

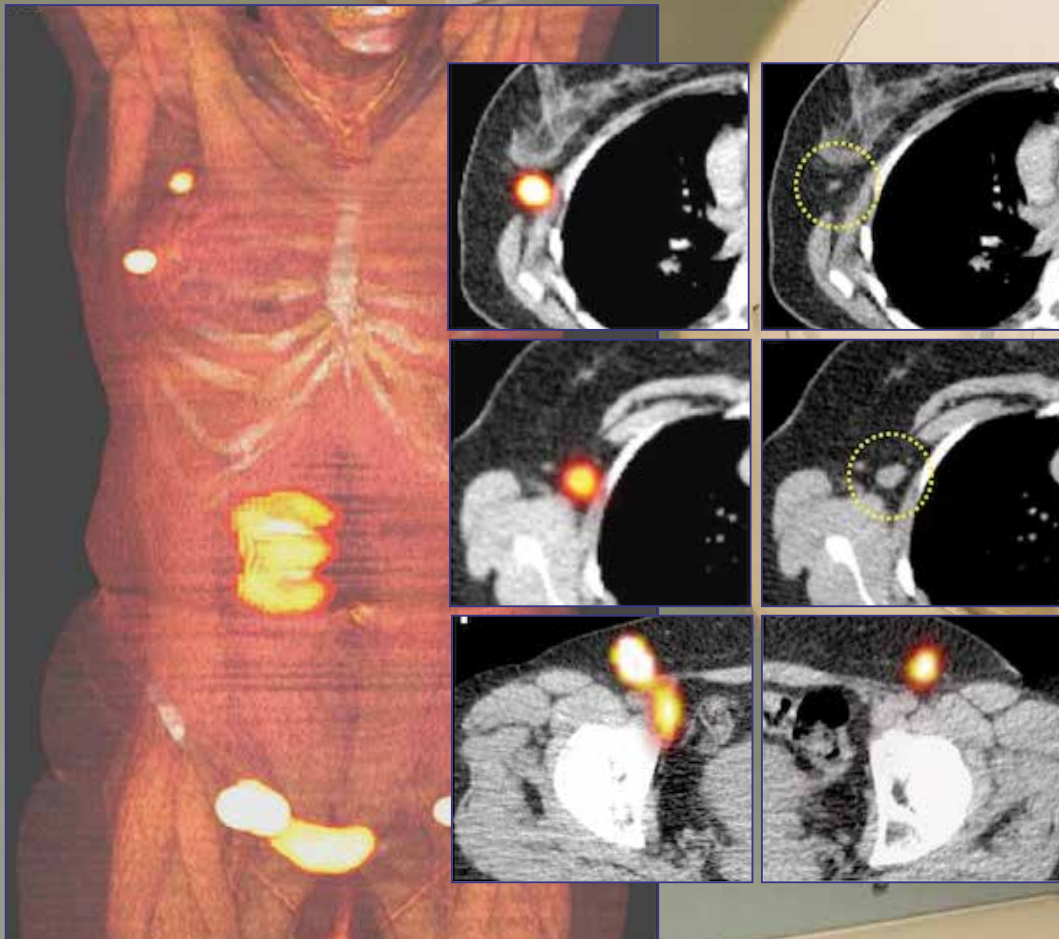
39e jaargang 2017 nummer 3 issn 1381 - 4842

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

## V O O R

# N U L E A I R E

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



**Het RIVM rapport**

**Onderzoekers in de kijker**

**Wat te doen als de schildwachtklief niet kan worden verwijderd bij het melanoom?**



# Lumark®

## Lu-177 chloride

Lumark 80 GBq/ml

radiopharmaceutical precursor solution

## European Marketing Authorisation

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

### Qualitative and Quantitative Composition

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

### Indications

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

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

### Posology

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

### Contraindications

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

### Warnings

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

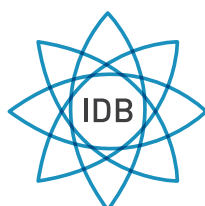
Radioactive medicinal products should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken. For precautions which have to do with radiation protection with respect to relatives, carers and hospital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

### Undesirable effects

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

### General Classification for supply

Medicinal product subject to medical prescription.



### Marketing authorization Holder

## IDB Holland bv

Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau

The Netherlands

Tel.: +31(0)13 507 95 58

Fax: +31(0)13 507 99 12

E-mail: sales@idb-holland.com

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

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

**RIVM RAPPORT**

Rapport van het rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM) 1768

**CASUSBESPREKING**

Melanoom op de rug: wat te doen als de schildwachtklier niet kan worden verwijderd?  
*E. Ghariq, MD* 1774

**ONDERZOEKER IN DE KIJKER (1)**

“Bruggen bouwen essentieel”  
*Wouter Vogel* 1779

**NASCHOLING**

Workshop Lymfoom: de Lugano classificatie  
*Ben Bulten* 1782

**PROEFSCHRIFT**

Evaluation of radiotracers for beta cell imaging  
*I. van der Kroon, MSc, PhD* 1784

Non-invasive therapy monitoring in experimental rheumatoid arthritis  
*T. van der Geest, MSc, PhD* 1786

**CASE REPORT**

Medication-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review of two cases highlighting an underdiagnosed problem?  
*Wouter van der Bruggen, MD* 1788

**ONDERZOEKER IN DE KIJKER (2)**

“Leerprocessen altijd nodig”  
*Dennis Vriens* 1792

**NIEUWS UIT DE NVNG**

De Commissie Kwaliteitsbevordering  
*Klaas Pieter Koopmans* 1796

De juniorafdeling: verleden, heden en onzekere toekomst  
*Femke Intema* 1799

**CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 1802

## Vernieuwing in de kijker

Het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG) is voornemens actuele onderwerpen, waar de nucleaire geneeskunde een voornamelijk rol speelt, regelmatig onder de aandacht van de lezers te brengen. Een voorbeeld hiervan is het eindrapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) ‘Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland: huidige situatie en toekomstverkenning’ dat begin juli 2017 verscheen. Samen met een aantal uittreksels van dit rapport en een verklarende brief van de ministers aan de Tweede Kamer verschijnen in deze editie van het TvNG de reacties hierop van enkele wetenschappelijke verenigingen die bij het voortraject van het RIVM rapport betrokken zijn geweest. Zoals in de Kamerbrief wordt verwoord zullen aspecten, zoals het zoeken naar mogelijke alternatieven om medische isotopen in Nederland te produceren en de financiering ervan, pas in het najaar van 2017 bekend worden gemaakt.

Vlak voor de zomervakantie worden meestal de jaarlijkse subsidies voor wetenschappelijk onderzoek van een aantal belangrijke instanties bekendgemaakt. In dit nummer besteedt het TvNG in haar nieuwe rubriek Onderzoeker in de Kijker aandacht aan recente projecten van Wouter Vogel en Dennis Vriens. Wouter Vogel gaat zich richten op speekselklierfunctie monitoring bij bestraling van het hoofd-halsgebied in een van de 52 nieuwe oncologische onderzoeksprojecten die per 2017 subsidie van KWF Kankerbestrijding zullen krijgen. Dennis Vriens is voor zijn onderzoek naar de rol van protontherapie bij behandeling van hoofd-halskanker in aanmerking gekomen voor een Veni-beurs, die door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek in het kader van haar Vernieuwingsimpuls programma wordt verstrekt. Zoals gepresenteerd in deze editie, is de rubriek Onderzoeker in de Kijker erop gericht de onderzoekers persoonlijk te interviewen en is het de wens van de redactie van het TvNG andere collegae, die leiding geven aan belangrijke Nederlandse of Europese projecten, in de toekomst te blijven uitnodigen.

Naast deze bovengenoemde opinievormende rubrieken worden in deze editie van het TvNG de samenvattingen van de proefschriften van Tessa van der Geest en Inge van der Kroon gepubliceerd. Verder brengt Wouter van der Bruggen goed gedocumenteerde casuïstiek betreffende medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak onder onze aandacht. Een tweede casus, van de hand van Eidress Ghariq en coauteurs, wordt besproken in het licht van de Nederlandse richtlijnen betreffende het melanoom en de aanbevelingen van de NVNG omtrent de schildwachtklierprocedure. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) is voortdurend bezig met het actualiseren van richtlijnen voor oncologische zorg bij diverse maligne tumoren op basis van multidisciplinair werk vanuit de wetenschappelijke verenigingen. Ook instanties zoals de NVNG en EANM publiceren regelmatig aanbevelingen betreffende nucleair geneeskundige procedures. De redactie van het TvNG wil graag het indienen van casusbesprekingen betreffende vigerende richtlijnen en aanbevelingen aanmoedigen.

Nascholing toelichten is eveneens belangrijk voor het vakgebied en in deze editie worden de Lugano criteria bij het maligne lymfoom uiteengezet.

Tenslotte presenteren de Commissie Kwaliteitsbevordering en de Juniorafdeling hun stand van zaken in de rubriek Nieuws uit de NVNG.

Het zomerreces is achter de rug. De nieuwe editie van het TvNG ligt klaar voor de lezers.

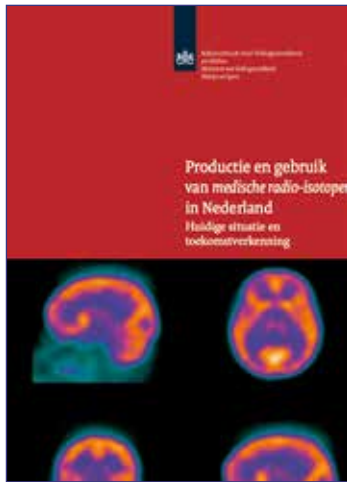


**Renato Valdés Olmos & Ben Bulten**  
Hoofdredacteuren

Omslag: Lymfedrainage, schildwachtklier en SPECT/CT bij het melanoom.  
De beelden komen uit de casusbespreking van Eidress Ghariq en coauteurs.

# Rapport van het rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM)

## Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland



**Begin juli 2017 is het RIVM rapport 'Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland: huidige situatie en toekomstverkenning' (1) bekend gemaakt en opgestuurd naar de Tweede Kamer.**

**Het TvNG publiceert in deze editie de samenvatting en andere uittreksels van het rapport alsmede de**

**Kamerbrief en korte reacties hierop van diverse betrokken wetenschappelijke beroepsverenigingen.**

### Samenvatting RIVM rapport

In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het RIVM onderzoek gedaan naar het gebruik van radio-isotopen voor medische doeleinden in Nederland en de productie daarvan. De aanleiding voor dit onderzoek vormde het besluit van de ministerraad van september 2016 over ECN en NRG in Petten.

Dit rapport is een nadere uitwerking van een notitie van het RIVM uit 2016 over mogelijke tekorten aan radio-isotopen bij een productiestop van de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten. Het geeft een overzicht van de huidige en toekomstige behoefte aan de diverse isotopen en welke afspraken hierover bestaan tussen leveranciers en afnemers. Het gaat uitgebreid in op de productie van radio-isotopen door reactoren en mogelijke alternatieven, nu en in de komende 10-15 jaar.

Dit rapport bestaat vanwege de beperkte beschikbare tijd voornamelijk uit het inventariseren van bestaande literatuur en het interviewen van diverse deskundigen. Zo is er bijvoorbeeld geen diepgaande vergelijking uitgevoerd van de kosten van verschillende productiewijzen. De interviews zijn gehouden met specialisten (nucleair geneeskundigen en radiotherapeuten), vooral werkzaam in academische en topklinische ziekenhuizen. Ook hebben wij met enkele beroepsverenigingen (zoals de NVNG en de NVRO) gesproken, maar ook met universiteiten (RUG en TUD) en huidige en/of toekomstige producenten van radio-isotopen voor medische doeleinden.

Het beeld dat naar voren komt uit het onderzoek kan als volgt worden samengevat: in Nederland worden jaarlijks

ongeveer 400.000 diagnostische en 4.000 therapeutische verrichtingen uitgevoerd met radio-isotopen. Binnen de diagnostiek is technetium-99m met een aandeel van meer dan 80 procent veruit het belangrijkste isotoop; voor therapie zijn de belangrijkste isotopen jodium-131, iridium-192 en lutetium-177. Deze isotopen worden momenteel wereldwijd geproduceerd in zes kernreactoren, waarvan er vijf ouder zijn dan 45 jaar.

Voor de meeste verrichtingen met medische radio-isotopen bestaan geen volwaardige alternatieven. Zonder diagnostische radionucliden zouden er jaarlijks honderdduizenden patiënten in Nederland een slechtere of helemaal geen diagnose krijgen. Zonder therapeutische radionucliden zouden er jaarlijks duizenden patiënten in Nederland een slechtere of helemaal geen therapie krijgen. Daardoor zouden zij korter leven, meer bijwerkingen of meer pijn hebben.

Ons rapport richt zich primair op de behoefte aan isotopen van de Nederlandse medici en hun patiënten. Maar omdat het aantal producenten in de wereld zo klein is, en de producenten onderling samenwerken, was het ook nodig om vraag en aanbod op wereldschaal te beschouwen.

De reactor in Petten dateert uit 1961 en produceert ongeveer 30% van al het technetium-99m in de wereld. Maar ook voor de therapeutische isotopen heeft deze reactor een groot (wereld)marktaandeel. De in de reactor geproduceerde isotopen worden in een speciale radiofarmaceutische verwerkingsfaciliteit gezuiverd, verwerkt en verpakt. In Europa zijn er daar twee van: een in Petten en een in Fleurus (België). Deze radiofarmaceutische verwerkingsfaciliteiten leveren hun producten aan de ziekenhuizen. De ziekenhuizen kopen hun isotopen het liefst bij een leverancier die een hoge prijs-kwaliteitsverhouding kan garanderen. Voor de komende jaren verwachten de geïnterviewde deskundigen geen afname in het gebruik van radio-isotopen voor medische doeleinden in Nederland. Voor technetium-99m (diagnostiek) wordt een stabiele of licht toenemende behoefte voorzien. Wereldwijd wordt een sterke groei verwacht voor deze markt, omdat voorzien is dat Azië en Zuid-Amerika een grote economische groei gaan doormaken.

Bij de radionucliden voor therapeutisch gebruik wordt juist een stijging van het gebruik voorzien. Voor jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 worden respectievelijk een lichte stijging, een stabiele behoefte en een sterke toename verwacht. Deze drie isotopen worden in reactoren geproduceerd. Voor andere, nu nog minder gebruikte, radio-isotopen (zoals gallium-68, rubidium-82, zirconium-89, yttrium-90, holmium-166 en radium-223) wordt in veel gevallen een (sterke) toename voorspeld. Ook dit zijn overwegend radionucliden die in

reactoren geproduceerd worden.

Er lopen verschillende initiatieven om technetium-99m en andere isotopen die nu met kernreactoren gemaakt worden op commerciële schaal met deeltjesversnellers te gaan maken, bijvoorbeeld in de Verenigde Staten, in Canada, en ook in Nederland (het Lighthouse-initiatief, gestart vanuit ASML). De vraag is echter hoe lang het nog zal duren voordat deze initiatieven technisch zijn uitontwikkeld en op wereldschaal isotopen kunnen gaan leveren. En zelfs dan zullen er isotopen overblijven waarbij productie met een versneller erg moeilijk zal gaan, zoals iridium-192 en lutetium-177.

Zeker tot 2020 en waarschijnlijk tot 2025 zal de markt voor isotopen (zowel voor diagnostiek als voor therapie) fragiel zijn en zouden er bij uitval van één reactor al tekorten kunnen ontstaan. Wat er na 2025 (het jaar dat de HFR vermoedelijk uit bedrijf zal gaan) gaat gebeuren, is nog erg onzeker. Dat hangt af van het beschikbaar komen van nieuwe reactoren of alternatieve productiefaciliteiten.

Er zijn verschillende analyses met toekomstverkenningen beschikbaar, waaronder die van OECD-NEA. Deze analyses geven overzichten van nieuwe productiecapaciteit die binnenkort beschikbaar zal komen. Helaas is er de afgelopen jaren geen nieuwe capaciteit bijgekomen; die capaciteit is zelfs minder geworden. Ook zien wij dat de datum van ingebruikname van veel projecten jaarlijks weer met een jaar vertraagd wordt.

Op dit moment komt een zeer groot deel van de in de Nederlandse ziekenhuizen gebruikte isotopen uit de reactor in Petten (80 procent). Om de levering van isotopen aan Nederlandse ziekenhuizen beter te garanderen, zouden nadere afspraken met de producenten nodig zijn.



#### Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

*Coen Rasch, radiotherapeut oncoloog in het Academisch Medisch Centrum, is de voorzitter van de NVRO en was een van de deelnemers aan de besprekingen met het RIVM.*

‘De NVRO onderschrijft de conclusie dat de levering van isotopen voor medische doeleinden precair is.

Isotopen voor brachytherapie zijn een essentieel onderdeel van de behandeling van veel voorkomende ziektes als baarmoederhalskanker en prostaatkanker. Nederland is een grote leverancier van deze isotopen. Stoppen betekent circa 4.000 extra dode vrouwen per jaar wereldwijd. Nederland heeft daarom een grote verantwoordelijkheid. De continuïteit van de levering van deze isotopen is echter in gevaar. Reactoren

zijn op leeftijd, nieuwbouw duurt lang en er zijn er maar enkele die de juiste materialen leveren. In 2017 is er wereldwijd een tekort ontstaan waardoor, ook in Nederland, patiënten niet de voorgeschreven behandeling konden krijgen.

Nucleaire voorzieningen zijn duur in aanschaf en onderhoud. We moeten dan ook blijven zoeken naar alternatieve productiemethoden. De ontwikkeling van een productierij proces zal echter vele jaren vergen. Die tijd is er niet. Voor de brachytherapie isotopen blijft een hoge flux reactor noodzakelijk. Samen met de NVNG en de FMS heeft de NVRO het medisch belang van isotopen onder de aandacht gebracht. Wij zijn verheugd dat dit is gelukt. De NVRO vindt het belangrijk om samen op te blijven trekken voor een solide aanvoer van noodzakelijke isotopen.’

*c.r.rasch@amc.uva.nl*

#### Beantwoording onderzoeksvragen (Hoofdstuk 5 RIVM rapport)

In dit hoofdstuk wordt expliciet ingegaan op de beantwoording van de onderzoeksvragen van het ministerie van VWS.

#### Wat is de huidige vraag naar medische isotopen vanuit de Nederlandse zorg? Om welke soorten en hoeveelheden (schaal) isotopen gaat het? Hoeveel patiënten worden er jaarlijks mee behandeld (uitgesplitst naar isotoop)? Welke onderzoeken en behandelingen worden met de isotopen verricht? Bij welke zorginstellingen vinden de onderzoeken en behandelingen plaats en van wie nemen zij hun medische isotopen af en waar is dit van afhankelijk?

Deze vragen worden grotendeels beantwoord in hoofdstuk 3 en zijn samengevat in tabel 2: het gaat in totaal op jaarbasis om ongeveer 400.000 diagnostische verrichtingen en 4.000 therapeutische. Voor de diagnostiek geldt dat ruim 50% van de verschillende typen onderzoeken en 80-85% van alle onderzoeken wordt uitgevoerd met technetium-99m. Therapie vindt plaats met veel verschillende isotopen, waarvan jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 enkele belangrijke zijn. De verschuivingen en nieuwe ontwikkelingen worden besproken in paragraaf 3.2. Diagnostiek met radio-isotopen vindt plaats in vrijwel alle ziekenhuizen; therapie is beperkt tot een twintigtal ziekenhuizen. De belangrijkste leveranciers van medische isotopen voor deze instellingen zijn Mallinckrodt, GE Healthcare en 1DB. Zie paragraaf 3.3 voor een uitgebreidere lijst. De keuze voor een leverancier wordt vooral gemaakt op basis van prijs/kwaliteit, leveringszekerheid en flexibiliteit, zie paragraaf 3.3.2. Dit is een internationale markt: leveranciers kunnen hun isotopen van reactoren wereldwijd betrekken en ook wereldwijd leveren.

#### Hoe zal naar verwachting van de medische sector de toekomstige vraag (10 tot 15 jaar) naar medische isotopen (schaal en soorten) in Nederland eruitzien?

Deze vraag is voor de reactornucliden beantwoord in hoofdstuk 3. Een samenvatting hiervan staat in de laatste kolom van tabel 2. Voor de belangrijkste radio-isotopen die in Petten

geproduceerd worden (technetium-99, jodium-131, iridium-192) wordt een lichte toename in het gebruik verwacht. Voor enkele nieuwe therapieën (zoals met lutetium-177, yttrium-90, radium-223 en holmium-166, alle reactorisotopen) wordt een (sterke) toename verwacht, zoals uitgelegd in paragraaf 3.2. Voor de meeste andere reactorisotopen blijft de vraag waarschijnlijk stabiel. Voor cyclotronnucliden als fluor-18 (en waarschijnlijk ook stikstof-13, zuurstof-15 en zirkonium-89) zal de vraag waarschijnlijk sterk toenemen. De vraag naar andere cyclotronisotopen is niet geïnventariseerd.

#### **Welke internationale verplichtingen zijn er inzake levering van medische isotopen?**

Er zijn officieel geen internationale verplichtingen, maar bij het uitvallen van reactoren proberen de overgebleven reactoren de productie aan te vullen. Ook is er een afspraak tussen de farmaceuten dat de beschikbare radio-isotopen gelijkmatig verdeeld worden in tijden van schaarste. Daarnaast is het waarschijnlijk dat sommige farmaceuten leveringsafspraken met producenten hebben gemaakt die niet openbaar zijn.

#### **Hoe ontwikkelt de internationale productiecapaciteit voor medische isotopen zich de komende 10 tot 15 jaar? Kan de internationale markt de Nederlandse vraag naar medische isotopen voldoende borgen (nu en in komende 10 tot 15 jaar)?**

Sinds de tekorten die zijn ontstaan door de tijdelijke stillegging van de HFR in Petten en de NRU in Canada in 2009/2010 is de situatie er niet beter op geworden. In de huidige situatie is met de productiestop van de NRU-reactor en het uit bedrijf nemen van de OSIRIS-reactor de productiecapaciteit afgenomen ten opzichte van 2009/2010 en lijken nieuwe productietechnieken nog geen uitkomst te bieden. In het meest optimistische scenario zal deze situatie nog voortduren tot 2018-2020, wanneer de productie met het operationeel worden van nieuwe reactoren (met name de Jules Horowitz-reactor) weer voldoende gewaarborgd zou moeten zijn. Waarschijnlijker is het dat deze nieuwe reactoren pas later online komen en dat deze situatie ook na 2020 nog voortduurt. Dit betekent dat de komende jaren de Nederlandse vraag niet voldoende geborgd kan worden. Voor verdere informatie zie hoofdstuk 4.

In Canada wordt nu technetium-99m gemaakt met een cyclotron. Dit vergt een veel kleinere investering dan een reactor en produceert ook veel minder radioactief afval. Ook wordt er nagedacht over productie van technetium-99m met remstraling van hoogenergetische elektronen (onder andere het Lighthouse-initiatief). Uitgebreide informatie over deze initiatieven, die elk hun voor- en nadelen kennen, staat beschreven in paragraaf 4.2.5.

#### **Welke huidige productietechnologieën van medische isotopen bestaan er in Nederland, wat is daarvan de capaciteit (schaal en soort isotopen) en welke kansen en beperkingen kent de technologie?**

De productietechnologieën die nu draaien in Nederland zijn

de HFR in Petten, in veel mindere mate de HOR in Delft en daarnaast vijf (binnenkort zes) cyclotrons. De HFR is wereldwijd een belangrijke leverancier, vooral van molybdeen-99 (voor technetium-99m), jodium-131, lutetium-177 en iridium-192. Wereldwijd produceert de HFR 30 procent van het gebruikte molybdeen-99. De HFR is vrijwel aan het einde van zijn levensduur. Er wordt daarom al enige tijd gewerkt aan een opvolger: de PALLAS-reactor. De Nederlandse cyclotrons maken vooral PET-nucliden voor lokaal gebruik. Deze cyclotrons kunnen niet of niet snel worden ingezet voor productie van andere (reactor)nucliden. Ze kunnen zeker niet alle reactorisotopen produceren in voldoende hoeveelheden en zuiverheden. Dit geldt vooral voor iridium-192 en lutetium-177.

#### **Welke (reële) toekomstige productietechnologieën van medische isotopen in Nederland worden er verwacht, wat is daarvan de geschatte capaciteit (schaal en soort isotopen) en welke kansen en beperkingen kent de technologie? In het bijzonder aandacht voor ASML.**

De Lighthouse-methode, besproken in paragraaf 4.2.5, lijkt veelbelovend. Het zal echter nog zeker tien jaar duren voordat deze techniek volledig ingezet kan worden (nog niet alle technische uitdagingen zijn opgelost). Bovendien is daarmee nog geen oplossing gevonden voor de productie van andere reactorisotopen: met name iridium-192 kan niet van voldoende kwaliteit met een deeltjesversneller gemaakt worden. Wellicht is het in de toekomst wel mogelijk om ook andere isotopen dan molybdeen-99 met de Lighthouse-methode te maken, maar dat is zeer onzeker en zal nog vele jaren onderzoek en ontwikkeling vergen.

Naast het Lighthouse-project is ook PALLAS een Nederlands initiatief. PALLAS is bedoeld om de HFR te gaan vervangen (zie paragraaf 4.2.3).

#### **Aan wie leveren en beogen de toekomstige producenten te leveren in Nederland (farmaceut of direct aan eindgebruiker)? Wat is hun (verwachte) nationale marktaandeel voor de diverse isotopen? Wat zijn hierbij de afhankelijkheden aan wie er wordt geleverd?**

Op korte termijn wordt hier geen verandering verwacht: de toeleveringsketen bestaat uit bestralingsfaciliteiten, verwerkingsbedrijven en radiofarmaceutische instellingen, zoals beschreven in paragraaf 4.2.3 voor molybdeen-99. NRG levert aan die laatste (en niet rechtstreeks aan ziekenhuizen). Van het marktaandeel van partijen in de toekomst is er nog geen beeld, evenmin als van afhankelijkheden aan wie er dan wordt geleverd.

#### **Hoe ziet het mogelijk verschil in kosteneffectiviteit eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?**

In veel gevallen lijkt er geen goed alternatief te bestaan: de beschikbare technieken zijn veelal aanvullend. Voor sommige diagnostiek met technetium-99m zou men ook PET-scanners kunnen gebruiken, maar dat is momenteel beduidend duurder,

met name vanwege de aanschaf en bemensing van een cyclotron en een GMP-lab. Voor een uitgebreidere beschrijving, zie paragraaf 3.2.1. In paragraaf 3.1 staat bij iedere behandeling uitgelegd of er een alternatief is en wat dat dan is. Waar mogelijk wordt daar ook de kosteneffectiviteit behandeld.

### **Hoe ziet het mogelijk verschil in effectiviteit, accuraatheid en mate van belasting voor de patiënt eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?**

Niet alle alternatieven zijn gelijkwaardig aan de behandeling met een radionuclide. Soms kan het ene radionuclide het andere vervangen, zoals yttrium-90 en holmium-166 voor de radio-embolisatie, maar dat zijn uitzonderingen.

De geïnterviewde deskundigen gaven aan dat alternatieven voor diagnostiek met technetium-99m vaak minder geschikt zijn. Alternatieve scans zijn duurder, de stralingsbelasting voor de patiënt is hoger en soms is de resolutie van de beelden slechter. Dit laatste geldt niet voor PET. Voor brachytherapie geldt dat externe radiotherapie minder effectief is en meer bijwerkingen geeft. Voor andere behandelingen bestaan vaak geen alternatieven.

### **Zijn er, zo ja welke, alternatieve methoden voor onderzoek en behandelingen die kunnen worden ingezet en waarbij geen gebruik wordt gemaakt van medische isotopen?**

Op beperkte schaal kunnen sommige diagnostische onderzoeken (zoals longperfusiescans) ook met CT of MRI worden uitgevoerd. Ook dit staat beschreven in hoofdstuk 3. Voor het overgrote deel van de huidige diagnostiek en therapie geldt dat er geen goede alternatieven zijn.



#### **Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)**

*Nucleair geneeskundige Marcel Stokkel is sinds afgelopen mei voorzitter van de NVNG.*

*De NVNG was een van de beroepsverenigingen met wie RIVM heeft gesproken tijdens de bereiding van het rapport.*

'Het is goed om te lezen dat er nu een grondig rapport ligt waar vele belanghebbenden aan

hebben meegewerkt, waardoor nu alle partijen dezelfde informatie hebben en de noodzaak van een snelle beslissing inzien. Het is spijtig om te zien dat er nog weer twee vraagstukken op tafel zijn gelegd, waarin het historisch afval en alternatieve productiemethoden voor medische isotopen centraal staan. In principe staat de bouw van Pallas gepland vanaf 2020, maar dat gaat niet eerder van start voordat deze

twee vragen zijn beantwoord.

Het historisch afval is een zaak van de overheid en NRG, daar is de NVNG geen partij in. Het zal nog jaren duren voordat het inzetten van cyclotrons voor de productie van deze isotopen evenals het genoemde Lighthouse-project op het gewenste niveau als alternatief kan worden gezien, als dat überhaupt al realistisch is. Daarbij, in deze discussie met de ministeries wordt alleen gesproken over de productie van molybdeen-99/technetium-99m generatoren. Isotopen die gebruikt worden voor onder andere radionuclidetherapie, zoals lutetium-177, iridium-192, jodium-131, et cetera, zijn vooralsnog niet in deze discussie meegenomen.

Het ziet er naar uit dat dus maar voor een isotoop naar alternatieve processen wordt gekeken, waardoor duidelijk wordt dat er geen groot probleem gaat ontstaan in de nucleair geneeskundige diagnostiek en behandeling van vele patiënten indien eind van dit jaar geen definitief besluit wordt genomen over Pallas.

Omdat de reactoren in Frankrijk en Canada inmiddels ook zijn stilgelegd, is de rek er wereldwijd behoorlijk uit. Verder uitstel van een besluit omtrent de reactor in Petten kan grote gevolgen hebben voor de patiëntenzorg, waarschijnlijk vanaf 2025, maar mogelijk al eerder, waarbij blijvende hoogwaardige kwaliteit van diagnostiek en behandelingen op het spel staan'.

*m.stokkel@nki.nl*

### **In een brief d.d. 3 juli 2017 (2) over het eindrapport van de hoogambtelijke werkgroep nucleair landschap hebben Minister Kamp (EZ), minister Schultz van Haegen (IenM), minister Dijsselbloem (Financiën) en minister Schippers (VWS) de Tweede Kamer geïnformeerd over de uitkomsten van de hoogambtelijke werkgroep nucleair landschap.**

'Hierbij sturen wij uw Kamer het eindrapport van de interdepartementale hoogambtelijke werkgroep nucleair landschap. Hiermee komen wij tegemoet aan de toezegging die de Ministers van Economische Zaken, van Infrastructuur en Milieu en van Volksgezondheid, Welzijn en Sport hebben gedaan in de brief van 30 september 2016 (Kamerstuk 30 196, nr. 476). Toegezegd is om, mede op basis van het rapport van onderzoeksbureau Technopolis over de nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland (bijlage bij Kamerstuk 30 196, nr. 478), te onderzoeken welke toekomstige nucleaire kennisinfrastructuur uit publiek oogpunt en voor de voorzieningszekerheid van medische isotopen van belang is en in hoeverre het historisch radioactief afval van de Nuclear Research and consultancy Group (NRG) adequater en kostenefficiënter dan in de huidige situatie kan worden opgeruimd. Bij brief van 16 oktober 2016 (Kamerstuk 25 422, nr. 157) heeft de Minister van Infrastructuur en Milieu uw Kamer gemeld dat hiertoe een interdepartementale werkgroep is ingericht. Deze interdepartementale werkgroep op hoogambtelijk niveau heeft het nucleaire landschap in Nederland in kaart gebracht, financiële risico's geïnventariseerd en beleidsopties voor de toekomst in beeld gebracht. In deze

integrale aanpak zijn ook de in de brieven van 30 september en 16 oktober 2016 aangekondigde onderzoeken uitgevoerd; het onderzoek naar de voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen is uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het onderzoek naar het historisch radioactief afval in Petten door onderzoeksbureau PwC/Strategy&. De resultaten hiervan zijn meegenomen in het eindrapport van de interdepartementale werkgroep. De eindrapporten van beide onderzoeken zijn ook als bijlage bij deze brief gevoegd (raadpleegbaar via [www.tweedekamer.nl](http://www.tweedekamer.nl)). De hoogambtelijke werkgroep onderscheidt binnen het nucleaire landschap de functionaliteiten of toepassingen energie, medisch en onderzoek en een overkoepelend onderwerp (historisch) radioactief afval en ontmanteling. Zij constateert dat het nucleaire landschap in Nederland sterk verweven is, omdat er veel samenwerkingsverbanden zijn en veel partijen actief zijn in meerdere schakels van de keten (onderzoek en productie) of in meer dan één functionaliteit (bijvoorbeeld NRG). Op dit moment ziet de hoogambtelijke werkgroep financiële risico's voor het Rijk met name in verband met de ontmanteling van de kerncentrale Dodewaard en het opruimen van het historisch radioactief afval van NRG in Petten. Financiële risico's in de toekomst kunnen worden voorkomen of verkleind door het principe 'de vervuiler betaalt' consequent en strikt toe te passen, zowel binnen de bestaande wettelijke kaders als, waar nodig, met uitbreiding van die kaders. Aan eventuele toekomstige overheidsfinanciering in de nucleaire sector dienen strikte voorwaarden te worden gesteld, bijvoorbeeld via financiële zekerheidsstelling voor ontmantelingskosten. De hoogambtelijke werkgroep schetst tot slot beleidsopties voor de toekomst op basis van een drietal scenario's per functionaliteit: een afbouwscenario, een continueringsscenario en een intensiveringsscenario. Wij onderschrijven het eindrapport van de hoogambtelijke werkgroep. Financiële risico's in het nucleaire landschap dienen te worden verkleind en nieuwe restrekeningen in de toekomst moeten worden voorkomen door het principe 'de vervuiler betaalt' strikter te hanteren, onder andere door aanscherping van de regels met betrekking tot financiële zekerheidsstelling.

De geschetste beleidsopties voor de drie functionaliteiten bieden een goede basis voor toekomstige besluitvorming. Met het oog daarop hebben wij – in lijn met het eindrapport – de hoogambtelijke werkgroep opdracht gegeven op twee onderwerpen nader onderzoek te doen.

Het eerste onderwerp is het historisch radioactief afval in Petten. De hoogambtelijke werkgroep stelt dat op korte termijn betere samenwerking tussen NRG en de COVRA kan leiden tot ketenoptimalisatie en dat voor de langere termijn verdergaande opties buiten de bestaande kaders moeten worden verkend. De hoogambtelijke werkgroep zal de aanbeveling ter verbetering van ketensturing voor de korte termijn oppakken en het voorgestelde vervolgonderzoek naar de haalbaarheid van verdergaande opties buiten de bestaande kaders uitvoeren.

Hiermee wordt mede uitvoering gegeven aan de motie Remco Dijkstra c.s., waarmee de regering is verzocht te zoeken naar een duurzame oplossing die ervoor zorgt dat het afval veilig door NRG kan worden afgevoerd zodat de leveringszekerheid van medische isotopen en de nucleaire veiligheid geborgd zijn (Kamerstuk 25 422, nr. 191).

Het tweede onderwerp is de samenloop tussen de voorbereiding van de Pallas-reactor en mogelijke alternatieve technologieën om medische isotopen te produceren, in het bijzonder het Lighthouse-project dat ook als National Icoon is aangemerkt. De hoogambtelijke werkgroep geeft aan dat de mogelijkheden tot samenwerking en eventuele actieve publieke financiering van dergelijke alternatieve technologieën moeten worden verkend. De hoogambtelijke werkgroep zal deze nadere verkenning uitvoeren.

Over de resultaten van beide vervolgoopdrachten aan de hoogambtelijke werkgroep zal uw Kamer in het najaar van 2017 worden geïnformeerd.'



### Nederlandse Klinisch Radiochemische Vereniging (NKRK)

*Peter Laverman, klinisch radiochemicus in het Radboud Universitair Medisch Centrum, is de voorzitter van de NKRK.*

'Het RIVM rapport geeft een helder overzicht van de huidige markt voor isotopen en de productiecapaciteit hiervan. Tevens is er aandacht voor de toekomstige ontwikkelingen. De huidige productiecapaciteit

middels reactoren is toereikend, maar zeer fragiel. Uitval van één of meerdere reactoren zal voornamelijk leiden tot een tekort aan molybdeen-99. Productie van technetium-99m in cyclotrons is een veelbelovende nieuwe ontwikkeling, maar is nog niet dusdanig uitontwikkeld en geïmplementeerd dat dit een reëel alternatief is voor de productie van technetium-99m. Voor de Nederlandse situatie is voornamelijk het aantal cyclotrons in Nederland en de stand der techniek beperkend; er is nog geen enkel cyclotron in Nederland dat op (korte tot middellange) termijn kan voorzien in voldoende technetium-99m productiecapaciteit voor gebruik in meerdere ziekenhuizen.

De recente Nederlandse ontdekking dat ook met een 'vrijelektronenlaser' molybdeen-99 gemaakt kan worden (ASML/Lighthouse) is zeer veelbelovend, maar het zal zeker nog tien jaar duren voordat middels deze techniek routinematig molybdeen-99 geproduceerd kan worden. Tenslotte verwachten we als NKRK de komende jaren een sterke toename in het gebruik van lutetium-177, voornamelijk in combinatie met PSMA-liganden. De huidige productiecapaciteit



is voldoende, maar ook hier zal mogelijke uitval van reactoren kunnen leiden tot tekorten en is voor de toekomst dus meer productiezekerheid nodig.

In het algemeen heeft ons vak baat bij een stabiele en gegarandeerde isotoopproductie, zowel van huidige als toekomstige interessante isotopen om zodoende voorop te kunnen blijven lopen met nieuwe ontwikkelingen'.

*peter.laverman@radboudumc.nl*

De complete versie van het RIVM rapport is terug te vinden op:

[http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/Jul/Productie\\_en\\_gebruik\\_van\\_medische\\_radio\\_isotopen\\_in\\_Nederland\\_Huidige\\_situatie\\_en\\_toekomstverkenning](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2017/Jul/Productie_en_gebruik_van_medische_radio_isotopen_in_Nederland_Huidige_situatie_en_toekomstverkenning)

De kamerbrief over het eindrapport is te downloaden op:

<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2017/07/03/kamerbrief-over-eindrapport-hoogambtelijke-werkgroep-nucleair-landschap>



#### VERKORTE BIJSLUITER SEHCAT 370 kBq CAPSULES

Voor volledig informatieve 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>125</sup>Sel-tauroselcholzuur wordt geleverd in de vorm van capsules met 370 kBq op de referentiedatum voor de activiteit.

#### INDICATIES

Uitsluitend voor diagnostisch gebruik. <sup>125</sup>Sel-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. *Levensduurindicatie:* 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 inemen 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 anafylactische/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>125</sup>Sel-tauroselcholzuur aan patiënten met een ernstige leveraandoening of obstructie van de galwegen, want bij deze aandoeningen wordt de stralingsdosis voor de lever aanzienlijk verhoogd.

*Individuele botensituatie 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. *Levensduurindicatie:* 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 pediatrische 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

*Waarom 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 over tijd 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. Voorplantingsstudies 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 radiofarmaceuut 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>125</sup>Sel-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. *Immuunsysteem-aandoeningen:* 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 tijd 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 (J.U.).

#### 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.**

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont,  
Buckinghamshire, England HP7 9NA  
[www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)

© 2017 General Electric Company.  
GE, the GE Monogram and SEHCAT are trademarks of General Electric Company.  
08-2017 JB49125NL/OS THE NETHERLANDS

# Melanoom op de rug: wat te doen als de schildwachtklier niet kan worden verwijderd?

E. Ghariq, MD; D.D.D. Rietbergen, MD; R.A. Valdés Olmos, MD, PhD

Afdeling Radiologie, sectie Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

## Achtergrond

De Nederlandse melanoomrichtlijn uit 2016 adviseert een schildwachtklierprocedure bij melanomen vanaf stadium IB. Bij een positieve schildwachtklier behoort een aanvullende lymfeklierdissectie tot de mogelijkheden, waarbij de richtlijn adviseert om de potentiële voor- en nadelen van een eventuele lymfeklierdissectie met de patiënt te bespreken. De huidige richtlijn geeft echter geen adviezen in het geval van een mislukte schildwachtklierprocedure en het al dan niet kunnen voltooien van een aanvullende lymfeklierdissectie.

## Casusbeschrijving

Een 54-jarige vrouw presenteerde zich met een cutaan melanoom op de rug met een Breslow dikte van 4 mm (stadium T3 volgens de TNM-classificatie). De laesie was gelegen ter hoogte van de kruising van de anatomische lijnen van Sappey (figuur 1). Tijdens het lichamelijk onderzoek was er geen sprake van vergrote lymfeklieren inguinaal. Desondanks werd een echogelegeide punctie verricht van één lymfeklier in beide liezen waarbij pathologisch geen aanwijzingen voor metastasen werden gevonden. Conform de richtlijn werd een excisie van de laesie met ruime marges en een schildwachtklierprocedure ingepland. Overeenkomstig de aanbevelingen van de NVNG werd voor de preoperatieve lymfoscintigrafie <sup>99m</sup>Tc-nanocolloïd op vier plaatsen rondom het litteken intracutaan geïnjecteerd (1). Zowel de dynamische studie als de statische opnamen, verricht 15 minuten na toediening, lieten drainage naar beide liezen zien (figuur 2A, B en C). De late statische opnamen op 2 uur na injectie (figuur 2D) toonden in de liezen een tweetal foci rechts en één links; daarnaast werd lichte tracerstapelings waargenomen in twee lymfeklieren in de rechter thoraxhelft. Aanvullende SPECT/CT van thorax-abdomen werd verricht waarbij niet alleen de schildwachtklieren in beide liezen geïdentificeerd werden -met eveneens visualisatie van een tweede echelon klier langs de rechter arteria iliaca externa-, maar ook twee foci in de rechter thorax die overeenkwamen met lymfeklieren ter hoogte van de rechter mamma en rechts axillair, niveau I. De axillaire schildwachtklier oogde licht vergroot op de lage dosis (ld)CT component van de SPECT/CT (figuur 3). Alle klieren werden aangeduid als zijnde schildwachtklieren en gemarkeerd op de huid. De dag na de schildwachtklierprocedure werd peroperatief een radiogelegeide biopsie verricht van de schildwachtklieren zonder additionele

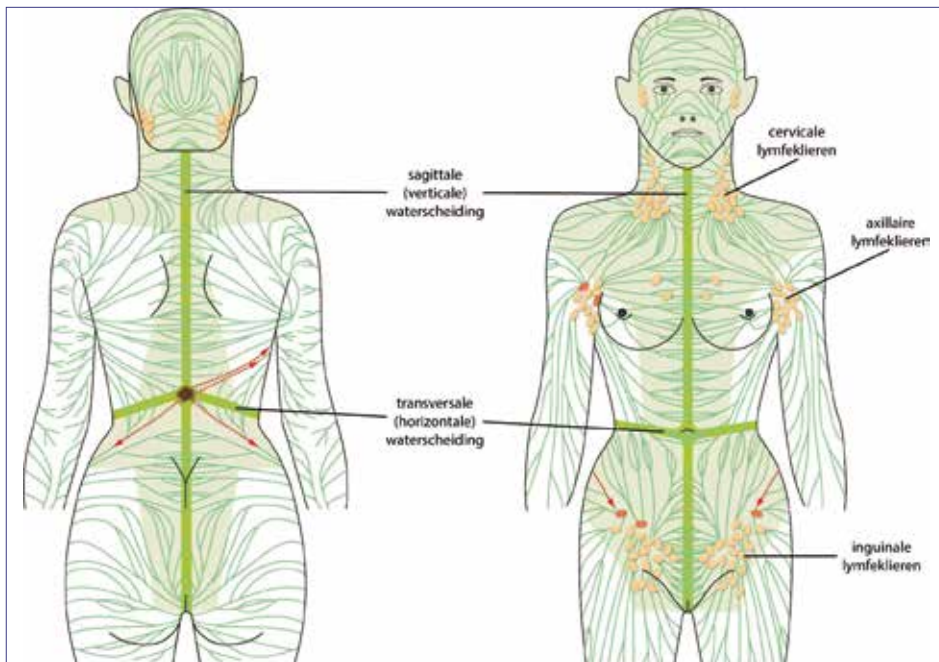
toediening van blauwe inkt. Hierbij werden twee lymfeklieren uit de rechterlies en één lymfeklier uit de linkerlies verwijderd. Bij histopathologisch onderzoek waren alle drie de lymfeklieren vrij van metastasen.

Tijdens de procedure voor de thoraxwand werd geen radioactief signaal ter hoogte van de rechter mamma of rechts axillair gedetecteerd en kon derhalve geen biopsie worden verricht van deze schildwachtklieren. In de poliklinische setting werd een paar weken na de operatie alsnog een echogelegeide punctie verricht van de licht vergrote axillaire lymfeklier zonder aanwijzingen voor metastase. Verdere follow-up van de axillaire klier rechts werd afgesproken. Circa een jaar na de presentatie werd een PET/CT met <sup>18</sup>F-FDG gemaakt waarop geen FDG-positieve klieren zichtbaar waren, evenmin als op de PET/CT 18 maanden na de initiële presentatie. Bovendien bleef de axillaire lymfeklier stabiel in omvang op de lage dosis (ld)CT van 18 maanden postoperatief ten opzichte van de ldCT van de SPECT/CT verricht ten tijde van de schildwachtklierprocedure (figuur 4).

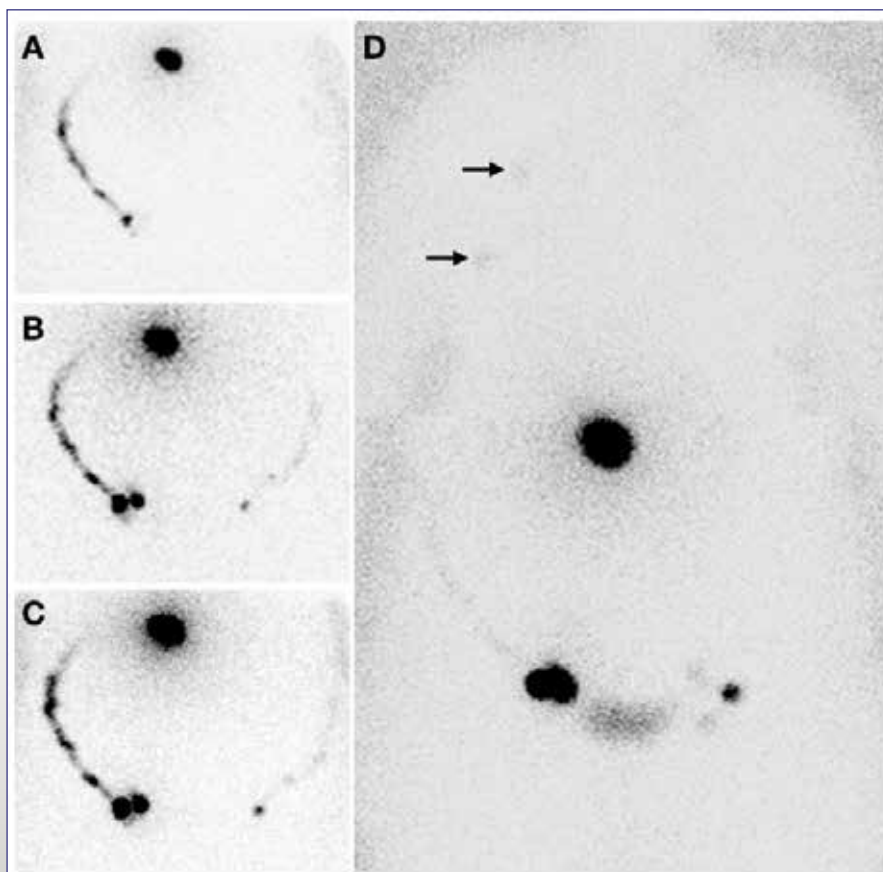
## Beschouwing

Deze casus illustreert de complexe lymfedrainage van de rug huid en het belang van het in kaart brengen van de schildwachtklieren middels lymfoscintigrafie voorafgaand aan de biopsie in het kader van een schildwachtklierprocedure. Zoals ooit vastgesteld door Sappey en vervolgens aangepast aan de hand van lymfoscintigrafische bevindingen (figuur 1), wordt ambiguïteit in de lymfedrainage van de huid vaak gezien in melanomen gelokaliseerd in de mediale area's van de romp met schildwachtklieren in meerdere, soms ongewone, lymfeklierstations (2). Tevens is deze casus een illustratief voorbeeld van de anatomische lokalisatie van de schildwachtklieren met behulp van driedimensionale beeldvorming middels SPECT/CT. In de literatuur is deze modaliteit, verricht in aansluiting op lymfoscintigrafie, geassocieerd met detectie van significant meer tumorpositieve schildwachtklieren en een langer ziektevrij interval (3).

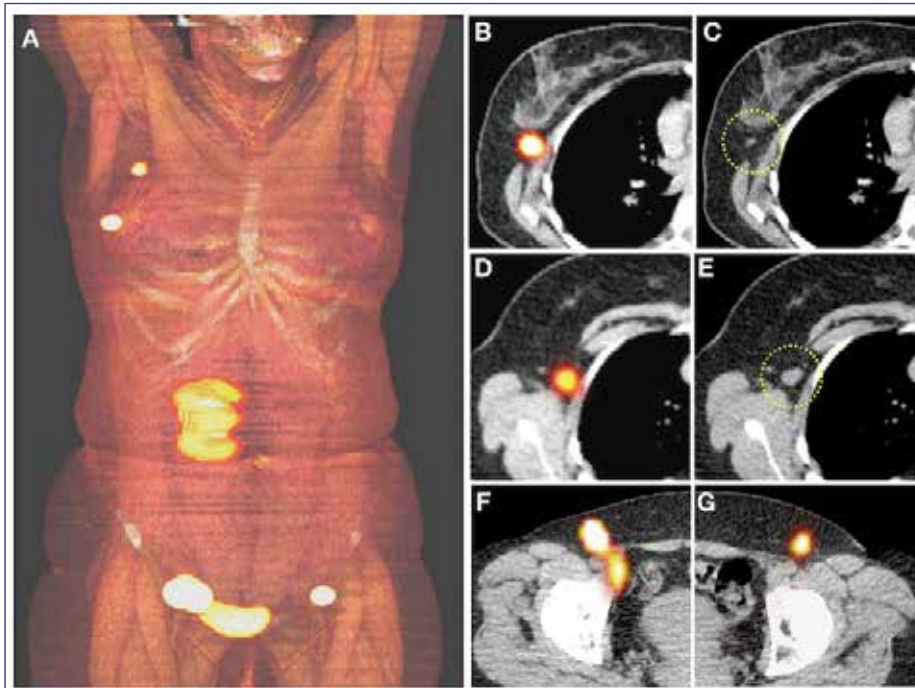
Bovenal laat deze casus zien dat niet in alle gevallen een scintigrafisch geïdentificeerde schildwachtklier gebiopteerd kan worden. Waarschijnlijk speelde de combinatie van een geringe lymfeklierstapelings en adipositas, zoals vooral te zien op de SPECT/CT (figuur 3), een rol bij de mislukte schildwachtklierbiopsie ter plaatse van de axilla en de mamma rechts van deze patiënte. In de huidige Nederlandse



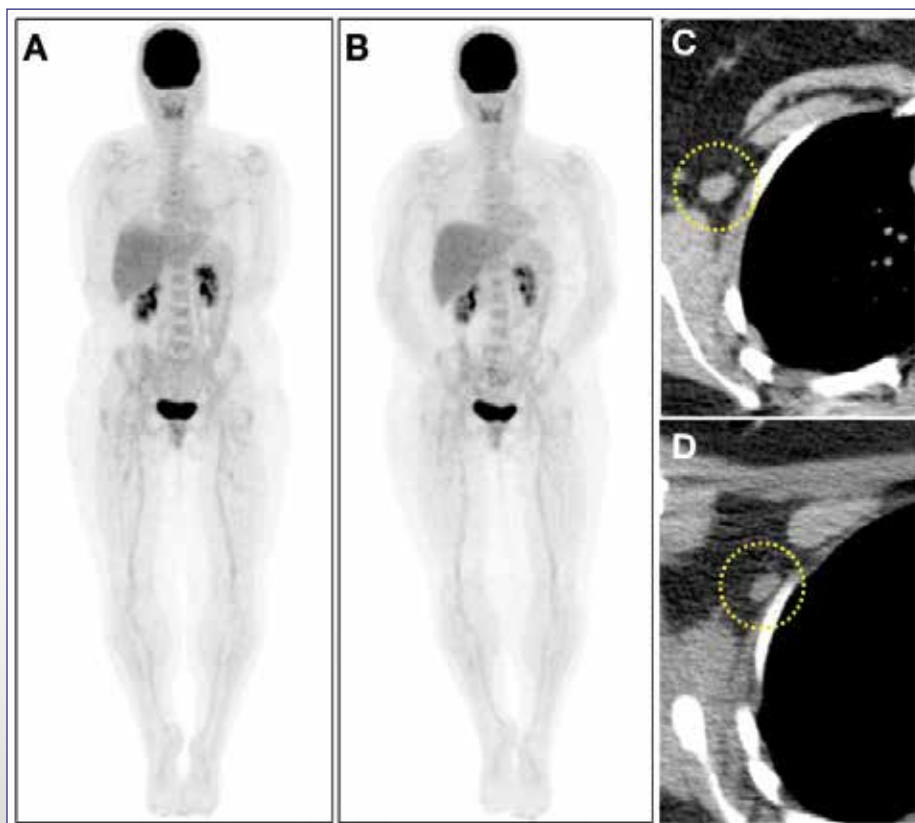
Figuur 1. Schematische illustratie van de kruising van de anatomische huidlijnen volgens het waterscheidingsconcept van Sappey voor ambigue lymfedrainage van de romp (lichtgroene stroken) met de aangepaste area's volgens lymfoscintigrafie (donkergroene lijnen, referentie 2). In bruin aangegeven de primaire melanoomlocatie van deze casus mediaan hoog op de rug, met in rode pijlen de drainageroutes van het melanoom weergegeven, en in donkerrood de lokalisaties van de lymfoscintigrafisch gevonden schildwachtklieren (illustrator: G. Kracht, afdeling radiologie, LUMC).



Figuur 2. De figuren in de linkerkolom tonen de migratie van het nanocolloïd vanaf de injectieplaats hoog mediaan op de rug naar de beide liezen in het eerste (A) en het laatste (B) beeld van de dynamische studie, alsmede de vroege voor-achterwaartse statische opname (C). Op de late statische opnames van de hele romp (D) is er additionele drainage naar de rechter thoraxhelft te zien (pijlen).



Figuur 3. SPECT/CT, afgebeeld met volume rendering vanaf anterior laat drainage zien vanaf de injectieplaats op de rug naar lymfeklieren in beide liezen, overgang rechter mamma/axilla en niveau I rechter axilla. Deze lokalisaties zijn te zien op de transaxiale SPECT/CT en CT-coupes (B-G). De schildwachtklier van niveau I van de rechter axilla (E) is licht vergroot in vergelijking met de laesie ter hoogte van de rechter mamma (C) (cirkels). In de rechter lies ligt de meest mediale klier (2e echelon para-iliacaal (F).



Figuur 4. Vervolgonderzoek met PET/CT laat geen FDG-avide lokalisaties zien 12 maanden (A) en 18 maanden (B) na melanoomexcisie en SNB. De CT-coupes van de PET/CT gemaakt na 18 maanden (D) tonen geen toename in grootte van de lymfeklier rechts axillair (niveau I, cirkels) ten opzichte van de IdCT verricht ten tijde van de schildwachtklierprocedure (C).

melanoomrichtlijn staat niet beschreven wat te doen met dit scenario en de follow-up (4). In de vervolgonderzoeken van deze patiënte was er geen sprake van lymfekliermetastase of metastasering op afstand. Twee vragen dienen zich aan naar aanleiding van deze casus. Ten eerste, wat is het belang van de schildwachtklierprocedure bij het cutane melanoom? Ten tweede, is een incomplete schildwachtklierprocedure nadelig voor de overleving van patiënten met melanomen van de huid?

Het antwoord op de eerste vraag staat duidelijk in de richtlijn, namelijk dat een schildwachtklierprocedure dient voor de nadere stadiëring van een melanoom en zodoende een prognostische waarde heeft.

Het antwoord op de tweede vraag blijkt complexer. Het algemeen geaccepteerde beleid ten tijde van de opstelling van de richtlijn was dat bij een positieve schildwachtklier na biopsie een aanvullende lymfeklierdissectie verricht moest worden. Dit beleid was deels gebaseerd op de resultaten van de *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT-I) uit 2014 (5). Uit subgroepanalyse van de resultaten van deze trial bleek namelijk dat patiënten met melanomen met een intermediaire Breslow dikte (dikte tussen 1,2 en 3,5 mm) die een schildwachtklierprocedure ondergingen een betere 5- en 10-jaarsoverleving hadden ten opzichte van patiënten waarbij geen biopsie werd gedaan. De richtlijn had dan ook als nadrukkelijke aanbeveling de voor- en de nadelen van een aanvullende lymfeklierdissectie bij positieve schildwachtklieren te bespreken met de patiënt.

Ook internationaal stond dit kennishiaat in de belangstelling. Om de daadwerkelijke waarde van een aanvullende lymfeklierdissectie bij positieve schildwachtklieren te onderzoeken kreeg de MSLT-I een vervolgtrial, de zogenaamde MSLT-II, waarvan de resultaten recent zijn gepubliceerd (6). Hieruit blijkt dat een aanvullende lymfeklierdissectie bij positieve klieren geen overlevingswinst met zich meebrengt ten opzichte van observatie middels echografie, terwijl een lymfeklierdissectie wel geassocieerd wordt met sterk toegenomen kans op complicaties zoals lymfoedeem. Een van de mogelijke verklaringen hiervoor is dat met de biopsie de schildwachtklieren met micrometastasen reeds gereseceerd worden, terwijl in het geval van positieve niet-schildwachtklieren de kans op afstandsmetastasen reeds zeer hoog is en een aanvullende lymfeklierdissectie derhalve geen meetbaar verschil maakt voor de overleving.

Een ander literatuuronderzoek leverde een recent artikel op van een overzicht van patiënten met cutaan melanoom die een incomplete schildwachtklierprocedure ondergingen én vervolgd werden middels echografie van deze schildwachtklieren (7). Redenen voor het afzien van een biopsie na lymfoscintigrafie liepen uiteen van multipele drainagegebieden tot het niet kunnen

identificeren van de schildwachtklieren. Uit de resultaten van dit observationeel onderzoek bleek dat er geen verschil was in overleving na 42 maanden follow-up na complete of incomplete schildwachtklierprocedure. De auteurs concludeerden dat echogeleide follow-up van de lymfeklierstations met de lymfoscintigrafisch geïdentificeerde lymfeklieren een acceptabele strategie is voor patiënten met potentieel moeizame en complexe lymfeklierdissecties. Opmerkelijk is dat bij patiënten met een incomplete schildwachtklierprocedure met metastasen in de schildwachtklieren slechts een derde van de metastasen middels echografie werden opgespoord. De overige metastasen werden gedurende follow-up middels palpatie gevonden, zowel door de arts door middel van lichamelijk onderzoek als tijdens zelfonderzoek door de patiënt (50% versus 50%). In de bovenbeschreven casus werd behalve echografie ook PET/CT met <sup>18</sup>F-FDG in de follow-up gebruikt. Deze diagnostische modaliteit wordt niet standaard verricht voor deze indicatie.

#### Tot slot

Lymfoscintigrafie, als onderdeel van de schildwachtklierprocedure, is van belang voor het identificeren van alle schildwachtklieren bij het cutane melanoom vanaf stadium IB. Een complete schildwachtklierprocedure middels een aanvullende biopsie is primair van belang voor de stadiëring en prognose van het melanoom. Hoewel niet specifiek gedetailleerd in de Nederlandse aanbevelingen en richtlijnen kan een aanvullende SPECT/CT waardevol zijn voor de identificatie van meerdere schildwachtklieren in diverse drainagebassins, met name in gebieden met complexe lymfedrainage, zoals het hoofdhalsg gebied of de rug.

Gerichte echografie kan een acceptabel alternatief zijn als vervolgonderzoek van de lymfoscintigrafisch geïdentificeerde schildwachtklieren welke peroperatief niet kunnen worden gevonden. Uit recent onderzoek is gebleken dat een aanvullende lymfeklierdissectie bij positieve schildwachtklier(en) na biopsie geen meerwaarde heeft op de overlevingskansen en wel geassocieerd wordt met een fors verhoogd risico op complicaties.


#### Abstract

**E. Ghariq, D.D.D. Rietbergen, R.A. Valdés Olmos. Melanoma on the back: what to do when the sentinel node cannot be removed?** The Dutch melanoma guideline from 2016 recommends a lymphoscintigraphy for sentinel node mapping followed by a biopsy (together called the sentinel node procedure, SNP) for cutaneous melanomas from stadium IB and higher, because of its prognostic value. The guideline does not specifically recommend a

completion lymph node dissection in patients with positive sentinel nodes, but instead recommends discussion of the benefits and drawbacks of this operation with the patient. Furthermore, the guideline does not give any directions in case of an incomplete SNP, i.e. unsuccessful sentinel node biopsy. Here we present the case of a 54-year-old female patient with a thick cutaneous melanoma of 4 mm Breslow thickness on the back with an unsuccessful sentinel node biopsy in two of four lymph node stations. We discuss the added value of SPECT/CT for sentinel node mapping, which is not an integral part of the SNP in the Dutch melanoma guideline. Also, we briefly discuss recent literature concerning the added benefit of a completion node dissection in patients with positive sentinel nodes. Finally, we conclude that in cases with an incomplete sentinel node procedure, ultrasound follow-up of the identified sentinel nodes may be an acceptable strategy.

*d.d.d.rietbergen@lumc.nl*

### Referenties

1. Bongers V. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. Dutch Society of Nuclear Medicine. Kloosterhof, 2016. ISBN 9789078876090;80-4
2. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, et al. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med.* 1993;34:1435-40
3. Stoffels I, Boy C, Pöppel T, et al. Association between lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA.* 2012;308:1004-14
4. Brouwers, AH, et al. Melanoom Landelijke Richtlijn 2.1. Nederlandse Melanoom Werkgroep (NMW), 2016 (<http://www.oncoline.nl/melanoom>).
5. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *New Engl J Med.* 2014; 370: 599–609. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1310460>
6. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New Engl J Med.* 2017;376:2211–22. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>
7. Ipenburg NA, Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. Outcome of Melanoma Patients Who Did Not Proceed to Sentinel Node Biopsy After Preoperative Lymphoscintigraphy. *Annals of Surgical Oncol.* 2016, 117–26 <http://doi.org/10.1245/s10434-016-5458-y> 



Wouter Vogel

“Bruggen bouwen essentieel”

#### KWF Kankerbestrijding

Afgelopen mei kende KWF Kankerbestrijding 26,2 miljoen euro toe aan 52 nieuwe oncologische onderzoeksprojecten, welke van start zullen gaan binnen zes maanden in 13 verschillende onderzoeksinstituten in Nederland. Net als ieder jaar is de selectie van de onderzoeksprojecten gebaseerd op wetenschappelijke kwaliteit, haalbaarheid en relevantie. Voor 2017 betreft slechts een tweetal van de 52 projecten onderzoek met radiofarmaca. Beide projecten gebruiken PET/CT en <sup>68</sup>Ga-PSMA. Een daarvan betreft prostaatcarcinoom en zal worden uitgevoerd in het UMC Utrecht (Dr. Catalina Arteaga de Castro). Het andere project is gericht op preventie van xerostomie bij bestraling van het hoofd-halsgebied door middel van uitgebreide speekselklierfunctie monitoring en zal worden geleid door Wouter Vogel, nucleair geneeskundige en radiotherapeut in het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam.

#### KWF projecten moeten een uitgebreid beoordelingsproces doorstaan. Hoe kwam uw voorstel tot stand?

Elk nieuw onderzoek begint met een ‘goed idee’, maar de uitvoering kun je nooit alleen. Daarom is het belangrijk om er

meteen collega’s bij te betrekken, vooral ook buiten de eigen afdeling. Voor dit project ontstond al heel snel een breed draagvlak. Dit gaf vertrouwen en daardoor kon ik rekenen op hulp bij het schrijven vanuit verschillende disciplines. Dat is de sleutel geweest voor deze succesvolle aanvraag. Later komen vele reviewers voorbij, allemaal met een andere achtergrond. Intern van het Antoni van Leeuwenhoek, vervolgens onafhankelijke adviseurs en daarna reviewers van het KWF uit binnen- en buitenland. Zij denken allemaal vanuit hun eigen perspectief, dus wat zij willen lezen kun je nooit in je eentje adequaat bedenken en verwoorden. Dus mijn advies is multidisciplinair teamwerk.

#### Wie komt er in aanmerking voor het onderzoek en hoe zal de speekselklierfunctie worden geëvalueerd?

Bij het belangrijkste onderdeel van dit onderzoek kijken we naar schade aan de normale speekselklieren door radiotherapie, om het ontstaan van een droge mond beter te begrijpen en in de toekomst hopelijk meer te voorkomen. Functionele cellen in de speekselklieren brengen de PSMA receptor heel sterk tot expressie. Verlies van activiteit op een PSMA PET/CT is daarom een aanwijzing dat het aantal gezonde cellen achteruit is gegaan. Tot nu toe was de evaluatie van speekselklieren gebaseerd op subjectieve vragenlijsten en lastig reproduceerbare bepalingen van

speekselvloed. Met dit onderzoek kunnen we eindelijk de bestralingsdosis rechtstreeks vergelijken met celverlies. Iedereen die een hoge dosis bestraling krijgt met risico op schade aan de speekselklieren komt voor deelname in aanmerking.

### **Naast nucleair geneeskundige bent u ook radiotherapeut. Hoe heeft dit uw denkwijze en onderzoek beïnvloed?**

De nauwkeurigheid van radiotherapie is steeds beter geworden, en daardoor werd het ook belangrijker om alle tumorlocaties te vinden en hun grenzen exact te bepalen. Alleen een CT was niet goed genoeg; er werden steeds vaker PET/CT en multiparametrische MRI gebruikt. Ik vond die toepassing van multimodale beeldvorming heel leuk, vanwege de rechtstreekse impact op een behandeling. Daarom ben ik me gaan verdiepen in de radiotherapie en dat heeft geleid tot de tweede specialisatie. Als beeldvormer kan ik helpen om bestralingen beter te plannen. Maar door mijn achtergrond als behandelaar maak ik nu ook iets andere PET/CT verslagen, waarbij mijn conclusies vaak sterker gericht zijn op behandelkeuzen in het vervolgtraject.

### **Uw project legt een brug tussen de nucleaire geneeskunde en de radiotherapie. Heeft deze aanpak de toekomst?**

Ik weet zeker dat multidisciplinair werken de toekomst heeft. Dat zie je ook aan de hoge kwaliteit AIOS na het samengaan van de opleidingen nucleaire geneeskunde en radiologie. Dat is overigens nog niet hetzelfde als een organisatorische fusie van twee afdelingen. Dat blijft lastig en vraagt om nieuwe oplossingen. Zelf hoop ik dat we verschillende bruggen blijven bouwen, niet alleen naar de radiologie. Als beeldvormer kun je veel bereiken als je de taal spreekt van bijvoorbeeld internisten of chirurgen. Dat helpt niet alleen bij de dagelijkse zorg, maar ook bij het opzetten van richtlijnen en wetenschappelijk onderzoek. Door de brug die ik heb gekozen, tussen de nucleaire en radiotherapie, vallen mij ook vaak mogelijkheden op voor nieuwe toepassingen. Een recent voorbeeld is de bestraling van halsklieren op geleide van lymfedrainage patronen. Er zullen zeker nog mooie nieuwe ontwikkelingen volgen met vele andere tracers en scantechnieken, ook buiten de radiotherapie, en waarschijnlijk zal dat vooral komen van onderzoekers die buiten de grenzen van de nucleaire blijven denken.

### **Kankeronderzoek met gebruik van radiofarmaca; behalve voor tumordetectie ook voor orgaanfunctie haalbaar?**

Nucleair geneeskundig onderzoek in de oncologie beperkt zich de laatste jaren vooral tot de detectie en het karakteriseren van een tumor en zijn respons op therapie. Vroeger was er meer onderzoek met radioactieve tracers op het gebied van normale organen, maar de relatief hoge kosten en stralingsbelasting zijn misschien gaandeweg minder geaccepteerd geraakt, ook door de opkomst van MRI. Nu we veel selectievere tracers krijgen met korter levende nucliden en veel gevoeliger scanners, valt dit probleem weer weg. Bijvoorbeeld voor de speekselklieren gebruiken we maar 50 MBq <sup>68</sup>Ga-PSMA. Een scan van de hals duurt dan maar tien minuten, kost weinig en geeft slechts 1 mSv dosis. Door dit soort ontwikkelingen zal de nucleaire geneeskunde weer een enorme groei kunnen krijgen, met prachtige toepassingen van de superieure biologische sensitiviteit en specificiteit.

*w.vogel@nki.nl*

## WOUTER VOGEL

**Geboren:** 16-6-1973, Den Bosch

**Partner & kinderen:** Heleen, Janneke (5), Stella (3)

**Opleiding:** Geneeskunde en nucleaire geneeskunde in Radboud UMC, Radiotherapie in Antoni van Leeuwenhoek

**Promotie:** PET en multimodale beeldvorming, 2007, Radboud UMC Nijmegen

**Recente projecten:** KWF-project THYROPET onderzoek naar jodium-124 PET/CT om patiënten te selecteren voor jodium-131 therapie

**Meest geliefde MDO** Hoofd-hals oncologie

**EANM of SNM congres?** EANM, want veel goede vrienden is belangrijker dan een exotische bestemming

**Boek of film?** op dit moment geen van beide, want twee dochters geven al genoeg spannende wendingen... 





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

LIFE.

JUST GOT LONGER.\*



L.NL.MKT.SM.01.2017.1394

XOFIGO<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> vs placebo in de ALSYMPCA bedraagt 3,6 maanden

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.



**XOFIGO<sup>®</sup> 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>

# Workshop Lymfoom: de Lugano classificatie

**Ben Bulten, MD, PhD**

*Nucleaire Geneeskunde, Santiz Winterswijk/ Doetinchem*

Uit hoofde van HOVON organiseren de afdelingen Nucleaire Geneeskunde en Hematologie van het VUmc Amsterdam tweemaal per jaar de hands-on workshop lymfoom: de Lugano classificatie. Docenten dr. J. Zijlstra, hematoloog, en prof. dr. O. Hoekstra, nucleair geneeskundige, tonen aan de hand van diverse boeiende casus hoe de richtlijnen voor de stadiëring, classificatie en responseevaluatie van het lymfoom recent zijn vormgegeven. Daarbij is er enige aandacht voor radiologie maar met name voor de rol van de PET/CT hierin.

De dag start met een achtergrondintrodactie in de epidemiologie van de verschillende types lymfomen en de behandeling die daarvoor wordt gegeven. Met name het type en het stadium bepalen de keuze van de juiste behandeling. Duidelijk wordt dat de doorontwikkeling van chemotherapie regimes de laatste decennia een verbetering van de overleving hebben gegeven, terwijl de bijwerkingen van de therapie juist worden geminimaliseerd.

Inmiddels wordt geadviseerd de PET/CT standaard als stadiëringsinstrument te gebruiken bij FDG-avide lymfomen. Dit betreffen uiteraard het diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), maar ook folliculair lymfoom en diverse andere types (tabel 1). Naast de stadiëring kan de PET/CT de juiste locatie voor een histologisch biopsie markeren, én is het de uitgangswaarde voor optimale responseevaluatie. Hoewel dit voor de meeste beeldvormers wellicht oud nieuws is, blijkt het in de praktijk wel nodig sommige collega's op deze werkwijze te attenderen. Rapportage van de onderzoeken dient volgens een vast stramien te gebeuren, waarbij de basis ligt bij visuele beoordeling.

Responseevaluatie na chemotherapie bij FDG-avide lymfomen is standard of care en dient minimaal 3 weken na chemotherapie te worden verricht (maar idealiter 6-8 weken posttherapie) en tenminste 3 maanden na radiotherapie. Het verrichten van PET/CT gedurende therapie (interim-PET) wordt vooralsnog niet geadviseerd, maar enkel in trials onderzocht op de toegevoegde waarde. Verslaglegging hoort te worden gedaan aan de hand van een 5-puntschaal die de laesies vergelijkt met de mediastinale bloedpool en de leveruptake, ook wel bekend als de Deauville criteria (tabel 2).

Naast de klinische responsbeoordeling wordt gedurende de workshop aandacht geschonken aan de standaardisatie van FDG PET/CT (beschreven in de EARL richtlijn) en de manier waarop diverse factoren invloed kunnen hebben op responsbeoordeling.

De verschillende onderwerpen, de klinische voorbeelden aan de hand waarvan een en ander wordt gedemonstreerd en de hands-on aanpak maken van deze workshop een zeer geschikte en prettige manier om de kennis over lymfomen en de scintigrafische beoordeling ervan op te frissen en in zijn klinische context te plaatsen. Daarnaast is de workshop bij uitstek geschikt als basis voor AIOS (nieuwe stijl) en jonge klaren die lymfoom als aandachtsgebied ter harte willen nemen. Bovendien wordt de cursus gesponsord door HOVON, hetgeen betekent dat deze gratis is, en is er accreditatie vanuit zowel de NVNG als NVvR. De volgende cursus vindt plaats op 28 september. Voor meer informatie en inschrijving (per duo radioloog/nucleaire geneeskundige), kunt u zich wenden tot Coreline Burggraaff (c.burggraaff@vumc.nl).

Tabel 1. Huidige indicaties voor het verrichten van een FDG-PET/CT bij verschillende lymfoomtypes. Bron: HOVON website.

histologie	voor therapie	respons mid-therapie	respons na therapie	follow-up
<b>FDG-avide</b>				
DLBCL	ja	studieverband	ja	nee
Hodgkin lymfoom	ja	studieverband	ja	nee
folliculair lymfoom st. I-II	bij radiotherapie (bevestiging stadium)	studieverband	studieverband	nee
folliculair lymfoom st. III-IV	studieverband	studieverband	studieverband	nee
mantelcellymfoom	studieverband	studieverband	studieverband	nee
variabel FDG-avide				
andere agressieve lymfomen	aanbevolen	studieverband	aanbevolen	nee
andere indolente lymfomen	nee	studieverband	nee	nee

Table 2. Deauville criteria voor responsbepaling op FDG-PET/CT.

score	FDG-uptake op aanvankelijk aangedane locaties	respons
1	geen uptake	complete metabole respons
2	uptake ≤ mediastinale bloedpool	
3	mediastinale bloedpool < uptake ≤ lever	
4	matige verhoogde uptake t.o.v. lever	partiële metabole respons indien de uptake verminderd is t.o.v. baseline; geen metabole respons indien de uptake onveranderd is t.o.v. baseline; metabole progressie indien de uptake is toegenomen t.o.v. baseline en/of er nieuwe laesies zijn
5	duidelijk verhoogde uptake t.o.v. lever en/of nieuwe laesies die worden toegeschreven aan lymfoom	
X	nieuwe uptake niet toegeschreven aan lymfoom	

benbulten@gmail.com 

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie 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 prostaatcarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie. **Handelsvorm:** injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 08/2017. **Versie:** september 2017. 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. Prostaatcarcinoom, Landelijke richtlijn, Versie 2.1, 2016, IKNL.



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

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

**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 (noperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije 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. Plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN): als monotherapie voor de behandeling van plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. Urothelcarcinoom (UC): als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urothelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie. **Dosering en toediening:** OPDIVO is 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 vervolgd 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 i.c.m. ipilimumab moet definitief gestaakt worden in geval van Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen en 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. Immuunrelaterende bijwerkingen treden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. De meeste immuunrelaterende bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Cardiale bijwerkingen en longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten vooraf en tijdens de behandeling voortdurend worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen, alsook op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die kunnen duiden op verstoringen in de elektrolytenbalans en uitdroging. Nivolumab en ipilimumab moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale 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 de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van een immuunrelaterende bijwerking, 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 immuun-suppressieve doses corticosteroïden of een andere immuun-suppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immuun-suppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immuunrelaterende bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuunrelaterende bijwerking. (gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuunrelaterende bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC). Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte en bij niet-plaveisel NSCLC- en SCCHN-patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of aggressieve ziekte rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcarcinoom, en bij SCCHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens bij NSCLC waren slechtere prognostische factoren en/of aggressievere ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1 expressie van de tumor. Factoren die geassocieerd werden met vroege overlijdens bij SCCHN waren ECOG 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 arts adviseerd om de individuele patiënt- en tumor karakteristieken 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 gemelde bijwerkingen (≥ 10% vermoedelijkheid (30%)) uitslag (7%), pruritus (2%), diarree (2%) en misselijkheid (2%). 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 gemelde bijwerkingen (≥ 10%) uitslag (51%), vermoedelijkheid (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:** UR. **Vergoeding en prijzen:** volledig vergoed voor prikken, zie 2-in-1-fv. **Voor volledige productinformatie, zie Samenvatting van de Productenmerken (SmPC) op www.b-ms.nl. Bristol-Myers Squibb B.V., Orteluslaan 1000, 3528 BD Utrecht, versie juni 2017 (SmPC juni 2017).**





**I. van der Kroon, MSc, PhD**

22 may 2017  
Radboud University,  
Nijmegen

Promotor:  
Prof. M. Gotthardt,  
MD, PhD

Co-promotores:  
M. Brom, PhD

## Evaluation of radiotracers for beta cell imaging

Diabetes mellitus is characterized by hyperglycaemia (high blood glucose levels). In type 1 diabetes the insulin producing beta cells are destroyed by autoimmunity, whereas in type 2 diabetes the body does not respond properly to the produced insulin. In the end stages of both types of diabetes a significant amount of the insulin producing beta cells is lost. However, the exact relation between the number of beta cells, called the beta cell mass (BCM) and the onset and progression of diabetes is not known. The function of the beta cells can be measured with glucose, insulin and HbA<sub>1c</sub> measurements, but these tests do not provide information on the actual BCM. The limited information available on BCM in diabetes is obtained from autopsy data, which are single time point evaluations.

Non-invasive imaging methods to monitor the BCM during the progression of the disease would not only provide crucial information about the role of BCM in diabetes but would also help to evaluate the effect of new therapies. A non-invasive imaging method could also be used to monitor islets after transplantation. Islet transplantation is a promising therapeutic option for type 1 diabetic patients with poor glycaemic control. This method is initially successful; however, long-term transplantation outcome is poor. Metabolic stress and recurrence of autoimmunity cause death of a large number of the transplanted islets. The most promising approach to visualize the beta cells non-invasively is with the highly sensitive radionuclide imaging methods, PET and SPECT.

One of the most promising tracers for the quantification of the BCM, both in the native pancreas and after islet transplantation, is radiolabelled exendin. Radiolabelled exendin binds to the glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor expressed on beta cells. To show the potential of indium-111 (<sup>111</sup>In) labelled exendin to visualize transplanted islets, 400 and 800 islets were transplanted in the calf muscle of rats. Four weeks after transplantation animals were injected with <sup>111</sup>In-exendin and SPECT/CT images were acquired. The images showed a significant difference between 400 and 800 islets in SPECT signal. Subsequent histological analysis of the transplants showed excellent co-localization

between the <sup>111</sup>In-exendin uptake in the transplant and the GLP-1 receptor and insulin staining. Subsequently, the true potential of this tracer for BCM quantification with *in vivo* SPECT imaging was investigated in a mouse model. Mice were transplanted in the calf muscle with 50, 100, 200, 400 and 800 islets and again four weeks after transplantation animals were injected with <sup>111</sup>In-exendin and SPECT/CT images were acquired. In this study an excellent correlation between SPECT quantification of the <sup>111</sup>In-exendin uptake and the histologically determined transplant volume was observed (Pearson  $r=0.87$ ), with visualization of as little as 50 transplanted islets. These results show that <sup>111</sup>In-exendin is not only a promising but also sensitive tracer for the quantification of the BCM of transplanted islets.

Subsequently, the potential of a different tracer, iodobenzamide (IBZM), for the quantification of the BCM was investigated. IBZM has a high specificity for the dopamine 2 receptor. Dopamine plays an important role in many brain functions and radiolabelled IBZM is nowadays used for imaging of neurodegenerative diseases like Parkinson's disease. Since the dopamine 2 receptor is also expressed in the islets of Langerhans, IBZM might also be a good candidate for visualization of the islets. Unfortunately, this tracer shows high unspecific uptake in the exocrine pancreas and is therefore not suited for visualization of islets in the native pancreas. However, this tracer might still be a good candidate for visualization of transplanted islets.

Initially, the specificity of IBZM was investigated *in vitro* both in an insulinoma cell line (INS-1 cells) and on isolated islets. Subsequently, an *in vivo* study was performed and 1000, 2000 and 3000 islets were transplanted in the calf muscle of rats. Six weeks after transplantation SPECT/CT images were acquired and the SPECT signal in the transplant was quantified. In this study we also observed a linear correlation between quantified SPECT signal and transplant volume (Pearson  $r=0.73$ ). Furthermore, we were able to follow the transplant over time. These results suggest that IBZM can be successfully applied for non-invasive, longitudinal and quantitative monitoring of transplanted islets.

As shown in our previous study  $^{111}\text{In}$ -exendin shows great potential for the quantification of the BCM of transplanted islets. However, BCM quantification in the native pancreas is more complicated due to dispersion of the signal over a larger area, especially in animals with diabetes (and thus a low BCM). Unfortunately, the pancreas of rodents is not visible on CT images and therefore it is difficult to delineate the pancreas based on CT images. A tracer accurately visualizing the entire pancreas would help to correctly delineate the pancreas and thereby improving BCM quantification. A potential exocrine tracer is technetium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) demobesin. After injection of this tracer in both healthy and diabetic animals high accumulation in the pancreas was observed, while  $^{111}\text{In}$ -exendin uptake was reduced by more than 50% in diabetic animals. Quantification of the  $^{111}\text{In}$ -exendin signal in a volume of interest based on the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -demobesin uptake resulted in an excellent correlation (Pearson  $r=0.92$ ) between  $^{111}\text{In}$ -exendin uptake determined in the gamma counter and  $^{111}\text{In}$ -exendin uptake determined from SPECT analysis. The use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -demobesin allowed quantification of  $^{111}\text{In}$ -exendin uptake in a larger region of the pancreas compared to studies where only  $^{111}\text{In}$ -exendin was used, resulting in a more robust quantification of the BCM.

Since the use of radionuclides always raises questions about the potential radiation-induced damage to the islets, we investigated the potential damage to the islets as a result of the accumulation of the radiolabelled exendin. The radiolabelled exendin is internalized in the beta cells upon receptor binding and gets trapped in the cells, which results in high accumulation of the radionuclide in the islets of Langerhans. Therefore, the uptake in the islets is much higher as in the rest of the pancreatic tissue and thus the islet absorbed dose will be higher than the average pancreatic absorbed dose. Current models were not able to calculate the islet absorbed dose therefore, we developed a new model where we combined whole organ and small scale dosimetry to calculate the islet absorbed dose.

In our model the tissues with high accumulation of the radiolabelled exendin were included. These tissues are the kidneys, via which the radiolabelled exendin is cleared, the pancreas and the islets of Langerhans with the beta cells. As input for the model we used SPECT scans from a clinical study and biodistribution and autoradiography data from a preclinical study. Islet absorbed doses were calculated for male and female, healthy and diabetic patients, for patients with high or low kidney uptake and the use of different radionuclides was simulated ( $^{111}\text{In}$  and  $^{68}\text{Ga}$ ). The maximum calculated islet absorbed doses were small in all situations ( $^{68}\text{Ga}$ : 1.38mGy and  $^{111}\text{In}$ : 66mGy) and indicates that even repeated exendin imaging will hardly increase the risk on diabetes.

Based on our studies we can conclude that both  $^{111}\text{In}$ -exendin and  $^{123}\text{I}$ -IBZM are promising tracers for the quantification of the BCM of transplanted islets. Furthermore the exocrine tracer  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -demobesin can be used to visualize the whole pancreas and can help with the quantification of the radiolabelled exendin in the native pancreas. Finally our model showed that the increased risk on diabetes due to the  $^{111}\text{In}$ -exendin islet absorbed dose is very limited.

inge.v.d.kroon@gmail.com 



*Islets transplanted in the right leg of a rat were clearly visible on the maximum intensity projection of a SPECT/CT image, acquired one hour after injection of 15 MBq  $^{111}\text{In}$ -exendin-3 (red arrow). In addition to the signal from the transplant, radioactivity was observed in the bladder (black arrow).*



**T. van der Geest, MSc, PhD**

*1<sup>st</sup> of June, 2017  
Radboud University,  
Nijmegen*

*Promotores:  
Prof. O.C. Boerman, PhD  
Prof. G. Storm, PhD*

*Co-promotores:  
P. Laverman, PhD  
J.M. Metselaar, PhD*

## Non-invasive therapy monitoring in experimental rheumatoid arthritis

With respect to existing methods of treatment strategies and response monitoring in rheumatoid arthritis (RA), there is clearly a need for improvement. The aim of this thesis was to explore new treatment strategies and to develop non-invasive molecular imaging methods for early response monitoring in experimental arthritis.

Molecular imaging can potentially be used to objectively determine the severity of the symptoms, to monitor therapeutic efficacy early after therapy and to foresee hinder due to the occurrence of exacerbations during the course of the disease. Potentially, non-invasive imaging with a specific and sensitive radiotracer could favourably steer the therapeutic management of individual RA patients.

### Therapy monitoring with $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Although increased therapeutic efficacy of liposomal glucocorticoids has been shown, there is a need to develop non-invasive and quantitative methods for response monitoring early after therapy. We investigated whether the development of arthritis in mice with antigen induced arthritis can be monitored with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging.  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulates in metabolically active cells, such as infiltrated immune cells in the inflamed knee joints of mice. It was demonstrated that the course of the disease can be monitored non-invasively and quantitatively with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Moreover, the study showed that this imaging method can be used to visualise and quantify the therapeutic effect of prednisolone containing long circulating liposomes LCL (PLP-LCL). Therapeutic effects as assessed by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT were confirmed in biodistribution studies and by histological analysis. This study concluded that non-invasive  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging could be a useful tool to monitor the therapeutic effects of PLP-LCL and potentially is superior to conventional methods to score arthritis (i.e. macroscopic or histological scoring).

However, the downside of using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in mice is that the uptake (in terms of %ID/ml) in the mouse joints varies considerably and that it is of utmost importance to interpret  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake using a baseline scan as a reference.  $^{18}\text{F}$ -FDG cannot differentiate between arthritis or other processes with enhanced metabolic activity. In case of RA, muscle uptake can

impede the determination of tracer accumulation in the joints. Therefore, more specific tracers might be better suited.

### SPECT/CT with anti-fibroblast activation protein (FAP)

Multiple specific targets that represent inflammation in rheumatoid arthritis have been identified to increase the value of non-invasive imaging methods. To develop a tracer with potential value for patient management, we examined the radiolabelled anti-FAP antibody 28H1. FAP is highly expressed by activated fibroblast-like synoviocytes that are present in arthritic joints, which makes it an attractive target for non-invasive imaging of RA. The 28H1 antibody is a non-internalizing anti-FAP antibody with picomolar affinity for both murine and human FAP. The 28H1 antibody was conjugated with DTPA and radiolabelled with indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ), to allow for SPECT and PET imaging, respectively. The specificity of the accumulation of radiolabelled 28H1 in inflamed joints and extremely high quality images emphasise that anti-FAP imaging might be a new sensitive and specific tool for scoring RA disease activity, and could possibly be of additional value to existing scoring systems such as the disease activity score 28 (DAS28). Most importantly, accumulation of radiolabelled 28H1 correlated with the severity of disease, which might enable early therapy response monitoring when imaging is conducted prior and early after onset of therapy.

### Non-invasive early therapy response monitoring using radiolabelled anti-FAP SPECT/CT imaging

Due to the shorter half-life of technetium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ; 6 hours), compared to that of  $^{111}\text{In}$  (67 hours), it is a better match with the relatively short circulatory half-life of 28H1. In addition, the use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  has the benefit of lower radiation dose and being a cheaper tracer that can be produced off the shelf in the majority of Nuclear Medicine departments.

Motivated by these arguments, mice with collagen-induced arthritis were treated with PLP-LCL to test the feasibility of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-28H1 SPECT/CT for early response monitoring. The therapeutic effects were clearly visualized in multiple joints. Enhanced tracer uptake was also observed in joints that were not taken into account in the macroscopic scoring system. Also, paws with low arthritis scores were clearly

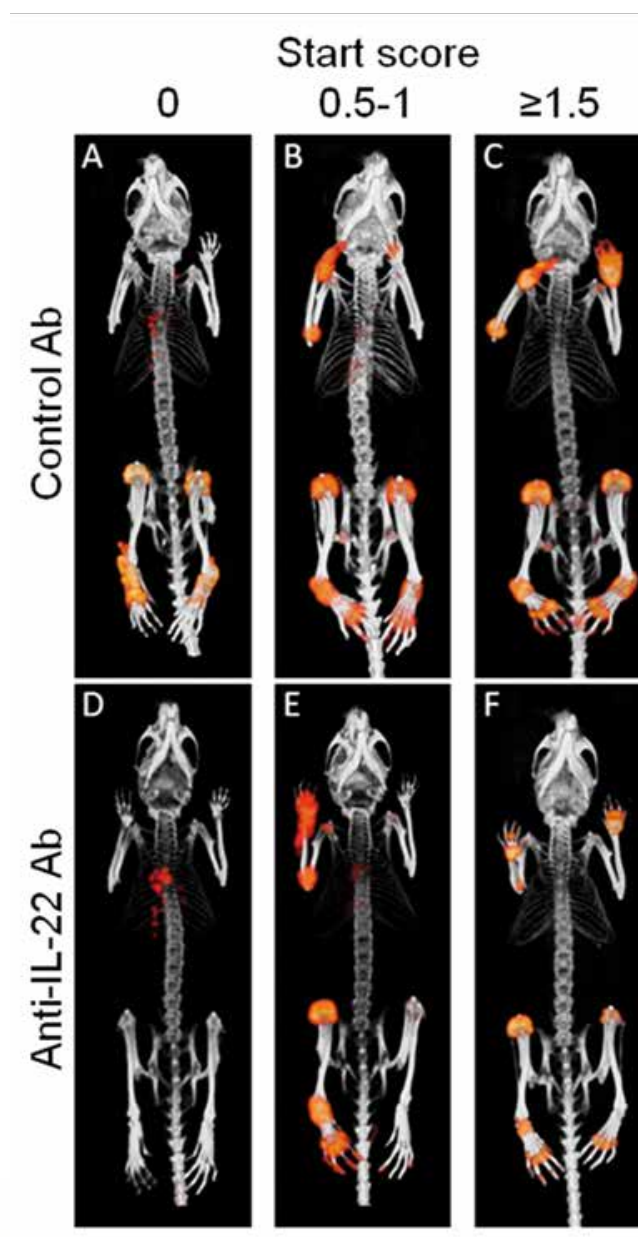
visualized with  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-28H1 SPECT, indicating the potential high sensitivity of this imaging method to monitor onset of disease and/or to predict exacerbations. This suggests that SPECT/CT with  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-28H1 can be used for immediate response monitoring to evaluate new treatment strategies.

### Neutralising interleukin-22 (IL-22) as a treatment strategy in RA

Elevated levels of IL-22 are observed in the synovia and circulation of RA patients positively correlating with DAS28. Interestingly, reports on the role of IL-22 in various arthritis mouse models show that this cytokine can not only be pro-inflammatory, but also might exert anti-inflammatory activities in arthritis. Further insight into the role of IL-22 in experimental- and rheumatoid arthritis is crucial when evaluating the potency of this cytokine as a new therapeutic target in RA treatment. Therefore, the therapeutic effect of neutralising IL-22 antibodies was evaluated using  $^{111}\text{In}$ -DTPA-28H1 SPECT/CT. Imaging showed that blocking IL-22 by the intravenous injection of an  $\alpha$ -IL-22 antibody before arthritis onset resulted in lower accumulation of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-28H1 in inflamed paws. However, tracer uptake did not significantly differ between the treated and untreated groups when treatment was initiated in a later phase of arthritis. This indicates that development of arthritis can be prevented by neutralising IL-22 antibodies only in an early stage. Based on the imaging results, which were confirmed by macroscopic scores, histological scores and bone damage scores, it was suggested that IL-22 plays an important role in the development of experimental arthritis. SPECT/CT imaging with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-28H1 showed to be valuable to monitor the efficacy of this therapy, suggesting that  $^{111}\text{In}$ -DTPA-28H1 SPECT/CT can be used to detect flare-ups in an early phase.

Research in RA has always had a strong focus on ways to improve the balance between therapeutic efficacy and toxicity of anti-rheumatic drugs in patients. There is still a lot to learn and to optimise with regards to the potential theranostic application of radiolabelled drug-loaded liposomes. Nevertheless, the results so far are promising and suggest that radiolabelled liposomes could play a role in diagnosis and treatment of disease. The use of radiolabelled anti-FAP antibodies showed promising results that suggest it could help steer patient management. The preclinical studies only focussed on 28H1-based immunoSPECT. While preclinical SPECT imaging has a higher resolution, PET is the preferred imaging modality in patients because of its higher resolution and sensitivity. Therefore, the development of improved 28H1-based immunoPET for clinical studies is warranted.

tessa.vandergeest@radboudumc.nl 



Early anti-IL-22-treatment reduces tissue uptake of radiolabelled FAP-tracer, indicating reduced severity of collagen induced arthritis. Whole body SPECT/CT images of mice injected with the FAP tracer  $^{111}\text{In}$ -28H1 24 h post injection (A-F).

# Medication-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review of two cases highlighting an underdiagnosed problem?

**Wouter van der Bruggen, MD**

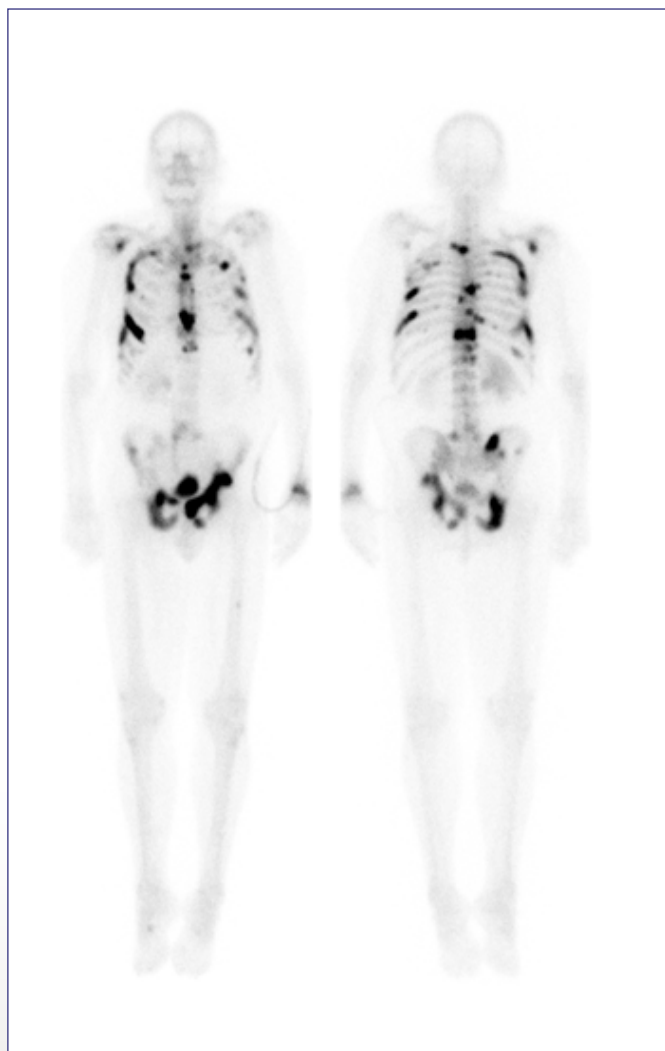
*Department of Nuclear Medicine, Santiz Slingeland, Doetinchem, The Netherlands*

## Abstract

**van der Bruggen W. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review of two cases highlighting an underdiagnosed problem.** MRONJ is a hard to diagnose disease both clinically and radiologically, with both considerable morbidity and therapeutic consequence. At the same time, this condition may initially be restricted to asymptomatic exposure of bone in over 90% of the cases and the prevalence of MRONJ in malignant disease using bisphosphonates and denosumab may be as high as 15%. Early adequate diagnosis is relevant as managing the underlying cause, i.e. treating underlying infection or stopping / reducing bisphosphonates or denosumab treatment, may prevent maxillofacial complications. BS is routinely used in follow-up in patients with mCRPC and osseous metastasized breast cancer receiving bisphosphonates or denosumab. It is therefore advisable to consistently assess existing pathologic bone turnover in the maxillae and mandibulae to detect MRONJ at an early stage during follow-up BS. Factors such as antibiotic treatment and treatment with immune suppressive medication can lead to relatively low uptake despite active osteonecrosis, demanding extra attention. In suspected pathological bone turnover in the jaws on planar imaging, subsequent SPECT/CT is recommended to inform the clinician on the extent of the disease and to guide surgery if necessary. **Tijdschr Nucl Geneesk 2017; 39(3):1788-1791**

## Case 1

An at the time 65 year-old male was diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in August 2014 (Gleason 5+4; lymph node metastases on CT-IVP; PSA 411 µg/L). Bone scintigraphy (BS) in the same month revealed widespread osteoblastic metastases and normal uptake in the mandibulae (figure 1).



*Figure 1. BS August 2014: widespread osteoblastic metastases throughout the spine, multiple ribs, scapulae, the sternum, SI-joints, bilaterally in the pelvis, a discrete hotspot in the left femur and normal uptake in the mandibulae in a patient with mCRPC.*



In April 2017 he presented to the oral & maxillofacial surgeon (OMS) with pain in the mandibular region. At first the pain was located at the right side which responded well to antibiotic treatment (flucloxacillin). In June 2017 the patient developed pain in the left mandibula together with a cutaneous fistula, with pain complaints being somewhat relieved during use of antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid) given for erysipelas of the right leg. Follow-up BS was performed to confirm or exclude osteonecrosis of the jaw (ONJ), especially in the left mandibula, as this site was clinically suspect.

This examination showed irregular increased uptake in the mandibulae (on the left more clearly than on the right side) and in the rest of the skeleton clear progression of osteoblastic metastases. On SPECT/CT (with low-dose CT) there are no signs of osteolytic destruction or sequestration in the known edentate jaw (figure 2).

The interpretation of this examination regarding the mandibulae was influenced by several factors:

Patient had been treated with antibiotics since March 2017

and he experienced improvement of symptoms of the jaw. C-reactive protein (CRP) had declined from 200 in March to 15 mg/L in July (time of BS).

Recent treatment with docetaxel leading to neutropenic fever in March 2017 indicated a recent period of immune suppression. Both factors could lead to relatively low uptake despite active osteonecrosis.

Increased uptake in the mandibulae could alternatively be attributable to osseous metastases, as elsewhere in the skeleton.

Conclusion based on BS and available clinical information: A cutaneous fistula of the left mandibula indicates a chronic inflammatory / infectious process. Use of bisphosphonates or denosumab is a major risk factor to develop ONJ. The use of intravenous high dose bisphosphonates (pamidronate) in 2014 and 2015 and switch to denosumab in February 2015 predisposes for ONJ. Taking into account the above mentioned factors that may lead to relatively low uptake on BS despite active osteonecrosis, this BS is highly suspicious of ONJ.

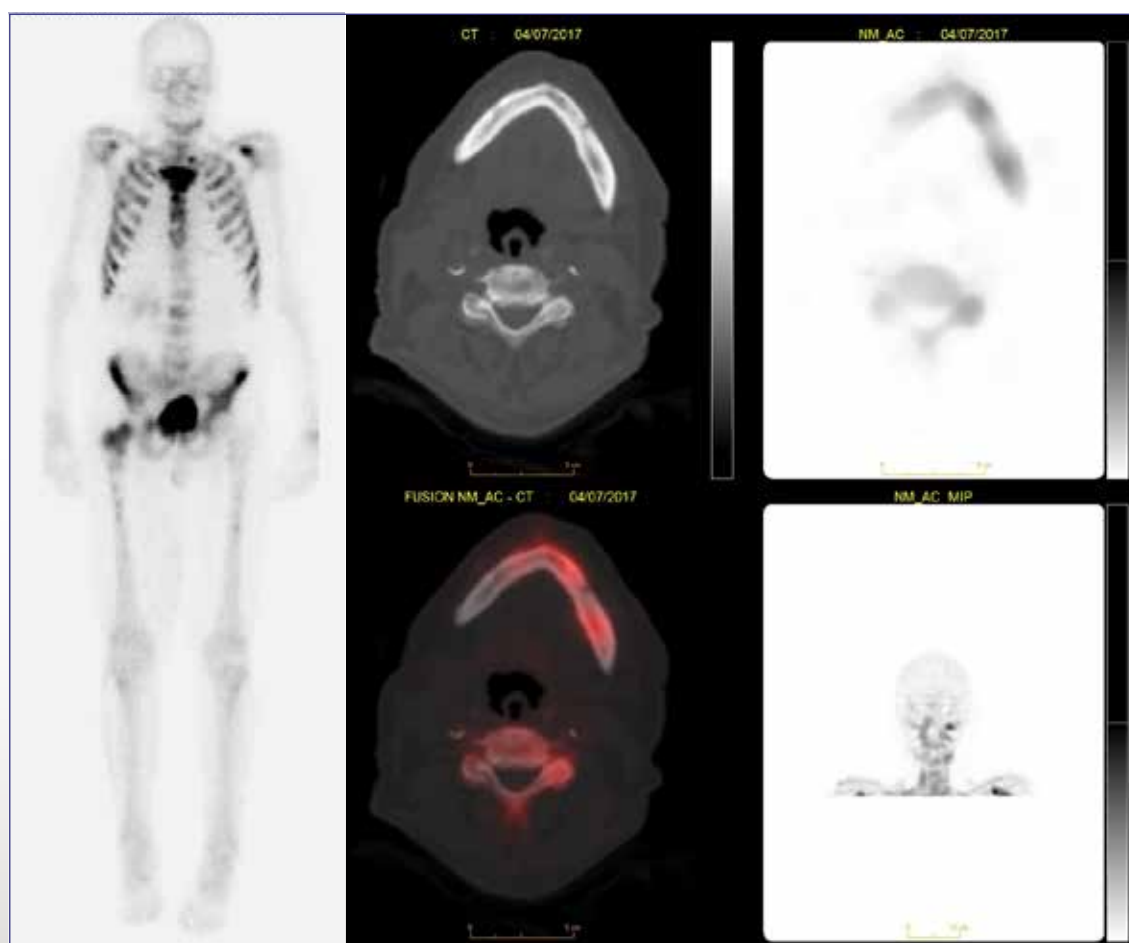


Figure 2. BS including SPECT/CT of the mandibular region April 2017: irregular increased uptake in the mandibulae (on the left more clearly than on the right side) and in the rest of the skeleton clear progression of osteoblastic metastatic spread.

## CASE REPORT

### Case 2

A 76 year-old male with known mCRPC (onset 2011, Gleason 4+5) underwent consecutive scintigraphy in January 2013 and February 2016 because of progressive pain in low back and upper legs (figure 3). The jaw was clinically unsuspected at the time of both scans.

Please note multiple osseous metastases in 2013 with evident progression to diffuse bone marrow metastases in 2016. Regarding the jaws there is new irregularly increased bone turnover in the mandibulae (blue arrow), suspicious of ONJ. The patchy uptake in the mandibulae makes osseous metastases less likely. Additional SPECT/CT was not performed in this case, but may have been advisable in hindsight. Shortly after the last BS the patient was evaluated by the OMS, who noted a mucosal defect over the right mandible with minimal pus on the lingual side. This patient was suspected of medication-related osteonecrosis (MRONJ) and denosumab treatment was withdrawn.

### Discussion

By consensus, ONJ may be considered in case of the combination of current or previous treatment with

antiresorptive or antiangiogenic agents, persevering exposed bone in the oral cavity for eight weeks and no local evidence of malignancy or prior radiotherapy to the affected region (1). Although our current understanding of the exact pathophysiology of ONJ is limited, especially potent nitrogen containing bisphosphonates are associated with this rare disorder (2). This suggests that their powerful inhibition of bone resorption and the subsequent reduction in remodelling capacity probably play an important role (2). Next to bisphosphonates, also antiresorptive (denosumab) or antiangiogenic treatments are known to induce ONJ. Therefore, the 2014 update of a position paper from the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons acclaimed altering the name of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) (1). Furthermore, invasive dental procedures, bacterial superinfection, inhibition of angiogenesis by bisphosphonates or simultaneous treatments, and impaired wound healing resulting from cytotoxic or steroid therapy may be relevant factors in the disease aetiology (2,3). Although the incidence of MRONJ is as low as 0.01% in patients with osteoporosis, the incidence of MRONJ

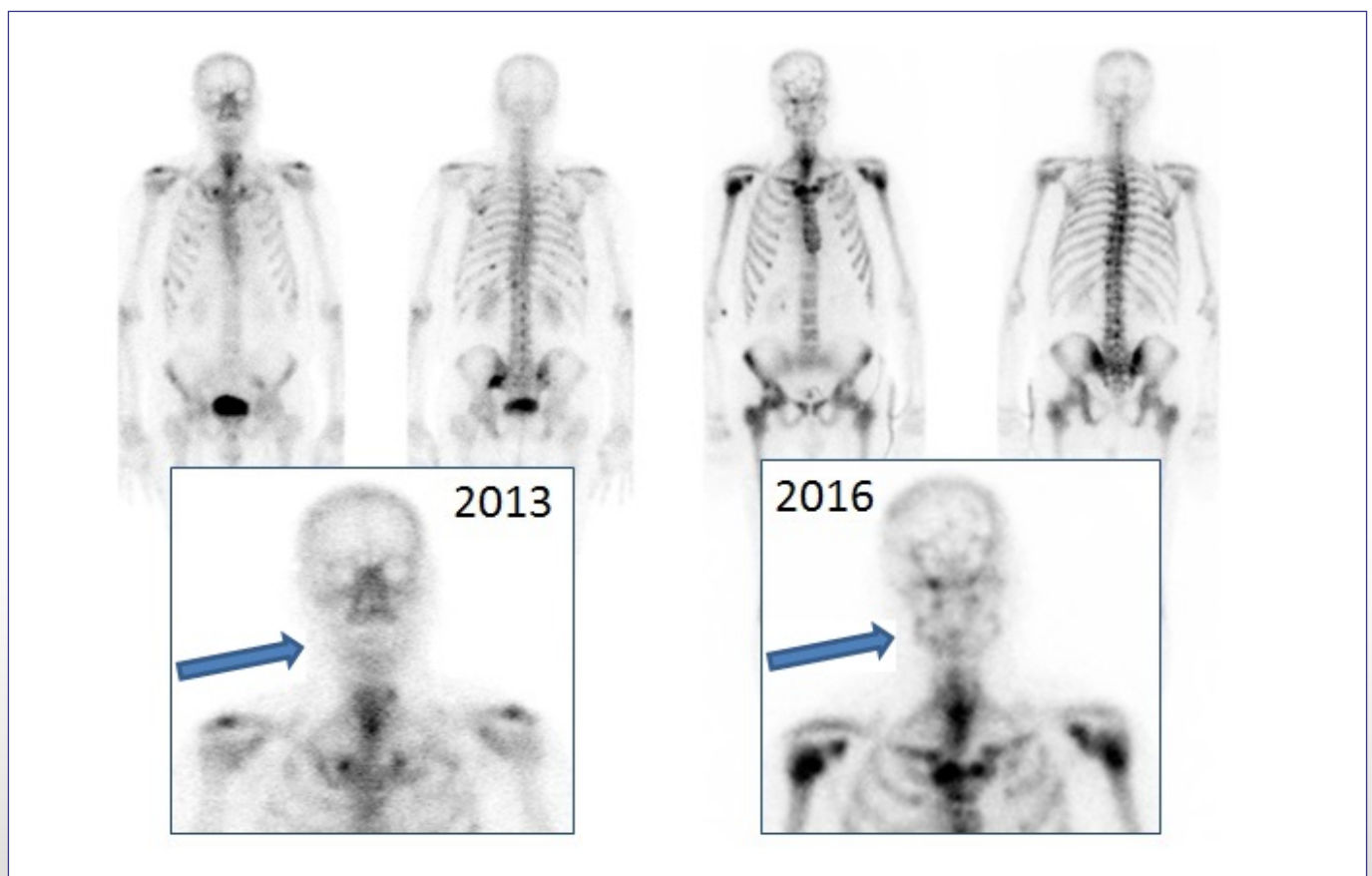


Figure 3. BS January 2013 and February 2016: normal scintigraphic aspect of the jaws in 2013 (left images, blue arrow) and irregularly increased bone turnover in the mandibulae in 2016 (right images, blue arrow), suspicious of ONJ.

is up to 15% in patients with malignant disease taking bisphosphonates and denosumab (3).

### **Imaging in MRONJ**

Consensus-based prevention guidelines on ONJ recommend a panoramic radiograph (X-OPT) to help in the diagnosis of caries and periodontal disease (2). Important signs for ONJ include a poorly defined lucency, a mixed or sclerotic lesion, sequestrum, periosteal proliferation and destruction of adjacent structures. Because only anatomical changes are depicted, X-OPT may not demonstrate early disease (4). The guidelines do not go in depth on the exact role of BS in suspected ONJ, despite ample supportive evidence for its use (2,4,5,6,7,8). While BS is proven useful in routine follow-up on osseous metastases of both prostate and breast cancer, usually there is no direct question of possible mandibular problems and therefore increased bone turnover in the jaw may be overlooked or considered unimportant. When combined with the knowledge that up to 94% of ONJ initially consists of asymptomatic exposure of bone, extra attention to jaw visualization in routine follow-up BS is warranted (3). In suspected pathological bone turnover in the jaws on planar imaging, subsequent SPECT/CT is recommended in order to improve both sensitivity and specificity and to determine the extent of the disease (6). Although MRI can be very helpful for defining the extent as well, 3-phase BS is more sensitive in detecting early osteonecrosis compared to both CT and MRI (7,8).

### **Clinical management in MRONJ**

The consensus case definition on MRONJ is summarized in the first sentence of the discussion. Alternative diagnoses can include alveolar osteitis, sinusitis, gingivitis and periodontitis, caries, periapical pathology, odontalgia, atypical neuralgias, fibro-osseous lesions, sarcoma, chronic sclerosing osteomyelitis, and temporomandibular joint disorders (1). Next to the mentioned imaging, the inspection of (especially the third) molars, and the identification of metastatic cancer and other bony pathology have to be considered (2). An early diagnosis can make a significant difference to the outcome of the disease (8). Treatment guidelines in patients with ONJ suggest a limit to the duration of bisphosphonate therapy of two years in patients who respond to therapy or have stable oncological disease in order to prevent cases of MRONJ (9). If bisphosphonate therapy can be delayed, preventive surgery to eliminate potential sites of infection may be indicated. Only after complete healing of the mucosa, bisphosphonate therapy should be (re)started. Finally, dentures should be adjusted to relieve pressure on mucosal


surfaces (2). Close co-operation with the OMS may benefit the patient concerning the specificity of the reporting and multidisciplinary consultation with the oncologist is warranted to discuss implications for therapy.

### **Conclusion**

When performing bone scintigraphy in patients with mCRPC or osseous metastasized breast cancer receiving bisphosphonates or denosumab, routine assessment for pathologic bone turnover in the maxillae and mandibulae to detect osteonecrosis of the jaw at an early stage is recommended. In suspected pathological bone turnover in the jaws on planar imaging, subsequent SPECT/CT is useful to inform the clinician on the extent of the disease and to guide surgery if necessary.

*w.van.der.bruggen@slingeland.nl*

### **References**

1. Ruggiero SL, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56
2. Van den Wyngaert T, et al. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist.* 2009;14(2):181-91
3. Mücke T, et al. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20(3):305-14
4. Haworth AE, et al. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. *Br J Radiol.* 2012;85(1018):1333-42
5. Thomas C, et al. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Investig.* 2016;20(4):753-8
6. Miyashita H, et al. Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(9):1106-9
7. Dore F, et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med.* 2009;50(1):30-5
8. Chiandussi, S, et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2006;35:236-43
9. Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2464-72 



Dennis Vriens

# “Leerprocessen altijd nodig”

### **Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO)**

De NWO zet zich in voor een sterk wetenschapstelsel in Nederland door kwaliteit en vernieuwing in de wetenschap te bevorderen. De beroemde uitspraak van Julius Cesar ‘veni, vidi, vici’ wordt door de NWO gebruikt om naam te geven aan de diverse niveaus van haar Vernieuwingsimpuls, het competitief programma van de NWO die talentvolle en creatieve onderzoekers een persoonsgebonden financiering biedt. Binnen de Vernieuwingsimpuls zijn onderzoekers vrij om hun eigen onderwerp voor financiering in te dienen. Kortgeleden zijn de Veni-beurzen 2017 door de NWO bekend gemaakt. Dennis Vriens, nucleair geneeskundige in het Leids Universitair Medisch Centrum, heeft een van deze prestigieuze beurzen ontvangen.

### **De NWO staat bekend als veeleisend wat betreft haar beursprogramma. Hoe was het selectietraject in uw geval?**

Het NWO selectieproces was transparant en duidelijk maar wel streng: uiteindelijk werd maar 16% van de 149 ingediende aanvragen bij het ZonMw (een van de vier disciplinegroepen) gehonoreerd met €250,000 om te

besteden aan eigen salaris, apparatuur en materiële kosten van de studie.

Een Veni-voorstel bestaat uit vijf onderdelen: een registratiegedeelte, een onderzoeksvorstel inclusief datamanagement-sectie, een begroting, een zeer uitgebreid curriculum vitae en een overzicht van je wetenschappelijke output. Deze worden niet even zwaar gewogen.

Het LUMC hanteert zelf geen interne voorselectie. Wel kunnen kandidaten zich opgeven bij het directoraat onderzoek voor adviezen, mentorbegeleiding, begrotingsadvies en inzage van eerdere projectvoorstellen. Het meeste heb ik echter gehad aan het delen van mijn onderzoeksvorstel met zoveel mogelijk mensen van verschillende disciplines. Zo kreeg ik veelzijdige feedback uit zoveel mogelijk verschillende hoeken – je weet namelijk niet wat voor personen je recensenten zijn. Daarnaast heb ik veel gediscussieerd met (klinisch en toegepast) fysici, radiotherapeuten, oncologen, radiologen, KNO-artsen, patiëntenverenigingen en VI-laureaten.

Na een 2,5 maanden durende wetenschappelijke voorselectie door het ZonMw, ging mijn 32 pagina’s tellende voorstel samen met 50% van de aanvragen door voor peer-review naar drie internationale experts. Van hen allen kreeg ik na vijf weken zeer goede waarderingen (1xA+, 2xA). Voor mijn weerwoord had ik een week. Deze reactie heb ik weer aan dezelfde mensen voorgelegd met wie ik het voorstel

bediscussieerd had. Hun meest waardevolle advies was om niet alleen negatief commentaar te weerleggen, maar ook positief commentaar te benoemen. Je weerwoord krijgt zo een veel positievere lading. Je krijgt dus niet de gelegenheid je voorstel te reviseren. Na deze tweede ronde bleef 25% van de aanvankelijke aanvragen over.

Vier weken later kreeg ik uitslag, ik mocht op interview komen. De laatste ronde bestond uit een vijf minuten durende pitch in combinatie met een vijftien minuten durend interview door een indrukwekkende groep van 24 hoogleraren medische wetenschappen. Ik heb me hierop voorbereid met een ervaren presentatietrainer die mij met name hielp om overtuigender over te komen. Ik heb dit als een zeer waardevolle investering gezien. Na dit interview had ik een goed gevoel over het geheel, wat na vier weken op 26 juli werd bevestigd door toekenning van de subsidie. Het hele proces, gestart begin oktober 2016, heeft dus bijna tien maanden geduurd.

### **Emeritus professor Piet Borst was geen voorstander van een valorisatieparagraaf in Veni-aanvragen. Wat is uw mening?**

Het NWO beoordeelt de projecten op kwaliteit van het onderzoeksvoorstel (40%), kwaliteit van de kandidaat (40%), en op kennisbenutting (20%). De Veni is een persoonlijke subsidie voor 'excellente onderzoekers die onlangs gepromoveerd zijn'; dat CV, prestaties en persoonlijkheid een belangrijk beoordelingscriterium zijn, is dus wel te begrijpen. De review-procedure is derhalve vanzelfsprekend maar eenzijdig geblindeerd.

De paragraaf over kennisbenutting dwingt je na te denken over voor welke belanghebbenden je uitkomsten relevant kunnen worden, inclusief wat daarvoor het tijdspad is en hoe je hen kunt bereiken. Voor toegepast onderzoek in de medische wetenschappen betreft dit niet alleen patiënten, maar ook wetenschappelijke, technologische, economische en maatschappelijke relevantie. Het gaat dus om collega specialisten en onderzoekers, de industrie, beleidsmakers en het algemene publiek. Dit voorkomt 'onderzoek doen om het onderzoek doen'. Het plaatst het project in een groter kader en biedt je ook de gelegenheid aan te geven wat je als vervolg op jouw project ziet. Daarnaast word je gestimuleerd in een vroeg stadium al na te denken over mogelijk intellectueel eigendom.

Ik ben het met professor Borst eens dat - naast het profiel van de kandidaat - de mate van innovatie, originaliteit en belang van onderzoek doorslaggevend zouden moeten zijn. Dat zie je mijns inziens ook terug in de weegfactor van de kennisbenuttingsparagraaf. De valorisatieparagraaf is mijns inziens echter niet bepalend voor je slagingskans: voor fundamenteel onderzoek hoeft deze verhandeling niet gegeven te worden, maar moet toegelicht worden

waarom men denkt dat er geen directe toepassing van de onderzoeksresultaten voorhanden is. Zolang valorisatie op zichzelf geen criterium is voor financiering van dit persoonsgerichte subsidieprogramma, heb ik er geen bezwaren tegen.

### **Wat is preklinisch en wat is klinisch in uw onderzoek?**

Mijn onderzoek betreft alleen klinisch onderzoek met patiënten met hoofd-halstumoren die in aanmerking komen voor primaire en in opzet curatieve (chemo) radiotherapie middels protonen in het HollandPTC in Delft. In Nederland wordt protonentherapie alleen vergoed door de zorgverzekeraar wanneer het plaatsvindt ofwel voor indicaties waarvan de meerwaarde boven klassieke fotonen therapie onomstotelijk bewezen is (de 'standaard indicaties') ofwel wanneer op basis van dosimetrische en radiobiologische modellen een duidelijk voordeel voor de patiënt te verwachten is (de 'modelgebaseerde indicaties').

Standaard indicaties betreffen intra-oculaire melanomen, schedelbasis of paraspinale chordomen/chondrosarcomen en tumoren bij kinderen (circa 250/jaar in heel Nederland, gaan allen in Groningen bestraald worden). Voor de modelgebaseerde indicaties (circa 2000/jaar in heel Nederland) wordt een bestralingsplan gemaakt voor zowel fotonen en protonen. Op basis van de verwachte dosis in nabijgelegen kritieke orgaanstructuren wordt het complicatie-risico voor normale, gezonde weefsels modelmatig bepaald. Wanneer bij protonentherapie meer dan 10% minder complicaties verwacht worden, komt een patiënt hiervoor in aanmerking. Het zal hier voornamelijk gaan om hoofd-hals tumoren, longtumoren, en borstkanker, maar ook prostaatkanker, lymfomen, hersentumoren en enkele gastro-intestinale tumoren.

Voor mijn onderzoek ondergaan patiënten twee uitgangspet scans en twee vervolgpets scans in de 6-7 weken durende periode van de dagelijkse bestralingen. Ik zal op beide tijdstippen zowel een PET scan maken met  $^{18}\text{F}$ -FDG voor tumorvitaliteit en weefseltoxiciteit en met  $^{18}\text{F}$ -FAZA voor hypoxie en dus verwachte radioresistentie. In een subgroep zal ik nog drie 'activatie-PET' scans maken. In tegenstelling tot bestraling met fotonen, leidt protonentherapie tot activering van weefsel waardoor kleine hoeveelheden PET isotopen, waaronder  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  en  $^{15}\text{O}$ , ontstaan. Deze vervallen snel en kennen tevens perfusie-effecten. Door patiënten zo snel mogelijk na bestraling te scannen met een gevoelige PET camera (Siemens Biograph Horizon met TrueV gantry-verlenging), hopen we deze tijdelijke voetafdruk van dosisafzetting en weefselsamenstelling te kunnen meten. Dit is erg innovatief, technisch uitdagend en kan alleen direct na protonentherapie. De scanner is hiervoor zeer dicht bij de behandelbunker geplaatst.

### Wie komt er in aanmerking en wanneer wordt het onderzoek afgerond?

In principe komen alle bovengenoemde patiënten met hoofd-halstumoren in aanmerking voor dit onderzoek. De voornaamste exclusiecriteria betreffen patiënten met andere maligniteiten of ernstige comorbiditeit, bekende afstandsmetastasering en nuchtere hyperglycaemie. Na de ramp-up periode verwachten we meer dan 100 van dit soort patiënten per jaar in Delft van 600 jaarlijks te behandelen patiënten. Voor mijn studie heb ik voldoende aan 40 patiënten. Ik zal de PET metingen correleren aan het optreden van recidieven (bij wie, wanneer, maar ook waar) en toxiciteit. Eindresultaten verwacht ik pas eind 2021 te kunnen presenteren.

Protonentherapie heeft een grotere therapeutische breedte dan klassieke radiotherapie: er worden vergelijkbare (of betere) resultaten verwacht met beduidend minder bijwerkingen. Het is bekend dat recidieven na klassieke radiotherapie plaatsvinden binnen het therapeutische bestralingsveld. Verder is bekend dat met zowel  $^{18}\text{F}$ -FDG als  $^{18}\text{F}$ -FAZA ook de locatie van deze recidieven is te voorspellen. Uiteindelijk wil ik met deze studie bepalen hoe PET/CT in te zetten om in een selecte patiëntengroep de behandeling te escaleren om recidieven te voorkomen. Daarnaast wil ik proberen toxiciteit beter te gaan voorspellen: precisiegeneeskunde dus! Ik denk dat activatie-PET zowel kan dienen als kwaliteitscontrole van de protonentherapie als ingezet kan worden als predictieve biomarker. Tenslotte volgt mogelijk uit dit project een samenwerking met de TU/Delft om in-beam PET apparatuur te gaan ontwikkelen.

### De nucleaire geneeskunde op zich zal over enkele jaren geen medisch specialisme meer zijn. Toch nog meer nucleair geneeskundig onderzoek nodig?

Juist door wetenschappelijk onderzoek te blijven doen, blijven we een dynamisch en vernieuwend vak dat alleen voor 'nucleair radiologen' in de volle breedte bij te houden is. Het ontvangen van een Veni-beurs versterkt de rol van ons vak in het algemeen. Dit zal niet veranderen als nucleaire geneeskunde verdwijnt als specialisme. De fusie met de radiologie opent wel degelijk nieuwe deuren: dit project kent bijvoorbeeld ook parallelle initiatieven voor DWI-MRI therapie-responseevaluatie. Ik

voorzie dat beide projecten in elkaar kunnen schuiven als er ook financiering voor de MRI studie zal zijn!

### Meer over protonentherapie en de nieuwste ontwikkelingen op gebied van radiotherapie en de rol van moleculaire beeldvorming hierbij op de CWO-bijeenkomst op 8 december 2017 aan de TU/e in Eindhoven.

[d.vriens@lumc.nl](mailto:d.vriens@lumc.nl)

## DENNIS VRIENS

**Geboren:** 15 april 1981 (Tilburg)

**Partner & kinderen:** Saskia Koene, Thijn (bijna 3 jr) & Lotte (14 mnd)

**Opleiding:** Geneeskunde (2006, Radbouduniversiteit), Nucleaire Geneeskunde (2015, Radboudumc)


**Promotie:** Quantitative Characterisation of Solid Tumours by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET: what's in a number? (30 april 2015, Radboud Universiteit)

**Recente projecten:** Efficacy of FDG-PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery: a multicenter cost-effectiveness study (EfFECTS, KWF-sponsored)

**Meest geliefde MDO:** Endocrinologie en hoofd-hals oncologie

**EANM of SNM congres?** EANM, kwalitatief zeer goed, beter netwerken en geen jetlag

**Boek of film?** Boek (maar momenteel geen van beiden, weinig 'self-time')

**Vakantiebestemming?** Zuid-Oost Azië (om de cultuur, de keuken en het eenvoudig onvoorbereid reizen) 

## NIEUWE WEBSITE ONLINE!

- Tijdschrift voor Coaching
- LoopbaanVisie
- Tijdschrift voor Ontwikkeling in Organisaties
- Tijdschrift Positieve Psychologie
- PsychoSociaal digitaal
- De Nieuwe Meso
- Examens

**Meer dan  
3300  
artikelen!**

**Voordelige  
IP-abonnementen  
voor organisaties**

**Ruim  
30.000  
unieke  
gebruikers**

**Leden NOLOC, NVO2,  
St!R, ICF Netherlands,  
NOBTRA en NVE toegang  
tot het hele platform!**

## De Commissie Kwaliteitsbevordering

*Voorzitter*

**Niels Veltman**, *nucleair geneeskundige*,  
tevens lid Raad Kwaliteit FMS

*Secretaris*

**Klaas Pieter Koopmans**, *nucleair geneeskundige*

*Bestuursleden CK*

**Hendrikus Boersma**, *ziekenhuisapotheker*

**Dennis Dickerscheid**, *klinisch fysicus*

**Jan-Paul Esser**, *nucleair geneeskundige*

**Bart de Keizer**, *nucleair geneeskundige*,

tevens plaatsvervangend lid Raad Kwaliteit FMS

**Leo Romijn**, *lid, klinisch fysicus*

**Stefan Pool**, *nucleair geneeskundige*

De Commissie Kwaliteitsbevordering (CK) van de NVNG heeft als taak om de kwaliteit van de uitvoering van het nucleair geneeskundige vak in volle breedte te bewaken en te verbeteren. We zijn gevraagd door de redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde om onze werkzaamheden kort te presenteren. Om onze taak goed uit te kunnen voeren bestaat de commissie uit een gemêleerd gezelschap van vier nucleair geneeskundigen, twee klinisch fysici en een ziekenhuisapotheker. In mei jongstleden hebben wij ons achtste lid ter versterking van de nucleair geneeskundige pool mogen verwelkomen, Stefan Pool.

Het voorzitterschap wordt bekleed door een van de drie deelnemende beroepsgroepen. Onze huidige voorzitter is Niels Veltman, nucleair geneeskundige. De voorzitter van de commissie heeft tevens als neventaak te participeren in de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en vormt zo een brug tussen landelijke ontwikkelingen en onze vereniging. Als voorzitter van de Commissie Kwaliteitsbevordering maakt Niels Veltman ook deel uit van het bestuur van de NVNG zodat er een actieve uitwisseling mogelijk is tussen zaken die spelen bij ons, het bestuur en de Raad Kwaliteit van de FMS.

Sinds begin dit jaar participeren wij ook in de vergaderingen van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVvR. Zowel de CK van de NVNG als de CK van de NVvR blijken veel gezamenlijke onderwerpen te hebben, die wij samen uitwerken. Kwesties die aan bod zijn gekomen zijn bijvoorbeeld regelgeving ten aanzien van kritieke bevindingen, en opslag van beeldmateriaal.

Als CK vormen wij de link tussen regelgeving en de Nederlandse Vereniging voor Stralingshygiëne (NVS) aangaande diverse stralingshygiënische issues en zijn wij ook een klankbord voor de totstandkoming van regelgeving. Hierbij trekken we intensief op met de NVKF. Middels deze klankbordfunctie proberen wij de regelgeving zodanig te sturen dat er een praktisch uitvoerbare wetgeving ontstaat die bovendien niet kostenopdrijvend werkt. Op dit moment wordt er bijvoorbeeld gewerkt aan nieuwe wetgeving rondom toediening van therapeutische doseringen van radiofarmaca.

De meest herkenbare output van onze commissie bestaat uit de aanbevelingen, vorig jaar in het Engels herzien onder de naam *Procedure Guidelines Nuclear Medicine*. Deze mammoetklus neemt veelal enkele jaren in beslag en voor de totstandkoming van dit werk vragen wij de steun van nationale experts om de hoofdstukken te beoordelen op actualiteit, inhoud en relevantie. Zoals vele van onze projecten wordt dit werk mogelijk gemaakt met gelden van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De bedoeling van de huidige uitgave is dat de inhoud digitaal beschikbaar komt. De *Procedure Guidelines* kunnen digitaal veel makkelijker onderhouden en actueel gehouden worden dan in gedrukte versie.

Als CK houden we ook de stand van zaken rondom richtlijnontwikkeling in de gaten. Daartoe houden we bij wie in welke richtlijncommissie participeert, en vormen we het aanspreekpunt voor nieuwe of veranderende richtlijnen. Ook beoordelen wij of nucleair geneeskundige input noodzakelijk is voor richtlijnen.

Om onze taken naar behoren uit te kunnen voeren vergaderen wij tien tot twaalf keer per jaar. De helft van deze vergaderingen proberen we telefonisch te doen, de overige vergaderingen vinden fysiek plaats in Utrecht.

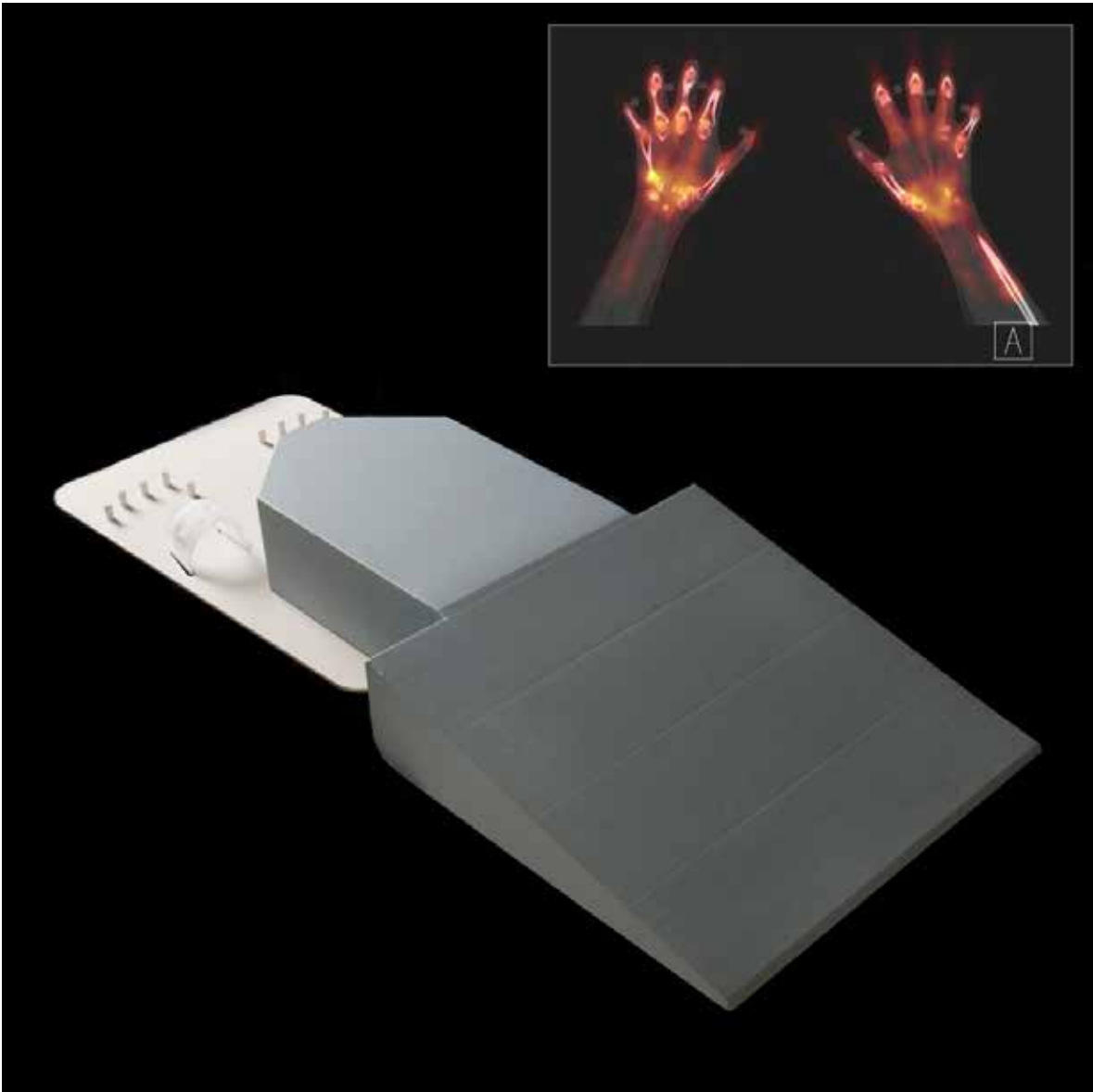
We hopen met bovenstaande uiteenzetting een beeld te hebben geschetst van onze activiteiten.

Namens de Commissie Kwaliteitsbevordering,

**Klaas Pieter Koopmans**, *nucleair geneeskundige*  
*Martini Ziekenhuis Groningen en Antonius Ziekenhuis Sneek*

[k.koopmans@mzh.nl](mailto:k.koopmans@mzh.nl) 

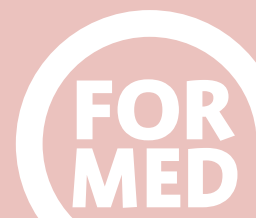




VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

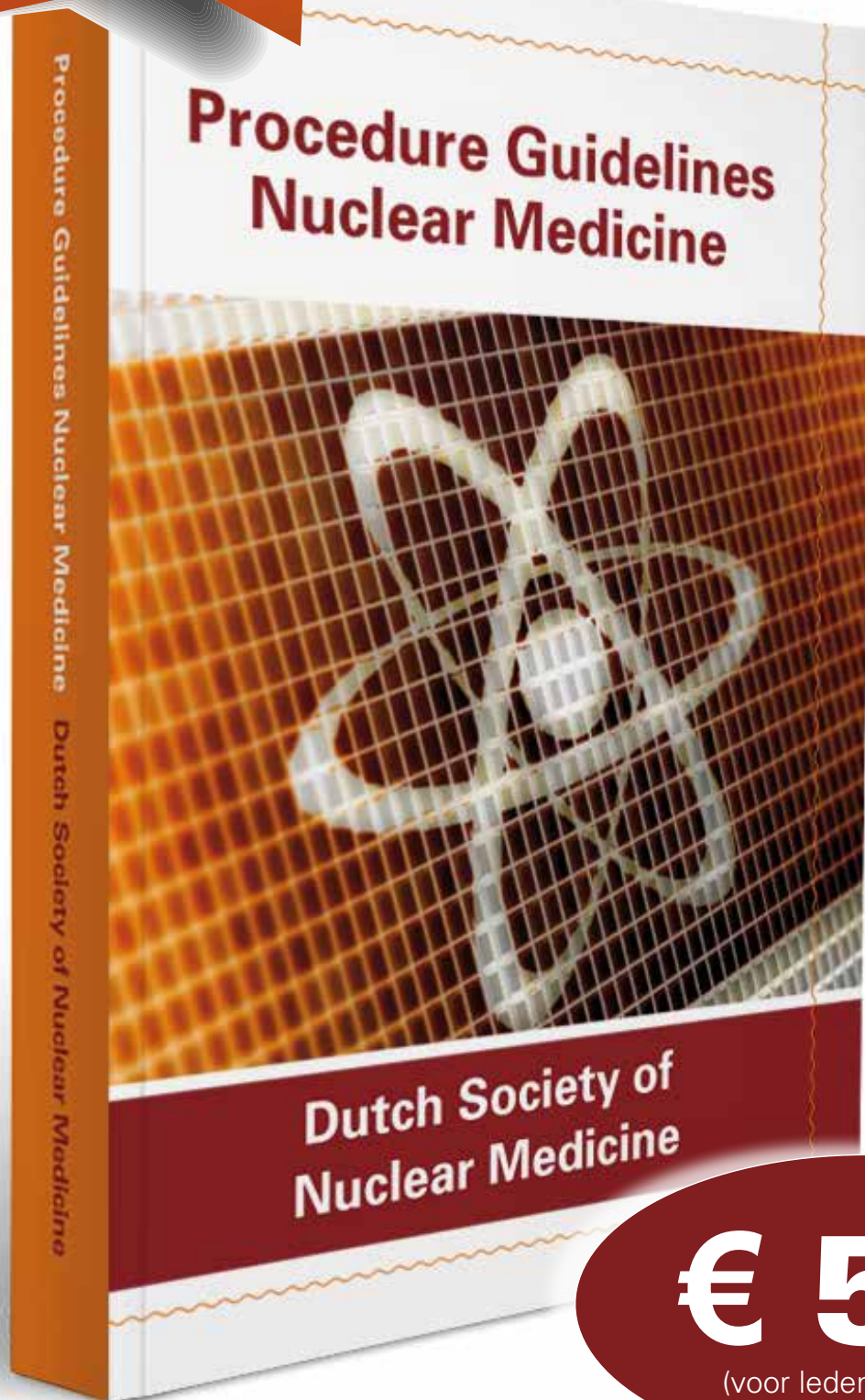
T +31 (0)411 68 60 19 | [www.for-med.nl](http://www.for-med.nl)



# new

Nu te bestellen bij: [bol.com](http://bol.com)

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



**€ 53**

(voor leden NVNG)

# De juniorafdeling: verleden, heden en onzekere toekomst

*Waar het bestuur van de NVNG heeft aangegeven de leden middels een fusie met de NVvR te willen behoeden voor het 'sterfhuisscenario' (de Geus-Oei, ALV 9 mei jl.), daalt sinds de start van CORONA het aantal leden bij de juniorafdeling in rap tempo. Daarom is nu de tijd om aandacht te schenken aan de toekomst van de juniorafdeling.*

## Oorsprong Juniorafdeling

Ruim tien jaar geleden vond een aantal AIOS nucleaire geneeskunde dat de belangen van AIOS en jonge klaren beter behartigd zouden kunnen worden. Ze wilden hun stem laten horen binnen de verschillende gremia waar zaken besproken werden die voor de AIOS van belang waren. De AIOS leden van de NVNG werden bestempeld als juniorafdeling en er werd een juniorbestuur samengesteld waarbij als doel werd geformuleerd: 'De Juniorafdeling stelt zich ten doel de belangen van specialisten-in-opleiding binnen het vakgebied nucleaire geneeskunde en recent geregistreerde specialisten binnen het vakgebied nucleaire geneeskunde te behartigen in de ruimste zin des woords'.

## Waarde van de juniorafdeling

Hoewel iedere nucleair geneeskundige als AIOS heeft ervaren welke factoren van belang zijn voor een optimaal opleidingsklimaat, blijkt er vaak sprake van enige verschuiving van belangen wanneer een stafpositie wordt ingenomen. De bedrijfsvoering krijgt een meer prominente rol en, ondanks goede wil, dreigen de belangen van de AIOS in wisselende mate op de achtergrond te raken. De juniorafdeling hoopt op dit vlak iets te kunnen betekenen door iedereen bij de les houden als het gaat om bijvoorbeeld het toebedelen van oneigenlijke taken bij gebrek aan ondersteunend personeel, onvoldoende mogelijkheden om de doelstellingen van de opleiding te behalen, of het signaleren van onwenselijke ontwikkelingen op de arbeidsmarkt voor jonge klaren. In de praktijk betekent dit dat een afgevaardigde van het juniorbestuur de Concilium en PVC vergaderingen bijwoont, een afgevaardigde lid is van de onderwijscommissie van de NVNG en een afgevaardigde lid is van de Jonge Specialist (de zelfstandige beroepsvereniging voor AIOS). Daarnaast worden er sociale evenementen georganiseerd ter stimulering van de onderlinge verbinding van AIOS nucleaire geneeskunde.

## Huidige stand van zaken

Ruim tien jaar heeft de juniorafdeling de belangen van AIOS nucleaire geneeskunde naar beste kunnen behartigd, maar door het samengaan van de opleidingen radiologie en nucleaire geneeskunde is er in korte tijd veel veranderd. Met de huidige hybride beeldvorming en de orgaangerichte radiologie raken de vakken inhoudelijk steeds meer met elkaar

verweven en is integratie van de opleidingen een logische keuze. Om de kansen op de arbeidsmarkt te optimaliseren werd er besloten dat de toekomstige nucleair geneeskundige ook radiologische diensten zal moeten kunnen draaien. Hierdoor wordt naar Amerikaans voorbeeld de nucleaire geneeskundige in de toekomst een nucleair radioloog, oftewel een radioloog met nucleaire differentiatie. In januari 2015 heeft de opleiding nucleaire geneeskunde 'oude stijl' haar laatste instromer gehad en de laatste AIOS zal naar verwachting begin 2021 haar C-formulier getekend krijgen. Waar de juniorafdeling op haar maximum ongeveer 50 leden telde, zullen dit er per 1 januari 2018 nog maar 18 zijn, en dit aantal zal tot 2021 alleen maar verder afnemen. Hoewel de juniorafdeling voorlopig nog zal blijven bestaan, is met het afnemende aantal AIOS de toekomst onzeker en lijkt het einde ervan in zicht.

## Onzekerheden wat betreft de nieuwe nucleaire differentiatie

Sinds de start van de CORONA opleiding is het in Nederland niet meer mogelijk om te kiezen voor een specialisatie tot nucleair geneeskundige 'oude stijl'. Er zijn promovendi en wellicht ook co-assistenten die dit specialisme eerder voor ogen hadden en niet zeker weten of de nieuwe specialisatie tot nucleair radioloog hen evenveel aan zal spreken. Voor CORONA AIOS in de common trunk fase blijkt het ook nog lastig zich voor te stellen hoe het vak van de nucleair radioloog eruit zal gaan zien. Ten eerste, waar gaat de nucleair radioloog werken? In veel ziekenhuizen zijn de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde (nog) niet gefuseerd en worden er geen nucleaire onderzoeken verricht binnen de afdeling radiologie. Zal er op afdelingen radiologie op korte termijn wel voldoende vraag zijn naar nucleair radiologen? En zal, omgekeerd, een nucleair radioloog die wordt aangesteld binnen een afdeling nucleaire geneeskunde zijn licentie als radioloog kunnen behouden als er geen andere radiologische onderzoeken verslagen worden dan de diagnostische CT bij de PET scan?

Als er al sprake is van gefuseerde afdelingen rijst de vraag hoe de werkweek van een nucleaire CORONA differentiant en nucleair radioloog eruit gaat zien. Is het noodzakelijk om ook af en toe een dagje MSK, abdomen of cardiothoracaal te doen om de competenties voor de diensten op niveau te houden? En als dat het geval is, hoeveel tijd zal er dan daadwerkelijk besteed kunnen worden aan nucleaire onderzoeken? Anderzijds is het de vraag of er überhaupt voldoende nucleaire onderzoeken overblijven om de competentieniveaus op peil te houden, als de cardiothoracaal differentiant de myocardscintigrafieën, longperfusie/ventilatiescintigrafieën en PET/CT-long gaat doen, de abdomen differentiant de

renografieën en de PET-MDL, en de MSK differentiant de botskans.

Wat betreft de opleiding tot nucleair radioloog is het de vraag of het mogelijk is om alle benodigde competentieniveaus te behalen in een differentiatiefase van bruto 20 maanden (netto, na aftrek van twintig procent ten behoeve van diensten, wellicht maar 16). De leercurve van CORONA AIOS zal weliswaar wat steiler verlopen gezien de reeds ontwikkelde competenties binnen de beeldvormende diagnostiek, maar de huidige nucleair geneeskundige AIOS heeft maar liefst 39 maanden de tijd om zijn competenties te behalen. Een ander verschil in de opleiding is het ontbreken van de klinische stage interne geneeskunde zoals de huidige nucleair geneeskundige deze heeft gehad. Het effect hiervan op het behalen van de nucleair geneeskundige competenties is lastig in te schatten.

### Ontwikkelingen op de arbeidsmarkt

Op de arbeidsmarkt van radiologen heerst al jaren krapte. Er is een forse stijging geweest van tijdelijke functies, en jonge klaren vinden nagenoeg geen vaste posities (vd Reijden et al. Memorad. 2017;22:12-15). Helaas lijkt deze trend de afgelopen vijf jaar overgewaaid te zijn naar de nucleaire geneeskunde: een substantieel aantal jonge klaren nucleaire geneeskunde heeft drie of vier jaar na het behalen van hun specialistenstatus nog altijd geen vaste aanstelling. Naast chef de clinique posities, zijn er recent ook tijdelijke posities gecreëerd onder de noemer 'fellowship'. Het zou kunnen dat een toekomstig fellowship nucleaire geneeskunde als aanvulling op de differentiatie nucleaire radiologie zinvol zal zijn, gezien de beperkte duur van de differentiatiefase binnen de CORONA. Daarentegen is de waarde van een dergelijk fellowship voor de jonge klaren die de komende paar jaar als nucleaire geneeskundige de arbeidsmarkt opkomen minder goed te verdedigen, aangezien de nucleaire competenties voldoende ontwikkeld zouden moeten zijn na vijf jaar gerichte opleiding.

### Toekomst van de Juniorafdeling

Met de start van de CORONA heeft de juniorafdeling een dubbelrol te vervullen. Enerzijds moeten opleiding en onderwijs van voldoende kwaliteit blijven voor de laatste AIOS oude stijl. Hun positie op de arbeidsmarkt houden we in het oog, zeker wanneer de eerste nucleair radiologen tot de arbeidsmarkt zullen toetreden. De tweede, nieuwe rol van de juniorafdeling bestaat uit het behartigen van de belangen van de nucleaire CORONA differentiant. Deze rol willen we blijven vervullen totdat de nucleaire geneeskunde voldoende geïntegreerd is binnen de NVvR. Aandachtspunten hierbij zijn: de haalbaarheid van de competentieniveaus binnen de beschikbare stageduur, toekomstige positie op de arbeidsmarkt, kwaliteit van het nucleaire onderwijs, en verbinding met zowel andere nucleaire CORONA differentianten als met nucleaire geneeskundige AIOS 'oude stijl'. Met nog een aantal actieve AIOS nucleaire geneeskunde

'oude stijl' zal de juniorafdeling nog zeker een paar jaar kunnen bestaan, maar wat gebeurt er als zij hun opleidingen hebben afgerond? Er wordt al voorzichtig toenadering gezocht tot de juniorsectie van de NVvR. Voorlopig toekomstscenario is om de juniorafdeling te laten voortbestaan met CORONA AIOS die de differentiatie nucleaire (gaan) doen, in ieder geval zolang de NVNG blijft bestaan.

### Populariteit van de nucleaire radiologie als differentiatie

Bij iedere nucleair geneeskundige die zich bezighoudt met de opleiding en ook bij het juniorbestuur leeft de vraag of er wel genoeg CORONA AIOS zullen kiezen voor de nucleaire differentiatie. Ons vak heeft alleen toekomst als er voldoende toegewijde mensen zijn die de kwaliteit van het vak en de opleiding hoog houden en vol enthousiasme nieuwe ontwikkelingen in de kliniek implementeren. De juniorafdeling heeft begin dit jaar een oriënterende enquête gehouden onder CORONA AIOS waaruit bleek dat 15% van degenen die dit jaar starten met hun differentiatie waarschijnlijk of zeker zal kiezen voor de nucleaire differentiatie (circa 9 AIOS na correctie voor een respons van 65%). Bij het ontwerp van de CORONA was het de inschatting dat er zes nucleair differentianten per jaar nodig zouden zijn. Het animo voor de nucleaire lijkt op basis van deze enquête voor komend jaar dus veelbelovend, maar feit blijft dat nog onzeker is of dit aantal daadwerkelijk gehaald gaat worden en dat er ook veel onzekerheid is voor de jaren erna. Om deze reden is het enthousiast maken van CORONA AIOS voor ons vakgebied een belangrijk agendapunt. Onbekend maakt tenslotte onbemind.

Het is belangrijk om de kenmerken en de voordelen van ons vak onder de aandacht te brengen. Wanneer we huidige radiologen en nucleair geneeskundigen met elkaar vergelijken (wat professor de Geus-Oei zo mooi deed tijdens haar Tedtalk op de wetenschappelijke vergadering van afgelopen 18 november), lijken nucleair geneeskundigen er niet slecht vanaf te komen ten opzichte van radiologen ('value vs. volume' en met topics als 'sustainable health' en 'personalised medicine' op de nationale wetenschapsagenda, lijken er bij geen ander vakgebied zo veel mooie kansen te zijn als bij ons). Het is belangrijk dat de stages nucleaire geneeskunde in de common trunk goed opgebouwd zijn en ondanks de korte duur een goed beeld schetsen van wat de nucleaire geneeskunde te bieden heeft. Het blokonderwijs biedt bovendien de kans om, naast de basis van de nucleaire geneeskunde, ook nieuwe ontwikkelingen voor het voetlicht te brengen, evenals andere zaken waarin wij ons als vakgebied onderscheiden. Het is ook zeer wenselijk dat nucleair geneeskundige onderzoeken worden opgenomen binnen de routine van het heilig uur, waarbij vooral benadrukt moet worden dat de radiologie en nucleaire geneeskunde elkaar complementeren. De oude strijd van functionele versus anatomische beeldvorming en het daarbij behorende 'wij-zij gevoel' zal voor een CORONA AIOS de drempel om voor de nucleaire differentiatie te kiezen namelijk niet verlagen.

### Conclusie

De toekomst is onzeker en daarmee breekt een spannende tijd aan. Wat gaat het samengaan van de opleidingen en daarmee ook onze vakgebieden ons brengen? Veel nucleaire AIOS 'oude stijl' voelen zich al onderdeel van de AIOS-groep radiologie door de uitgebreide samenwerking en het gezamenlijk opleidingsjaar. Hopelijk is het slechts een kwestie van tijd voordat radiologen de nucleaire geneeskunde ook gaan zien als onderdeel van hún vak. Niet alleen hebben we straks nucleair radiologen maar ook cardiothoracaal, abdomen en MSK differentianten die zijn geschoold in het beoordelen van scintigrafieën. Aan ons de taak om ervoor te zorgen dat ook hun scholing hierin van voldoende kwaliteit is en te zorgen dat de nucleaire beeldvorming omarmd wordt. Daarmee stopt de integratie echter niet, want ook binnen bijvoorbeeld de differentiaties mamma-, neuro- en interventieradiologie lijken er tal van mogelijkheden om de vakken in de toekomst samen te laten komen. Gezien de huidige groei van de nucleaire beeldvorming en therapieën is er binnen de radiologie veel potentie te verwachten voor de nucleaire differentiatie. Ten slotte kunnen we als grote groep van radiologen en nucleair geneeskundigen samen een sterkere positie innemen binnen en buiten het ziekenhuis. Het vertrouwen in de opleiding tot nucleair radioloog moet nog groeien. Dit heeft tijd nodig en wellicht ook nog enige bijsturing van de opleiding. Daarnaast zal de arbeidsmarkt klaargestoomd moeten worden voor de toekomstige nucleair radioloog. Zolang wij nog als juniorafdeling bestaan, zullen we ons best blijven doen om te waarborgen dat de belangen van de AIOS nucleaire geneeskunde én radiologie ook in de toekomst voldoende behartigd worden.

*Juniorafdeling NVNG*

**Femke Intema**, *voorzitter*

**Imke van den Brink**, *penningmeester en lid onderwijscommissie*

**Eef Telenga**, *secretaris*

**Esther van der Zwaal**, *vicevoorzitter*

**Naomi Haverkamp Begemann**, *vertegenwoordiger Jonge Specialist en lid onderwijscommissie*

[f.intema@meandermc.nl](mailto:f.intema@meandermc.nl) 

## Cursus- en congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 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

### Hoofdredacteur

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  
drs. J. Emmering  
dr. A.W.J.M. Glaudemans  
drs. E.C. Owers  
A. Reniers  
dr. O. de Winter

### Bureau redactie

drs. Anuska Muijres  
T 0475 600589  
E anuska@kloosterhof.nl

### Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.  
acquisitie services - uitgeverij  
Eric Vullers  
T 0475 597151  
E. eric@kloosterhof.nl

### Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving  
Marie-José Verstappen  
Annemieke Peeters

### Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven. Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51. www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

### Verschijningsdata, jaargang 39

Nummer 4: 29 december 2017

### Verschijningsdata, jaargang 40

Nummer 1: 27 maart 2018  
Nummer 2: 26 juni 2018  
Nummer 3: 25 september 2018

### Aanleveren kopij, jaargang 39

Nummer 4: 1 oktober 2017

### Aanleveren kopij, jaargang 40

Nummer 1: 1 januari 2018  
Nummer 2: 1 april 2018  
Nummer 3: 1 juli 2018

### Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-7-1974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

### 2017

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

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

#### Masterclass voor Nucleaire Geneeskundigen "Multidisciplinaire besluitvorming bij gemetastaseerd castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC)"

1 November 2017. Utrecht, the Netherlands. [http://www.bureau-prevents.nl/congres/masterclass\\_voor\\_nucleair\\_geneeskundigen](http://www.bureau-prevents.nl/congres/masterclass_voor_nucleair_geneeskundigen)

#### 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

#### ECR 2018 - European Congress of Radiology Annual Meeting

February 28 – March 4, 2018. Vienna, Austria. <http://www.myesr.org/congress>

#### 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, Düsseldorf, 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)

*Op eigen kracht*

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

*Maak het immuunsysteem  
sterker dan de tumor*



Hoofd- en halscarciroom\*

\*Hoofd-halscarciroom: als monotherapie voor de behandeling van plaveiselcelcarciroom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platinabevattende therapie.



# 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.

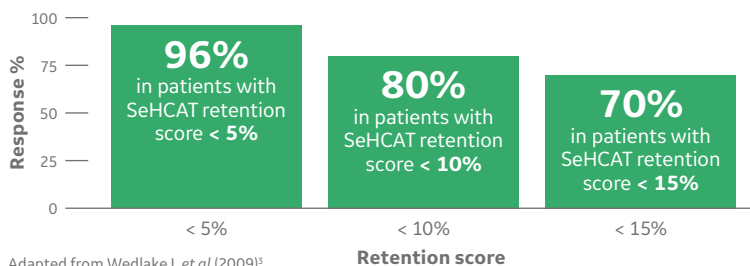
- **Type 1: bile acid malabsorption. In ileal disease**, there is true malabsorption of bile acids. This was the original mechanism to be identified, and was initially referred to as choleraeic enteropathy.
- **Type 2: idiopathic bile acid diarrhoea**, discovered in the 1970s and termed “**idiopathic 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.

Open the door to freedom from chronic diarrhoea



## 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



### 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*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (7): 707-17.

See for product information elsewhere in this journal.

**SeHCAT**<sup>TM</sup>  
Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid