurologie, MSK en cardiovasculaire geneeskunde. Daarmee groeit het vak Nucleaire Geneeskunde aanzienlijk. Een productiegroei van 10 tot 20% per jaar is voor ons vak de laatste jaren de norm geworden. En dat staat nog los van onze nucleaire behandelingen.

Sinds een aantal jaar zien wij dagelijks patiënten voor behandeling op onze polikliniek en op de verpleegafdeling. Nucleaire behandelingen kenmerken zich door het geringe aantal bijwerkingen en zorgen derhalve naast een effectieve behandeling ook voor behoud van kwaliteit van leven. De verscheidenheid aan behandelingen is groot. Soms kan het radioactieve isotoop zo toegediend worden, als ion of

zoutoplossing. Radium-223 tegen prostaatkanker is daar een voorbeeld van, maar bijvoorbeeld ook jodium-131 tegen schildklierkanker. Het radioactieve isotoop kan echter ook gebonden worden aan kleine moleculen, eiwitten, antistoffen, nano-partikeltjes of microsferen. Afhankelijk van de vorm wordt het daarmee een geneesmiddel, een radiofarmacon om precies te zijn, of een medisch hulpmiddel. Het verschil tussen een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel heeft belangrijke implicaties waar ik later op in zal gaan.

Een belangrijk voorbeeld van een radiofarmacon voor behandeling is lutetium-177-dotataat. Dit betreft een stof, dotataat, dat gebonden is aan het radioactieve isotoop lutetium-177. Dit geneesmiddel gaat heel specifiek naar neuroendocriene kankercellen, een zeldzame vorm van kanker. Recent werd in een fase 3 onderzoek aangetoond dat deze behandeling leidt tot een forse verlenging van de overleving. Een zeer belangrijke ontwikkeling voor deze patiënten, waarvoor niet veel andere geneesmiddelen beschikbaar zijn. Een unieke ontwikkeling ook, omdat dit geneesmiddel bedacht en ontwikkeld werd in Rotterdam, op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum. Het is nu onze taak om de kloof te overbruggen van een goed wetenschappelijk idee naar toepassing bij patiënten. Ik kom daar later op terug.

Het gebeurt tegenwoordig maar heel weinig dat nieuwe behandelingen bedacht en ontwikkeld worden op universiteiten. Dat is toch vooral het domein van de grote farmaceutische bedrijven. Toch is het nu juist de snelle ontwikkeling van nieuwe diagnostiek en nieuwe behandelmethoden, die de nucleaire geneeskunde kenmerkt. U kunt zich voorstellen dat er eindeloos varieert kan



*Figuur 2. Eerste behandeling middels holmium-166 radioembolisatie.*

worden. In theorie kunnen alle stoffen die specifiek binden aan 'zieke cellen' omgevormd worden tot diagnosticum, of tot geneesmiddel, door het te binden aan een bepaald radioactief isotoop.

In Utrecht hebben wij kleine radioactieve bolletjes ontwikkeld, ook wel microsferen genoemd, gekoppeld aan het isotoop holmium-166. Dit idee ontstond aan de koffietafel met onder andere Bernard Zonnenberg als oncoloog, Fred van het Schip als radiochemicus en Frank Nijsen als bioloog (figuur 2). Er werd nagedacht hoe de behandeling van leverkanker verbeterd kon worden, omdat heel veel patiënten met kanker uitzaaiingen krijgen naar de lever en daar uiteindelijk ook aan overlijden. Dat moest beter kunnen. Inmiddels, jaren later, is het als behandeling tegen leverkanker geregistreerd in Europa en zullen de komende maanden meerdere Europese centra met deze behandeling starten.

Via de lies wordt een slangetje ingebracht in de bloedvaten en opgeschoven tot in de lever. Omdat we de positie van het slangetje zichtbaar maken onder een camera kunnen we *precies zien waar het slangetje zich bevindt*. Vervolgens worden de radioactieve bolletjes door dit slangetje rechtstreeks in levertumoren gespoten, die daardoor van binnenuit bestraald worden, zonder dat de patiënt daar veel van merkt. Omdat de gebruikte radioactiviteit, holmium-166, niet alleen een krachtig middel is tegen kanker, maar ook zichtbaar is onder een camera, kan de behandeling heel goed op de individuele patiënt afgestemd worden. Door zichtbaar te maken hoeveel in de tumoren terecht komt kun je precies genoeg geven, niet teveel, maar ook niet te weinig. In samenwerking met onder andere het Utrecht Cancer Center lopen er momenteel verschillende studies om deze behandeling, radioembolisatie genoemd, verder te optimaliseren.

Door het voortouw te nemen bij de ontwikkeling van complexe beeldvormende technieken, specifieke toepassing van nucleaire behandelingen in de lever, complexe ziektebeelden, ontwikkeling van MRI-geleide radiotherapie en HIFU, neemt Utrecht inmiddels een internationale toppositie in op het gebied van de behandeling van onder andere leverkanker.

Momenteel breiden we deze behandeltechnieken, ook wel 'opereren zonder snijden' genoemd, in rap tempo uit naar andere ziektebeelden. Nucleaire behandelingen worden nu ook ontwikkeld voor de bestrijding van kanker van de tong, hersenen en nieren. Via een naald of slangetje wordt de radioactiviteit rechtstreeks in de kanker gespoten voor lokale bestraling.

Daarnaast zijn er zoals gezegd talloze mogelijkheden voor radioactieve geneesmiddelen die toegediend worden in het bloed. Door radioactiviteit aan een 'slimme stof' te koppelen, vindt het na inspuiten zijn weg naar de kanker, voor effectieve en veilige behandeling.

### Advies

Behalve het behandelen van patiënten in een veilige omgeving is het verschaffen van informatie en advies ook een belangrijk onderdeel van ons vak. Informatie aan de patiënt, maar ook informatie aan collega's, meestal in de vorm van diagnostiek.

Radioactiviteit is ongrijpbaar, letterlijk en figuurlijk. Het is belangrijk om uit te leggen dat je geen kanker krijgt door in Nederland in de tuin te zitten terwijl in Tsjernobyl een kernreactor ontploft, dat je geen hersentumor krijgt als je teveel mobiel belt, en dat je geen kanker krijgt als je in november 2006 in Londen was.

Naar aanleiding van de vergiftiging van Litvinenko met polonium-210, en de ongerustheid bij mensen die in Londen waren geweest, gaf het RIVM in 2006 het advies om met klachten naar de dokter te gaan.

Doorgaans is dat een goed advies, maar dat specifieke weekend had ik helaas dienst. En iedereen die dat weekend in Londen was, was natuurlijk ongerust. Tientallen mensen heb ik vervolgens op de eerste hulp het verschil uitgelegd tussen een kater en stralingsziekte.

Maar advies gaat uiteraard verder dan alleen kennis van radioactiviteit. Door de toename van nucleaire behandelingen voor met name kankerpatiënten, waar ik het zojuist over heb gehad, rijst ook de vraag wanneer die behandelingen het beste toegepast kunnen worden. Bij innovatieve behandelingen is dat vaak aan het einde van een reeks behandelingen, bijvoorbeeld na chemotherapie. Op dat moment zitten patiënten vaak in de laatste fase van hun leven en zijn er niet veel behandelmogelijkheden meer. De balans tussen de lengte van het leven en de kwaliteit van het leven wordt daarmee steeds belangrijker.

'Opgeven is wel een optie', vertelde een patiënt mij enige tijd geleden, 'Ik heb besloten om geen verdere behandeling te ondergaan!' (figuur 3). Later schreef hij daarover in de Volkskrant: 'We accepteren met zijn allen geen mislukkingen meer. En de dood is de ultieme mislukking.' De beroemde leus van Alpe d'HuZes, 'Opgeven is geen optie', is prachtig en biedt



Figuur 3. Volkskrant 19 maart 2016.



hoop voor vele patiënten, maar het heeft ook een keerzijde. Het heeft van doorvechten de norm gemaakt. De zware bergetappe is een metafoor voor alles wat patiënten moeten doorstaan. Dat betekent ook dat wie afstapt kennelijk een loser is. Mijn patiënt vertelt mij dat hij afgestapt is en schrijft daarover: 'Vergeet niet om ruimte te maken voor de dood. Doorhollen kan afscheid nemen in de weg staan'.

Het stuk in de krant stelt het zogenaamde 'doordokteren' ter discussie, vooral vanuit maatschappelijk oogpunt. Als mijn patiënt voor een second opinion naar de Verenigde Staten gaat wordt hem gezegd: 'Terminaal, welnee, you're just not yet a survivor!' Daarmee wordt ten onrechte geïmpliceerd dat je moet vechten om te overleven, en dat je niet hard genoeg gevochten hebt als je overlijdt. Die keuze hebben patiënten helemaal niet.

Wij moeten ons dat realiseren en durven te bespreken dat opgeven een optie is. Innovatie is fantastisch, maar niet alles wat kan, moet ook.

Zoals gezegd worden nucleaire behandelingen vaak pas in de laatste fase van het leven gegeven, er kan steeds meer, maar samen met de patiënt bepaal je wat aansluit bij zijn of haar eigen wensen.

Daarnaast speelt nucleaire geneeskunde een belangrijke rol bij de selectie van patiënten voor bepaalde behandelingen in de vorm van nucleaire diagnostiek, en dus het advies dat de arts aan zijn of haar patiënt zal geven. Als bijvoorbeeld een patiënt kanker heeft en in aanmerking komt voor operatieve verwijdering van de tumor is het belangrijk om te weten of de ziekte uitgezaaid is, of niet. Met behulp van nucleaire technieken kan vervolgens heel gevoelig het hele lichaam gescand worden op de aanwezigheid van uitzaaiingen. Die informatie is uiteraard van belang voor het maken van de goede keuzes.

Als de ziekte uitgezaaid is en operatie niet meer mogelijk, dan kunnen nucleaire technieken helpen om de ziekte beter te karakteriseren. Van bijvoorbeeld borstkanker wordt duidelijk dat er vele verschillende subtypen zijn, die allemaal een andere aanpak behoeven. Met behulp van een nucleaire tracer kan niet alleen bekeken worden of de ziekte een bepaalde eigenschap bezit, maar bijvoorbeeld ook hoe die eigenschap verdeeld is over de verschillende uitzaaiingen in het lichaam. Veel eigenschappen zijn namelijk heterogeen verdeeld over de uitzaaiingen en kunnen dus ook consequenties hebben voor het verwachte effect van de behandeling. Deze beeldvorming van de totale ziekte van de patiënt maakt ook het onderscheid met pathologie, waarbij op basis van hooguit enkele kleine stukjes weefsel uitspraken gedaan moeten worden over de typering. Dit geldt niet alleen voor de ziekte kanker, maar feitelijk voor alle ziekten. Zo proberen we bijvoorbeeld met behulp van tracers voor ontsteking en kalk ziekten van de bloedvaten beter in kaart te brengen, en te bestuderen hoe ontsteking van de bloedvatwand en de vorming van kalk in de bloedvatwand zich

tot elkaar verhouden.

De eindeloze mogelijkheden van zeer gevoelige tracers waarmee de gehele ziekte van de patiënt in kaart gebracht kan worden zijn belangrijke eigenschappen van de nucleaire diagnostiek, en dus de informatievoorziening aan arts en patiënt.

### De dokter

Nu van de patiënt naar de dokter.

Mijn eerste nucleaire congres was niet lang na de aanslagen op de Twin Towers in New York. Voordat je het vliegtuig in mocht kreeg je in die tijd eerst een interview met een beveiligingsbeambte. De combinatie van stempels uit een aantal moslimlanden, het feit dat ik naar een nucleaire conferentie ging, en wellicht mijn donkere uiterlijk, deed alle alarmbellen afgaan. Sindsdien sta ik op een zwarte lijst en krijg ik elke keer als ik naar de VS ga 'the special treatment'. Dat komt neer op een stevig rondje reflectie met de douanebeambte in een achterkamertje van het douanecomplex. Daarna sta ik altijd weer even met twee benen op de grond. Hoe zorg je er voor dat je als dokter in gesprek blijft? Met je patiënten? Met je collega's? Met jezelf? Hoe blijven wij ons als dokters ontwikkelen? Nu ik het gehad heb over het patiëntenperspectief, veiligheid, behandeling en advies, wil ik meer inzoomen op de dokter.

Ik heb gekozen voor drie thema's, opnieuw zonder te pretenderen compleet te zijn. Ik heb gekozen voor de onderwerpen: ontwikkeling, samenwerken en verantwoording. Ik zal daar dieper op in gaan.

### Ontwikkeling

Wist u dat studentenverenigingen cultureel erfgoed zijn geworden? In augustus van dit jaar om precies te zijn. Nou had ik destijds al het gevoel dat ik goed bezig was, maar dat is nu dus eindelijk officieel bevestigd (figuur 4).

Bij Pauw op NPO 1 was daar enige discussie over. Alexander Pechtold was het er roerend mee eens, die had zich in Leiden ongans gezopen, Gerard Spong had het ook allemaal fantastisch gevonden, wetenschapsjournalist Govert Schilling



Figuur 4. Jaarclub Pravda, C.S. Veritas.

was geen lid geweest en had inderdaad maar weinig vrienden overgehouden aan zijn studententijd, en emeritus hoogleraar historische Nederlandse letterkunde Herman Pleij plaatste een kanttekening. Hij betoogde dat het studentenleven als cultureel erfgoed statisch zou worden, een stoffig beeld, zonder dynamiek. Alsof je het in een vitrine zou zetten. Hij vond dat je die dynamiek niet moest beteugelen door er een officiële status aan te geven.

Waarom vertel ik dit? Omdat de dynamiek enerzijds en de traditie anderzijds niet alleen kenmerkend zijn voor de studententijd. Het stopt niet. Ook na de studie Geneeskunde, als dokter in het ziekenhuis is dat herkenbaar.

De dynamiek van het arts zijn, de doorgaande ontwikkeling van het arts zijn, ondanks alle tradities, moet je niet beteugelen. Maar misschien hebben we dat wel gedaan? Namelijk door er officiële status aan te geven. Een chirurg is geen radioloog, en een radioloog is geen nucleair geneeskundige. Waarom die grenzen?

Martin Hendriks legde mij lang geleden al uit hoe het zit. 'Onze divisie is als een huis zonder binnenmuren en zonder plafond. We moeten met elkaar zorgen dat het huis stevig is, dat we optimale bewegingsvrijheid hebben in het huis, maar we moeten wel met elkaar verantwoordelijkheid nemen voor dat huis'. Ik destilleer daar twee belangrijke punten uit die ik verder zou willen toelichten. Ten eerste de ruimte en vrijheid voor ontwikkeling, en ten tweede het afleggen van verantwoording. Op dat laatste kom ik later terug. Het gras bij de burens is groener, en dat is maar goed ook! We moeten nieuwsgierig zijn, want we kunnen ontzettend veel van de burens leren. Het grensvlak tussen de verschillende specialismen is vaak het meest interessant. Het grensvlak tussen radiologie en nucleaire geneeskunde bijvoorbeeld, maar ook het grensvlak tussen Nucleaire geneeskunde en radiotherapie, urologie of endocrinologie. Samen overleggen in zogenaamde MDO's, multidisciplinaire besprekingen, mits goed uitgevoerd, is goed voor de patiënt, maar zeker ook voor de arts.

Verdieping buiten het eigen specialisme geeft de benodigde basis om te kunnen excelleren.

Tegelijk ontstaat er met de doorgaande ontwikkeling van de geneeskunde een verdere specialisatie, en zelfs super-specialisatie. Er zijn nu circa 30 specialismen en die afzonderlijke specialismen zijn hard op weg om nog verder op te splitsen.

Natuurlijk is het goed om veel te weten van een klein gebiedje, dat verwachten patiënten ook van ons. Als patiënt kom je tenslotte vaak voor een heel specifieke behandeling en wil je dat de arts alles weet van jouw klacht, van jouw aandoening.

Door barrières tussen specialismen te doorbreken ontstaat er ruimte voor ontwikkeling, zodat artsen zich kunnen

ontwikkelen in de breedte, en zich vervolgens kunnen verdiepen in hun specialisatie. Ik denk bijvoorbeeld aan artsen die in verschillende ziekenhuizen werken, artsen die voor verschillende afdelingen of divisies werken, maar ook aan artsen die binnen afdelingen de breedte blijven bewaken. We zouden dat onverminderd moeten stimuleren.

## Samenwerken

Als je over de schutting kijkt dan is het gras van de burens groener. Wist u dat dat echt zo is? Dat komt omdat je vanuit een andere hoek naar het gras kijkt. Door die schuinere hoek kijk je tegen meer grassprietjes aan en krijgt het gras een diepere groenere kleur. Kijk je recht op je eigen gras, dan zie je alle oneffenheden er tussendoor (figuur 5).

Door de schutting naar beneden te halen, en bij de burens te kijken, komt er ruimte voor innovatie. Ik heb het dan niet alleen over samenwerking tussen afdelingen, divisies en ziekenhuizen, maar ook over integratie. Integratie van



Figuur 5. Buurman en Buurman, Lubomír Beneš.

specialismen, divisies en ziekenhuizen.

Integratie gaat verder dan samenwerken. Je zou kunnen zeggen dat het een verdieping is van samenwerken. Zo'n tien jaar geleden ontstond het idee om de afdelingen Nucleaire geneeskunde en Radiologie samen te voegen tot één afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde. De divisie Beeld heette destijds nog divisie RRN: Radiologie, Radiotherapie en Nucleaire geneeskunde. Gedreven door een enorme technologische ontwikkeling werd de samenwerking tussen de verschillende afdelingen steeds intensiever. Radiotherapie ging steeds meer gebruik maken van beeldvorming voor therapieplanning, en radiologie ging zich steeds meer bezig houden met beeldgestuurde interventies, therapieën, opereren zonder snijden. Enorme kruisbestuiving over en weer volgde. Het enkele feit dat zoveel van mijn directe collega's hier voor mij zitten zegt denk ik genoeg. In dat geweld was Nucleaire Geneeskunde een kleine speler. Grofweg de helft van onze werkzaamheden bestond uit

beeldvorming, en de andere helft uit nucleaire behandelingen. Daarmee zit het vak echt tussen radiologie en radiotherapie in. Met de opkomst van hybride beeldvorming, waarbij radiologische en nucleaire technieken gecombineerd werden, bijvoorbeeld PET/CT, SPECT/CT en straks PET/MRI, lijkt het vanzelfsprekend dat ervoor gekozen werd de afdelingen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde samen te voegen. Maar zou het ook gekund hebben dat de afdelingen Radiotherapie en Nucleaire Geneeskunde bij elkaar gevoegd zouden zijn? Het antwoord is natuurlijk 'ja'. Met de snelle opkomst van nucleaire behandelingen en de ontwikkeling van therapieplanning

naar analogie van Radiotherapie, zou dat ook een hele logische keuze zijn geweest. Of misschien wel alle drie de afdelingen samen? Dat zou dan de afdeling voor beeld gestuurde behandelingen kunnen gaan heten, waarbij vooral die beeldsturing een belangrijke factor is. Sturing door techniek. Behalve gedreven door een zorgvraag ook sterk techniek gedreven, dat is wat deze drie afdelingen bij uitstek kenmerkt.

Het zal u waarschijnlijk niet verbazen dat deze integratie van specialismen met argusogen gevolgd werd. Het gras bij de burens was aanvankelijk een dorre bedoening. Traditie won het aanvankelijk van dynamiek, maar uiteindelijk is het dan toch zover gekomen. Vrijwel alle academische centra in Nederland volgen nu het voorbeeld van Utrecht. Overal ontstaan geïntegreerde afdelingen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. Daarnaast is de geïntegreerde opleiding vanaf 1 juli 2015 van start gegaan. Ik ben ervan overtuigd dat dit uiteindelijk de juiste balans biedt tussen specialisatie enerzijds en behoud van breedte anderzijds. Het geeft individuele artsen de mogelijkheid zich te ontwikkelen, zonder schuttingen tussen de tuintjes.

In deze nieuwe organisatie ontstaan ook volop groeimogelijkheden voor Nucleaire Geneeskunde.

### Verantwoording

In augustus werden Nederlandse studentenverenigingen cultureel erfgoed, krap een maand later stond een student op het hoofd van een andere student. Coma. De studentenvereniging in kwestie beschouwde het incident als een 'interne aangelegenheid'.

We ontwikkelen ons en we werken samen, maar hoe is de verantwoording georganiseerd?

Toen ik terug kwam uit de VS zei een goede collega tegen mij: 'Marnix, weet je wat het is, je moet alleen samenwerken met mensen die je leuk vindt!' Anders wordt het niks.

Leuke mensen, zo simpel is het.

Ik wil dan ook graag al die leuke mensen bedanken. Heel veel mensen van divisie Beeld. Leaders als Peter Luijten, Willem Mali, Peter van Rijk, Martin Hendriks en Maurice van den Bosch. De medische staf (figuur 6), de nucleaire staf, mensen zonder wie ik geen nucleair geneeskundige



Figuur 6. Medische staf, afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde, UMC Utrecht.

zou zijn (Hans Balink, John de Klerk, Peter van Rijk en Hans van Isselt), mijn maatjes vanaf het begin (Bart de Keizer en Monique Hobbelink), laboranten, promovendi en vele anderen. En natuurlijk een heleboel andere leuke mensen binnen en buiten het UMC Utrecht. Ik noem bewust niet teveel mensen bij naam uit angst dat ik iemand zou vergeten. Jullie zijn een belangrijke reden waarom ik elke dag met zoveel plezier naar mijn werk fiets. Is het zo simpel? Ja, zo simpel is het! Dank daarvoor.

Maar met welke mensen zou je dan eigenlijk niet samen willen werken? We kennen allemaal wel iemand. Een collega waar je liever niet mee samenwerkt. Ik zou u willen uitdagen om voor een paar seconden aan zo iemand te denken. Heeft u al iemand voor zich?

De volgende vraag is dan natuurlijk: weet die collega dat? En het antwoord is waarschijnlijk 'nee'.

Om die reden heb ik een lijstje opgesteld van collega's waar ik persoonlijk liever niet mee samenwerk. Je moet tenslotte van je hart geen moordkuil maken. En het is weer eens wat anders dan een dankwoord. Als u uw naam hoort mag u overigens gewoon blijven zitten. Goed, daar gaan we. Op nummer 1: ...

Nee, natuurlijk niet. Dat doen we zo niet. Zo gaan wij niet met elkaar om. Maar hoe dan wel? Aan wie leggen we eigenlijk verantwoording af?

Kiki Lombarts, hoogleraar 'professional performance', hekelt in dat verband het competentiemodel. Zij meent dat het afvinken van competenties ten onrechte de indruk wekt dat iemand een goede arts is. Zij gaat meer uit van levenslang leren, waarbij drie pijlers benoemd worden waarop een goede arts zou moeten steunen: elke arts moet streven naar excellentie, moet compassie en medemenselijkheid aan de dag leggen, en moet kritisch reflecteren op het eigen handelen.

Intrinsieke motivatie en bevoegenheid zijn daarbij cruciaal. De lat ligt dus hoog. Het lijkt dan ook niet meer dan logisch

dat dit getoetst wordt. Waar sta ik in de groep? Wat doe ik goed? Wat kan ik verbeteren? Vanwege de complexiteit verdient dit proces de nodige aandacht. Daarbij zouden wij als artsen zelf betrokken moeten zijn en de regie moeten nemen bij het vaststellen van de juiste methodiek.

Helaas wint ook hier vaak de traditie het van de dynamiek en bestaat er de nodige weerstand. De indruk bestaat dat het toetsen van medische kennis en technische vaardigheden prioriteit hebben, waarbij getwijfeld wordt aan de vaardigheden van de beoordelaar om dit goed te kunnen beoordelen. Uit bovenstaande blijkt echter dat dit slechts een facet is van ons werk. Als ons vak daadwerkelijk uit medische kennis en technische vaardigheden bestond, dan zouden we namelijk geen professionals zijn, maar slechts uitvoerders van zorg.

Bovendien liggen er veel kansen. Verantwoording afleggen houdt ook in dat gekeken wordt waar mogelijkheden liggen voor verdere ontwikkeling. Hoe word ik nog beter? Dat geldt overigens zowel voor de individuele arts als de organisatie als geheel.

Het is mijns inziens belangrijk verantwoording af te leggen aan jezelf en aan elkaar, zonder elkaar de maat te willen nemen.

## Maatschappij

Daarmee kom ik aan bij het derde en laatste deel van mijn oratie. Ik heb het gehad over patiënten en hun wensen voor wat betreft veiligheid, een goede behandeling, en een goed advies.

Vervolgens heb ik vanuit het perspectief van de dokter gesproken over ontwikkeling, samenwerken, en verantwoording afleggen.

De maatschappij verwacht deze zaken van ons. Maar de maatschappij verwacht meer. In het derde en laatste deel zal ik ingaan op een aantal thema's vanuit een maatschappelijk perspectief: kwaliteit, innovatie en visie.

Laatst hield ik voor een groep wetenschappers van onze universiteit een verhaal over innovatie. Ik vertelde over een idee en hoe je verder gaat met zo'n idee, totdat het idee een plek krijgt in de zorg voor patiënten, innovatieve zorg. Na mijn verhaal vroeg een van de aanwezige wetenschappers mij:

'Wat is hier precies wetenschappelijk aan?' Goede vraag.

Nadat ik natuurlijk eerst gepikeerd gereageerd had praatten we later nog wat na. Met zijn vraag had hij eigenlijk willen zeggen dat hij ervan uitging dat dit bij het werk van iedere arts hoorde: kwaliteit, innovatie en visie. Als een soort gegeven van het arts zijn.

## Kwaliteit

Al het voorgaande zijn eigenlijk voorwaarden voor kwaliteit. Voor kwaliteit van zorg, kwaliteit van onderwijs en kwaliteit van wetenschap. Dat gaat heel ver (figuur 7).

Vanwege kwaliteit moet ik namelijk thuis uitleggen waarom ik geen trouwring meer draag. JCI. Vanwege kwaliteit kreeg ik van de beveiliging van het UMC Utrecht een bekeuring toen

ik mijn fiets op de verkeerde plek had gezet. Nieuw beleid. Vanwege kwaliteit moet ik binnenkort waarschijnlijk staand, of zelfs fietsend werken, om te voorkomen dat ik teveel zit.



Figuur 7. Wat is kwaliteit?

Arbo. Wat is kwaliteit?

Een breed begrip dat ik graag wat zou willen vernauwen tot kwaliteit van zorg, innovatieve zorg. Excelleren op het gebied van innovatieve zorg is namelijk een belangrijk onderdeel van de strategie van ons ziekenhuis: 'Connecting U'.

In september zijn we begonnen met een nieuwe behandeling voor patiënten met een zeldzame vorm van kanker, zogenaamde neuroendocriene tumoren. Omdat deze vorm van kanker zeldzaam is zijn er niet veel behandelmogelijkheden. En er zijn ook niet zoveel experts die de zorg voor deze patiënten kunnen verbeteren. Collega's Gerlof Valk en Menno Vriens van het Utrecht Cancer Center, en een heleboel anderen binnen ons ziekenhuis, maken zich al jaren hard voor deze groep patiënten. Samen met voorvechtster Margot Tesselaar van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam en haar collega's daar lukte het ons om internationaal geaccrediteerd te worden als expertise centrum voor neuroendocriene tumoren. Een mooie erkenning, maar vooral ook een grote verantwoordelijkheid om samen met onze patiënten de zorg te verbeteren. Dat klinkt heel mooi, maar is lastiger dan gedacht. In september begonnen wij met een nieuwe behandeling voor deze patiënten, lutetium-177-dotataat, een nucleaire behandeling waarbij de kanker heel specifiek bereikt en bestraald kan worden. Onder internationale experts inmiddels een erkende behandeling, mede door fase-3 data, maar helaas nog niet geregistreerd of vergoed. Patiënten komen naar het UMC Utrecht en het AVL omdat wij experts zijn. Sturen we die patiënten naar huis? Het gat tussen een goede behandeling en een goed gefinancierde behandeling is vaak erg groot, soms wel jaren. UMC's krijgen die kloof vaak pas na veel moeite en met veel vertraging gedicht. Dat kan echt beter.

Er is namelijk bestaande zorg, en er zijn nieuwe ideeën.

Bestaande zorg is internationaal opgenomen in richtlijnen, er is de nodige ervaring mee, en er is bewijs dat het werkt. En het is netjes opgenomen in de DBC-structuur. Goede nieuwe ideeën zijn er ook. Doorgaans wordt voor goede nieuwe ideeën subsidie verstrekt en kan daar onderzoek naar gedaan worden. Kwalitatief hoogwaardige zorg begint dus bij kwalitatief goed onderzoek.

Kwaliteit van onderzoek wordt echter vaak gerelateerd aan kwantitatief goed onderzoek, en niet of het daadwerkelijk leidt tot kwalitatief goede zorg. Meer publicaties betekent meer wervingskracht voor onderzoeksgeld, enzovoorts. Het probleem daarbij is dat zowel het aantal publicaties als de wervingskracht het grootst zijn als het idee nog nieuw is. Daarna worden de interesse van subsidiegevers en de mogelijkheden voor publicaties snel minder. Het idee is dan namelijk niet meer nieuw, en het balletje lijkt te gaan rollen. Maar niets is minder waar. Omdat een heleboel facetten niet goed uitgezocht zijn pikt de markt veel goede ideeën niet op en stranden die goede ideeën in de beginfase. Valorisatie, oftewel het proces om van een goed idee een haalbaar zorgproduct te maken, is niet goed geborgd. Veel van die benodigde stappen zijn namelijk niet zo sexy, er is lastig geld voor te krijgen, en het is lastig te publiceren in wetenschappelijke tijdschriften. Laat ik een voorbeeld geven. Momenteel ontwikkelen we een nieuw geneesmiddel voor prostaatkanker, lutetium-177-PSMA. Na inspuiten van dit geneesmiddel in het bloed bindt het PSMA (prostaat specifiek membraan antigeen) aan prostaatkankercellen en zorgt lutetium-177 voor zeer lokale bestraling van de prostaatkankercellen. Financiering van dit idee en publicatie van dit idee is geen probleem. De volgende stap naar de mens (Is het veilig? Is het effectief?) is meestal ook geen probleem. Maar daarnaast zijn er vele stappen die vaak niet gezet worden. Hoe optimaliseer je het productieproces van lutetium-177-PSMA? Wat vinden patiënten eigenlijk van deze ontwikkeling? Is valorisatie haalbaar? Hoe reproduceerbaar zijn de resultaten? Lastig voor onderzoekers, maar voor de markt van groot belang. Een bedrijf zal namelijk vervolgens tientallen, zo niet honderden miljoenen moeten investeren in grootschalige studies om er daadwerkelijk standaardzorg van te maken. Hoe beter de valorisatie vanaf het begin geborgd is des te groter de kans op succes. Succes in termen van kwalitatief hoogwaardige zorg.

In het onderzoek zou het daarom ook minder moeten gaan om aantallen publicaties. Onze decaan, Frank Miedema, schreef daar laatst over in 'Nature'. Onderzoekers moeten ook in andere domeinen excelleren. Kunnen zij studenten begeleiden en onderwijzen? Wat is hun bijdrage aan nieuwe behandelingen en diagnostiek? Entrepreneurship? Hoe is de connectie met de maatschappij? Wellicht logische competenties, maar toch best moeilijk te verankeren in een wereld waarin alles draait om publicaties. Voor de arts-onderzoeker in het bijzonder sluiten deze competenties mijns inziens aan bij de competenties van het arts zijn die ik

eerder beschreef: streven naar excellentie, compassie en medemenselijkheid aan de dag leggen, en reflecteren op het eigen handelen. Kwalitatief goed onderzoek leidt op die manier tot kwalitatief goede zorg.

### Innovatie

De maatschappij verwacht van ons dat wij nieuwe behandelingen ontwikkelen en introduceren.

Geef innovatie de ruimte!

Het vak Nucleaire Geneeskunde leent zich daar bij uitstek voor. De mogelijkheden om bepaalde stoffen te binden aan radioactiviteit zijn namelijk eindeloos. Daarmee worden er jaarlijks vele nieuwe mogelijkheden geïntroduceerd voor beeldvorming en behandeling (figuur 8). In Utrecht werken we momenteel aan een combinatie van röntgendoorlichting en scintigrafie, in één apparaat, onder leiding van Hugo de Jong. Het is spectaculair wat hij met zijn groep fysici voor elkaar krijgt. Zo bouwen ze een C-boog met rond de röntgenbuis de



Figuur 8. Fysicus Hugo W.A.M. de Jong.

detectoren en collimatoren voor scintigrafie. Daarmee moet het mogelijk zijn om in real-time te zien waar je bent (door middel van röntgendoorlichting), en tegelijk te zien waar je naar op zoek bent, bijvoorbeeld een klein tumortje, dat oplicht door het gebruik van een tracer. Een heel goed voorbeeld van multidisciplinair translationeel onderzoek, met een duidelijk doel voor ogen.

Soms gaat die innovatie zo snel dat de zorg het niet bij kan houden. Een voorbeeld daarvan is de diagnostiek naar prostaatkanker. Er worden steeds gevoeliger technieken ontwikkeld om deze ziekte goed in kaart te brengen. Vooral met de vraag of er uitzaaiingen zijn. Een aantal jaren geleden werd fluor-18 choline PET ontwikkeld, nu is er alweer een betere techniek, gallium-68 PSMA PET, eigenlijk voordat fluor-18 choline PET zich kon bewijzen. Gallium-68 PSMA PET is weer zoveel beter dat het heel snel zijn weg heeft gevonden naar de zorg. Dat heeft het gevaar in zich dat het in

de routine zorg wordt geïmplementeerd terwijl belangrijke informatie over de validatie, impact en kosteneffectiviteit nog ontbreekt. Het is dan ook belangrijk dat hier snel goede prospectieve studies naar gedaan worden. We proberen dat landelijk te coördineren in een consortium, zodat studies zo efficiënt mogelijk opgezet worden.

Naast diagnostiek is de behandeling van leverkanker met behulp van holmium bolletjes een goed voorbeeld van een innovatieve nucleaire behandeling. Van een goed idee tot aan innovatieve zorg. Deze behandeling werd in het UMC Utrecht bedacht, ontwikkeld, voor het eerst toegepast in patiënten, geregistreerd, en overgedragen aan een zogenaamd spin-off bedrijf, Quirem Medical. Na een grote investering van een multinational is er nu internationale interesse. Ondertussen werken we in Utrecht aan optimalisatie en nieuwe indicaties, en introduceren we nieuwe nucleaire diagnostiek en therapieën.

Het is daarbij cruciaal dat dit soort innovatie ruimte krijgt. Regels worden namelijk altijd meer en nooit minder, dat geldt zeker ook voor de wet- en regelgeving rond het doen van klinisch onderzoek. Het belang van die wet- en regelgeving moet in balans zijn met de vooruitgang. In dat kader is het interessant te melden dat de zojuist beschreven nieuwe behandeling van leverkanker met holmium bolletjes officieel een medisch hulpmiddel is. Met andere woorden, holmium bolletjes zijn geen geneesmiddel. Dat heeft belangrijke consequenties. Over het algemeen kunnen geneesmiddelen vanwege de complexiteit van de wet- en regelgeving alleen ontwikkeld worden door grote farmaceutische bedrijven die de draagkracht hebben om dat te doen. Medische hulpmiddelen kunnen veel gemakkelijker door kleine partijen ontwikkeld worden, zoals bijvoorbeeld universiteiten.

Momenteel is er de nodige discussie rond medische hulpmiddelen, ingegeven door de schandalen rond onder andere lekkende borstimplantaten. Er gaan daarbij stemmen op om medische hulpmiddelen ook onder de wet- en regelgeving van geneesmiddelen te laten vallen. Uit het oogpunt van veiligheid is dat een logische eerste reflex, maar dat zou verregaande consequenties hebben voor innovatie. Het directe gevolg zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat alleen grote farmaceutische bedrijven nog in staat zijn om nieuwe behandelingen te ontwikkelen, zowel geneesmiddelen als medische hulpmiddelen. Onafhankelijke publieke instellingen worden daarmee buitenspel gezet. Weg academische innovatie. U zult begrijpen dat grote bedrijven niet happig zullen zijn om complexe projecten met radioactiviteit aan te gaan, nog even los van het feit dat daarmee meer zeldzame vormen van kanker onderbelicht zullen blijven. Geef innovatie de ruimte.

Publiek private samenwerking is in dat kader eveneens onontbeerlijk. De universiteiten zitten vol goede ideeën, maar zonder bedrijfsleven vindt valorisatie niet plaats en sneuvelen goede ideeën voortijdig.

In de Volkskrant van 3 september 2016 stond op de voorpagina een artikel met de titel: 'De farmaceut sponsort de arts'. Daarnaast een afbeelding van een stethoscoop met een euroteken. In dit paginagrote artikel werd ingegaan op de relatie tussen artsen en commerciële bedrijven. Als een arts op uitnodiging van een bedrijf een voordracht houdt, dan krijgt de arts daarvoor een vergoeding en wordt dat voor iedereen zichtbaar geregistreerd op internet in het transparantieregister.nl.

De parallel werd getrokken met de journalistiek: 'Als een journalist persberichten schrijft voor een bepaald farmaceutisch bedrijf dan kan hij vervolgens niet meer onafhankelijk schrijven over geneesmiddelen'. Dat is mogelijk waar, maar in dit kader een slechte vergelijking die voorbij gaat aan de ketenintegratie. Bedrijf en journalist hebben elkaar namelijk niet nodig, maar bedrijf en arts wel. Zonder samenwerking tussen bedrijfsleven en artsen stagneert de ketenintegratie en daarmee de innovatie. In plaats van 'blame and shame' moeten we een gezonde en transparante samenwerking nastreven en die samenwerking eerder uitbouwen dan indammen.

Binnen de divisie Beeld werken we momenteel aan voorwaarden voor snelle en concrete innovatie. Te beginnen met goed onderzoek met aandacht voor de hele keten, van idee tot innovatieve zorg. Maar ook met inbreng van valorisatie, onderwijs en training, patiënten en bedrijven, entrepreneurship, etc. Een versneller van innovatie. Dit is nodig, omdat op dit moment de infrastructuur en governance ontbreekt om innovatie voldoende tot wasdom te laten komen.

anuit de nucleaire geneeskunde zullen we ons daarbij richten op beeldgestuurde behandelingen, ontwikkeling van medische hulpmiddelen, ontwikkeling van hybride beeldvorming, kwantificatie en moleculaire beeldvorming.

## Visie

De komst van het Prinses Maxima Centrum en de centralisatie van de zorg voor kinderen met kanker in Utrecht creëert een zee aan innovatieve mogelijkheden. Door samenwerking en focus kunnen we heel veel met elkaar bereiken. Het Prinses Maxima Centrum is een toonbeeld van lef en visie, waarvoor ik diep respect heb (figuur 9). Nucleaire geneeskunde is een kweekvijver voor innovatie, gedreven door een zeer snelle technologische vooruitgang en eindeloze mogelijkheden op het gebied van radiofarmaca voor diagnostiek en behandeling. De snelle introductie van PET/CT en PET/MRI in combinatie met talloze nieuwe radiofarmaca, zoals gallium-68 tracers, zijn daar goede klinische voorbeelden van. Maar ook in de preklinische, meer



Figuur 9. Het Prinses Maxima Centrum.

fundamentele wetenschap en de moleculaire biologie zijn er veel mogelijkheden op het gebied van radiochemie en beeldvorming. De gevoeligheid van nucleaire beeldvorming is in dat kader ongeëvenaard.

In feite staan we nog maar aan het begin van die ontwikkeling. Door de introductie van nieuwe technieken en nieuwe radiofarmaca is de nucleaire diagnostiek volop in beweging en zal het zijn plek krijgen binnen de reguliere diagnostiek van vrijwel alle ziektebeelden. Hetzelfde geldt voor de nucleaire behandelingen. Ik heb in dat kader vooral gesproken over beeldvorming en behandeling van kanker, maar vooral ook buiten de oncologie zullen de toepassingen van nucleaire geneeskunde toenemen. Nu al zijn vrijwel alle specialismen in het UMC Utrecht direct of indirect betrokken bij de nucleaire geneeskunde.

Met de slimme toepassing van beeldvorming rond de behandelingen van patiënten is nog een heleboel winst te behalen. Vooral op het gebied van selectie van patiënten voor de juiste behandeling, het toespitsen van de behandeling op de individuele patiënt, en het bepalen van de effectiviteit en toxiciteit van een bepaalde behandeling. Beeldvorming zal nog meer zijn nut bewijzen als het gaat om zorg op maat. Mijn verwachting is dat door een toenemende maatschappelijk druk de wet- en regelgeving eerder zal toenemen dan afnemen. Daarnaast zal ook de financiering van onderzoek meer onder druk komen te staan door het afnemende aantal subsidiegevers. Dit zal slimme keuzes vergen, waarbij er wellicht minder ruimte zal zijn voor vergezichten, maar eerder gekozen zal worden voor snelle translatie naar de kliniek, met zichtbare voordelen voor patiënten. De hele keten van een goed idee naar goede zorg

heeft daarbij aandacht nodig. De waardering van onderzoek en onderzoekers moet mede gestoeld zijn op het behalen van het einddoel, maar ook de infrastructuur waarin de ketenintegratie plaatsvindt moet op orde zijn. Onderzoekers, artsen, onderwijzers, patiënten, bedrijven en valorisatie-experts moeten fysiek samen worden gebracht op één plek. Private partners, waaronder spin-offs, zullen een belangrijke rol blijven spelen bij de valorisatie van onze innovatie. Tegelijk staat de samenwerking tussen artsen en commerciële bedrijven in de publieke opinie onder druk. De transparantie op dit gebied is belangrijk en leidt tot een goede discussie, maar we moeten niet uit het oog verliezen dat uiteindelijk patiënten baat hebben bij een gezonde samenwerking tussen artsen en commerciële bedrijven.

Gedreven door technologische vooruitgang en klinische mogelijkheden ligt er een mooie toekomst voor nucleaire geneeskunde uitgespreid.

Het is aan ons, nucleair geneeskundigen, om op afdelingsniveau, op ziekenhuisniveau, en op maatschappelijk niveau de schuttingen zo laag mogelijk te houden, zodat er ruimte ontstaat voor onze innovatie.

Geef innovatie de ruimte!

Het gras is groener bij de burens. Echt waar. Wees nieuwsgierig en sloop de schutting!

Ik heb gezegd. Bedankt!

*m.lam@umcutrecht.nl*



Figuur 10. Mariette, Marnix, Janne, Otto en Teun Lam, Arches NP, Utah, VS.

# Radiofarmaca in Nederland: wat is er allemaal?

**Matthias Bauwens, PhD**

*Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Maastricht UMC*

Nederland heeft een hoge dichtheid aan ziekenhuizen met een (sub)afdeling nucleaire geneeskunde die samen ongeveer 175 camera's beheren, wat de diagnostische en therapeutische zorg voor patiënten in een luxe positie plaatst. De bevoorrading van radiofarmaca voor al die patiënten (meer dan 400.000 verrichtingen per jaar) gebeurt door diverse radiofarmaceutische eenheden, zowel in academische ziekenhuizen als in algemene ziekenhuizen, maar ook vanuit de bedrijfswereld. Er zijn in Nederland of de directe omgeving een tiental cyclotrons operationeel, terwijl de kernreactor te Petten een wereldwijde speler is wat betreft  $^{99m}\text{Mo}$ -productie. De productie van radiofarmaca is aan strenge regels onderworpen (zowel op het gebied van productveiligheid als van stralingshygiëne), wat behoorlijke infrastructurele en personele investeringen vereist. De markt is daarenboven niet gecentraliseerd, en door de trage bureaucratische molens loopt de registratie van nieuwe radiofarmaca als handelsmedicatie vaak jaren achter op de realiteit van goede zorg, waardoor het niet eenvoudig is om in elk centrum alle patiënten een goed en volledig aanbod van radiofarmaca te kunnen geven.

Ongeveer de helft van de Nederlandse ziekenhuizen koopt structureel in bij een commerciële radio-apotheek. Het grootste bedrijf heeft in Nederland drie radiofarmacie vestigingen, waar al het nodige aanwezig is om geregistreerde radiofarmaca te kunnen produceren en uitleveren. Denk hierbij aan GMP bereidingsruimtes en veiligheidswerkbanken, maar ook aan gekwalificeerde bereiders en een on-site radioapotheker, in een geïntegreerd kwaliteitssysteem. Via deze commerciële sites is er een ruim spectrum aan radiofarmaca beschikbaar (een breed scala aan  $^{99m}\text{Tc}$ -producten, maar ook andere SPECT isotopen, bloedcellabelingen en  $^{18}\text{F}$ -FDG).

Er zijn nog andere, kleinere spelers op de markt die toch een beduidende rol spelen. Zo hebben academische centra soms ook een fabrikantenvergunning en verkopen zij  $^{18}\text{F}$ -FDG of andere PET tracers aan omliggende ziekenhuizen. De betrouwbaarheid is in het algemeen goed, en vaak wordt er samengewerkt met andere leveranciers om bij eventuele problemen alsnog het juiste product bij de patiënt te krijgen. De voornaamste beperking voor aanvragers (nucleair geneeskundigen) zit in het gedefinieerde aanbod: een instituut dat structureel inkoop bij een externe leverancier heeft in het algemeen onvoldoende of geen in-house infrastructuur en kennis om, wanneer er vraag is naar een niet-aangeboden product, alsnog zelf te kunnen bereiden. Bij academische centra met een voldoende grote eigen radiofarmacie afdeling valt dit probleem nog mee, maar wanneer in kleinere perifere centra studies lopen met (niet-geregistreerde) nieuwe radiofarmaca is dit een ernstig bezwaar.

Veel centra bereiden daarom nog steeds zelf radiofarmaca. Uitgedrukt in patiëntdoses gaat het daarbij vooral om  $^{99m}\text{Tc}$ -gelabelde radiofarmaca, die niet zozeer 'bereid' worden maar wel 'voor toediening gereed worden gemaakt' (VTGM). Deze in Europa unieke term wijst erop dat er gebruik gemaakt wordt van geregistreerde handelsmedicatie als startproduct (de 'kits'), en waarbij er met een eenvoudig proces ('shake and bake') een  $^{99m}\text{Tc}$ -radiofarmacon bereid kan worden. De GMP-z wetgeving is hier milder dan voor complexe bereidingen of voor niet-geregistreerde radiofarmaca, waardoor de investering vaak lichter uitvalt. Er zijn meerdere leveranciers in Nederland gevestigd (denk aan Curium, GE Healthcare of IDB Holland), die een scala aan kits aanbieden (sestamibi, nanocolloid, hydroxydisphonate, medronic acid, diethylene triamine pentaacetic acid, enzovoorts).  $^{99m}\text{Tc}$  zelf kan verkregen worden uit bij dezelfde leveranciers beschikbare en in Nederland geregistreerde  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  generatoren.

Een stapje verder gaat het onder GMP-z of GMP bereidingen uitvoeren van radiofarmaca die dan gebruikt worden in routinematig klinisch onderzoek of in clinical trials. Ook eenvoudige handelingen voor de bereiding van niet-geregistreerde radiofarmaca vallen hier onder. De nodige infrastructuur hiervoor is behoorlijk veeleisend, en dezelfde strenge eisen worden gesteld aan de benodigheden voor de bereiding van het radiofarmacon. Kits, reagentia, precursoren en hulpmiddelen zijn vaak beschikbaar bij buitenlandse leveranciers (uit bijvoorbeeld Duitsland of de VS), maar moeten wel eerst ingekeurd worden voor gebruik. Het radioisotoop is meestal wel beschikbaar in Nederland: zo kunnen een aantal cyclotroncentra  $^{18}\text{F}$  voor synthese leveren, maar is er ook de mogelijkheid om meer exotische isotopen zoals  $^{124}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  en  $^{90}\text{Y}$  te verkrijgen.  $^{68}\text{Ga}$  is dan weer, in de vorm van een  $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$  generator, te koop bij meerdere buitenlandse leveranciers (Eckert-Ziegler, IDB, ITG, etc.) hoewel er voorlopig alleen de IGG-101 generator van Eckert-Ziegler geregistreerd is.

Nucleaire geneeskunde is echter meer dan enkel diagnose: ook therapeutische toepassingen vinden steeds meer hun weg.  $^{131}\text{I}$ -therapie blijft hierbij het werkpaard, maar vele andere toepassingen zijn al jaren in gebruik (zoals bijvoorbeeld  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$  en  $^{32}\text{P}$ ). De grote vernieuwing in de markt kwam enkele jaren geleden met het  $^{223}\text{Ra}$  (voor botmetastasen), en naar verwachting zal  $^{177}\text{Lu}$ -Lutathera (voor neuroendocriene tumoren) dit succes nog overtreffen.

[matthias.bauwens@mumc.nl](mailto:matthias.bauwens@mumc.nl) 





**Luis Eduardo Juarez Orozco, MD, PhD**

January 16, 2017  
Rijksuniversiteit Groningen

*Promotores:*  
Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD  
Prof. E. Alexanderson, MD, PhD  
Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD

*Co-promotor:*  
R.A. Tio, MD, PhD

## The integrative value of myocardial perfusion-function imaging with $^{13}\text{N}$ -ammonia positron emission tomography

Cardiovascular medicine in the 21st century has been confronted with a more 'chronic' front of coronary artery disease (CAD). This front ranges from patients with an intermediate cardiovascular risk, for which we are still tailoring optimal selection and therapeutic algorithms, to the post-infarcted and revascularized patients. Therefore, there is a growing risk of progressive heart dysfunction, a condition which conveys elevated mortality and, most importantly, a decreased quality of life.

Positron emission tomography (PET) myocardial perfusion imaging has loomed and crystalized within nuclear medicine techniques during the last three decades due to its ability to assess myocardial blood flow (MBF) in absolute terms. Currently, quantitative PET represents the reference technique for this purpose. At the same time, an interesting additional quality of cardiac PET is the ability to evaluate various aspects of cardiac function within the same acquisition at no further expense or radiation burden. This thesis was dedicated to contribute to the evidence behind the increasingly suggested clinical utility of PET quantitative perfusion and cardiac function imaging in the setting of diagnosis and prognosis of ischemic heart disease (IHD) using  $^{13}\text{N}$ -ammonia as the radiotracer. This was achieved by characterizing the associations between perfusion measurements (MBF during rest and pharmacological stress, and the ratio of stress to rest MBF known as myocardial perfusion reserve (MPR) and function measurements (ejection and filling fraction, and ventricular synchrony of contraction) in populations with varying risk and IHD disease profile. When considering the range of patients who are referred to PET myocardial perfusion, our primary clinical objective is to diagnose or discard the existence of myocardial ischemia. Myocardial ischemia is usually characterized by reversible perfusion defects as evidenced by PET. However, this traditional approach implies a relative evaluation of the perfusion status across all segments of the left ventricle's myocardium. Conversely, when perfusion quantification is performed, it is possible to grasp reductions in both global and regional perfusion in absolute terms. This approach

overcomes potential circumstances in which relative perfusion may underestimate the ischemic burden of the disease, for example 'balanced ischemia' (figure 1) and microvascular dysfunction, as well as in patients at risk of artefacts due to their body constitution (women and obese patients). Another value of perfusion quantification with PET is the possibility to monitor therapeutic effects, progression of the disease, and prognostic status in a patient-to-patient basis.

On the other hand, ventricular function has been considered a central angle in both the diagnostic and prognostic evaluation of patients with suspected IHD. Left ventricular ejection fraction (LVEF) has withstood the test of time as a critical value for gauging the relevance of underlying ischemia and the risk of developing adverse events and death. Within this thesis, it was confirmed that there is a range of quantitative perfusion abnormalities that may not translate into overt functional abnormalities measured through LVEF. Nevertheless, it was also seen that reversible perfusion abnormalities do translate in subtle, and commonly considered clinically irrelevant, decreases in ventricular function. This is also the case for major comorbidities such as type 2 diabetes mellitus which, in fact, affect both quantitative myocardial perfusion and function. This is the horizon where PET perfusion is mostly suitable for early detection of CAD. Quantitative perfusion abnormalities and overt functional deterioration are better coupled phenomena when the functional reserve of the myocardium has been compromised, for example, when there is evidence of a previous myocardial infarction (MI) (with residual scar tissue evidenced by fixed perfusion defects). It is in this clinical scenario when quantitative myocardial perfusion may constitute the best surrogate to evaluate the effectiveness of therapeutic management, as it was shown to correlate with residual ventricular function independently from the extension of the non-viable myocardial area. Moreover, stress MBF correlates better with resulting systolic function than MPR, both in patients with and without a previous MI. We believe that this may partially explain the previously

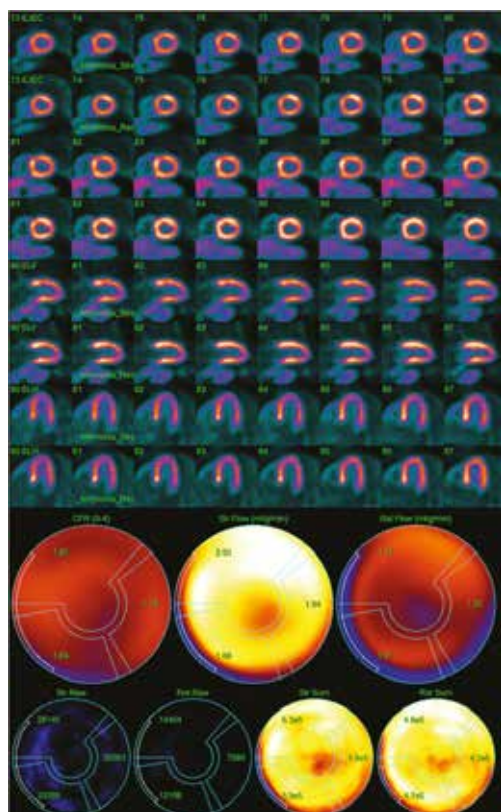


Figure 1. MBF quantification in multivessel CAD. PET MPI study showing very mild ischemic findings in the anteroapical and apicolateral segments in the semi-quantitative analysis. Nevertheless, quantitative assessment shows a reduced stress MBF and MPR in all arterial territories, achieving a better characterization of the trivascular disease, owing to a balanced ischemia.

reported better performance of stress MBF in the detection of significant CAD or residual ischemia. Additionally, decreases in quantitative myocardial perfusion (either objectified by the stress MBF or MPR) are of significant value when characterizing the risk of a patient of developing cardiac death or major adverse cardiovascular events in both the short- and long-term, as well as in patients with and without evidence of a previous MI. In this last area, it is possible that quantitative perfusion evaluation can benefit from the exclusion of areas of scar with marginal perfusion in order to dimension the relevance of the perfusion status in residual or 'spared' and functional myocardium. Nevertheless, standardization of protocols and perfusion evaluation should still be considered a first priority in this area.

Another two areas of ventricular function that can be evaluated simultaneously with PET imaging are diastolic function and ventricular synchrony. These are also derived from the ECG-gated acquisitions utilized for LVEF assessment (figure 2).

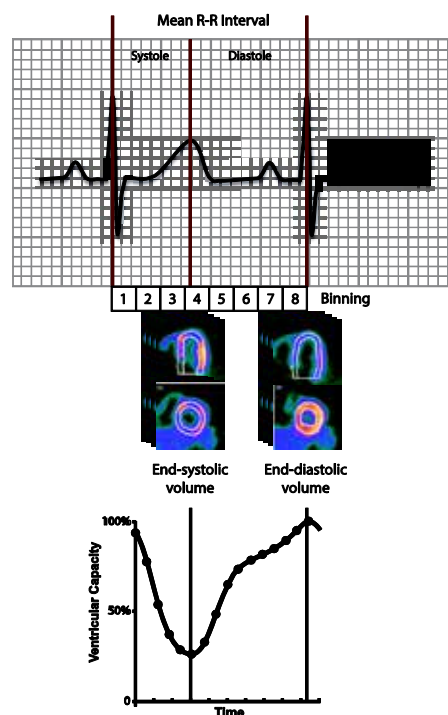


Figure 2. EKG-gating and time-volume curve generation: the average volumes per frame are used to trace the ejection and filling of the left ventricle.

Although technically possible, the measures of diastolic function (e.g. mean filling rate during the first third of diastole [MFR/3]), have not been widely validated, mostly because extensive diastolic evaluation is presently performed with echocardiography. In the case of ventricular synchrony, PET myocardial perfusion dedicated software (such as QPS [Cedars Sinai, CA, USA]) is able to obtain measures that characterize the phase histogram that represents ventricular contraction (figure 3). One of these measures is ventricular entropy, which is informative of the uniformity of segmental myocardial contraction throughout the average cardiac cycle.

The intuition is that both measures of diastolic function and synchrony may be generally more sensitive to early reductions in quantitative perfusion. This is supported by their correlation with stress MBF and MFR. Further research is certainly needed to evaluate the clinical utility of such measurements and how they can contribute with the proposed general picture composed by perfusion and several types of ventricular function measurements (figure 4).

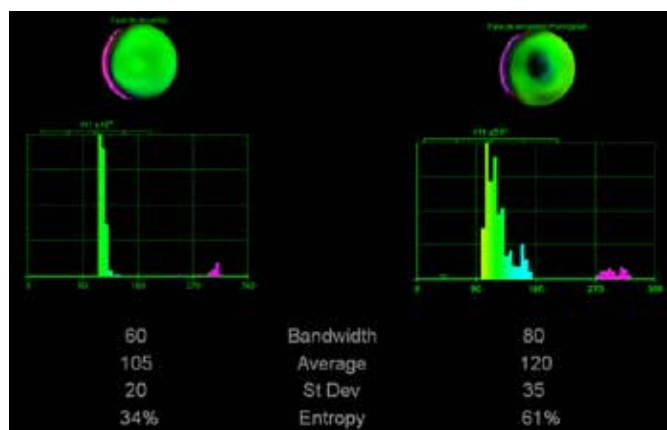


Figure 3. Synchrony analysis: example phase analysis of contrasting patients with (right) and without (left) a previous myocardial infarction, measurement of synchrony are given from the histograms obtained.

There is no simple relationship between cardiac perfusion and function. Therefore, simultaneous measurements from PET as well as those acquired through different techniques should seek to be complementary rather than overlapping. The profile of findings concerning perfusion, function and (coronary) anatomy varies according to the clinical status of the population studied. Importantly, since the value of the perfusion-function evaluation is modified by the additive effect of co-morbidities, it may be the case that adjusted prognostic thresholds may be of interest in the future.

A very relevant developing area is hybrid imaging. As diagnostic performance can improve when performing hybrid imaging (either side-to-side or true fusion) the same should be expected in the area of prognostic evaluation (SPECT/CT, PET/CT and PET/MR).

### Conclusion

PET myocardial imaging plays an important role in current non-invasive evaluation of coronary artery disease. It offers unique advantages such as perfusion quantification in absolute terms and the complementary evaluation of ventricular function. The data provided by PET perfusion imaging is bound to improve the integrative evaluation of patients at risk of cardiovascular events, especially if optimal combinations of pathological cut-offs for perfusion and function measurements are established. An accelerated growth in the modality repertoire with complementary capabilities will lead to the implementation of a clinical reality in which a single comprehensive study may be swiftly selected and performed in order to correctly diagnose and evaluate prognosis, and PET imaging will likely represent a key player in this area.

I.e.juarez.orozco@gmail.com 

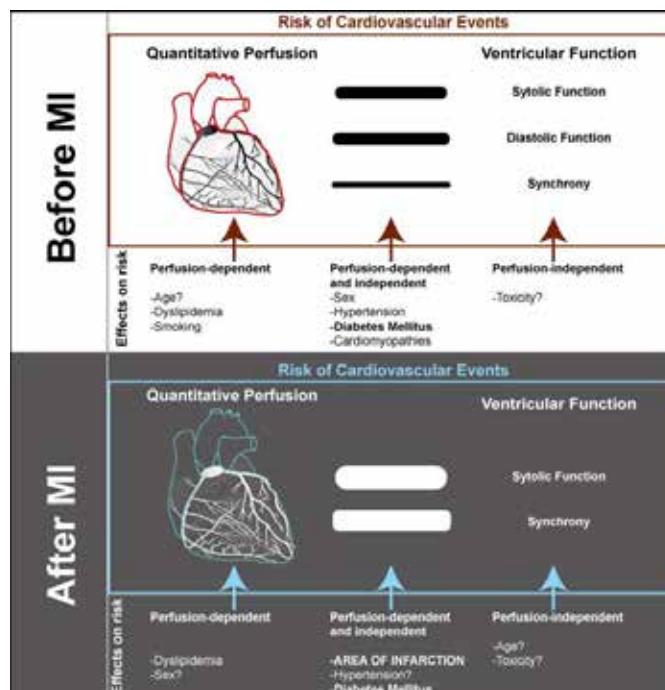


Figure 4. Schematic depiction of the influence of relevant cardiovascular factors on the perfusion-function relationship, which in turn may be of importance in the evaluation of risk for adverse cardiovascular events. The strength of the correlations shown by the horizontal lines is proportional to their thickness.



**R. Lange, PhD**

25 januari 2017  
Vrije Universiteit,  
Amsterdam

*Promotor:*  
Prof. N.H. Hendrikse, PhD

*Co-promotores:*  
R. ter Heine, PhD  
J.H.M. de Klerk, MD, PhD  
H.J. Bloemendal, MD, PhD

# Pharmaceutical development, preclinical research and clinical application of the bone-targeting therapeutic radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP

## Behandeling van botmetastasen

Veel patiënten met kanker ontwikkelen botuitzaaiingen in het eindstadium van hun ziekte. Bij sommige vormen van kanker vindt metastasering naar het skelet bij tot wel negentig procent van de patiënten plaats. Deze botmetastasen veroorzaken veel pijn en leiden tot een aanzienlijke verslechtering van de kwaliteit van leven. Bij de behandeling van botmetastasen hebben onder andere uitwendige radiotherapie (EBRT) en zware analgetica (met name opiaten) een plaats, maar soms zijn deze opties niet (meer) geschikt. In deze gevallen kunnen botzoekende radiofarmaca worden toegepast die de metastasen van binnenuit en van dichtbij bestralen zonder gezond weefsel te schaden: radionuclidetherapie ofwel inwendige radiotherapie. Deze behandeling is eenvoudig en patiëntvriendelijk en vindt poliklinisch plaats. Radionuclidetherapie is ook mogelijk als er veel (verspreide) botuitzaaiingen zijn, terwijl EBRT alleen bruikbaar is bij enkele solitaire metastasen.

## Aanleiding onderzoek

Op basis van de kennis en ervaring van dr. John de Klerk, zelf gepromoveerd op het botzoekende radiofarmacon rhenium-186-HEDP, is radionuclidetherapie van botmetastasen al jarenlang een speerpunt in Meander MC te Amersfoort. Tot ongeveer 2010 was hiervoor rhenium-186-HEDP commercieel verkrijgbaar, maar dit product werd plotseling uit de handel genomen. De nucleair geneeskundigen hebben toen aan de apotheek verzocht een vergelijkbaar product te ontwikkelen: rhenium-188-HEDP. Het centrale doel van het onderzoek dat sindsdien is uitgevoerd was het ontwikkelen, optimaliseren en valideren van een eenvoudige bereidingsmethode voor rhenium-188-HEDP en het onderzoeken van de effectiviteit en veiligheid bij toepassing in de dagelijkse praktijk.

## Rhenium-188-HEDP

Rhenium-188-HEDP is een complex van het radionuclide rhenium-188, dat krachtige bètastraling (2,1 MeV,  $t_{1/2}$  17

uur) uitzendt en het ligand HEDP, een bisfosfonaat dat ook als zodanig toepasbaar is als geneesmiddel en een grote affiniteit heeft voor botweefsel. Het HEDP begeeft zich na intraveneuze toediening snel naar het skelet en bindt zich daar met name aan hydroxyapatiet in beschadigd botweefsel. Het in het complex aanwezige rhenium-188 bestraalt ter plekke de kwaadaardige cellen en ontstekingscellen en laat gezond weefsel vrijwel ongemoeid, doordat de straling slechts enkele millimeters ver komt. Deze behandeling is geschikt voor patiënten waarbij osteoblastische botmetastasen zichtbaar zijn op de botscaan. Omdat zowel bij de diagnostische botscaan (doorgaans met technetium-99m-HDP) als bij de therapie gebruik wordt gemaakt van een bisfosfonaat, is sprake van een theranostische aanpak. Rhenium-188 zendt overigens zelf ook gammastraling uit, waardoor op een post-therapiescaan kan worden gecontroleerd of het ter plekke van de eerder aangetoonde botmetastasen is terechtgekomen.

## Farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek

In 2012 heeft Meander MC de fabrikantenvergunning voor radiofarmaca verkregen die nodig was om rhenium-188-HEDP in te kunnen zetten voor klinische trials. Een belangrijk onderdeel van het project was de ontwikkeling van drie halfproducten, die nodig zijn voor de snelle en eenvoudige bereiding van het eindproduct rhenium-188-HEDP. Het eerste halfproduct is een zogenaamde *cold kit* met drie belangrijke componenten. Naast HEDP zijn dit tinchloride (reductor om rhenium in de goede valentie te brengen voor koppeling aan HEDP) en het antioxidans gentisinezuur. Daarnaast is een oplossing van ammoniumperthenaat (niet-radioactief ofwel 'koud' rhenium) nodig om de complexering met rhenium en de botbinding te optimaliseren. Na verhitten om de reactie te versnellen wordt een natriumacetaatoplossing toegevoegd om de zuurgraad geschikt te maken voor intraveneuze toediening. Deze drie halfproducten zijn ontwikkeld op de bereidingsafdeling van de ziekenhuisapotheek, waar al eerder een fabrikantenvergunning behaald was.

Naast het valideren van de bereidings- en de kwaliteitscontrolemethoden op de afdeling radiofarmacie zijn er experimenten verricht om de relatie te bestuderen tussen de hoeveelheid koud rhenium (*carrier*), de radiochemische zuiverheid, de *in vitro* botbinding (aan hydroxyapatiet) en de *in vivo* botbinding. Hierbij is gebleken dat de hoeveelheid *carrier* niet te klein, maar ook niet te groot moet zijn en dat de hoeveelheid in de klinische samenstelling precies in het plateau ligt met optimale binding aan kunstbot. *In vivo* leidt deze samenstelling tot een selectieve opname in het skelet en afwezige opname in weke delen.

Ook is onderzocht wat de invloed van de bereidingsomstandigheden is op de kwaliteit en de stabiliteit van het eindproduct. Bij dit onderzoek is vastgesteld welke omstandigheden kritisch zijn en binnen welke grenzen ze zich moeten bevinden om een goed bereidingsproces te kunnen garanderen. Hierdoor is de kans op een inadequaat eindproduct en het annuleren van de geplande behandeling geminimaliseerd.

Om de potentiële meerwaarde van de combinatie van chemotherapie en rhenium-188 als gevolg van radiosensitatie te onderzoeken hebben we preklinisch onderzoek uitgevoerd met drie humane prostaatkankercellijnen, met behulp van de *colony-forming assay*. Hieruit is gebleken dat zowel de taxanen docetaxel en cabazitaxel, als rhenium-188 een dosisafhankelijk en sterk negatief effect hadden op de celoverleving, en dat de combinatie leidt tot een significant additief effect. Deze bemoedigende uitkomst is aanleiding voor vervolgonderzoek, bijvoorbeeld in een diermodel met botmetastasen. Mogelijk kan door gecombineerde toediening de effectiviteit van de radionuclidetherapie verder worden vergroot.

### Klinisch onderzoek

Na het afronden van de farmaceutische ontwikkeling en het preklinisch onderzoek is in september 2012 de eerste patiënt in Meander MC behandeld met rhenium-188-HEDP. Daarna hebben we in een prospectieve, observationele praktijkstudie gedurende tweeënhalve jaar de klinische resultaten in kaart gebracht bij patiënten met pijnlijke botmetastasen ten gevolge van prostaat- of borstkanker. Zowel de effectiviteit als de veiligheid zijn onderzocht. Dit is van belang, omdat rhenium-188-HEDP een niet-geregistreerd geneesmiddel is, waarbij farmacovigilantie van groot belang is. De patiënten is gevraagd hun pijnscore (VAS) te noteren in de week voor de behandeling, en vier weken en acht weken na de toediening van rhenium-188-HEDP (respectievelijk t=4 en t=8). Om de kwaliteit van leven (QoL) te meten is de gevalideerde EORTC QLQ-C30 vragenlijst op dezelfde momenten ingevuld. De respons op de pijn is gecorrigeerd voor het gebruik van opiaten. De gemiddelde respons op pijn bedroeg 69%, die op kwaliteit van leven 68%.

De gemiddelde daling van de VAS was klinisch relevant en significant op t=4 en t=8 in de gehele groep en in beide subgroepen (zie figuur 1A). De gemiddelde stijging

van de QoL was klinisch relevant en significant op beide meetmomenten in de gehele groep en op t=4 in beide subgroepen (zie figuur 1B). De pijnrespons is vergelijkbaar met de eerder gerapporteerde respons op rhenium-188-HEDP en andere botzoekende therapeutische radiofarmaca. De respons op de kwaliteit van leven was nog niet eerder beschreven. De bijwerkingen waren beperkt tot een milde en voorbijgaande trombocytopenie en leukopenie. Slechts enkele patiënten hadden graad III bloedbeeldafwijkingen, waarvoor overigens geen interventie noodzakelijk was. Graad IV hematotoxiciteit werd niet waargenomen.

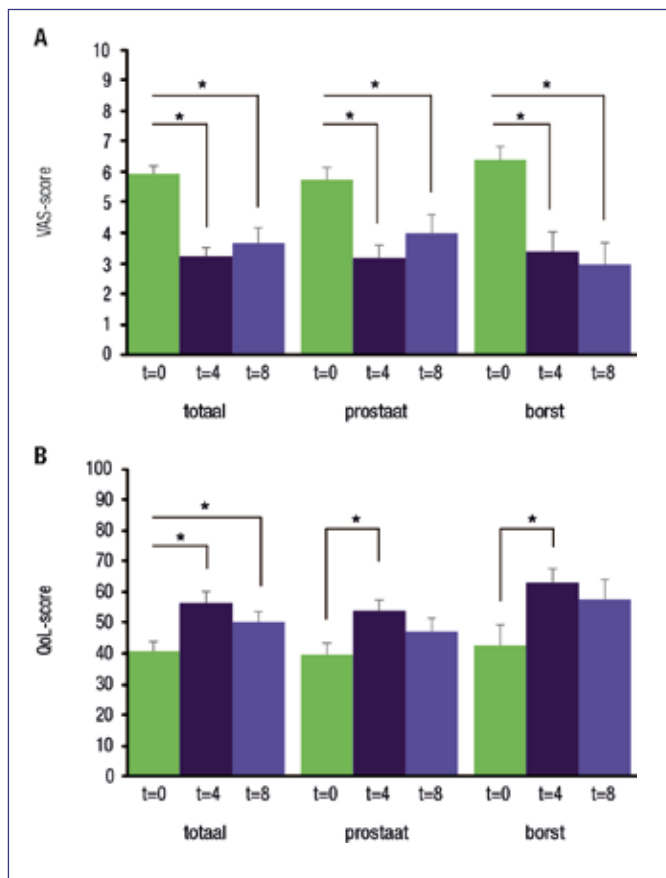
### Resultaten en conclusies

Ons onderzoek heeft aangetoond dat rhenium-188-HEDP een geschikt radiofarmacon is voor behandeling van botmetastasen. Hierbij kon de strenge wet- en regelgeving voor het produceren van ongeregistreerde radiofarmaca op een haalbare manier worden toegepast door een risico-gestuurde aanpak. Met de door ons ontwikkelde methode kan rhenium-188-HEDP in een ziekenhuis met een faciliteit voor het bereiden van radioactieve geneesmiddelen eenvoudig en snel worden geproduceerd in een adequate kwaliteit. De respons (pijnvermindering en verbetering van de kwaliteit van leven) op een enkele injectie met rhenium-188-HEDP bij patiënten met botuitzaaiingen ten gevolge van prostaat- of borstkanker ligt rond de 70%, terwijl de bijwerkingen mild en voorbijgaand zijn. Hiermee komt de effectiviteit goed overeen met die van andere botzoekende radiofarmaca en met die van uitwendige radiotherapie (EBRT). Tot slot is in menselijke prostaatkankercellen een additief effect aangetoond bij gelijktijdige blootstelling aan rhenium-188 en taxanen (cytostatica); dit kan in de toekomst mogelijk leiden tot een nog effectievere behandeling.

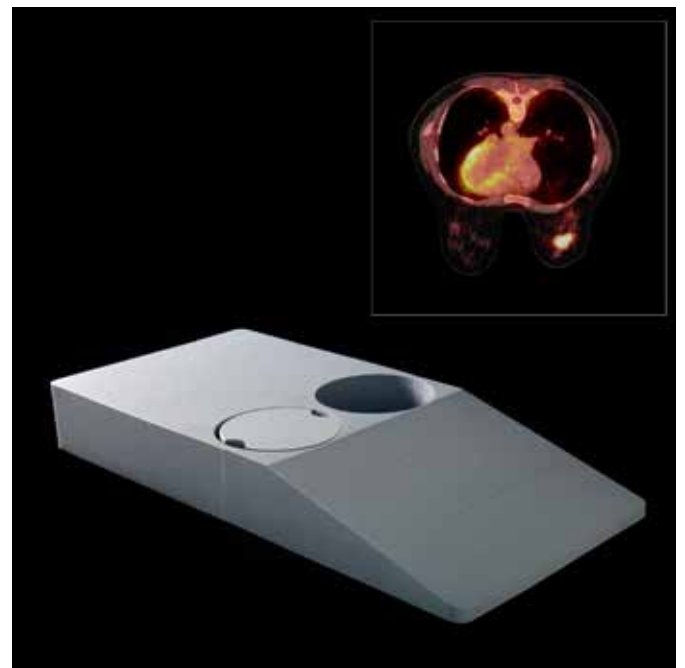
### Toekomstperspectieven

We doseren rhenium-188-HEDP momenteel op basis van het lichaamsgewicht. Het is zinvol om een andere manier van doseren te onderzoeken, bijvoorbeeld op basis van de mate van metastasering. Ook is het wenselijk om na te gaan of het periodiek herhalen van de behandeling leidt tot een langere overleving, bij voorkeur in vergelijking met radium-223-chloride, waarbij dit al is aangetoond. Andere onderzoeksopties zijn het integreren met andere behandelopties, bijvoorbeeld chemotherapie, EBRT of radium-223-chloride, teneinde de effectiviteit verder te vergroten. Tenslotte zouden we behandeling in een eerder stadium van de ziekte kunnen overwegen en onderzoeken. Op theoretische gronden biedt dit een grotere kans op overleving dan bij een latere start van de behandeling.

*r.lange@meandermc.nl*



Figuur 1 - Gemiddelde VAS-scores (A) en gemiddelde QoL-scores (B) vóór (groen) en 4 weken (donkerpaars) resp. 8 weken (lila) na behandeling met rhenium-188-HEDP; \*  $p < 0,05$ ; VAS=pijnscore; QoL=kwaliteit van leven



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](http://www.for-med.nl)





**Xiaoyun Zhou, PhD**

30 January 2017  
University of Groningen

**Promotors:**  
Prof. P.H. Elsinga, PhD  
Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

**Co-promotor:**  
E.F.J. de Vries, PhD

## PET imaging of adenosine $A_{2A}$ receptors

### Introduction

Adenosine acts as an important neuromodulator in the central nervous system. It regulates circadian cycle, blood flow, and many other important biochemical processes via four types of adenosine receptors, namely adenosine  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ , and  $A_3$  receptors. Adenosine  $A_{2A}$  receptor ( $A_{2A}R$ ) attracts attention as a potential therapeutic target in brain disorders that involve excitotoxicity, neuroinflammation, and impaired dopamine signaling. Altered  $A_{2A}R$  availability has been found in human post-mortem brain tissue samples and experimental animals with brain diseases such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease, and schizophrenia. In order to unravel the function of  $A_{2A}R$  in various pathological conditions, positron emission tomography (PET) with suitable  $A_{2A}R$  radioligands can be applied to study the distribution and density of  $A_{2A}R$ s, and changes in  $A_{2A}R$  availability during pathological situations and therapeutic interventions in the living brain.

The aim of the study was to develop a suitable radiopharmaceutical for  $A_{2A}R$  and to validate this tracer in translational preclinical studies to enable human PET imaging of this receptor. This validation of the new radiopharmaceutical included full kinetic analysis of the tracer uptake in the brain of rodents and non-human primates, and a study to explore the feasibility of monitoring  $A_{2A}R$  availability during disease progression in an animal model of PD using PET.

### Synthesis and *in vitro* validation of [ $^{11}C$ ]preladenant for $A_{2A}R$

We have synthesized a novel  $A_{2A}R$  radioligand [ $^{11}C$ ]preladenant by  $^{11}C$  labeling of O-demethylated preladenant. The tracer was produced with high radiochemical yield and specific activity. The distribution coefficient (LogD) of [ $^{11}C$ ]preladenant at pH 7.4 was found to be 2.27, demonstrating that the tracer is lipophilic enough to penetrate the blood-brain-barrier. *In vitro* autoradiography experiments with rat brain slices have shown that [ $^{11}C$ ]preladenant displayed higher target-to-background ratio (striatum-to-cerebellum ratio of 5.1) than other published tracers for  $A_{2A}R$ s. These results imply that [ $^{11}C$ ]preladenant potentially has suitable properties for the quantification of  $A_{2A}R$  in vivo with PET.

### *In vivo* quantification of [ $^{11}C$ ]preladenant

Encouraged by the promising results obtained from in vitro experiments, we further evaluated [ $^{11}C$ ]preladenant in rats and monkeys, using pharmacokinetic modeling. 60- or 90-min dynamic PET scans were taken with arterial blood sampling. Several modeling methods and pharmacokinetic outcome parameters were compared to determine the most suitable models and parameters to quantify [ $^{11}C$ ]preladenant uptake in the brain. We have found that 4-parameter ( $K_1$ ,  $K_1/k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ ) 2-tissue compartment model (2TCM) is the best compartment model to quantify tracer kinetics in both rats' and monkeys' brain. Total volume of distribution ( $V_T$ ) in  $A_{2A}R$ -rich striatum, and non-displaceable volume of distribution ( $V_{ND}$ ) in regions devoid of  $A_{2A}R$  (e.g., cerebellum, midbrain, occipital cortex) can be obtained by both 2TCM and Logan graphical analysis. Non-displaceable binding potential ( $BP_{ND}$ ) calculated from distribution volume ratio (DVR)-1 and reference tissue-based simplified reference tissue model (SRTM) were comparable, being 4.5-6 in striatum, whereas SRTM yielded lower test-retest variability than DVR-1. The test-retest reproducibility was high in rats, with intraclass correlation coefficient of  $>0.85$ , but was lower in monkey studies, probably because of the mass of unlabeled preladenant co-administered with [ $^{11}C$ ]preladenant, leading to 15-30% of  $A_{2A}R$  occupancy at baseline. In addition, we found that analysis of the first 60 min of the full 90-min acquisition data yielded comparable  $BP_{ND}$  values as the full-length scan analysis, indicating that 60-min acquisition is sufficient to quantify tracer kinetics with  $BP_{ND}$ .

In  $A_{2A}R$ -occupancy experiments, pretreatment with the  $A_{2A}R$  antagonists (KW-6002 for rats, caffeine for monkeys) decreased tracer uptake in striatum in a dose-dependent manner. Full-blockade in striatum was achieved by pretreatment of KW-6002 at 1mg/kg in rats, and unlabeled preladenant at 1mg/kg in monkeys, whereas the blocker pretreatment did not affect tracer uptake in regions devoid of  $A_{2A}R$ s. The results show that [ $^{11}C$ ]preladenant binds to  $A_{2A}R$  specifically, and that  $A_{2A}R$ -poor regions can be used as reference regions in reference tissue-based models.

Taken together, [ $^{11}C$ ]preladenant displayed excellent target-to-background ratios as well as favourable pharmacokinetic profiles in both rats and monkeys. 60-min dynamic acquisition

using SRTM is a suitable method to quantify  $BP_{ND}$  in  $A_{2A}R$ -rich regions. Furthermore, [ $^{11}C$ ]preladenant-PET was able to show the changes in  $A_{2A}R$  availability in drug-induced occupancy conditions, justifying the application of our novel tracer in human studies.

## Radiation dosimetry of [ $^{11}C$ ]preladenant


We performed a radiation dosimetry study in rats to estimate the dose limit of [ $^{11}C$ ]preladenant for human subjects. The radiation dosimetry was obtained by dynamic PET imaging and *ex vivo* biodistribution. An effective dose (ED) of 5.5-5.6  $\mu$ Sv/MBq was calculated for [ $^{11}C$ ]preladenant in a standard human by both methods. The results indicated that an initial dose of 370 MBq (10 mCi) should be easily allowed for the first PET study in humans. Furthermore, we have proved that estimation of the radiation dosimetry of [ $^{11}C$ ]preladenant by PET/CT imaging in rats is feasible and can serve as alternative to traditional organ-harvesting method for dose estimation.

## PET imaging of $A_{2A}R$ in a PD rat model

Increased  $A_{2A}R$  availability has been observed in the post-mortem brain of PD in previous studies. Here we investigated changes of  $A_{2A}R$  availability at 2 different stages of PD-drug naïve and PD with levodopa-induced dyskinesia (LID)- in a 6-hydroxydopamine induced PD rat model, using [ $^{11}C$ ]preladenant-PET. In parallel, dopamine  $D_2$  receptor ( $D_2R$ ) PET imaging with [ $^{11}C$ ]raclopride was performed to study the  $A_{2A}R$ - $D_2R$  interaction. Furthermore, several behavioral tests were carried out to test motor functions and cognitive status of the animals.

Behavioral studies have shown that semi-hemispheric 6-hydroxydopamine injection induced motor deficits contralateral to the lesion which mimics the motor symptoms observed in PD patients. 15 days of chronic treatment of levodopa resulted in abnormal involuntary movements (AIMs) in the PD rats. PET imaging studies showed a tendency towards decreased  $A_{2A}R$  availability in striatum ipsilateral to the lesion. Furthermore, levodopa treatment in PD rats caused a significant increase in  $A_{2A}R$  availability in the lesioned striatum. The results suggest the involvement of  $A_{2A}R$ s in the progression of PD. We also observed a positive correlation between  $A_{2A}R$  and  $D_2R$  availability in the tested animals, indicating  $A_{2A}R$ - $D_2R$  interplay. Moreover, a positive relationship between contralateral  $D_2R$  availability and AIM score was found in PD rats with LID. The findings of correlation studies may provide new possibilities to further unravel the functions of  $A_{2A}R$  and  $D_2R$  in the pathophysiology of PD and PD with LID.

## Conclusions

Our study demonstrates that [ $^{11}C$ ]preladenant is a suitable tracer for *in vivo* measuring  $A_{2A}R$  in striatum by PET and provides the data required for translation of this PET tracer to applications in humans. 

xz373@cam.ac.uk

▼ 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 injectieflacon 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:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/673/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlijn, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 290 666. **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.





## Afscheid van Lanny Utama



Zoals reeds in de editorial vermeld is het onvermijdelijke afgelopen 18 mei geschied: Lanny heeft afscheid genomen van de NVNG en het TvNG. Zoals bleek uit de overweldigende opkomst en de vele dankbetuigingen die door (bijna) alle oud-voorzitters van de NVNG met enthousiasme werden geuit, heeft Lanny in de afgelopen 24 jaar veel betekend voor de NVNG en al haar subcommissies. Onder het genot van een heerlijk buffet werd dan ook uitgebreid stilgestaan bij vele voorvallen en gebeurtenissen die zonder Lanny niet plaatsgevonden zouden hebben én bijna incidenten die door Lanny's toedoen juist zijn voorkomen. De algemene strekking was duidelijk: 't kannie zonder Lanny!

Als dank voor al haar inspanningen ontving Lanny uit handen van aftredend voorzitter De Geus-Oei, als eerste niet-lid van de NVNG het erelidmaatschap, hoewel zij zelf nog wel even vermeldde dat dit statutair helemaal niet mogelijk is.

Via deze weg willen wij, namens het TvNG, Lanny eveneens heel erg hartelijk bedanken voor alles wat zij voor ons heeft gedaan en haar het allerbeste wensen voor de komende (pensioen)jaren.

Lanny, wij zullen jou ook missen!

**namens de voltallige redactie van het TvNG,  
Ben Bulten en Renato Valdes Olmos**


*"24 jaar lang heb ik de opbloei van de nucleaire geneeskunde van nabij gevolgd. 24 jaar geleden ... waren er slechts 4 hoogleraren nucleaire geneeskunde; nu zijn er 23 die actief zijn. Het aantal gepromoveerden neemt ook steeds toe. 24 jaar geleden ... was de nucleaire geneeskunde nog wat onbekend. Tegenwoordig speelt zij een belangrijke rol in diverse onderzoeken en therapieën. Nieuwe tracers worden uitgevonden. De NVNG neemt nu deel aan bijna alle richtlijnwerkgroepen op het gebied van de oncologie. Dit allemaal kon alleen worden bereikt door de inzet, enthousiasme en passie voor de nucleaire geneeskunde van de leden van de NVNG. De nucleaire geneeskunde is nog steeds bloeiende. Aan de leden van de NVNG zeg ik: hold the dream ... koester de droom! Ik hoop dat de NVNG - in welke vorm dan ook - zal blijven bestaan. Dit zodat haar leden de nucleair geneeskundigen, de ziekenhuisapothekers, de klinisch fysici, de klinisch radiochemici en de toekomstige nucleair radiologen zich in een club kunnen blijven verenigen om hun kennis en ervaring op het gebied van de nucleaire geneeskunde met elkaar te kunnen delen en ontwikkelen. Het zal jammer zijn wanneer het "club-gevoel" dat de leden nu hebben verloren zou gaan. Ik wens het nieuwe bestuur alle wijsheid toe met name in het bepalen van de koers voor de toekomst van de NVNG. Aan alle leden van de NVNG: ik dank jullie voor al het vertrouwen in mij in al die jaren. Het is niet eenvoudig om afscheid van jullie te nemen. Ik zal jullie erg missen."*

**Uittreksel afscheidswaarden van Lanny Utama -  
18 mei 2017**



Lanny Utama en de op haar afscheid aanwezige oud-voorzitters van de NVNG (vlnr) Ton Rijnders, Rob Boer, Lioe-Fee de Geus-Oei, Ferdinand van Weel en Peter van Rijk




Lanny Utama tussen de huidige (Renato Valdés Olmos en Ben Bulten) en de meest recente voorgaande (Lioe-Fee de Geus-Oei en Jan Booi) hoofdredacteurs van het TvNG. 

## Marcel Stokkel, nieuwe voorzitter van de NVNG

Op 9 mei j.l. is Marcel Stokkel, nucleair geneeskundige in het Antoni van Leeuwenhoek, benoemd tot nieuwe voorzitter van de NVNG. Hij volgt daarmee Prof. Lioe-Fee de Geus-Oei, nucleair geneeskundige in het LUMC, op.

De uitvoering van het vakgebied nucleaire geneeskunde nú en in de toekomst, de samenwerking met een aantal zusterverenigingen, de productie van radionucliden en radiofarmaca in relatie tot het voorbestaan van de reactor in Petten, de afstemming hierop met de landelijke politiek en de betreffende ministeries en de evaluatie van de Corona opleiding, zijn een aantal van de belangrijke dossiers en agendapunten die de komende tijd de aandacht van de nieuwe voorzitter zullen opeisen.



Lioe-Fee de Geus-Oei overhandigt de hamer van het voorzitterschap aan Marcel Stokkel tijdens de vergadering van de NVNG gehouden in Utrecht op 9 mei 2017. 

## Prof. Dr. Dik Kwekkeboom

### Nucleair Geneeskundige Erasmus MC



Prof. dr. Dik Kwekkeboom is op woensdag 8 maart 2017 overleden. Vrij kort na zijn benoeming tot hoogleraar in de Nucleaire Geneeskunde, op 1 december 2015, is hij ziek geworden. Net op het moment dat hij de draad weer wilde oppakken, sloeg het noodlot wederom toe en hebben we nu definitief afscheid van hem moeten nemen op 58-jarige leeftijd.

Dik was na zijn studie geneeskunde aan de universiteit van Amsterdam in 1985 verbonden aan het toenmalige Dijkzigt Ziekenhuis. Na zijn promotie onder prof. dr. Steven Lamberts op de afdeling Interne Geneeskunde III in 1989 op zijn studies naar klinische non-functionele en gonadotrofe hypofyse adenomen, was hij werkzaam als onderzoeker op de afdeling Nucleaire Geneeskunde bij prof. dr. Eric Krenning. De opleiding tot nucleair geneeskundige rondde hij in 1998 af. Daarna was hij werkzaam als stafid en in 2006 werd hij opleider.

Zijn belangrijkste researchonderwerp was peptide receptor imaging en therapie met radioactief gelabelde somatostatine analogen. Al in 1991 werd In-111-octreotide geïntroduceerd voor de diagnostiek naar neuroendocriene tumoren en was hij verantwoordelijk voor de kosten-batenanalyses hiervan. Vanaf 2000 werd peptide receptor radionuclide therapie (PRRT)

geïntroduceerd met Lu-177-DOTA-octreotaat, waarmee inmiddels meer dan 1500 patiënten zijn behandeld. Deze patiënten werden doorgestuurd vanuit de gehele wereld. Dik was lid van de advisory boards van de European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) en de North American Neuroendocrine Tumors Society (NANETS). Hij was betrokken bij vrijwel alle richtlijnen en toppublicaties met betrekking tot PRRT. Hij heeft meer dan 31 originele artikelen, 33 reviews en 8 richtlijnen gepubliceerd. Daarmee wist hij, nationaal en internationaal gezien, een hoogstaande reputatie te verwerven en werd hij regelmatig uitgenodigd voor diverse nationale en internationale toespraken.

Binnen de patiëntenzorg hield hij zich niet alleen bezig met de diagnostische kant van de nucleaire geneeskunde, maar voornamelijk met de follow-up van patiënten met neuroendocriene tumoren die behandeld zijn met PRRT. Hij deed dit op zijn eigen onconventionele wijze, waarmee hij met vele patiënten een bijzondere band wist op te bouwen.

Dik genoot van het leven. Hij was een liefhebber van wijn en goed eten. Regelmatig wist hij tijdens internationale bijeenkomsten de beste restaurants te vinden. Daarnaast hield hij van klassieke muziek, en was altijd op het Gergiev festival in Rotterdam aanwezig. Hij bezat een grote collectie literatuur van internationale schrijvers, met een voorliefde voor Russische literatuur. Zijn droge en soms vlijmscherpe humor maakte de stemming vaak opperbest.

Wij zullen Dik ontzettend missen.

**Boen Kam, mede namens de afdeling Nucleaire Geneeskunde Erasmus MC** 

## Jan van Overeem



Jan van Overeem is in de leeftijd van 66 jaar overleden. Sinds het begin van de jaren tachtig is Jan betrokken geweest bij de nucleaire geneeskunde in Nederland. Reeds in die tijd was hij een van de eersten die de commerciële introductie van de kryptogenerator voor ventilatieonderzoek, onder andere voor de diagnostiek van longembolie, mogelijk maakte.

Jan stond jarenlang geregistreerd als donateur van de Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde. Hij was initiatiefrijk en samen met Peter van Rijk stond hij aan de wieg van de Hollandse Avond, een evenement dat voor het eerst in Berlijn 1998 werd gehouden en dat in de loop der jaren een begrip zou worden als feestelijke ontmoetingsplek voor de Nederlandse bezoekers aan EANM congressen.

Jan nam ook het initiatief om alle 'kleine' commerciële bedrijven

gezamenlijk te presenteren in één grote stand met overkapping tijdens de EANM congressen. Dit werd voor het eerst gerealiseerd tijdens het congres van 2003 in Amsterdam en werd bekend als het 'Holland Paviljoen'.

Jan was een persoon die, als er iets bijzonders gebeurde op het gebied van leveringen die vervielen dan wel voor een periode niet beschikbaar waren, er altijd in slaagde om via de vele internationale contacten die hij had nog aan een aantal doses te komen: of ze nu uit Rusland kwamen of uit Zuid-Afrika, ze werden geleverd tot grote opluchting van meerdere afdelingen. Hieruit blijkt eens te meer dat Jan de nucleaire groep in Nederland altijd een warm hart toedroeg.

Wij zullen Jan en zijn aanstekelijk enthousiasme ontzettend missen.

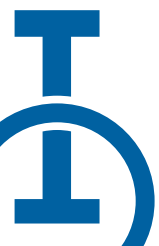
**Redactie TvNG met medewerking van Prof. Peter van Rijk** 

Benut de kracht van  
het immuunsysteem



NU OOK BESCHIKBAAR VOOR  
**BEHANDELING VAN**  
**HOOFD-HALSTUMOREN\***

**OPDIVO**<sup>®</sup>  
*(nivolumab)*



Bristol-Myers Squibb

Immuno-Oncology



\* **Opdivo® (nivolumab)** is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van **plaveiselcelcarcinoom van het hoofd halsgebied (HHT)** bij volwassen patiënten met progressie tijdens of na platinum-bevattende therapie<sup>1</sup>

## Een effectieve behandeling voor hoofd-halskanker



Referentie: 1. SmPC Opdivo, april 2017

HHT



[www.i-oncology.nl](http://www.i-oncology.nl)

# Nucleaire Geneeskunde in het LUMC: De Corona vooruit

**Koos Blokland en Daphne Rietbergen**

## Inleiding

Nucleaire Geneeskunde in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is opgericht in de jaren zeventig. De afdeling stond bekend als de afdeling Isotopendiagnostiek van het Academisch Ziekenhuis Leiden (AZL). Al vanaf het begin was de afdeling een onderdeel van de afdeling Radiologie van het LUMC, waar het de eerste decennia onder leiding stond van een radiochemicus. Pas in 2005 ging het sectiehoofdschap over naar een medisch specialist Nucleaire Geneeskunde. Ver daar voor, begin jaren 80, was internist Hans Blom de eerste medisch specialist in de staf van Nucleaire Geneeskunde. De jaren daarna bestond de medische staf uit louter nucleair geneeskundigen, waaronder Jan-Willem Arndt, Marinus van Kroonenburg, Berthe van Eck, Judocus Borm, Marcel Stokkel, Constatin Dragoiescu, Bernies van der Hiel, Daphne Rietbergen en Imad al Younis.



*Een deel van de medewerkers gedurende het midden van de jaren 90.*

De afgelopen jaren heeft de afdeling onder grote druk gestaan. Er was in toenemende mate sprake van een personele onderbezetting bij een groeiende productie. Daarnaast kwam de opleiding in gevaar toen de opleider het instituut verliet, de aankoop van de PET-scanner uitbleef en de huisvesting, inclusief GMP-PET-laboratorium, niet aansloot op de opleidingsvereisten. Regionale samenwerking met het Alrijne ziekenhuis (voorheen het Rijnlandziekenhuis) bood echter uitkomst. Uiteindelijk werd er door het LUMC in de afgelopen jaren toch geïnvesteerd in de afdeling: een PET-

scanner werd aangeschaft en in gebruik genomen, het team medisch specialisten werd uitgebreid, en onder leiding van de nieuw aangestelde hoogleraar Nucleaire Geneeskunde werd de wetenschap weer nieuw leven ingeblazen. Tevens wordt er hard gewerkt aan nieuw wetenschappelijk onderzoek en behandelingen met protonen in het Holland Proton Therapy Center (HPTC) in samenwerking met TU Delft en Erasmus Medisch Centrum.

De huidige medische staf bestaat uit Clemens Ticheler (sectiehoofd), Lioe-Fee de Geus-Oei (hoogleraar en wetenschappelijk hoofd), Daphne Rietbergen, Dennis Vriens, Frits Smit, Lenka Pereira en Emile Comans. Ook is het team klinische fysica uitgebreid, is er een radiochemicus aangetrokken en zijn de groepen MNW-ers en secretaresses/receptionistes uitgebreid. Er is een nauwe samenwerking met de apotheek, die met de inzet van apothekersassistenten zorgt voor de bereiding van de radiofarmaca. Verder is er een steeds variërend aantal studenten, wetenschappers en stagiaires op de afdeling werkzaam.

## Opleiding

In de jaren 70 en 80 waren er aanvankelijk nog geen assistenten Nucleaire Geneeskunde. Er was immers nog geen opleiding Nucleaire Geneeskunde in Leiden. Wél werd de afdeling regelmatig bezocht door assistenten Radiologie, die een langdurige stage (tot zes maanden) Nucleaire Geneeskunde bij de afdeling volgden. Aan het einde van de jaren 80 startte Nucleaire Geneeskunde in het LUMC haar eigen opleiding en enkele jaren later betraden de eerste in Leiden opgeleide Nucleair Geneeskundigen de arbeidsmarkt. Het LUMC heeft altijd nauw samengewerkt met andere ziekenhuizen voor de opleiding en patiëntenzorg zoals het VUMC, NKI-AvL, Alrijne Ziekenhuis en het HMC (voorheen MCH en Bronovo). Met ingang van dit jaar zijn er tevens gedeelde fellowships gecreëerd met de ziekenhuizen Alrijne en HMC.

De opleiding heeft in de loop der jaren meerdere opleiders gekend. Na de periode met Jan Willem Arndt als opleider was er vooral de laatste jaren veel verloop in het opleidersschap. Na het vertrek van Marcel Stokkel en later ook van Imad al Younis hebben onder andere professor Peter van Rijk en Frits Smit bijgedragen aan de continuïteit van de opleiding. Toen van Rijk vertrok is Renato Valdés Olmos aangetrokken voor research en als opleider Radiologie. Bijna twee jaar geleden is de Corona, de samengevoegde opleidingen van Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, gestart met Clemens Ticheler als plaatsvervangend opleider en Lenka Pereira als

differentiatieopleider Nucleaire Geneeskunde. De laatste AIOS Nucleaire Geneeskunde is dit jaar afgezwaid. Nieuwe AIOS zullen het gezamenlijke opleidingstraject volgen met Radiologie volgens het Corona model. Naast het gedeeltelijk verzorgen van de opleiding tot medisch specialist Radiologie, al dan niet gespecialiseerd in Nucleaire Geneeskunde, participeert de afdeling in het onderwijsprogramma van Universiteit van Leiden (Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen) en van de Boerhaavecommissie, en zijn er opleidingsplaatsen en stages beschikbaar voor de opleidingen MBRT, technische geneeskunde/klinische technologie en klinische fysica.

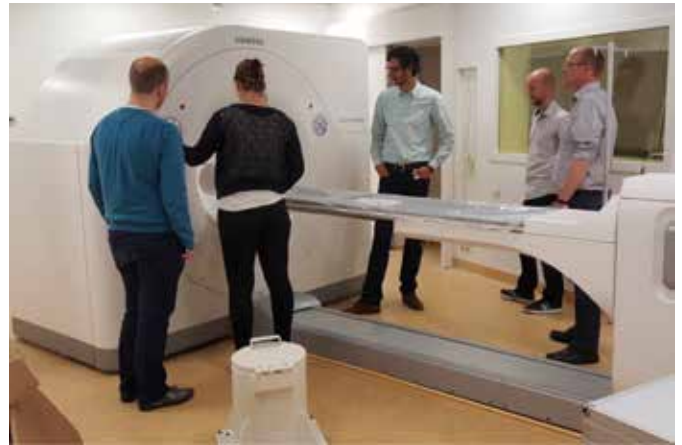
### Integratie

De organisatiestructuur van Nucleaire Geneeskunde in Leiden liep voor op de huidige opleidingsstructuur, de afdeling was immers vanaf het begin geïntegreerd in de Radiologie. Aanvankelijk was Isotopendiagnostiek een zelfstandige onderafdeling met een eigen budget. In de loop van de jaren is zowel de zelfstandigheid als het eigen budget volledig ingebed als sectie 6 van de afdeling Radiologie. De klinisch fysicus was aanvankelijk ingedeeld bij de sectie Nucleaire Geneeskunde. Binnen de afdeling Radiologie was de Klinische Fysica Radiologie georganiseerd als een staffunctie. Recentelijk zijn beide klinisch fysische functies samengevoegd tot één staffunctie. Voor de Nucleaire Geneeskunde wordt die uitgevoerd door Koos Blokland en Floris van Velden.

### Leidse PET-ontwikkelingen

PET in het LUMC kent een lange historie. Al vanaf de jaren 80 van de vorige eeuw werd er nagedacht over het inrichten van een faciliteit voor PET-scanning inclusief een cyclotron en een radiochemisch laboratorium. In 1986 bracht de RvB, van toen nog het AZL, een bezoek aan de VS. Buitengewoon enthousiast keerden zij terug met de mededeling dat er gróóts gedacht moest worden. Er zouden gespecialiseerde groepen moeten komen, die specifiek aandacht moesten besteden aan medische zaken, fysica, radiochemie, etc. In diezelfde periode werd de Gezondheidsraad (GR) door de overheid om advies gevraagd. De GR kwam tot de conclusie dat PET vooral een research tool was met in Nederland plaats voor één researchcentrum (Groningen) en één klinisch gericht centrum. Twee jaar later besloot de RvB van het AZL dat het klinisch centrum en dus PET-scanning in Leiden moest komen. Maar de raad verkeek zich op de financiële consequenties en kort na het ondertekenen van de intentieverklaring met een industriële partner trad er een nieuw bestuur aan dat voorlopig de voet op de financiële rem hield. Ook was de RvB niet echt te overtuigen van de noodzaak en urgentie van PET voor de patiëntenzorg.

De introductie van de poor mans PET (een dubbelkops gammacamera zonder collimatoren, waarvan de detectoren in coïncidentie zijn geschakeld) leidde tot een kleine opleving van de interesse in PET. Deze veel goedkopere ontwikkeling sprak de bestuurders namelijk wel aan. Maar al snel bleek de



*Klinisch fysici en technici tijdens de acceptatietest in oktober 2016 van de Siemens Horizon PET-scanner.*

kwaliteit van het systeem in de patiëntenzorg onvoldoende. Na weer enkele jaren was er opnieuw een technische ontwikkeling, namelijk de integratie van PET- en CT-scanners. Vanaf dat moment raakten ook de radiologen geïnteresseerd in die 'bijzondere CT-scanner'.

### Huisvesting

In 2006 besloot de RvB opnieuw dat PET-scanning in het LUMC tot ontwikkeling gebracht moest worden. Daarvoor moest de afdeling Nucleaire Geneeskunde wel eerst 'tijdelijk' plaatsmaken, door te verhuizen van de vierde naar de tweede verdieping. Na acht jaar is het diagnostische deel van de afdeling daar nog steeds gehuisvest, met twee SPECT/CT-systemen (Siemens Symbia T6, (2009), en GE Discovery NMCT 670PRO, (2016)) en een botdensitometer (Hologic, Horizon-A, (2017)). De beide gammacamera's worden vanuit een gezamenlijke 'cockpit' ruimte bediend. In de naastliggende ruimtes vinden de cardiologische stresstesten plaats, worden de onderzoeken beoordeeld en verslagen en vinden er multidisciplinaire overleggen plaats. Verder bevinden zich op deze vloer wachruimtes voor 'actieve' en niet-actieve patiënten en hun begeleiders, toedienruimte voor conventionele nucleair geneeskundige diagnostiek en poliklinische therapie.

Op de achtste verdieping zijn er drie afgeschermdede behandelkamers beschikbaar voor therapieën met hoge dosis radio-isotopen, met in totaal vijf bedden. Hier vinden behandelingen plaats van onder andere schildklierziekten (maligne en benigne) en andere endocrinologische aandoeningen met onder andere MIBG. Daarnaast vinden er radiosynovectomieën van gewrichten plaats en therapie bij ossaal gemetastaseerde maligniteit. Ook wordt er in een hechte samenwerking met de interventieradiologen Selectieve Interne Radiatie Therapie (SIRT) uitgevoerd bij primaire en gemetastaseerde leverkanker.

### Het PET-centrum

In de afgelopen jaren veranderde de gedachten voortdurend over de optimale locatie voor de definitieve huisvesting van de conventionele Nucleaire Geneeskunde en het PET-centrum. Op de tijdelijke locatie kon geen ruimte gevonden worden voor het PET-centrum. Uiteindelijk werd er ruimte gecreëerd voor de PET/CT op de begane grond, loodrecht onder de tijdelijke locatie van de conventionele Nucleaire Geneeskunde. Op dezelfde locatie is er ook ruimte gemaakt voor het nieuwe GMP (PET) lab en voor een tweede PET/CT(MRI)-scanner. De PET-afdeling heeft nu een Siemens PET/CT-scanner (Biograph Horizon) in gebruik en medio 2017 wordt de Philips Vereos digitale PET-scanner verwacht. Verder zijn er vijf toedienruimtes, inclusief één voor klinisch bewaakte patiënten en een metabole kamer.



*Hot cells voor het GMP-PET-lab tijdens de Factory Acceptance Test (FAT) (mei 2017).*

Aan het GMP-PET-laboratorium wordt nog hard gewerkt. Dit laboratorium zal worden voorzien van vier hot cells voor de synthese en bereiding van radiofarmaca en een hot cell voor het dispensereren van de bereide PET-radiofarmaca en radiofarmaca bedoeld voor hoge dosis radiotherapie. Deze bereidingsfaciliteit voor radiofarmaca zal in het najaar van 2017 worden opgeleverd en de eerste bereidingen uit dit lab worden in 2018 verwacht.



*Een aantal medewerkers van de Nucleaire Geneeskunde van het LUMC in de PET/CT-ruimte in november 2016.*

Eind november 2016 is de scanfaciliteit van het PET-centrum in productie gegaan. Na een zorgvuldige en gedegen aanloopfase worden er op dit moment (eind mei 2017) ongeveer 60 scans per 4,5 scandag per week verricht. De verwachting is dit jaar ruim de 2000 PET-scans per jaar te passeren. Voor het overgrote deel van de patiëntonderzoeken wordt nu nog  $^{18}\text{F}$ -FDG gebruikt. Maar met het groeiende aantal PET-radiofarmaca op de markt en het beschikbaar komen van zelf bereide PET-farmaca, zal hier op korte termijn een verschuiving plaatsvinden.

Samenvattend is de Nucleaire Geneeskunde volop in beweging in het LUMC met een betekenisvolle uitbreiding van diagnostiek en therapie. Daarnaast zorgen de opleiding en de hernieuwde wetenschappelijke aanpak voor veel elan met steeds nieuwe gezichten van AIOS en promovendi op de afdeling. Daarnaast wordt er hard gewerkt aan nieuw wetenschappelijk onderzoek en behandelingen met protonen in het Holland Proton Therapy Center in samenwerking met TU Delft en Erasmus Medisch Centrum. Moedig voorwaarts!

*j.a.k.blokland@lumc.nl*



## Wetenschappelijk Najaarssymposium van de NVNG

### Nieuwe tracers

Amersfoort, 18 november 2016

#### Many faces of sarcoidosis

*Prof. Marjolein Drent, MD, PhD*

*Longarts ILD Expertisecentrum St Antonius Ziekenhuis,  
locatie Nieuwegein  
Hoogleraar ILD, afdeling Farmacologie en Toxicologie,  
FHML, Universiteit Maastricht  
Voorzitter ILD care foundation ([www.ildcare.nl](http://www.ildcare.nl))*

Sarcoïdose is een multisysteem aandoening die gekenmerkt wordt door cellulaire activiteit met vorming van granulomen. De aandoening kan overal in het lichaam voorkomen. Het vaststellen van inflammatoire activiteit is belangrijk bij het volgen van het ziektebeloop en dient als leidraad voor het therapeutisch beleid. Naast de MRI van het hart is de <sup>18</sup>F FDG PET scan niet meer weg te denken bij het vaststellen van de uitgebreidheid van de ziekte, de mate van activiteit en evaluatie van cardiale betrokkenheid. Echter een normale PET en MRI sluit cardiale problemen niet uit. Daarom wordt ook wel gebruik gemaakt van metaïodobenzylguanidine (MIBG) scintigrafie bij onverklaarde cardiale klachten. I-123 MIBG geeft de integriteit van de adrenerge neuronen weer. De opname van MIBG is verminderd bij beschadiging, bijvoorbeeld door inflammatie, van adrenerge neuronen en verhoogde sympathische activiteit is geassocieerd met een versnelde afname van MIBG. I-123 MIBG is in staat om neuronale dysfunctie ten gevolge van veranderingen in endotheliale integriteit, neuronale innervaties en klaring van noradrenaline weer te geven. De belangstelling voor de rol van neurotransmitters en de relatie tussen de integriteit van endotheelcellen en vascularisatie neemt toe en is van groot belang om het effect op de pathofysiologie te begrijpen. Deze techniek heeft enorme mogelijkheden, omdat het tot nog toe onbekende relaties tussen innervatie, vascularisatie en integriteit van het endotheel aan het licht kan brengen. Aangezien andere diagnostische technieken, zoals MRI en CT, deze capaciteit niet hebben zullen in de toekomst zeker toepassingen komen voor deze nieuwe neuronale beeldvormende techniek.

*m.drent@hetnet.nl*

#### Infecties in het perifere skelet: osteomyelitis, geïnfecteerde gewrichtsprothese en geïnfecteerde diabetische voet

*Andor Glaudemans, MD, PhD*

*Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,  
University Medical Center Groningen, Groningen, The  
Netherlands  
Member of the Infection and Inflammation Committee of  
the European Association of Nuclear Medicine*

For peripheral osteomyelitis, prosthetic joint infection and the infected diabetic foot, early and correct diagnosis is of invaluable importance in order to start appropriate treatment and to avoid serious complications.

The diagnostic problem however in these indications is that there is no single routine diagnostic test available that can detect an infection with sufficiently high diagnostic accuracy. Mostly, a combination of clinical, laboratory, microbiological and imaging tests is performed based on personal experience, available techniques, expertise in the institute and financial aspects.

For all three indications, current recommendations are scarce and previous literature regarding the topics has several limitations and shortcomings, such as absence of multidisciplinary approach, failure to provide a comprehensive diagnostic flow chart, lack of inclusion of up-to-date diagnostic technology, or solely based on expert opinions. International evidence based guidelines in choosing the most accurate diagnostic strategy for these musculoskeletal infections are lacking.

To provide evidence-based, multidisciplinary guidelines on the diagnostic management of patients with peripheral bone infection, prosthetic joint infection or diabetic foot infection, we performed a systematic review of relevant infectious, microbiological, orthopaedic, radiological and nuclear medicine literature.

For peripheral bone infection and prosthetic joint infection, delegates from four European societies (European Bone and Joint Infection Society (EBJIS), European Society of Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), European Society of Radiology (ESR)

and European Association of Nuclear Medicine (EANM) defined clinical questions to be addressed, thoroughly reviewed the literature pertinent to each of the questions and thereby evaluated the diagnostic accuracy of each diagnostic technique. For diabetic foot infection, the process was accordingly, however now with delegates from ESR, EANM and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Inclusion of the papers per statement was based on a PICO question (Population/problem - Intervention/indicator - Comparator - Outcome). For each statement the level of evidence was graded to the 2011 review of the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. All approved statements were addressed taking into consideration the available diagnostic procedures, patient acceptance, tolerability, complications and costs. Finally a commonly agreed diagnostic flow chart was developed. During the Scientific Meeting of the Dutch Society of Nuclear Medicine, the status of the three different European joint guidelines was presented. For prosthetic joint infection and peripheral osteomyelitis, the guidelines are now approved by the Boards of the four Societies. Within a couple of months both guidelines will be simultaneously published in the Journals of EBJS, ESR and EANM. The guideline on diabetic foot infection is still ongoing work.

*a.w.j.m.glaudemans@umcg.nl*

## CT thorax: infectie versus inflammatie

*Prof. P.A. de Jong, MD, PhD*

*Radiologie, UMC Utrecht*

Veel diagnostische vragen kunnen worden opgelost door specifieke bevindingen bij beeldvorming te combineren met klinische gegevens. Soms is het noodzakelijk om een biopsie te nemen. Welke karakteristieken op de CT thorax kunnen helpen om de differentiële diagnose (d.d.) te verkorten onafhankelijk van de klinische gegevens en zonder de noodzaak voor histologie?

Om CT thorax goed te kunnen interpreteren is kennis nodig van de anatomie. De anatomie van de 'secondary pulmonary lobule' zal worden besproken. Centraal in de lobule lopen de arteriën en bronchioli. In de rand van de lobule bevinden zich de venen en lymfevaten. Een lobule is tussen de 1 en 3 centimeter groot en de rand, het interlobulaire septum, is met name bekend als Kerley B lijn op de thoraxfoto.

Met de kennis van de lobule is het mogelijk de enorme d.d. van kleine longnoduli te verkleinen tot vaak 1 of 2 aandoeningen. Om dit te kunnen doen zijn maar twee vragen van belang. De eerste vraag is of de noduli tegen

pleura en fissuren liggen. Zo nee, dan zijn de noduli centrilobulair en is de tweede vraag of er een tree-in-bud is of niet. Zo ja, dan is de kans op infectie of aspiratie ongeveer 95%. Zo nee, dan blijft de d.d. lang maar is een klassieke diagnose bij matglasnoduli hypersensitiviteits pneumonitis. Als er wel subpleurale noduli zijn is de tweede vraag: zijn de noduli homogeen diffuus aanwezig in de longen, vaak iets meer basaal dan apicaal (random noduli) of zijn de noduli patchy en met name langs de bronchovasculaire bundels (perilymfatische noduli). Random noduli berusten op een hematogene infectie of op metastasen. Perilymfatische noduli berusten vaak op sarcoïdose, maar stoflongen of lymfangitis carcinomatosa zijn ook mogelijk.

Vervolgens zal de beslisboom longconsolidatie worden besproken. Consolidaties zijn veel voorkomend en kunnen infectieus, inflammatoir en maligne zijn. Bij consolidaties op CT is de eerste vraag of er nog andere afwijkingen / patronen zijn. Zo ja, dan is het beter de d.d. te maken aan de hand van het andere patroon. Als er alleen consolidaties zijn, dan is het belangrijk om te beslissen of de consolidaties met name subpleuraal zijn geleden (meest waarschijnlijk organiserende pneumonie of eosinofiele pneumonie). Lobaire consolidaties (bij complete fissuren) zijn meestal infectieus. Diffuse en vlekkerige nodulaire consolidaties hebben in het algemeen een brede d.d. Beperkte kennis van longanatomie en gebruik van eenvoudige algoritmen kan helpen de d.d. van longafwijkingen op CT substantieel te verkorten en te differentiëren tussen infectieuze en inflammatoire oorzaken.

*p.dejong-8@umcutrecht.nl*

## Vrije inzendingen

### Stereotactic radiotherapy boost after definite chemoradiation for non-responding locally advanced NSCLC based on early response monitoring <sup>18</sup>F-FDG PET/CT

*Tineke W.H. Meijer<sup>1</sup>; Robin Wijsman<sup>1</sup>; Johan Bussink<sup>1</sup>; Lioe-Fee de Geus-Oe<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>3</sup>Biomedical Photonic Imaging Group, MIRA Institute, University of Twente, Enschede, The Netherlands*

#### Rationale

This planning study evaluated stereotactic body

radiation therapy (SBRT) for  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT guided dose escalation to improve local control after concurrent chemoradiotherapy (30x2 Gy) in advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. The maximum achievable SBRT boost directed to radioresistant subvolumes of the primary tumour as determined by an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT before start of chemoradiation (pre-treatment PET) and an early response monitoring  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (ERM PET) was compared.

### Methods

Ten advanced stage NSCLC patients underwent pre-treatment-PET and ERM-PET. A SBRT boost (VMAT) was planned for primary tumour areas with persistent  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake on the ERM PET ( $\text{PTV}_{\text{boost;ERM}}$ ) and for primary tumour areas with high  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake before treatment ( $\text{PTV}_{\text{boost;pre-treatment}}$ ), using a 70%  $\text{SUV}_{\text{max}}$  threshold with 7 mm margin. Dose was escalated till organ at risk (OAR) constraints were met, aiming to deliver a minimal dose of 18 Gy in three fractions resulting in a minimum total EQD<sub>2</sub> of 84 Gy (BED 100.8 Gy).

### Results

In five patients,  $\text{PTV}_{\text{boost;ERM}}$  was 9-40% smaller relative to  $\text{PTV}_{\text{boost;pre-treatment}}$ . Overlap (cm<sup>3</sup>) of  $\text{PTV}_{\text{boost;ERM}}$  with OARs decreased also compared to the overlay of  $\text{PTV}_{\text{boost;pre-treatment}}$  with OARs. However, any overlap with OAR remained in 4/5 patients. Median dose covering 99% and 95% of  $\text{PTV}_{\text{boost;ERM}}$  were 15.4 Gy (range 3.2-30) and 18.4 Gy (range 5.9-32.3), respectively. Median boost volume receiving a physical dose of  $\geq 18$  Gy (which equals a total EQD<sub>2</sub> of 84 Gy) was 87.5% (range 50.6-100).

### Conclusion

A clinical significant stereotactic boost, resulting in an EQD<sub>2</sub>  $\geq 84$  Gy, to volumes with persistent uptake on ERM PET is feasible after 60 Gy concurrent chemoradiation.

*robin.wijsman@radboudumc.nl*

## The diagnostic value of I-124 PET/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma

*E.I. Klaver<sup>1,2</sup>; H. Arkies<sup>1</sup>; S. Mijnhout<sup>2</sup>; A. Franken<sup>2</sup>; P.L. Jager<sup>1</sup>*

*Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine and <sup>2</sup>Endocrinology, Isala, Zwolle*

### Aim

To evaluate the pre-diagnostic role of iodine-124 PET/CT

(I-PET) in patients with well-differentiated thyroid cancer (DTC) after ablation.

### Methods

We retrospectively included 35 patients with histologically proven DTC who underwent I-PET six months after ablation. Images were acquired 24 hours and 96 hours after administration of 74 MBq I-124. TSH was stimulated by recombinant thyroid hormone or thyroid hormone withdrawal while measuring the thyroglobulin (Tg) and antibodies. I-PET findings were compared with the subsequent I-131 post-treatment scan and/or combination of laboratory, radiologic, pathologic or surgical outcomes. Follow-up time varied between 1 and 3.5 years.

### Results

On I-PET 28 patients did not have I-124 uptake. None of those had clinical signs of recurrence but six had a Tg between 0.1–3.0 (IU/ml). Seven patients had a positive I-PET of which one was interpreted as nonspecific (Tg <0.11). Four out of the remaining six positive I-PET showed tumour activity. In two of those patients, the disease stage was upgraded due to lymph node metastases (Tg >30) and in the other two patients the Tg was <0.11. The last two patients with a positive I-PET had also a positive post-therapy scan which was due to ductus thyreoglossus residue (Tg <0.17). Five of the six patients with a positive I-PET received I-131 therapy. One of those patients had miliary lung metastases on the post-therapy scan which was not visible using I-PET.

### Conclusion

I-124 PET/CT seems to have a reliable pre-diagnostic role in patients with DTC.

*e.i.klaver@isala.nl*

## $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT; current impact on management in prostate cancer

*F. Intema<sup>1</sup>; A. Kooistra<sup>2</sup>; A.P. Lont<sup>2</sup>; L.P.J. Hendriks<sup>3</sup>; J.P. Esser<sup>1</sup>; R. Lange<sup>3</sup>; J.M.H. de Klerk<sup>1</sup>*

*Departments of <sup>1</sup>Radiology and Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Urology, <sup>3</sup>Clinical Pharmacy, Meander Medical Center, Amersfoort, The Netherlands*

### Introduction

Just shortly after its introduction, promising results of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT have led to a striking expansion in availability and usage. Meanwhile the use of this novel diagnostic tool is suggested in recent guidelines even though its role in diagnosis and management of prostate

cancer (PC) has not been fully clarified yet. The aim of this study is to describe current use of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT and postulated impact on management of PC patients.

**Methods**

Retrospective cohort study of all patients from the Meander Medical Center who underwent <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT between October 2016 and February 2017. Outcome parameters included indication for <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT, disease stage, and individualized multidisciplinary determined treatment strategy.

**Results**

Eighty patients were included. Indications for <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT included primary staging in 33% and biochemical recurrence in 48%, complete results are shown in the table. In primary staging the PSMA scan had impact on the management in 38% if compared to conventional imaging. In half of these patients (diagnostic) surgery was abandoned because of distant metastasis. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT lead to change in management in 29% of patients with biochemical recurrence; five patients were shown to be candidates for stereotactic radiotherapy or salvage lymph node dissection whereas intended salvage therapy was abandoned in six because of distant metastasis.

**Conclusion**

Currently applied indications for <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT are divers because of lack of thorough validation. However, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT had impact on management in 30% of patients in comparison to conventional imaging. In 46% of these patients therapy with curative treatment had to be abandoned because of unfavourable findings.

**Indications and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT defined disease stage.**

indications (n = 80)			
primary staging	26 (33%)	no metastasis lymph node metastasis (M0) osseous metastasis	11 (42%) 6 (23%) 9 (35%)
biochemical recurrence	38 (48%)	no PSA substrate lymph node metastasis (M0) osseous metastasis	8 (21%) 12 (32%) 18 (47%)
hormone resistant prostate cancer with PSA rise	12 (15%)	active prostate tumour lymph node metastasis (M0) osseous metastasis	7 (58%) 1 (8%) 11 (92%)
suspected prostate cancer in biopsy negative patients	4 (5%)	no tumour tumour location metastasis	3 (75%) 1 (25%) 0 (0%)

**Metal artefact reduction of CT scans to improve PET/CT reconstructions**

C.S. van der Vos<sup>1,2</sup>; A.I.J. Arens<sup>1</sup>; J.J. Hamill<sup>3</sup>; C. Hofmann<sup>4</sup>; V.Y. Panin<sup>3</sup>; A.P.W. Meeuwis<sup>1</sup>; E.P. Visser<sup>1</sup>; L.F. de Geus-Oe<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Nuclear Medicine, Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands; <sup>2</sup>University of Twente, Enschede, The Netherlands; <sup>3</sup>Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA; <sup>4</sup>Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany; <sup>5</sup>Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

**Introduction**

In recent years different metal artefact reduction methods have been developed for CT. These methods have only recently been introduced for PET/CT even though they could be beneficial for interpretation, segmentation and quantification. In this study, phantom and patient scans were analysed visually and quantitatively to measure the effect on PET images of iterative metal artefact reduction (iMAR) of CT data.

**Methods**

The phantom consisted of two types of hip prostheses in a solution of <sup>18</sup>F-FDG and water. Fourteen <sup>18</sup>F-FDG and seven <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT scans of patients with different types of metal implants were scored by two nuclear medicine physicians to analyse clinical relevance. For all patients a lesion was located near the metal implant. The standard low-dose CTs were processed with the iMAR algorithm. PET data were reconstructed using attenuation correction provided by both standard CT and iMAR-processed CT.

**Results**

For the phantom scans cold artefacts were visible on the PET image. There was a 30% deficit in <sup>18</sup>F-FDG concentration, which was restored by iMAR processing. When iMAR was used for patient scans, an average improvement of 28±20% (scale of 0-100% confidence) was present. The mean difference in absolute values of SUV<sub>mean</sub> of the lesions was 3.5±3.3% (SUV increase or decrease depended on the type of metal artifact).

**Conclusion**

The iMAR algorithm increases the confidence of the interpretation of the PET/CT scan and influences the SUV. The added value of iMAR depends on the indication for the PET/CT scan, location and size/type of the prosthesis, and location and extent of the disease.

charlotte.vandervos@radboudumc.nl

## PET perfusion imaging combined with coronary angiography to distinguish diffuse versus focal coronary artery disease; a study comparing two separate tracers

Boer JJ<sup>1</sup>; Scholtens AM<sup>1</sup>; Esser JP<sup>1</sup>; de Vrey EA<sup>2</sup>; de Smet BJGL<sup>2</sup>; de Swart JBRM<sup>3</sup>; Knol RJJ<sup>4</sup>; van der Zant FM<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands;

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Cardiology, North West Clinics, Alkmaar, The Netherlands;

<sup>4</sup>Department of Medical Imaging (Nuclear Medicine & Radiology), Northwest Clinics, Alkmaar, The Netherlands

### Introduction

Coronary angiography (CAG) followed by measurement of the fractional flow reserve (FFR) is the current gold standard in assessing the significance of coronary stenosis. Non-invasive PET myocardial perfusion imaging during stress and rest allow measurement of myocardial blood flow (MBF) down to the microvascular level. Several PET tracers are available for performing myocardial perfusion imaging, such as rubidium-82, ammonia-13 and oxygen-15. However, literature concerning direct comparison between the various tracers is sparse. Several studies have shown discrepancy between MBF and FFR measurements. In addition, patients with non-significant stenosis at FFR in conjunction with reduced MBF are prone to develop adverse events and in those patients, CABG may be preferred over PCI or conservative therapy, in contrast to patients with normal MBF despite significantly reduced FFR. This study aims to observe diffuse versus focal coronary artery disease as determined by the combined findings in MBF and CAG with FFR in patient populations of two separate hospitals using two separate tracers.

### Methods

This study combines the data of 42 patients in whom rubidium-82 (from the Meander Medical Centre Amersfoort) MBF data and 60 patients in whom ammonia-13 (North West Clinics Alkmaar) MBF data were correlated to FFR measurements. Four quadrants were defined in a comparison matrix from two concordant and two discordant groups. Independent t-tests were used to determine significant differences in patient characteristics, such as main risk factors, patients mean age, patient sex, flow characteristics and ejection fraction between each quadrant of the comparison matrix. Mean FFR measured pressure gradients below 0.8 and calculated myocardial stress flows lower than 2.00 ml/g/min were considered reduced.

### Results

No significant differences were present in the baseline characteristics between the two patient groups. In 50% of all cases there was discrepancy between the FFR and rubidium-82 derived MBF. Discrepancy between the FFR and ammonia-13 was found in 56%. In 28% of all patients there was a decreased FFR with normal MBF and in 15% of all patients there was decreased MBF with normal FFR. Independent t-test comparing the groups with reduced myocardial stress flow and normal FFR to patients with reduced FFR and normal MBF showed significantly lower global stress flow in other coronary areas (for rubidium-82 p = 0.006 and for ammonia-13 p = 0.000). Other risk factors showed no significant differences between these groups.

### Conclusion

This study yielded similar results for both tracers, thus adding to the existing body of evidence that both tracers are similarly adequate in determining the MBF. In patients with reduced MBF and normal FFR in a corresponding area there is a significant global decrease in myocardial stress flow in other coronary territories. Further studies are warranted to determine whether more aggressive revascularization (e.g. by means of CABG) would improve prognosis in these patients.

jj.boer@meandermc.nl

#### Verkorte productinformatie OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

#### ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

**Samenstelling:** Elke ml concentraat bevat 10 mg nivolumab. Een injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Een injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17. **Indicaties:** **Melanoom:** als monotherapie of in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressieve overleving (PFS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie (zie volledige SmPC voor meer informatie). **Niet-kleincellig longkanker (NSCLC):** als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. **Niercelcarcinoom (RCC):** als monotherapie voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen. **Klassiek Hodgkin lymfoom (cHL):** als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. **Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN):** als monotherapie voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. **Dosering en toediening:** OPDIVO als monotherapie: De aanbevolen dosis OPDIVO is 3 mg/kg nivolumab gedurende 60 minuten om de 2 weken intraveneus (i.v.) toegediend. OPDIVO i.c.m. ipilimumab: Voor de eerste 4 toedieningen is de aanbevolen dosis 1 mg/kg nivolumab i.v. toegediend gedurende 60 minuten iedere 3 weken i.c.m. 3 mg/kg ipilimumab i.v. toegediend gedurende 90 minuten. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij er iedere 2 weken 3 mg/kg nivolumab i.v. toegediend wordt gedurende 60 minuten. De behandeling, zowel als monotherapie als i.c.m. ipilimumab, moet worden gevolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijk aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot ziekteprogressie daadwerkelijk bevestigd is. OPDIVO of OPDIVO i.c.m. ipilimumab moet definitief gestaakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen in Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Zie ook SmPC van ipilimumab indien nivolumab wordt gebruikt i.c.m. met ipilimumab. Immungeleerdeerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. De meeste immungeleerdeerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling of opname. **Contra-indicaties:** Cardiale bijwerkingen en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van immungeleerdeerde bijwerkingen, dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking, moet nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab worden gestaakt en corticosteroïden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroïden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immungeleerdeerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immungeleerdeerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immungeleerdeerde bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC.) Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte en bij niet-plaveiselcel NSCLC en SCCHN-patiënten met slechtere prognostische factoren en/of aggressieve ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1 expressie van de tumor, patiënten te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie van nivolumab wordt behandeld wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom, en bij SCCHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlevings waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlevings bij NSCLC waren slechtere prognostische factoren en/of aggressieve ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1 expressie van de tumor. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlevings bij SCCHN waren EICD performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast. In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor nivolumab i.c.m. ipilimumab aangetoond bij melanoompatiënten met lage tumor PD-L1 expressie. Voor aanvang van de behandeling met de combinatie, worden artsen geadviseerd om de individuele patiënt- en tumorcharacteristieken nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab monotherapie in overweging moet worden genomen. **Complicaties van allogene HSCT bij cHL:** Voorlopige resultaten van de follow-up van patiënten die een allogene HSCT ondergaan na nivolumab, lieten een hoger aantal gevallen van acute GVHD en TRM zien dan verwacht. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, dient er per geval een zorgvuldige afweging gemaakt te worden van het mogelijke voordeel van HSCT en het mogelijk verhoogde risico op complicaties die gerelateerd zijn aan de transplantatie. **Bijwerkingen:** In de gepoolde dataset van monotherapie nivolumab 3 mg/kg bij de verschillende tumortypes, waren de meest frequent gemiddelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (30%), uitslag (17%), pruritus (12%), diarree (12%) en misselijkheid (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig (graad 1 of 2) in ernst. In de gepoolde dataset van nivolumab i.c.m. ipilimumab bij melanoom, waren de meest frequent gemiddelde bijwerkingen (≥ 10%) uitslag (51%), vermoeidheid (43%), diarree (42%), pruritus (35%), misselijkheid (25%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (15%), hypothyreoïdie (15%), braken (14%), colitis (14%), buikpijn (13%), artralgie (11%) en hoofdpijn (11%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). Bij de patiënten die werden behandeld met nivolumab i.c.m. ipilimumab in studie CA209067, trad bij 48% de eerste graad 3 of 4 bijwerkingen op tijdens de initiële combinatiefase. Onder de patiënten die in deze groep verder behandeld werden in de fase met één middel, had 25% minstens één graad 3 of 4 bijwerking tijdens de fase met één middel. **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding en prijzen:** volledig vergoed, voor prijzen, zie 2-inde. **Voor volledige productinformatie, zie Samenstelling van de Productieinformatie (SmPC) op www.b-ms.nl. Bristol-Myers Squibb B.V., Orteluislaan 1000, 3528 BD Utrecht, versie april 2017 (SmPC april 2017).**



Bristol-Myers Squibb

Immuno-Oncology

**OPDIVO**  
(nivolumab)

## Cursus- en congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 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  
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. Opgeve 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: 27 maart 2018  
Nummer 2: 26 juni 2018

### Aanleveren kopij, jaargang 39

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

### Aanleveren kopij, jaargang 40

Nummer 1: 1 januari 2018  
Nummer 2: 1 april 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 20-71974 (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

#### WMIC2017 - World Molecular Imaging Congress

13 - 16 september, 2017, Philadelphia, Pennsylvania, USA. <http://www.wmis.org/meetings>

#### ASNC 2017, 22<sup>nd</sup> Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear Medicine

14 - 17 September, 2017, Kansas City, Missouri, USA. <https://www.asnc.org/asnc2017>

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

21 - 25 October, 2017. Vienna, Austria. <http://eanm17.eanm.org>

#### ALASBIMN 2017 - XXVI Congreso Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

23 - 26 November, 2017, Santiago, Chile <http://www.alasbimn2017.org>

#### RSNA 2017 - Radiological Society of North America Annual Meeting - Chicago

26 November - 1 December 1, 2017. Chicago, USA. <http://rsna-2017.com/>

#### Wetenschappelijke bijeenkomst NVNG

8 december 2017. Eindhoven, the Netherlands. [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)

### 2018

#### WFNMB 2018 - 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

20 - 24 April, 2018, Melbourne, Australia <http://wfnmb2018.com>

#### SNMMI 2018 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

23 - 27 June, 2018, Philadelphia, Pennsylvania, USA <http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23027>

#### ISNS 2018 - International Sentinel Node Society Biennial Meeting

11 - 13 October 2018, Kioi Conference, Tokyo Garden Terrace, Japan <http://www2.convention.co.jp/isns2018>

#### EANM 2018 - 31st Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

13 - 17 October, 2018, Dusseldorf, Germany <http://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

## 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 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](mailto:nucleaire@kloosterhof.nl)



# Overweeg start met kuur Xofigo® bij patiënten progressief op 2<sup>e</sup> generatie hormoontherapie<sup>1,2</sup>



L.NL.MKTSM.01.2017.1394

XOFIGO® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatkarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen<sup>3</sup>

\*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<sup>e</sup> lijn (chemo-fit & niet chemo-fit)
  - 2<sup>e</sup> lijn (post-docetaxel)
- bij mCRPC-patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen<sup>4</sup>

# SeHCAT™

Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid

## The gold standard in diagnosing Bile Acid Diarrhoea (BAD)<sup>1</sup>

### SeHCAT test remains the clinical gold standard in diagnosing BAD

- A review article published by Gastroenterologists at Sahlgrenska University Hospital (Sweden) concludes: *BAD is common, and likely under-diagnosed. BAD should be considered relatively early in the differential diagnosis of chronic diarrhoea.*<sup>1</sup>
- A pathway from Coventry University Hospital (UK) shows SeHCAT testing featuring early in the investigatory pathway in younger patients with normal faecal calprotectin.<sup>2</sup>

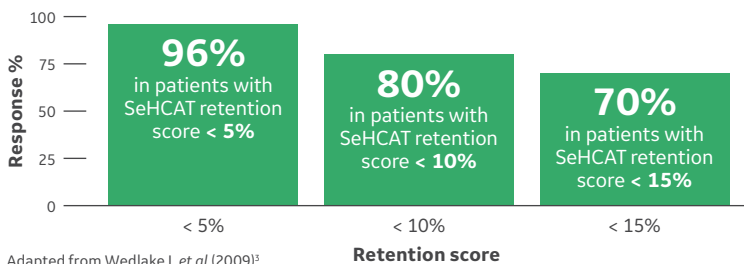
### The types of bile acid diarrhoea<sup>1</sup>

Diarrhoea caused by bile acids has historically been referred to as bile acid malabsorption; this description is, however, not entirely correct.

- **Type 1: bile acid malabsorption. In ileal disease,** there is true malabsorption of bile acids. This was the original mechanism to be identified, and was initially referred to as cholerae enteropathy.
- **Type 2: idiopathic bile acid diarrhoea,** discovered in the 1970s and termed “**idiopathic bile acid catharsis**”. Now known to be associated with **defective feedback inhibition** instead of malabsorption. This type is also known to be highly represented in patients with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D).
- **Type 3: bile acid-induced diarrhoea** in association with **other** gastro-intestinal pathology which may or may not contribute to its pathogenesis, most prominently postcholecystectomy and in combination with microscopic colitis.

### Studies have shown there is a relationship between the severity of the SeHCAT retention and the response to therapy<sup>3</sup>

Response to therapy in relation to SeHCAT retention score



### VERKORTE BIJSLUITER SeHCAT 370 kBq CAPSULES

Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).  
 Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen. Verdere informatie op aanvraag. **PRESENTATIE** SeHCAT 370 kBq Capsules. **SAMENSTELLING** [<sup>75</sup>Se] Tauroselcholzuur wordt geleverd in de vorm van capsules met 370 kBq op de referentiedatum voor de activiteit. **INDICATIES** Uitsluitend voor diagnostisch gebruik. [<sup>75</sup>Se]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. *Pediatrische patiënten:* 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 rubriek 11 van de SPC). Indien het product aan kinderen wordt toegediend, wordt dezelfde dosering als voor volwassenen aangehouden. *Leverinsufficiëntie:* Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. *Wijze van toediening:* 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. Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12 van de SPC. Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4 van de SPC. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in de SPC vermelde hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van overgevoeligheid waaronder ernstige anafylactisch/anafylactoïde reacties die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Indien overgevoeligheid of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden en moet er - indien nodig - overgegaan worden naar een intraveneuze behandeling. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur zoals endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van [<sup>75</sup>Se]Tauroselcholzuur aan patiënten met een ernstige leveraandoening of obstructie van de galwegen, want bij deze aandoeningen wordt de stralingsdosis voor de lever aanzienlijk vergroot. *Individuele baten/risico bepaling:* Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling vanuit een oogpunt van het te verwachten voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegevoegde radioactiviteit moet zodanig zijn dat de stralingsdosis als gevolg daarvan zo laag mogelijk wordt gehouden, rekening houdend met het beoogde diagnostische resultaat dat verkregen dient te worden. *Leverinsufficiëntie:* Bij deze patiënten moeten de voordelen/risico's zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. *Pediatrische patiënten:* Voor informatie over het gebruik bij pediatriese patiënten, zie rubriek 4.2 van de SPC. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Zorgvuldige afweging van de indicatie is nodig omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11 van de SPC). *Voorbereiding van de patiënt:* De patiënt dient vóór de aanvang van het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo veel mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste uren na het onderzoek om de straling te verminderen. *Specifieke waarschuwing:* Dit geneesmiddel bevat 3,01 mmol (71,04 mg) natrium per capsule. Dit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten op een natriumarm dieet. Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving zijn beschreven in rubriek 6.6 van de SPC. **INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd en tot dusverre zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** *Vrouwen in de vruchtbare leeftijd:* Wanneer het noodzakelijk is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient altijd navraag te worden gedaan naar eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die overtijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel is het uitermate belangrijk dat blootstelling aan straling niet groter is dan voor het verkrijgen van de gewenste klinische informatie strikt nodig. Andere technieken, die niet gebruikmaken van ioniserende straling, dienen te worden overwogen. *Zwangerschap:* Over het gebruik van dit product in de zwangerschap bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar. Voortplantingsstudies bij dieren zijn niet uitgevoerd. Technieken met radionucliden die bij zwangeren worden toegepast, houden in dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap dienen slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het te verwachten voordeel opweegt tegen het door de moeder en haar foetus gelopen risico. *Borstvoeding:* Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd. Ook dient men zich af te vragen of men wel het juiste radiofarmacoon heeft gekozen gezien de in de moedermelk uitgescheiden radioactiviteit. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding worden onderbroken en de afgekolde melk worden vernietigd. De borstvoeding dient tenminste drie à vier uur na toediening van [<sup>75</sup>Se]tauroselcholzuur te worden onderbroken en de afgekolde melk dient te worden weggegooid. Vervolgens kan de borstvoeding weer hervat worden. **BIJWERKINGEN** Blootstelling aan ioniserende straling hangt samen met kankerinductie en een kans op ontwikkeling van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis 0,26 mSv is na toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 370 kBq zijn deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid te verwachten. *Immuunsysteemaandoeningen:* Niet bekend: Overgevoeligheid. **DOSIMETRIE** Voor dit product is de karakteristieke effectieve dosis, voor een volwassene van 70 kg ten gevolge van de toediening van een capsule met 370 kBq, 0,26 mSv. In de meeste klinische onderzoeken waarvoor deze stof wordt gebruikt (b.v. de ziekte van Crohn) bestaat de tendens dat de dosis waaraan men wordt blootgesteld, in vergelijking met die voor een gezond individu, door de effecten van een gestoorde resorptie in het ileum en een kortere maag-darmpassage wordt verlaagd. Bij patiënten met ernstige cholestatische icterus was de leverdosis naar schatting echter het honderdvoudige van de normale waarde. **MARKETING AUTORISATIE HOUDER** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** RVG 16191. **DATUM SPC** gedateerd 18 augustus 2016; verkorte bijsluiter gedateerd 08 september 2016.

**Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.**

**References:** 1. Mottacki N, Simrén M, Bajor A et al. *Alliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (8): 884-98. 2. Arasaradnam RP, Cullis J, Nwokolo C et al. *Nuclear Medicine Communications* 2012; 33: 449-51. 3. Wedlake L, A'hern R, Russell D et al. *Alliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (7): 707-17.

