

tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



Gouden jubileumeditie

**Halve eeuw Nederlandse Vereniging
voor Nucleaire Geneeskunde**

LUTATHERA®

INTRODUCING GEP-NETs' NEW HUNTER

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb:
www.lareb.nl

Naam van het geneesmiddel:

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

Farmaceutische vorm:

Oplossing voor infusie. Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame bestanddelen:

Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie. De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

LUTATHERA® is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinerceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen. www.lutathera.com

Dosering en wijze van toediening: Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaceutica te hanteren in aangewezen klinische omgevingen en na evaluatie van de patiënt door een gediplomeerde arts. Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinerceptoren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever (tumoropnamescore ≥ 2). Daarnaast zijn vóór elke toediening en tijdens de behandeling, biologische tests vereist om de toestand van de patiënt opnieuw te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusieinterval, aantal infusies). Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Het aanbevolen behandelingschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken, hetgeen kan worden verlengd tot 16 weken in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast (DMT, dose modifying toxicity). Om de nieren te beschermen moet een aminozuuroplossing intraveneus worden toegediend. Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, is het volume van de oplossing aangepast tussen 20,5 ml en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen. Lutathera moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 30 minuten, tegelijk met een aminozuuroplossing, via een contralaterale intraveneuze infusie (aparte intraveneuze katheter en gestart 30 minuten vóór de infusie van Lutathera). Het geneesmiddel mag niet als bolus worden geïnjecteerd. Premedicatie met anti-emetica dient 30 minuten voor de aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing te worden geïnjecteerd. De aanbevolen infusiemethode voor de toediening van Lutathera is de zwaartekrachtmethode. Tijdens de toediening dienen de aanbevolen voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Lutathera dient rechtstreeks vanuit de oorspronkelijke container te worden geïnfundeerd. De injectieflacon mag niet worden geopend en de oplossing mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnfundeerd via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel in de ader is geplaatst. Zie de volledige SmPC voor meer informatie over opslag, ruimte en benodigdheden alsmede de gedetailleerde toedieningsprocedure. In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken. **Contra-indicaties:** Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten en nierfalen met een creatinineklaring van < 30 ml/min. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Bijzondere voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min, hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie, botmetastase of die eerder chemotherapie hebben ontvangen. Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera. Factoren zoals leeftijd > 70 jaar, verminderde nierfunctie, cytopeniën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkylerende middelen) en eerdere radiotherapie worden aangegeven als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL. Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen. Regels voor bescherming tegen radioactieve straling dienen te worden gevolgd, waaronder bijzondere voorzorgsmaatregelen in het geval van extravasatie en urine-incontinentie. Zie de volledige SmPC voor meer informatie of maatregelen voor de bescherming tegen radioactieve straling. Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen zijn beenmergtoxiciteit met trombocytopenie, lymfopenie, anemie of pancytopenie. Nefrotoxiciteit met hematurie, nierfalen, proteïnurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, electrocardiogram QT verlengd, hypertensie, overmatig blozen, hypotensie, dyspneu, abdominale distensie, diarree, abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, gastritis, hyperbilirubinemie, alopecia, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, acuut nierletsel, verhoogde leverfunctietesten.

Farmacotherapeutische Groep:

Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Frankrijk

Nr. van de vergunning voor het in de handel brengen:

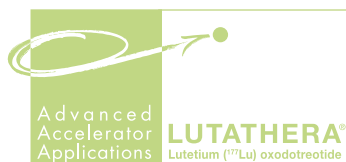
EU/1/17/1226/001

Algemene indeling voor de aflevering:

UR

Datum product informatie:

Oktober 2017



IDB Holland bv
From Atom to Image

An Advanced Accelerator Applications company

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

www.idb-holland.com

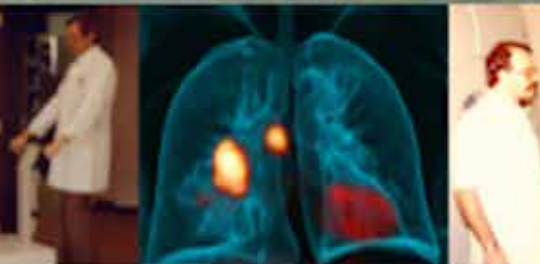
Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12

E-mail: sales@idb-holland.com



INHOUD

TIJDLIJN HOOGLERAARSCHAP	2028
BESCHOUWING Opleiding Nucleaire Geneeskunde door de jaren heen <i>B.L.F. van Eck-Smit, E.F.I. Comans, R.J. Bennink</i>	2031
UIT DE OUDE DOOS Benoeming prof. Karel Ephraim (1971) Registratie prof. Jan van der Schoot als nucleair geneeskundige (1984)	2036 2037
NUCLEAIRE GENEESKUNDE TOEN Nucleair geneeskundige in spe in de jaren 80 <i>Monique van Buul</i>	2038
NUCLEAIRE GENEESKUNDE NU Differentianten aan het woord <i>Eidrees Ghariq, Irene Bosma, Susan Meijer</i>	2039
TIJDLIJN VOORZITTERSCHAP NVNG De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) werd opgericht in 1968.	2040
INTERVIEW PETER VAN RIJK De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde	2041
UIT DE OUDE DOOS Koninklijk Besluit betreffende oprichting NVNG (1968)	2045
NUCLEAIRE GENEESKUNDE TOEN Een vereniging met secties opgetuigd <i>Piet Inia</i>	2046
NUCLEAIRE GENEESKUNDE NU De NVNG aan de vooravond van een beslissende periode <i>Marcel Stokkel</i>	2047
TIJDLIJN HET TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE	2048
NUCLEAIRE GENEESKUNDE TOEN Een noodzakelijk groeiproces <i>Lioe-Fee de Geus-Oei</i>	2050
Aanbevelingen nucleair geneeskundige diagnostiek: van werkvoorschrift tot wet? <i>Koos Blokland</i>	2051
BESCHOUWING Opmars van peptide receptor radiofarmaca voor beeldvorming en therapie <i>J.J.M. Teunissen, B.L.R. Kam, T. Brabander, L.H. Graven, R.A. Feelders, J. Hoffland, W.W. de Herder, M. Hendriks-de Jong, E.P. Krenning</i>	2052
INTERVIEW KEES HOEFNAGEL De opkomst van nucleaire therapie bij kinderoncologie: hoe magisch waren de MIBG-bullets?	2061
BESCHOUWING PET in Nederland: Een lelijk eendje dat een zwaan werd <i>P.H. Elsinga, J. Pruim, A. van Waarde, A.T.M. Willemsen</i>	2065
INTERVIEW EMILE COMANS De evolutie van de klinische indicaties voor nucleaire geneeskunde in de oncologie en het ontstaan van de MDO's	2072



BESCHOUWING

De behandeling van het schildkliercarcinoom met jodium-131. Verleden, heden en toekomst. Theranostics avant la lettre.

A.H. Brouwers, T.P. Links, D.A. Piers

2077

INTERVIEW ELLINOR SOKOLE-BUSEMANN

De weg naar SPECT en SPECT/CT

2083

BESCHOUWING

Preklinische nucleaire beeldvorming: rat & muis race om resolutie
Marlies Goorden, Freek Beekman

2088

BESCHOUWING

Beknopte geschiedenis van de productie van radiofarmaca in Nederland

Marja Hoeke, Peter Vermeeren

2094

BESCHOUWING

De historie van een Nederlandse ontwikkeling voor de behandeling van levertumoren
Van radioactieve holmiumbol tot QuiremSpheres

Frank Nijsen, Fred van het Schip, Bernard Zonnenberg

2100

NUCLEAIRE GENEESKUNDE TOEN EN NU

De opkomst van de PET-tracers voor research en klinische zorg

Peter Laverman, Philip Elsinga

2106

INTERVIEW RENATO VALDÉS OLMOS

De zoektocht naar schildwachtklieren

2107

BESCHOUWING

Mijmeringen
Pionieren in Nederland in de nucleaire cardiologie (1968-1993)
P.P. van Rijk

2111

NUCLEAIRE GENEESKUNDE HET SOCIALE TINTJE

Saamhorigheid in de sneeuw
Geesje Abels-Fransen

2115

Hollandse avond nieuwe stijl: Bij aftrap in het beste restaurant ter wereld
Ton Rijnders

2116

UIT DE OUDE DOOS

2117

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2122

MET DUIDELIJKHEID KOMT PRECISIE
RECEPTOR-GERICHTE SCHILDWACHTKLIERDETECTIE

Lymphoseek 

kit voor bereiding van ^{99m}Tc -tilmanocept voor injectie



LYMPHOSEEK® kan als add-on geneesmiddel
bij de zorgverzekeraar worden gedeclareerd¹

Indicaties: schildwachtklieerdetectie bij volwassen
patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd
plaveiselcelcarcinoom van de mondholte

Een gouden randje vol betekenis

Een halve eeuw bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) geeft vorm en inhoud aan het themanummer van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG) voor 2018.

Hoewel vijftig jaar, naar historische begrippen, als een relatief korte periode kan worden beschouwd is de geschiedenis van de NVNG rijk aan ontwikkelingen die tot nu toe relatief weinig gedocumenteerd zijn. Terugkijkend op al deze jaren zou men dit tekort aan opslag kunnen verklaren doordat de Nederlandse nucleaire geneeskunde in vele aspecten in een van dag-tot-dag dynamiek heeft gedraaid zonder veel aandacht voor grafische documentatie en archivering, ook niet wat betreft het memoreren van hoogtepunten en mijlpalen. Desalniettemin vonden wij in het traject leidend tot het publiceren van dit themanummer omvangrijke documentatie die context kan geven aan het in herinnering brengen van een aantal gebeurtenissen van deze vijftig jaar geschiedenis. Zoals bijvoorbeeld het Koninklijk besluit van 1968 betreffende de oprichting van de NVNG, of de benoeming van de eerste hoogleraar nucleaire geneeskunde in 1971, of de officiële erkenning van het medisch specialisme nucleaire geneeskunde in 1984.

Het initiatief voor een jubileumeditie van het TvNG hield ook een beroep in op het individuele en collectieve geheugen binnen (de leden van) de vereniging en (de lezers van) het tijdschrift. Het resultaat van al deze inspanningen is te zien in het huidige nummer van het TvNG. Drie tijdlijnen betreffende het hoogleraarschap met betrekking tot nucleaire geneeskunde in Nederland, het voorzitterschap van de NVNG en het redacteurschap van het TvNG bieden de lezers een chronologische synopsis vergezeld van grafische collages van de mensen die een hoofdrol hebben gespeeld in deze vijftig jaren. Daarnaast heeft de redactie in de vorm van beschouwingen, interviews, herinneringen en reflecties diverse groepen en collegae, niet altijd met succes, uitgenodigd om een bijdrage te leveren. Projecten en belevenissen te evalueren als groep of individueel en het vormgeven aan de context waarin deze momenten plaatsvonden, zijn inherent aan een vereniging als de NVNG. Vanuit deze optiek is deze editie eerder een verzameling van standpunten en momenten dan een volledige en evenwichtige geschiedschrijving in boekvorm. Het resultaat, hoe onvolledig en fragmentarisch dan ook, is echter een eerste stap op de weg naar documentatie binnen de vereniging. Wellicht ligt hier een uitdaging voor de komende generaties om in een toekomstige jubileumeditie de hier onderbelichte aspecten uit te werken c.q. te completeren. Een begin is gemaakt met het creëren door de redactie van de vaste rubriek Uit de Oude Doos die in 2019 zal worden gecontinueerd alsmede met het starten van een specifiek kanaal met video-interviews dat actuele achtergrondinformatie van de nucleaire geneeskunde verstrekt.

De NVNG is gesticht in 1968 als een multidisciplinaire vakvereniging onder wier vleugels zestien jaar later het specialisme nucleaire geneeskunde werd erkend. En hoewel de opleiding van het zelfstandig specialisme, als gevolg van de opleidingsfusie met de radiologie, in 2015 ten einde gekomen is, is de NVNG als vakvereniging blijven bestaan. Op haar rug steunt de Nederlandse nucleaire geneeskunde. Een vakgebied niet alleen multidisciplinair maar ook met een sterk translationele component die jaarlijks voor honderden wetenschappelijke publicaties en tientallen proefschriften zorgt. Een belangrijk aspect dat op grond van deze jubileumeditie niet alleen een karakteristiek van de laatste decennia blijkt te zijn, maar dat in concept en praktijk reeds door de pioniers in de nucleaire geneeskunde toegepast werd en een belangrijke motivatie was voor de oprichters van de NVNG in de jaren zestig van de vorige eeuw.

Tot slot. Als gasteditors van deze jubileumeditie danken wij de redactie van het TvNG voor haar vertrouwen en steun. Wij kijken met voldoening naar het eindresultaat. Het gouden randje van de cover symboliseert ons inziens niet alleen een halve eeuw NVNG, maar is tevens een hommage aan iedereen die door de jaren heen heeft meegewerkt met het hooghouden van de fakkel van de nucleaire geneeskunde.

Renato Valdés Olmos & Peter van Rijk
Gastredacteurs Jubileumeditie



Vanaf Karel Ephraim in 1971 tot Roel Bennink in 2018 zijn er 39 hoogleraren met betrekking tot nucleaire geneeskunde benoemd aan Nederlandse universiteiten. Ter illustratie van de multidisciplinariteit als kenmerking van de nucleaire geneeskunde vindt men medici, fysici, chemici en apothekers op de lijst. Wat betreft de medici (62% van het totaal) waren de hoogleraarsbenoemingen van de eerste jaren afkomstig van medische disciplines zoals radiologie, radiotherapie en interne geneeskunde. Pas met Wim Oyen in 2001 wordt een hoogleraar benoemd die primair als nucleair geneeskundige is opgeleid. Ook opmerkelijk is het feit dat de eerste vrouwelijke hoogleraarsbenoeming (Berthe van Eck-Smit) ruim 30 jaar na de eerste benoeming plaats vond. In de tijdlijn zijn hoogleraarsbenoemingen aan buitenlandse universiteiten niet meegerekend. In deze categorie zijn o.a. Piet Jager (McMaster University, Hamilton, Canada), Frans Wackers (Yale University, New Haven, VS), Chris Schiepers (University of California Los Angeles, VS) en Frederik Verburg (Marburg University, Duitsland) te vinden.

1971

Karel Ephraim (Universiteit Utrecht tevens Technische Universiteit Delft)

1972

Ismail Kazem (Universiteit Nijmegen)

1974

Martien Woldring (Universiteit Groningen)

1975

Jan van der Schoot (Universiteit van Amsterdam)

1986

Ernest Pauwels (Universiteit Leiden)

1987

Frans Corstens (Universiteit Nijmegen)

1990

Eric Krenning (Erasmus Universiteit Rotterdam)

1993

Willem Vaalburg (Universiteit Groningen)

1994

Eric van Royen (Universiteit van Amsterdam)

1997

**Guido Heidendal (Universiteit Maastricht)
Jaap Teule (Vrije Universiteit Amsterdam)**

2001

Wim Oyen (Universiteit Nijmegen)

2002

Berthe van Eck-Smit (Universiteit van Amsterdam)

2004

**Peter van Rijk (Universiteit Utrecht)
Otto Hoekstra (Vrije Universiteit Amsterdam)
Guus van Dongen (Vrije Universiteit Amsterdam)
Adriaan Lammertsma (Vrije Universiteit Amsterdam)**

2006	Rudy Dierckx (Universiteit Groningen) Anne Paans (Universiteit Groningen) Marion de Jong (Erasmus Universiteit Rotterdam)
2008	Otto Boerman (Universiteit Nijmegen)
2009	Emile Comans (Vrije Universiteit Amsterdam) Jan Booij (Universiteit van Amsterdam)
2010	Freek Beekman (Universiteit Delft) Felix Mottaghy (Universiteit Maastricht)
2011	Jos Kosterink (Universiteit Groningen) Martin Gotthardt (Universiteit Nijmegen)
2012	Fred Verzijlbergen (Erasmus Universiteit Rotterdam) Ronald Boellaard (Vrije Universiteit Amsterdam) Philip Elsinga (Universiteit Groningen)
2013	Harry Hendrikse (Vrije Universiteit Amsterdam)
2014	Lioe-Fee de Geus-Oei (Universiteit Twente) Riemer Slart (Universiteit Twente) Bert Windhorst (Vrije Universiteit Amsterdam)
2015	Dik Kwekkeboom (Erasmus Universiteit Rotterdam) Jan Pruim (Universiteit Groningen) Bart van Berckel (Vrije Universiteit Amsterdam) Ronald Boellaard (Universiteit Groningen)
2017	Marnix Lam (Universiteit Utrecht) Lioe-Fee de Geus-Oei (Universiteit Leiden)
2018	Roel Bennink (Universiteit van Amsterdam)

TIJDLIJN HOOGLERAARSCHAP



Opleiding Nucleaire Geneeskunde door de jaren heen

Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit, Prof. dr. E.F.I. Comans, Prof. dr. R.J. Bennink

UMC Amsterdam

Het begin: erkenning en opleiding

In de inleiding van zijn boek 'Nucleaire Geneeskunde', gepubliceerd in 1972, schrijft professor K.H. Ephraïm: "vooruitgang in de medische wetenschap vindt vooral daar plaats, waar de exacte vakken doordringen in de geneeskunde". Even verderop stelt hij: "het toejuichen van deze ontwikkelingen echter is niet voldoende. Medici dienen zich een groter aandeel in deze ontwikkelingen te verwerven". De ontwikkeling van de medische toepassing van radio-isotopen was aanvankelijk het domein van fysici, chemici en farmacologen. Zij ondersteunden medici zoals internisten en endocrinologen bij hun experimentele studies naar de werking van organen en orgaansystemen. In de Verenigde Staten werd in 1954 door twaalf internisten, radiologen en fysici de Society of Nuclear Medicine opgericht. In 1971 volgde de erkenning als medisch specialisme.

Ook in Nederland kon nucleaire geneeskunde zich ontwikkelen door de inspanningen vanuit verschillende disciplines. De eerste hoogleraarsbenoemingen in het vakgebied illustreren het multidisciplinaire karakter: K.H. Ephraïm (1971, Utrecht, radioloog), I. Kazem (1972, Nijmegen, radiotherapeut), M.G. Woldring (1974, Groningen, apotheker), J.B. van der Schoot (1975, Amsterdam, internist), E.K.J. Pauwels (1986, Leiden, chemicus), F.H.M. Corstens (1987, Nijmegen, internist) en E.P. Krenning (1990, Rotterdam, endocrinoloog). De erkenning van een medisch specialisme en de opleiding van specialisten in dat vakgebied zijn

onlosmakelijk met elkaar verbonden. De inrichting van een gedegen opleiding was en is voorwaarde voor het erkennen van een specialisme. In 1968 werd de NVNG opgericht, maar daarmee was Nucleaire Geneeskunde nog geen medisch specialisme. Het zou nog tot 1984 duren voor die erkenning een feit werd. De NVNG heeft in een vroeg stadium het opleiden van specialisten en het erkennen van specialisten geformaliseerd. Dat geldt niet alleen voor medici, maar ook voor fysici, chemici en apothekers. Voor alle groepen, georganiseerd in de vier secties van de NVNG, werden opleidingseisen geformuleerd die konden leiden tot een NVNG-erkenning niveau A (fulltime en breed deskundig) of niveau B (beperkt deskundig). Toen de KNMG in 1984 het medisch specialisme Nucleaire Geneeskunde officieel erkende werden 'A-medici' zonder slag of stoot door de SRC, de voorloper van de SRG, erkend als medisch specialist. Figuur 1 toont de NVNG opleidingseisen voor medici.

Het opleiden van nucleair geneeskundigen was aanvankelijk voorbehouden aan de acht academische centra. In 2000 keurt de Algemene Ledenvergadering van de NVNG een voorstel van het Concilium goed om ook niet-academische centra opleidingsbevoegdheid te geven, hetzij als deelopleiding in samenwerking met een academisch centrum, hetzij volledig zelfstandig. De duur van de opleiding was tot voor kort 4 jaar. Kenmerkend was de aandacht voor niet-nucleair geneeskundige training zoals stralingshygiëne

(niveau-3 ofwel C diploma), stage radiofarmacie (in-vitro stage), stage inwendige geneeskunde (12 of 6 maanden) en stage radiologie (6 of 12 maanden). Deze onderdelen namen bijna de helft van de vier opleidingsjaren in beslag. In de 90-er jaren verviel de keuzemogelijkheid in de duur van de stages Interne Geneeskunde en Radiologie. Deze werden respectievelijk twaalf en zes maanden en dienden in de eerste helft van de opleiding te worden gevolgd. Dit leidde nogal eens tot organisatorische problemen. Bovendien was de stage Radiologie in de meeste opleidingscentra niet veel meer dan een meeloopstage, die in het algemeen als nutteloos werd ervaren. Concrete leerdoelen voor deze stage ontbraken en de motivatie vanuit de Radiologie om nucleair geneeskundige AGIO's, zoals de specialist-in-opleiding toen heette, op te leiden in hún vakgebied en dat ook nog eens binnen een tijdsbestek van zes maanden ontbrak eveneens. De opkomst van de hybride beeldvorming heeft daarin uiteindelijk een verandering geforceerd.

Zoals ook bij andere opleidingen tot medisch specialist was de training gebaseerd op het meester-gezel model. Dat houdt in dat de inhoud van het onderwijs vooral lokaal vormgegeven was. Oud-collega Bert Piers uit Groningen herinnert zich dat er in een heel vroeg stadium al wel sprake was van de zogenaamde Querido-cursus, een driemaandelijke landelijke cursus waaraan ook niet-medici deelnamen. In het NVNG Jaarverslag van 1996 wordt voor het eerst melding gemaakt van de activiteiten van een

Tabel 1. Eisen A-opleiding

Onderwerp	tijd in maanden (a)			
	chem	farm (b)	fys (c)	med
4 BASISVAKKEN	12		21	21
1 -alg. ziekenhuisfarmacie	-		-	-
2 -alg. klin. fysica	-		10	-
3 -alg. klin. patiëntenzorg	-		-	18
4 -medische basiskennis	3		3	-
5 -stralenveiligheid (d)	3		3	3
6 -statistiek	2		2	-
7 -computertechnieken	1		3	-
8 -radiochemie	3		-	-
B RADIOFARMACIE	3		2	1
C IN-VITRO-ONDERZOEK	18		2	3
D IN-VIVO-ONDERZOEK	12		20	20
1 -scintigrafie	6		13	
2 -tracer-kinetiek	3		3	
3 -therapie	1		1	
4 -dosimetrie	2		3	
SPECIALAAL ONDERWERP	3		3	3
totaal	48	48	48	48

- (a) volledige dagtaak-equivalent
 (b) voor farmaceuten zijn nog geen detail-eisen vastgesteld
 (c) in samenwerking met NWF
 (d) inclusief stralenveiligheids-diploma (niveau 3)

Tabel 2. Eisen B-opleiding

Onderwerp	tijd in maanden (a)			
	chem	farm (b)	fys (c)	med (d)
A BASISVAKKEN	5	4	4	1
1 -medische basiskennis	-	-	1	-
2 -stralenveiligheid (e)	3	3	3	1
3 -statistiek	-	-	-	-
4 -computertechnieken	-	-	-	-
5 -radiochemie	-	-	-	-
B RADIOFARMACIE	1	3	1	1
C IN-VITRO-ONDERZOEK	8	1	1	1
D IN-VIVO-ONDERZOEK	1	1	9	9
1 -scintigrafie			6	
2 -tracer-kinetiek			1	
3 -therapie			1	
4 -dosimetrie			1	
totaal	15	9	15	12

- (a) volledig dagtaak-equivalent
 (b) in samenwerking met NVZA
 (c) in samenwerking met NWF
 (d) in samenwerking met de betreffende medische wetenschappelijke vereniging
 (e) inclusief stralenveiligheids-diploma

Aldus goedgekeurd op de Algemene Ledenvergadering van de Vereniging d.d. 24.04.85.

Figuur. 1. Opleidingseisen van de NVNG in de periode voordat het medisch specialisme Nucleaire Geneeskunde officieel erkend werd in 1984.

Onderwijscommissie, die de opdracht heeft landelijk cursorisch onderwijs te organiseren inclusief het toetsen van de behandelde stof.

Wie er het oude leerboek van Ephraïm op naslaat komt toepassing van isotopen tegen die we nu niet meer zouden durven of willen toepassen (bv ^{85}Sr -chloride en ^{198}Au -colloid voor bot en been/mergscanning, ^{133}Xe voor het meten van de regionale hersendoorbloeding, ^{203}Hg -BMHP voor miltsintigrafie). Door ontwikkelingen in de radiofarmacie werden meer en meer radiofarmaca met relatief ongunstige stralingseigenschappen vervangen door $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gemerkte liganden. Zo werd onder andere $^{123/131}\text{I}$ -hippuran vervangen door $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 en ^{201}Tl -chloride door $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi/tetrofosmin. Daarnaast waren er binnen de radiologie ontwikkelingen, zoals MRI en CT, die sommige nucleair geneeskundige toepassingen vervingen. Daar staat tegenover dat nieuwe toepassingen konden ontstaan door ontwikkeling

van nieuwe radiofarmaca. De ontwikkeling van radiofarmaca met specifieke binding aan receptoren, zoals de dopaminereceptor of de somatostatinerceptor opende nieuwe diagnostische mogelijkheden. De laatstgenoemde zou ook een verrijking worden voor het nucleair geneeskundig therapeutisch arsenaal. Ook in-vitro werk, functietesten waarbij de radioactieve tracer niet aan de patiënt maar aan een bloedmonster wordt toegevoegd, behoorde aanvankelijk tot het vakgebied van de nucleair geneeskundige. De T_3 en T_4 schildklierfunctietests zijn daarvan de meest bekende. Veel van deze testen zijn inmiddels vervangen door testmethoden zonder gebruik van radio-isotopen. De helft van het leerboek van de Haas et al, gepubliceerd in 1984, bestaat uit beschrijving van de basiskennis inclusief oefenvragen. Het leerboek werd overigens geschreven voor het onderwijs aan radionucleair laboranten, maar is vele jaren ook het basisleerboek voor de

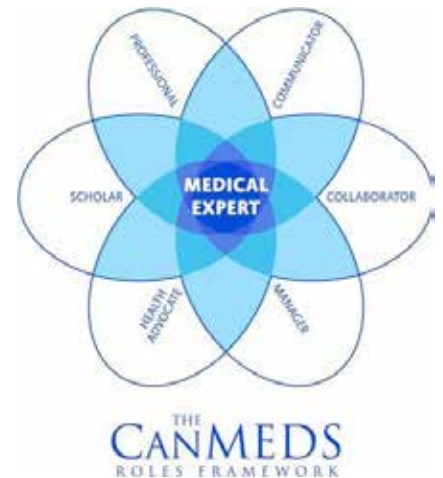
Nederlandse AGIO's geweest. Digitale ondersteuning van de metingen die aan patiënten werden gedaan was zeer beperkt en met de signalen die aan de buitenkant van de patiënt werden waargenomen of gemeten moest de nucleair geneeskundige veelal zelf berekeningen maken om tot een diagnose te komen. De AGIO uit de beginjaren van de erkenning had altijd potlood en papier bij de hand om de berekeningen zelf uit te voeren, soms gesteund door lokaal ontwikkelde algoritmen of formules. Technische ontwikkelingen en vooral de ontwikkelingen op het gebied van informatica hebben ervoor gezorgd dat de interpretatie van metingen nauwkeuriger en consistent werd. Van 'unclear medicine' naar 'nuclear medicine' (new clear medicine?). Overigens was 'unclear medicine' zo slecht nog niet en je moest als nucleair geneeskundige basisprocessen, technologie en de pathofysiologie, heel goed beheersen om tot een juiste interpretatie van metingen en beelden te komen.

CanMEDS en de uitbreiding naar 5 jaar

In 2003 werden de wetenschappelijke verenigingen -en dus ook het bestuur van de NVNG- benaderd door het CCMS (Centraal College Medisch Specialisten [via de stuurgroep MOBG, Modernisering Opleiding en Beroepsuitoefening in de Gezondheidszorg]) met de vraag mee te denken over de modernisering van de opleiding tot medisch specialist. Dit had verschillende redenen. Allereerst werd een toenemend tekort aan medisch specialisten voorzien voor de toekomst, niet alleen door de verwachting dat meer artsen in deeltijd zouden gaan werken, maar vooral ook door de toenemende levensverwachting met als gevolg daarvan een te verwachten stijging van de zorgvraag. Daarnaast werden specialisten in het algemeen via stages opgeleid tot allround specialist met een breed palet aan verrichtingen (de 'grote kaart'). Het was toen al volstrekt duidelijk dat de oude meester-gezel structuur verlaten zou moeten gaan worden. Het verouderde systeem maakte het moeilijk de daadwerkelijke vorderingen van assistenten in opleiding op een objectieve manier vast te leggen en eventueel bij te sturen. Nagedacht moest worden over verdere (taak)differentiatie en het verschuiven van de taken. In die tijd werd taakherschikking in de gezondheidszorg van overheidswege gestimuleerd via de Raad voor de Volksgezondheid; opkomst van physician assistants en nurse practitioners. De nadruk bij het opleiden moest meer komen te liggen bij het monitoren van de ontwikkeling van de assistenten (AIO's) met betrekking tot relevante taken, nodig om zelfstandig als specialist aan de slag te gaan met mogelijk een meer beperkt pallet aan verrichtingen (de 'kleine kaart'). Om de modernisering vorm te geven werd met hulp van onderwijskundigen, onder leiding van professor Olle

ten Cate uit het UMCU, een nieuwe systematiek van competentiegericht opleiden geïntroduceerd. Hierbij werd uitgegaan van een systeem, ontwikkeld aan het eind van de jaren 90 in Canada (CanMEDS 2000). De ontwikkeling daarvan was mede bepaald door input te vragen van maatschappelijke organisaties. Zo werden burgers, patiënten, ziektekostenverzekeraars en advocaten benaderd met de vraag wat zij zagen als relevante competenties voor een arts/specialist. Het doel was daarbij kwaliteitsverbetering en het vermijden van complicaties en inefficiënte zorg. Het resultaat was een geïntegreerd geheel van zeven competenties (rollen) van de arts, die centraal werden gesteld in de opleiding. Behalve de competentie van medisch expert werden zes competenties toegevoegd. Hij/zij diende zich ook andere belangrijke rollen tijdens de opleiding eigen te maken; die van communicator, samenwerker, organisator, gezondheidsbevorderaar, (reflectieve) professional en kwaliteitsbevorderaar (figuur 2).

Na overleg met het centraal college werden vervolgens de wetenschappelijke verenigingen en de concilia uitgenodigd om samen met onderwijskundigen (BBOV, Begeleidingsgroep Beschrijving Opleidingsplannen Vervolgopleidingen) een nieuw opleidingsplan te maken en de opleiding opnieuw te definiëren volgens dit CanMEDS systeem (met als einddoel het formuleren van de zogenaamde eindtermen van de opleiding). De opleiding moest worden opgedeeld in kleinere onderdelen, die kenmerkend waren voor het specialisme (destijds zogenaamde kritische beroepssituaties genoemd). Bij ieder onderdeel moesten alle competenties/rollen door de AIO's aangeleerd (en beoordeeld) worden tot een niveau waarop de AIO's een bepaalde beroepssituatie zelfstandig



Figuur 2. Systematiek van competentie gericht, ontwikkeld in Canada eind jaren 90 (CanMEDS 2000) en gebruikt als basis voor de opleiding Nucleair Geneeskundige in dit millennium.

(niet gesuperviseerd) kon uitvoeren. De verwachting was dat het moderne opleiden bij een deel van de AIO's zou leiden tot een kortere opleiding. Immers, minimale aantallen (van verrichtingen bijvoorbeeld) waren niet meer heilig. Competent is competent, de competenties behoeven alleen aanpassingen aan nieuwe ontwikkelingen (een leven lang leren). Voor een aantal specialismen zou door de modernisering ook de gemiddelde opleidingsduur kunnen worden verkort. Bij de opleiding tot nucleair geneeskundige lag de zaak nogal gecompliceerd. Uiteraard werd getracht de CanMEDS systematiek te vertalen in een door het centraal college goedgekeurd opleidingsplan. Door snelle introductie van hybride technieken (SPECT/CT en voortekenen van snelle uitbreiding van toepassingsgebieden van PET diagnostiek (doelmatigheidsonderzoeken door ZoNMW en introductie van hybride PET/CT) was een sterke noodzaak ontstaan om meer radiologische

competenties gedurende de opleiding te verwerven. Anderzijds was het bij het maken van een opleidingsplan niet eenvoudig om eindtermen vast te leggen voor de stage interne geneeskunde en de noodzakelijke duur van een jaar in CanMEDS termen te onderbouwen. Daarnaast was verlenging van de opleidingsduur moeilijk zo niet onbespreekbaar voor het centraal college en vooral het ministerie van VWS (macro-economische verkenningen). Men zocht naar verkorting van opleidingstijd als gunstig neveneffect van de modernisering. Kwaliteitsverbetering van de opleiding door een langere opleidingsduur was geen valide argument; immers, iedere opleiding wordt beter door langer op te leiden, maar de macro-economische gevolgen zijn enorm. Door intensieve gesprekken te voeren met het Centraal College (CC) met als belangrijkste argumenten de enorme (nieuwe tracers, technische en multimodale) ontwikkelingen van het jongste specialisme raakte ook het CC geleidelijk overtuigd van de noodzaak tot uitbreiding van de opleidingsduur van de opleiding tot nucleair geneeskundige naar vijf jaar om het ontwikkelde opleidingsplan uit te kunnen voeren. De noodzaak vooral tot het verwerven van meer radiologische competenties was hierbij cruciaal. Ondanks negatieve ervaringen met betrekking tot aanvragen voor verlenging van de opleidingsduur bij VWS (pogingen om de opleiding tot psychiater met slechts zes maanden te verlengen was kort daarvoor op niets uitgelopen) besloten we er, gesteund door het CCMS, toch voor te gaan. Hierbij werd de NVNG tevens ondersteund door het gegeven dat de opleidingsduur van vier jaar tot nucleair geneeskundige in Nederland in feite niet voldeed aan de minimumeisen in Europees verband (de UEMS hanteerde destijds een minimale opleidingsduur in de EU van

vijf jaar, zoals in de ons omringende landen de standaard was). Uiteindelijk lukte het in 2010 om ook VWS bereid te vinden de financiële middelen beschikbaar te maken voor een verlenging van de opleidingsduur naar vijf jaar. Daar werd echter wel een belangrijke voorwaarde aan gekoppeld; de NVNG werd dringend verzocht stappen te ondernemen om gezamenlijk met de NVVR verdere integratie van de opleidingen tot radiologie en nucleaire geneeskunde mogelijk te maken.

Corona en de epa's

In 2015 zijn we in Nederland als eerste in de wereld gestart met een volledig geïntegreerde opleiding radiologie en nucleaire geneeskunde. De weg hier naartoe was lang en complex, maar gedreven door evolutie, idealisme en een gezamenlijke toekomstvisie en gestimuleerd door de eerder genoemde voorwaarde van VWS. De noodzaak kwam voort uit de evolutie van de multimodale beeldvorming. Onderzoeken die voor de patiënt het voordeel van de combinatie hebben, worden voor beeldvormende specialisten minder efficiënt omdat er telkens twee specialisten nodig zijn voor de beoordeling ervan, niet alleen bij de primaire verslaglegging maar ook op multidisciplinaire patiëntbesprekingen. Dat is op termijn om meerdere redenen niet wenselijk en niet houdbaar. We moeten als individuele specialist niet alleen goed zijn in ons vak, maar ook efficiënt kunnen werken - wat vaak uitgelegd wordt als meer en beter doen in een kortere tijd en liefst met minder mensen. Goed zijn in ons vak wordt echter een steeds grotere uitdaging. De beeldvormend specialist krijgt te maken met alle mogelijke aandoeningen, en dat in een tijdperk waarin kennis van ziekten door de moderne manier van onderzoek explosief toeneemt. De radioloog of nucleair geneeskundige zou dus

van iedere ziekte alle kenmerken moeten kennen, weten hoe dit er op de foto uitziet, weten hoe het natuurlijk beloop van de ziekte er uitziet en hoe een behandeling hier effect op kan hebben. De moderne specialist moet niet meer alleen een verslagje maken voor de verwijzend arts, maar moet ook deelnemen in de multidisciplinaire bespreking en adviseren over behandeling en eventuele vervolgonderzoeken. De radioloog of nucleair geneeskundige die alles van alles denkt te weten, weet uiteindelijk van heel veel te weinig en kan niet goed meer mee in het huidige zorgproces. Het omgekeerde - louter superspecialisten in beeldvorming - is ook niet wenselijk. In het visiedocument van de Federatie Medisch Specialisten dat gaat over de medisch specialist in 2025 en in het visiedocument "Opleiden is vooruitzien" van de Raad Opleiding wordt gesteld dat er in de toekomst meer behoefte is aan breed opgeleide specialisten omdat door vergrijzing het aantal mensen met meerdere aandoeningen en vaak chronische ziekten toeneemt. Samengevat: wij hebben beeldvormend specialisten nodig met een brede basis en daarbij een thema- of orgaangerichte superspecialisatie. De toenmalig voorzitters Ton Rijnders (NVNG) en Albert Smeets (NVvR) hebben daarom een eerste werkgroep genaamd 'Radiologie en Nucleaire Geneeskunde' ingesteld bestaande uit opinion leaders uit beide vakgebieden en ze de opdracht meegegeven om een toekomstvisie te ontwikkelen over hoe radiologie en nucleaire geneeskunde op termijn zouden moeten samenwerken. De werkgroep onder leiding van Jan van Schaik en Wim Oyen komt eind 2011 met een voorstel wat uitgebreid besproken wordt op een extra ledenvergadering in april 2012. De werkgroep was van mening dat men moet focussen op de toekomst. De ontwikkeling van de medisch

beeldvormende technologie zal steeds verder gaan en de vraag naar nucleair geneeskundige verrichtingen waarbij gebruik wordt gemaakt van PET/CT en SPECT/CT zal verder toenemen, ook door de verouderende populatie. In het belang van de kwaliteit van de patiëntenzorg vond de werkgroep dat er een 'beeldvormer van de toekomst' moet komen die bevoegd en bekwaam zal zijn de multimodale verrichtingen zelfstandig uit te voeren. De nodige competenties konden hiervoor in onvoldoende mate worden bereikt met de toenmalige opzet met één jaar radiologie voor aios nucleaire geneeskunde en een paar maanden nucleaire geneeskunde voor aios radiologie. Daarnaast moet de beeldvormer van de toekomst over een brede algemene basiskennis beschikken en excelleren op een klinisch deelgebied. Ten slotte moeten alle beeldvormers gelijkwaardig kunnen participeren in generieke beroepsactiviteiten zoals diensten zodat specifieke groepen geen hinder op de arbeidsmarkt ondervinden. Hierdoor was de werkgroep tot de conclusie gekomen dat een fusie tussen de opleidingen noodzakelijk is om iemand kwalitatief en efficiënt te kunnen opleiden tot 'beeldvormer van de toekomst'.

Beide verenigingen stellen vervolgens een gezamenlijke commissie Corona in, die de opdracht kreeg het voorstel van een gefuseerde opleiding vorm te geven, een landelijk opleidingsplan op te stellen en een nieuw Besluit voor te bereiden.

Anderhalf jaar later lag er een nieuw opleidingsplan en kon het concept Besluit Radiologie naar de minister. Een geïntegreerde opleiding met een common trunk en acht differentiaties, waaronder nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie. De nieuwe opleiding kon officieel beginnen op 1 juli 2015. Opleidingsgroepen staan onder aanvoering van een opleider en een plaatsvervangend opleider waarvan een van beide een nucleair

geneeskundige moet zijn. Daarnaast hebben we ook differentiatieopleiders gekregen, die samen met de differentiatieopleidersgroep verantwoordelijk zijn voor de verschillende opleidingsonderdelen. Samen met een geïntegreerde opleiding werd een gezamenlijk concilium en een gezamenlijke plenovisatiecommissie RGS ingesteld en startte een intensieve samenwerking van beide onderwijscommissies. Nucleaire geneeskunde is nu een onderdeel van het regionaal cursorisch onderwijs voor de algemene opleiding, en nucleaire geneeskunde komt aan bod bij de halfjaarlijkse voortgangstoets. In de differentiatiefase wordt meer en meer ook landelijk differentiatieonderwijs georganiseerd, wat vanuit de oude opleiding nucleaire geneeskunde een aangepaste voortzetting is van onderwijs dat al jarenlang werd gegeven.

Voor de differentiatie nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie ligt er een grote uitdaging. Komende van een vijfjarige opleiding met ruim drie jaar effectief nucleaire geneeskunde moet het specifieke deel nu in twintig maanden aangeleerd worden. Daarbij is het vakgebied uitgebreid met moleculaire radiologie, een tak van sport die vanuit de kant van de radiologie klinisch grotendeels nog in de kinderschoenen staat. Daar staat tegenover dat de synergie met uitgebreide kennis van de radiologische beeldvorming enorm is, hetgeen we nu al zien bij onze aios 'oude stijl', die als overgangmaatregel naar de nieuwe opleiding al veel meer geïntegreerd werken dan hun voorgangers. De uitdaging ligt in de synergie en de efficiëntie van competentiegericht opleiden, ontdaan van nodeloze ballast en 'oneigenlijke' taken. De uitdaging van de uitbreiding naar moleculaire radiologie is de visie van een logische inbedding van dit deel van de beeldvorming

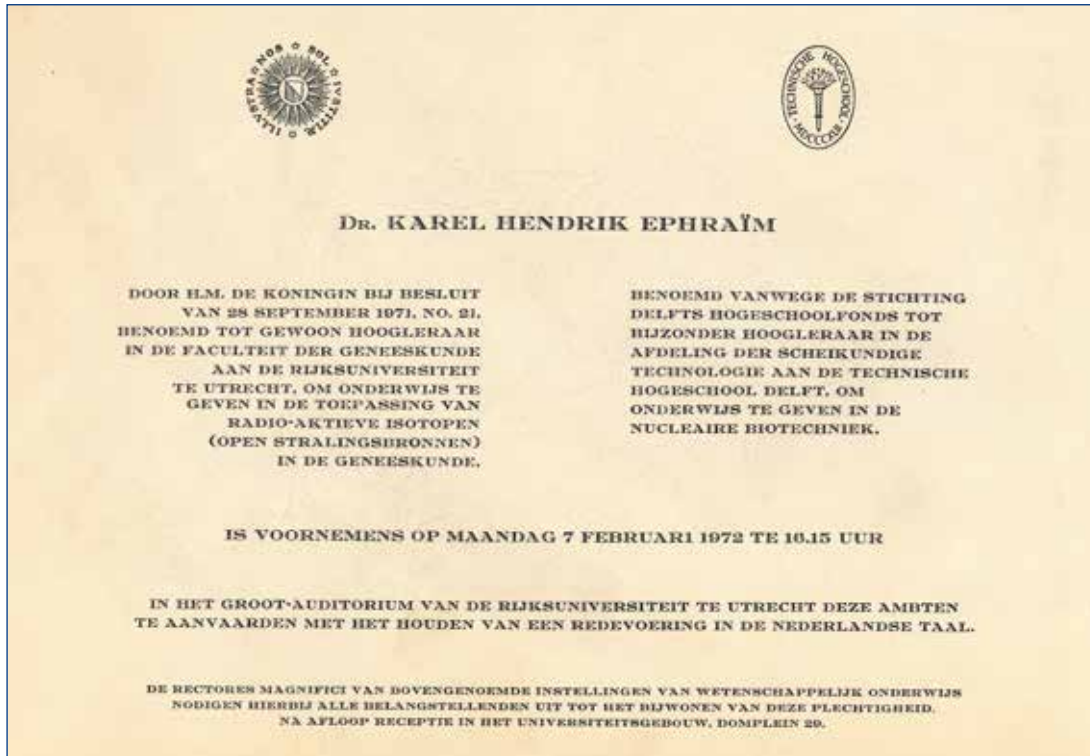
die goed aansluit op wat nucleair geneeskundigen al decennialang doen, alleen nu ook met niet-ioniserende straling. Het is nog geen op volle vaart rijdende, maar startende trein waar excellente aio's momenteel al mee aan de slag gaan.

Al met al is er tussen 1984 en 2015 in de ontwikkeling van ons specialisme en de daarbij horende opleiding enorm veel gebeurd. Voor sommigen van ons ging de ontwikkeling te snel en met te grote stappen, waardoor het gevoel kon ontstaan dat we onszelf de markt uitprezen of als specialist al verouderd waren voor we goed en wel geregistreerd waren. De ervaring met de mogelijkheid om op basis van gesuperviseerde praktijkervaring deelcertificaten op het gebied van hybride beeldvorming te kunnen behalen heeft geleerd dat het met die dreigende veroudering wel meevalt en dat de samenwerking tussen de verschillende beeldvormers vaker een verrijking is dan een bedreiging.

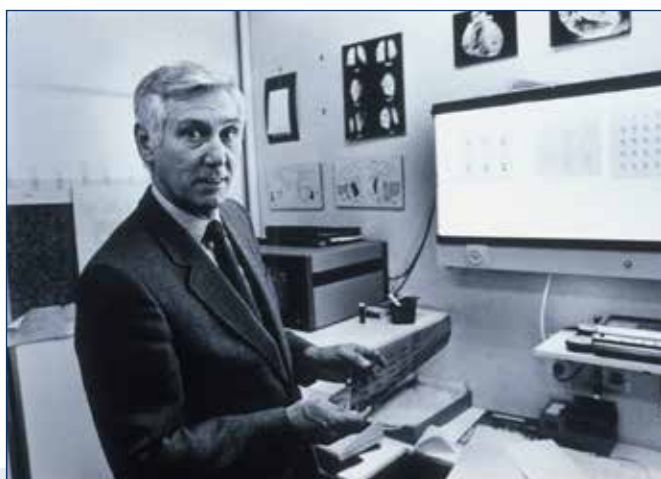
b.l.vaneck-smit@amc.uva.nl ♦

Referenties

1. Ephraïm KH, Nucleaire geneeskunde. Uitgave van de Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde. Stafleu 1972
2. van Isselt JW. The phylosophy of science: a history of radioiodine and nuclear medicine. Tijdschr Nucl Geneesk 2010
3. Memorad 2017-4, blz 33
4. Feld MS, de Roo M. The History of Nuclear Medicine in europe, Schattauer Verlag 2003
5. NVNG jaarverslagen
6. Notulen ALV NVNG mrt 2000
7. de Haas G, Verdegaal WP, de Graaf CN, Garritsen FA. Nucleaire Geneeskunde. Bohn, Scheltema & Holkema 1984
8. Dr D.A. Piers, nucleair geneeskundige in ruste, oud-opleider, oud-lid diverse NVNG commissies



De benoeming van Prof. Karel Ephraïm tot hoogleraar op 28 september 1971 betrof in feite een dubbele benoeming: aan de Rijksuniversiteit Utrecht en aan de Technische Hogeschool Delft. Dit wordt gedetailleerd in de aankondiging van zijn inaugurele rede welke op 7 februari 1972 plaatsvond en werd feestelijk gememoreerd met de afdeling een paar dagen later in het Museum van Speeldoos tot Pierement te Utrecht (fotomateriaal Oane Hoekstra)



Het jaar 1984 begon op bijzondere wijze voor de Nederlandse nucleaire geneeskunde met haar officiële erkenning als medisch specialisme. Prof. Jan van der Schoot, architect van de erkenning, werd als eerste ingeschreven op 23 januari in het register van de Specialisten Registratie Commissie. Hetzelfde jaar opende Jan van der Schoot de nieuwe afdeling nucleaire geneeskunde in het AMC (fotomateriaal fam. van der Schoot en Ellinor Sokole-Busemann)

Nucleair geneeskundige in spe in de jaren 80

Door de officiële erkenning van het specialisme wordt 1984 als een beslissend jaar in het bestaan van de NVNG beschouwd. In dit jaar werd ook officieel gestart met de opleiding van nieuwe collegae. Monique van Buul behoorde tot de eerste lichte nucleair geneeskundigen die in de jaren 1984-1988 de formele opleiding helemaal doorlopen hebben. Zij kijkt terug op die periode.

"Begin jaren tachtig heerste er grote werkloosheid onder basisartsen en jonge klaren. Opleidingsplaatsen waren zeldzaam. In augustus 1984 studeerde ik af in Leiden met 100 collega's tegelijk. De meesten werden werkloos of kregen kort daarna een baan als agnio/anios of in de sociale geneeskunde.

Na 113 handgeschreven sollicitatiebrieven met een CV getypt met carbonpapier vond ik een opleidingsplek nucleaire geneeskunde in het AZU bij Gerrit de Haas, waar ik samen met Jan Roos mijn eerste twee opleidingsjaren doorbracht. Landelijk waren er circa 140 'nucleair geneeskundigen' met een basisopleiding als klinisch chemicus, fysicus, internist, laboratoriumarts, radioloog, radiotherapeut, cardioloog of anders. En er waren ook plekken waar een radiologisch laborant de scepter zwaaide, inclusief de verslaggeving. Dat kon toen nog.

Het werd mijn eerste kennismaking met computers, gammacamera's, radionuclide flebografie, het 'flip-flop fenomeen' en meer. Hier ontstond mijn interesse in de renografie en ik deed met een ambulante gammaprobe onderzoek naar een methode om hersendood vast te stellen. Deze stapels 'dot matrix printer'-grafieken heb ik altijd bewaard: zoveel moeite voor het vaststellen van de schedeldoorbloeding i.p.v. de

hersendoorbloeding.

In augustus 1986 zette ik mijn opleiding voort in het AMC bij Prof. Jan van der Schoot, alwaar Jim Baas mijn agio-collega werd. Daar volgde ik mijn stages interne geneeskunde en radiologie en begon me verder te bekwamen in wetenschappelijk onderzoek: clysma-scintigrafie bij IBD patiënten en poepsctigrafie bij kinderen met 'dysfunctional voiding'. Hiervoor gebruikten we een ambulante toiletspot die we van lateraal voor de gammacamera plaatsten met markers op de bekkenbodem van het kind. We zagen dat de

kinderen die niet konden poepen hun bekkenbodem mee naar beneden drukten.

Jim en ik haalden eind 1988 vrijwel tegelijkertijd onze bul en waren daarmee de eerste aios die de erkende opleiding hadden doorlopen. Jim vertrok naar Breda en ik bleef als stafid in het AMC, mede waardoor ik op 23-9-1992 als eerste vrouwelijke nucleair geneeskundige aan de UvA kon promoveren op het onderwerp 'Diagnostic Imaging in Scaphoid Fracture'."

labulio@kpnplanet.nl ♦



Monique van Buul als AIOS nucleaire geneeskunde in het AMC bezig met het protocolleren van poepsctigrafie bij kinderen met *dysfunctional voiding* (1987).

Differentianten aan het woord

Na de fusie van de opleidingen nucleaire geneeskunde en radiologie in 2015 is het woord "differentianten" toegevoegd aan het jargon van de nucleaire geneeskunde. AIOS's Eidrees Ghariq, Irene Bosma en Susan Meijer zijn nu bezig met de differentiatie nucleaire geneeskunde. Ze verklaren hier hun keuze en welke aspecten van de nucleaire geneeskunde zij het meest aantrekkelijk vinden.

"Binnen de differentiatie nucleaire geneeskunde komen beeldvorming, anatomie, fysiologie en techniek samen. De nucleaire geneeskunde is een dynamisch vak dat continu volop in

ontwikkeling is en veel mogelijkheden biedt. De ontwikkeling van nieuwe tracers kan van toegevoegde waarde zijn binnen de diagnostiek van zowel zeldzame als veel voorkomende aandoeningen. Denk bijvoorbeeld aan PSMA dat steeds meer wordt toegepast in de kliniek bij het opsporen van metastasen van het prostaatscarcinoom. Door conventionele radiologische beeldvorming (CT of MRI) en nucleaire technieken (SPECT en PET) met elkaar te combineren, kunnen we gebruik maken van zowel de anatomie als fysiologie om tot een juiste diagnose of juiste stadiëring van een bepaald ziekteproces te komen. Dit levert enorm veel winst op voor de patiëntenzorg en biedt ook volop kansen op wetenschappelijk gebied. Wij kunnen ons nu al haast niet meer voorstellen dat er ooit PET-

scans gemaakt werden zonder CT. Het lijkt ons van groot belang dat de beeldvormende arts van de toekomst beide disciplines goed beheerst om een optimale bijdrage te kunnen leveren binnen de diagnostiek. Tot slot maakt de behandeling van patiënten de nucleaire geneeskunde tot een afwisselend vak. Met de opkomst van de zogenaamde 'theranostics' waarin diagnostiek en therapie met elkaar gecombineerd worden, is het aannemelijk dat de behandeling van patiënten een belangrijk onderdeel van het werk van de nucleaire geneeskunde blijft en wellicht zal toenemen in de toekomst."

ghariq@lumc.nl ♦



Irene Bosma, Susan Meijer en Eidrees Ghariq bezig met de voorbereiding van een klinische bespreking (2018).

1968	1971		Karel Ephraim
1972	1982		Martien Woldring
1982	1985		Piet Inia
1986	1987		Peter van Urk
1988	1990		Eric van Royen
1991			Huub Delhez
1992	1993		Roel Claessens
1994	1999		Peter van Rijk
2000			Ferdinand van der Weel
2001	2006		Robbert Boer
2007	2010		Fred Verzijlbergen
2011	2013		Ton Rijnders
2014	2016		Lioe-Fee de Geus-Oei
2017	2018		Marcel Stokkel

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) werd opgericht in 1968. In 1978 telde de NVNG 302 leden. In de twee volgende decennia is het aantal leden met 293 in 1988 en 274 in 1998 niet gestegen. Pas in 2008 stijgt het aantal leden weer tot 341. Na het starten van een volledig geïntegreerde opleiding nucleaire geneeskunde en radiologie in 2015 stijgt het aantal leden in 2018 tot 738, waarvan 453 mannen en 285 vrouwen. Sinds de oprichting van de NVNG zijn er tot nu toe 14 verenigingsvoorzitters geweest. Lioe-Fee de Geus-Oei werd in 2014 de eerste, en tot op heden enige, vrouwelijke voorzitter. Ze is ook de enige voorzitter die tevens hoofdredacteur van het TvNG en hoogleraar is. De voorzittershamer van de NVNG is 10 keer in het bezit van medici geweest. Echter, het voorzitterschap van apotheker Martien Woldring, met 10 jaar de langstzittende voorzitter, klinisch chemicus Peter van Urk evenals klinisch fysici Piet Inia en Huub Delhez illustreert de multidisciplinariteit van de NVNG.



De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) bestaat 50 jaar in 2018. Wat ooit als het initiatief van een klein groep pioniers is begonnen, groeide in de loop der jaren tot een dynamische vereniging met honderden leden. Vanaf de eerste jaren behelsde de NVNG een multidisciplinair karakter dat in de loop der jaren gehandhaafd is gebleven. In de voetsporen van de NVNG zag het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG) 40 jaar geleden het licht, destijds als Nucleair Geneeskundige Bulletin. Met meer dan duizend abonnees vormt het TvNG tegenwoordig een interactief en tevens multidisciplinair vakblad, zowel wetenschappelijk als opinievormend. Prof. dr. Peter van Rijk (Heemstede, 1944) is tussen 1994 en 1999 voorzitter van de NVNG geweest en stond aan de wieg van het TvNG.

Uw betrokkenheid met de nucleaire geneeskunde begon vroeg in de jaren zeventig. Wanneer bent u lid geworden van de NVNG? Hoe nauw hebt u samengewerkt met de pioniers van de Nederlandse nucleaire geneeskunde in de context van de NVNG? Weerspiegelde de sfeer binnen de NVNG destijds de multidisciplinariteit van de vereniging?

Nadat ik in 1970 als semiarts gedurende drie maanden de cursus nucleaire geneeskunde van de Commissie Kernenergie had gevolgd



onder leiding van prof. dr. A. Querido en dr. K.S. Wiarda (secretaris van de Commissie), kreeg ik al voor mijn artsexamen een aanbod om in 1971 te komen werken bij het Instituut voor Nucleaire Geneeskunde in het Academisch Ziekenhuis Utrecht bij de pasbenoemde hoogleraar prof. dr. K.H. Ephraïm. Ik ben toen ook direct lid geworden van de NVNG. Betreffende de samenwerking met de andere pioniers binnen de NVNG: er werd in eerste instantie niet direct samengewerkt op wetenschappelijk gebied met de andere academische centra. Wel ontstonden er al snel binnen de NVNG een aantal commissies met name voor de opleiding van de medische assistenten en van de radio-nucleair laboranten (later de medisch nucleair werker). De definitieve opleidingseisen zijn in 1984 door de Specialisten Registratie

Commissie (SRC) goedgekeurd en dit resulteerde in de erkenning van het medisch specialisme Nucleaire Geneeskunde.

Binnen de afdeling hadden we naast de medische staf al multidisciplinariteit met een fysicus, chemicus, informaticus en later een apotheker en een oncoloog. Binnen de NVNG waren eveneens de verschillende disciplines vertegenwoordigd.

Over pioniers gesproken: prof. dr. K.H. Ephraïm was altijd al hevig geïnteresseerd in digitalisering. Daarom heeft hij zijn 'bruidsschat' bij zijn aanstelling gebruikt voor de aanschaf van het eerste digitale nucleaire computersysteem in Europa, de HP5407 (zie foto). Bij levering van het systeem kwam er direct een upgrade van de display van 64x64 pixels naar 128x128 pixels!

De informaticus (ing. C.N. de Graaf) ontwikkelde een eigen nucleair software programma 'SUSI', dat ook werd geïnstalleerd op de National Institutes of Health (Bethesda, VS). Het verslagwerk diende ook te geschieden bij de computer (die was opgesteld in een ruimte bij een temperatuur van 15 graden Celsius). Deze trend heeft zich in Utrecht voortgezet waarbij de afdeling in 1989 bij de overgang naar de Uithof totaal gedigitaliseerd was. In 1992 werd de digitalisering verder uitgebreid met nieuwe ISDN-verbindingen naar de stafleden thuis, het Diaconessenhuis Utrecht en het Oude Rijn Ziekenhuis Utrecht. Hierdoor was directe beeldcommunicatie mogelijk met andere locaties.

De NVNG startte haar activiteiten in 1968. Maar het medisch specialisme nucleaire geneeskunde werd pas erkend in 1984. In hoeverre moest de NVNG zich destijds aanpassen aan de eisen van het Centraal College Medische Specialismen?

Erkenning door het Centraal College Medisch Specialisme van de 'niet-medicij' was niet bespreekbaar. Dit deed wel afbreuk aan het beleid van de NVNG betreffende de multidisciplinariteit. Ook voor de medici was het lastig om de toen bestaande B-registratie erkend te krijgen. In de uiteindelijke erkenning tot medisch specialist Nucleaire Geneeskunde en de daarbij behorende opleidingseisen bleek wel dat een substantieel deel van de opleiding buiten de afdeling Nucleaire Geneeskunde gevolgd moest worden (C-diploma, radiofarmacie, interne geneeskunde).

In al deze decennia is de positie van de Nederlandse nucleaire geneeskunde ten opzichte van de radiologie



Peter van Rijk tijdens het operationeel klaarmaken van het eerste digitale nucleaire HP5407computersysteem in Europa (jaar 1974). Bij levering van het systeem kwam er direct een upgrade van de display van 64x64 pixels naar 128x128 pixels!



Peter van Rijk bezig met directe beeldcommunicatie op afstand met andere locaties (1992).

convergerend dan wel divergerend geweest. Hoe was deze verhouding in de eerste jaren? En in de jaren tachtig? Vormt de huidige convergentie in uw mening de toekomst?

In de jaren '70 en '80 waren de verhoudingen met de afdeling Radiologie eerder divergerend dan convergerend. Dit is pas veranderd met de komst van de SPECT/CT, PET/CT en recent PET/MRI. Dit heeft dan ook geresulteerd in de uiteindelijke nieuwe gecombineerde opleiding Radiologie en Nucleaire Geneeskunde.

In 1990 en 2003 organiseerde Nederland het congres van de EANM. Hoe groot is de bijdrage van de Nederlandse nucleaire geneeskunde door de jaren heen in Europees verband geweest?

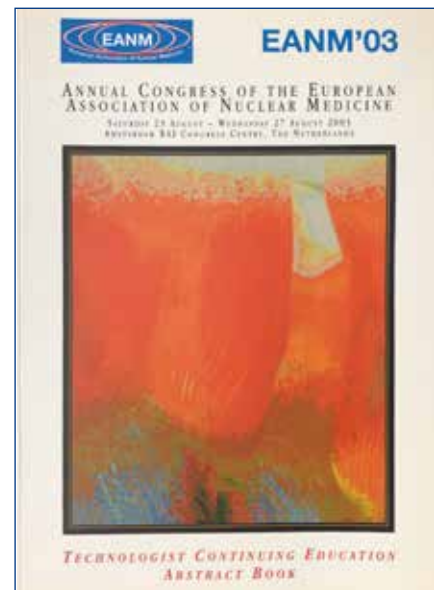
In 1990 werd het door prof. dr. J.B. Van der Schoot georganiseerde congres van de EANM in Amsterdam een succes. Dit heeft er dan ook in geresulteerd dat Amsterdam bij de selectie in 1999 wederom werd uitverkoren voor de organisatie van het EANM-congres 2003, onder leiding van ondergetekende. Voor mij was dit congres, mede dankzij de uitstekende organisatie van Pauline Wittebol, een hoogtepunt in mijn carrière. Behoudens een record aantal bezoekers had het congres een zeer hoogwaardig gehalte aan wetenschappelijke presentaties, zowel van Nederlandse zijde als internationaal. De sociale evenementen voor zowel medici als niet-medici (Hollandse Avond) waren een extra toevoeging aan een geslaagd congres. Een opvallend detail was dat de Nederlandse industrie ging samenwerken om te komen tot het zogenaamde Holland Paviljoen op een AAA-locatie. Dit was een dusdanig

groot succes dat dit idee in de jaren daarna gecontinueerd is. Het congres was financieel uitermate positief waarbij het batig saldo tussen de €700.000/800.000 voor de EANM was. Conform de reglementen is 10% teruggevloeid naar de NVNG. We waren trots op de revenuen!

U stond 40 jaar geleden aan de wieg van het Nucleair Geneeskundig Bulletin (NGB). Wanneer en waarom is het NGB TvNG geworden?

In 1979 werd tijdens een ledenvergadering van de NVNG door dr. P.H. Cox de vraag gesteld of het waardevol zou zijn om een communicatiekanaal door middel van een bulletin in het leven te roepen. Het Nucleair Geneeskundig Bulletin (NGB) was geboren en telde vier nummers per jaar. In eerste instantie was het bestemd voor de leden van de NVNG maar alras werd het Belgisch Genootschap voor Kerngeneeskunde erbij betrokken. In 1995 werd besloten dat niet alleen leden van de NVNG en Belgisch Genootschap voor Kerngeneeskunde deelnamen maar werd de wens geuit om het uit te breiden met de medisch nucleair werkers. Dit had als consequentie dat er nieuwe statuten moesten komen en toen kreeg het Bulletin ook een nieuwe naam: Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. Niet onvermeld mag blijven dat dr. ir. J.A.K. Blokland zich gedurende tientallen jaren heeft ingezet als secretaris/penningmeester van de Stichting TvNG.

De NVNG en het TvNG speelden op bepaalde momenten in deze decennia een belangrijke rol in het consolideren van de multidisciplinaire betrekkingen. Dit vanuit een goed te identificeren karakter van de nucleaire geneeskunde. Is een



Cover van een van de abstract-boeken betreffende het EANM congres gehouden te Amsterdam in 2003.

dergelijke rol ook weggelegd voor de toekomst, nu met de nucleaire geneeskunde als een vakgebied en niet langer als een zelfstandig medisch specialisme?

Als antwoord op de vraag kunnen we stellen dat de NVNG en TvNG belangrijk zullen blijven binnen de multidisciplinaire verhoudingen en wetenschappelijk onderzoek. Dit blijkt ook uit de citatie-index van het European Journal Nuclear Medicine, welke hoger staat dan de citatie-index van Radiology. De Nucleaire Geneeskunde is ooit begonnen met de schildklierdiagnostiek met ¹³¹I en de behandeling met hetzelfde radionuclide.

Ik ben van mening dat de impact van het vakgebied Nucleaire Geneeskunde binnen de beeldvorming uitermate belangrijk zal blijven in combinatie met de integratie van alle beeldvormende modaliteiten. De kracht van de Nucleaire Geneeskunde manifesteert zich met name in de combinatie van diagnostische beeldvorming en de

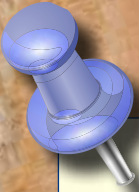
daaraan verwante therapeutische behandelingen, zoals blijkt uit bijvoorbeeld de prostaatdiagnostiek met ^{86}Ga -PSMA en de behandeling met ^{177}Lu -PSMA.

Het basisprincipe van diagnostiek en therapie blijft dus overeind staan!

pvr@vanrijik.nl ♦



Lustrumfoto van de NVNG (Noordwijkerhout, 1998) met centraal op de eerste rij het bestuur van de vereniging onder voorzitterschap van Peter van Rijk.



29 oktober 1968

nr. 55.

Wij Juliana, bij de gratie Gods,
Koningin der Nederlanden,
Prinses van Oranje-Nassau, enz, enz, enz.

Beschikkende op de verzoekschriften ter bekoming van erkenning van de daarin genoemde, voor minder dan dertig jaren aangegane, verenigingen door goedkeuring van hare daarbij overgelegde statuten;

Gelet op de voorschriften der wet van 22 april 1855 (Staatsblad no. 32) in het algemeen en op art. 6, tweede lid, dier wet in het bijzonder;

Op de voordracht van Onze Minister van Justitie van 22 oktober 1968
Hoofdafdeling Privaatrecht, Onderafdeling Rechtspersonen, nr. ver. 67084;

HEBBEN GOEDGEVONDEN EN VERSTAAN:

de overgelegde statuten der navolgende verenigingen goed te keuren en deze verenigingen mitsdien te erkennen, te weten:

1e. enz.

5e. De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, gevestigd
te Rotterdam;

6e. enz.

Onze Minister van Justitie is belast met de uitvoering van dit besluit,

Soestdijk, 29 oktober 1968

(get.) JULIANA.

De Minister van Justitie,
(get.) C.H.F. Polak.

Voor uittreksel conform,
Het Hoofd van Post- en Archiefzaken
van het Ministerie van Justitie,
voor deze,

Koninklijk Besluit betreffende de erkenning en goedkeuring van de statuten ter oprichting van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, ondertekend door H.M. de koningin, Juliana, op 29 oktober 1968 te Soestdijk. (fotomateriaal Koos Blokland)

Een vereniging met secties opgetuigd

In het 50-jarig bestaan van de NVNG zijn er periodes geweest waarin naast de inhoudelijke ontwikkeling van het vak ook de beroepsbelangen sterk in betekenis toenamen. Klinisch fysicus Piet Inia, voorzitter van de NVNG tussen 1983 en 1985, kijkt terug op de jaren waarin de vorming van de secties binnen de vereniging centraal stonden.

“De ontwikkeling van de nucleaire geneeskunde is te danken aan vele pioniers uit meerdere disciplines, medisch zowel als niet-medisch. De NVNG toonde

een navenant diverse multidisciplinaire opbouw, waarin de ontwikkeling van het vak en de toepassing in de patiëntenzorg een gemeenschappelijke drive was. Door de in de 80-er jaren opkomende strakkere financiering van de gezondheidszorg en de toenemende organisatiegraad van de verschillende disciplines werd het duidelijk dat beroepsbelangen van de afzonderlijke disciplines de eenheid in de NVNG onder druk zette. Met als uitgangspunt de verschillende disciplines een gemeenschappelijk inhoudelijk forum te blijven bieden, werd een vereniging met secties opgetuigd om in die secties in de behartiging van de diverse beroepsbelangen te voorzien.

Dat leverde een aantal levendige vergaderingen op, zoals dat gebruikelijk is onder gewone mensen wanneer existentiële aspecten aan de orde zijn. Het was een boeiende periode op weg naar de NVNG van nu.”

postmaster@inia.com ♦



Piet Inia (rechts) in overleg met Peter van Urk (geheel links), zijn opvolger in het voorzitterschap van de NVNG en voormalig penningmeester Arno Gijzen tijdens het Europees congres nucleaire geneeskunde van Helsinki (1984).

De NVNG aan de vooravond van een beslissende periode

De NVNG staat aan de vooravond van een discussie waarin de inhoudelijke ontwikkeling van het vak en de beroepsbelangen ten opzichte van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) centraal staan. De huidige voorzitter van de NVNG, Marcel Stokkel, kijkt vooruit en vat samen welke andere dossiers belangrijk zullen zijn voor de komende tijd.

"Na de samenvoeging van de opleidingen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in 2015 staan we nu aan de vooravond van een belangrijke keuze voor verdere intensivering van de samenwerking met de NVvR. De keuze die bepalend gaat worden voor onze vereniging, waarbij we de belangen van onze leden en van de Nucleaire Geneeskunde in brede zin vooropstellen, zal niet zomaar worden genomen. Zoals toegezegd zullen leden hier actief bij betrokken worden en blijven en dit zal zeker tot de nodige discussies leiden. Het vertrouwen is er echter dat op basis van een heldere visie een goede koers wordt gekozen. Een breed draagvlak is een absolute voorwaarde, want welke keuze er ook wordt gemaakt, we moeten hier met elkaar uitvoering aan geven. Dat de rest van Europa deze ontwikkelingen nauw volgen moge duidelijk zijn. Kern van de zaak is dat we een herkenbare positie behouden en kunnen blijven uitstralen en tonen waar wij als klein specialisme goed in zijn.

De ontwikkelingen in het vakgebied gaan in een hoog tempo verder en continuïteit in de levering van de medische isotopen is daarvoor een absolute vereiste. Nu de minister goedkeuring heeft gegeven en geld beschikbaar heeft gesteld voor de verdere uitwerking van de plannen van PALLAS, lijkt er weinig



Marcel Stokkel ontvangt de hamer van het voorzitterschap van Lioe-Fee de Geus-Oei in Utrecht op 9 mei 2017.

redenen tot zorg meer te zijn voor een herbouw van de HFR. Niets is minder waar, want vergunningen en andere randvoorwaarden moeten nog wel gerealiseerd worden, hoewel dit een kwestie van tijd lijkt te zijn. Belangrijkste uitdaging is dat radiofarmaca betaalbaar blijven en niet gaan leiden tot verkeerde keuzes.

In 2020 zullen de eerste radiologen met Nucleaire Geneeskunde als subspecialisatie op de arbeidsmarkt komen en vanaf dat moment wordt duidelijk in de praktijk wat de toegevoegde waarde gaat zijn voor de gezondheidszorg. De theorie achter deze nieuwe opleiding is alom bekend, maar de praktijk is soms weerbarstiger. Zaak is dat we als ziekenhuizen deze "nieuwe" collegae een mooie plaats gaan bieden, waar ze optimaal in hun kracht worden gezet. Ook dat vraagt een optimale samenwerking tussen verschillende afdelingen beeldvorming en zeker een actieve rol van de wetenschappelijke verenigingen en hun concilia.

Alle andere zaken waar de NVNG hard aan werkt, worden nogal eens makkelijk

als randvoorwaardelijk neergezet, maar het belang van alle activiteiten en inzet van de leden kan niet genoeg worden benadrukt. Elk onderdeel vormt een schakel tot succes, waar wij als bestuur trots op mogen zijn. Er wordt veel gerealiseerd door een kleine groep collegae. Waardering is in geld niet uit te drukken, maar een strategie om hier accreditatiepunten voor te krijgen is in de maak.

Tot slot: we hebben als specialisme in de afgelopen decennia veel bereikt, maar er ligt zeker ook een prachtige toekomst in het vooruitzicht. Niet alleen de diagnostiek zal dóór ontwikkelen, maar radionuclide therapieën zullen waarschijnlijk de 4^e of 5^e gevestigde behandelmodaliteit gaan worden. Voorwaarde is dat we meer gerandomiseerde trials gaan leveren en juist op dit vlak wens ik ons vakgebied een optimale landelijke samenwerking toe om toonaangevend te blijven! Het moet voor iedereen geweldig zijn om hier aan mee te kunnen werken."

m.stokkel@nki.nl ♦

In 2019 zal het TvNG 40 jaar bestaan. Opgericht als Nucleair Geneeskundig Bulletin (NGB) in 1979 heeft het TvNG pas in 1995 zijn definitieve naam en met Hans van Isselt, een eerste hoofdredacteur gekregen. In 2007 wordt Kloosterhof uitgever van het TvNG. Het TvNG verschijnt tegenwoordig viermaal per jaar met sinds kort een nieuwsbrief die ongeveer zes weken na de gedrukte versie van het tijdschrift per e-mail wordt verspreid. Met een oplage van 1250 exemplaren is het TvNG één van de belangrijkste Nederlandse tijdschriften op het gebied van medische beeldvorming geworden.

1e NUMMER NUCLEAIR GENEESKUNDIG BULLETIN



WILLEM VAN DER POMPE
(redactiesecretaris)

1979



1989

BESTUURLEDEN NGB:

P.H. COX, C.N. de GRAAF, W van der POMPE, W. SCHOPMAN, P.P. van RIJK, H.S.L.M. TJEN
Met op 28-11-1984 OPRICHTING STICHTING NUCLEAIR GENEESKUNDIG BULLETIN.

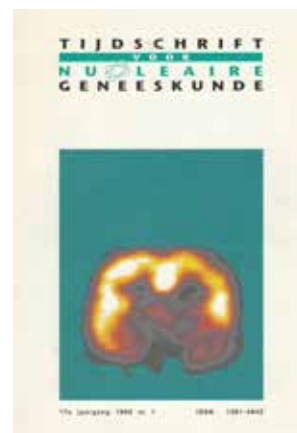
Er kwamen erbij M.H. JONCKHEER, G. de HAAS en K.S. WIARDA.

Tussen 1986 en 1989 zijn J.A.K. BLOKLAND, G.A.K. HEIDENDAL, J.W. van ISSELT, M. de ROO en P. van URK ook bestuurslid geweest



PAULA BOEIJSEN & ELS JURG
(redactie bureau)

1994



1995

17e JAARGANG TEVEN EERSTE NUMMER TIJDSCHRIFT voor NUCLEAIRE GENEESKUNDE

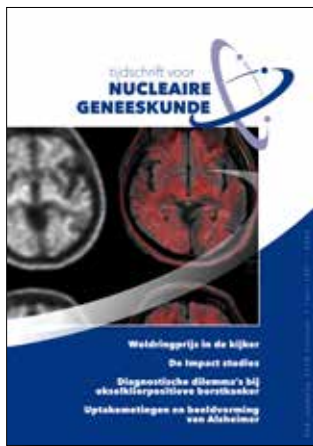
NA FUSIE VAN NGB EN VANGNET WORDT OP 9-11-1994 DE STICHTING TER BEVORDERING VAN DE NUCLEAIRE GENEESKUNDE OPRICHT.

BESTUURLEDEN:

P.P. van RIJK (voorzitter), J.A.K. BLOKLAND J. DIELEMANS, A.J. van DONGEN A.H. ENGELAGE, K.S. WIARDA
OP 18-12-1994 WORDT REDACTIESTATUUT VASTGELEGD



HANS VAN ISSELT
(hoofdredacteur)



2018



BEN BULTEN
& RENATO VALDÉS OLMOS
(hoofdredacteurs)



2016



JAN BOOIJ
(hoofdredacteur)

2011



LIOE-FEE de GEUS-OEI
(hoofdredacteur)

2007

KLOOSTERHOF WORDT UITGEVER
TIJDSCHRIFT voor NUCLEAIRE
GENEESKUNDE

2001



PETER VAN URK
(hoofdredacteur)

2006

Een noodzakelijk groeiproces

Net als voor de NVNG dit jaar nadert voor het TvNG een lustrumviering in 2019. Opgericht als Nucleair Geneeskundig Bulletin (NGB) in 1979 heeft het TvNG pas in 1995 haar definitieve naam gekregen. In 2007 wordt Kloosterhof uitgever van het TvNG. Met een oplage van 1250 exemplaren is het TvNG één van de belangrijkste Nederlandse tijdschriften op het gebied van medische beeldvorming geworden. Lioe-Fee de Geus-Oei kijkt terug op haar hoofdredacteurschap tussen 2007 en 2011, een periode waarin professionalisering en indexering van het tijdschrift hoog op de agenda stonden.

"Bij de overgang naar de nieuwe uitgever had ik het voorrecht om samen met hen te starten als nieuwe hoofdredacteur. Ik had toen reeds drie jaren ervaring als redactielid. Er werden een paar rigoureuze veranderingen geïntroduceerd, want Kloosterhof was bereid te investeren in de nieuwe samenwerking. Zo was er bijvoorbeeld geen vaste vergaderlocatie, waardoor we per toerbeurt genodigd waren op de werkplek van de respectievelijke redactieleden verspreid door het land. Mede hierdoor was de opkomst op vergaderingen vrij laag en was mogelijk de betrokkenheid en inzet van de individuele leden navenant. Als eerste zorgde Kloosterhof daarom voor een vaste vergaderplaats dichtbij Utrecht CS. De samenstelling van de redactie werd aangepast en hierbij werd gelet op een vertegenwoordiging vanuit alle disciplines, evenwichtig

verdeeld over academische en perifere ziekenhuizen. Ook trad een redactielid uit België toe, zodat het Tijdschrift ook Vlaamssprekend België zou bereiken. Er werd een redactieraad geïnstalleerd die de redactie gevraagd en ongevraagd van advies zou kunnen voorzien. Er werd een meeting georganiseerd waarbij een brainstorm plaatsvond over interessante onderwerpen voor eerstvolgende nummers, doelstelling, doelgroep, uitstraling en indeling in vaste rubrieken. Er kwam een "instructions for authors", de hele lay-out ging op de schop, waardoor binnen- en buitenkant van het tijdschrift een uniform en compleet nieuw uiterlijk kregen. De kleurrijke kft omvatte de inhoud van de uitgave en was een artistieke weergave van een al dan niet herkenbaar onderdeel van een scan. Met "Nuklearmedizin" het tijdschrift van het "Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin" in het achterhoofd hebben we er nog enkele jaren naar gestreefd om ook pubmed geïndexeerd te raken. Omdat dit echter forse kosten met zich mee bracht hebben we uiteindelijk besloten deze ambitie niet na te streven. Oorspronkelijk viel het tijdschrift sinds de tachtiger jaren onder een aparte Stichting met een apart Stichtingsbestuur: de Stichting ter bevordering van de Nucleaire Geneeskunde. Destijds was het van belang dat het tijdschrift onafhankelijk zou zijn en dat de inhoud ervan niet bepaald kon worden door andere invloedrijke gremia. Omdat de nucleaire geneeskunde anno 2010 haar meerwaarde voor de geneeskunde ruimschoots bewezen had was er geen behoefte meer aan een speciale "bevorderingsstichting".



Oud-hoofdredacteur Lioe-Fee de Geus-Oei (links) naast Lanny Utama, steun en toeverlaat van de NVNG en het TvNG (2017).

In goed overleg met het stichtingsbestuur werd logistieke, ondersteunende, hiërarchische en financiële versmelting met de NVNG bewerkstelligd. Dit kwam de verdere professionalisering van het tijdschrift zeker ten goede. Al met al ben ik met veel plezier bijna vijf jaar hoofdredacteur geweest van ons prachtige blad."

lf.de_geus-oei@lumc.nl ♦

Aanbevelingen nucleair geneeskundige diagnostiek: van werkvoorschrift tot wet?

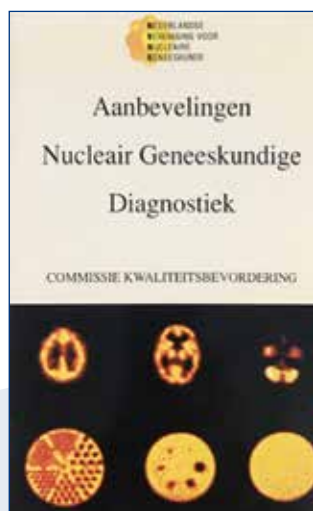
Omstreeks 1992 werd binnen de NVNG het initiatief genomen voor het bereiden van een boek met aanbevelingen voor de nucleair geneeskundige praktijk. In 1993 werd de eerste editie van dit boek gepubliceerd. In de loop der jaren groeide het boek uit tot een waar naslagwerk en werd het verplichte stof voor de diverse disciplines van de nucleaire geneeskunde. Klinisch fysicus Koos Blokland stond aan de wieg van het initiatief en was nauw betrokken bij de daaropvolgende edities van het boek. Hij kijkt terug op de ontwikkeling van de aanbevelingen.

"Binnen de nucleaire geneeskunde was er vanaf het eerste begin al regelmatig discussie over de wijze waarop een onderzoek of behandeling uitgevoerd zou moeten worden. Vooral de behandelingen met I-131 kenden nogal wat "believers" en "non-believers". Daarnaast speelde er de discussie of iedereen zich aan de protocollen zou moeten houden. In de tachtiger jaren leidde dit tot vele discussies op de ledenvergaderingen van de NVNG, totdat de Commissie Kwaliteitsbevordering met het lumineuze idee kwam om niet meer over richtlijnen of protocollen te spreken maar over Aanbevelingen. Deze status werd op de Ledenvergadering van de NVNG van 18 November 1988, precies 30 jaar geleden, aan de publicatie toegekend. Verder was het een slimme zet om instemming van de leden te krijgen door te beginnen met die Aanbevelingen die tot weinig discussies en weerstanden zouden leiden.

Samen met de auteurs werd er hard gewerkt om binnen vijf jaar alle Aanbevelingen over hoe nucleair geneeskundig onderzoek en therapie uitgevoerd zouden moeten worden op papier te krijgen. Deze Aanbevelingen werden eerst schriftelijk aan de leden van de NVNG voorgelegd ter becommentariëring. Na de verwerking van het commentaar mocht de Ledenvergadering nog slechts Ja of Nee tegen de voorstellen zeggen. Deze procedure leidde ertoe dat op het Lustrumcongres in 1993 het eerste exemplaar van de Aanbevelingen in boekvorm kon verschijnen. De eerste publicatie van de Aanbevelingen is vooral een politiek succes geweest. Het speelde in een tijd dat kwaliteitszorg hoog in de belangstelling stond, ook bij de overheid. We zien dat nog steeds terug in officiële documenten van de

overheid waarin de "Aanbevelingen Nucleair Geneeskundige Diagnostiek" aangehaald worden als de norm voor het uitvoeren van nucleair geneeskundige onderzoeken en behandelingen. Je mag er van afwijken, maar dan wel gemotiveerd. Op die wijze worden de Aanbevelingen ook gehanteerd bij kwaliteitsvisitaties. Sinds die tijd heeft de commissie Kwaliteitsbevordering niet stil gezeten. De Aanbevelingen werden tekstueel en inhoudelijk gereviseerd en aangevuld met nieuwe protocollen. Er verschenen nieuwe drukken en ze werden ook digitaal ter beschikking gesteld. En heel recent verscheen er ook een internationale versie in het Engels. Maar nog steeds zijn deze *Procedure Guidelines Nuclear Medicine* slechts aanbevelingen."

j.a.k.blokland@lumc.nl ♦



Links, cover van de eerste editie van het boek in 1992. Rechts, Koos Blokland (1998)

Opmars van peptide receptor radiofarmaca voor beeldvorming en therapie

J.J.M. Teunissen MD, PhD¹; B.L.R. Kam, MD¹; T. Brabander, MD, PhD¹; L.H. Graven, MD¹; R.A. Feelders, MD, PhD²; J. Hofland, MD, PhD²; prof. W.W. de Herder, MD, PhD^{1,2}; prof. M. Hendriks-de Jong, MSc, PhD¹; prof. E.P. Krenning, MD, PhD³

¹ Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

² Afdeling Interne Geneeskunde, sectie Endocrinologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Cyclotron Rotterdam BV

Abstract

In de nucleaire geneeskunde beschrijft de term 'theranostics' de combinatie van therapie en diagnostische beeldvorming. In de praktijk gaat dit concept al meer dan vijftig jaar terug met de introductie van jodiumisotopen voor schildklieraandoeningen. Echter, één van de meest succesvolle moderne voorbeelden van theranostics is peptide receptor scintigrafie in combinatie met peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) van neuroendocriene tumoren (NET). De ontwikkeling van deze modaliteiten door middel van het labelen van somatostatine-analogen met verschillende radionucliden heeft geleid tot een revolutie in de behandeling van NET patiënten en heeft een basis gelegd voor uitbreiding van het theranostische principe naar andere oncologische indicaties. Dit artikel geeft een overzicht van de evolutie van de theranostische radionuclide benadering van NET. Daarnaast biedt het een korte blik op de toekomst naar hetgeen dat komen gaat op het gebied van PRRT en theranostics, ook buiten het gebied van de NET.

Dit manuscript berust mede op een interview door R. Levin met E.P. Krenning (1).

Introductie

Peptide receptor scintigrafie (PRS) en peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) voor beeldvorming en behandeling van kanker behoren tot de meest succesvolle voorbeelden van het theranostische concept in de nucleaire geneeskunde. Deze werden aan het einde van de tachtiger jaren van de vorige eeuw voor het eerst toegepast voornamelijk bij patiënten met neuroendocriene tumoren (NET). Uiteindelijk werden deze acroniemen pas in 1994 voor het eerst geïntroduceerd (2,3).

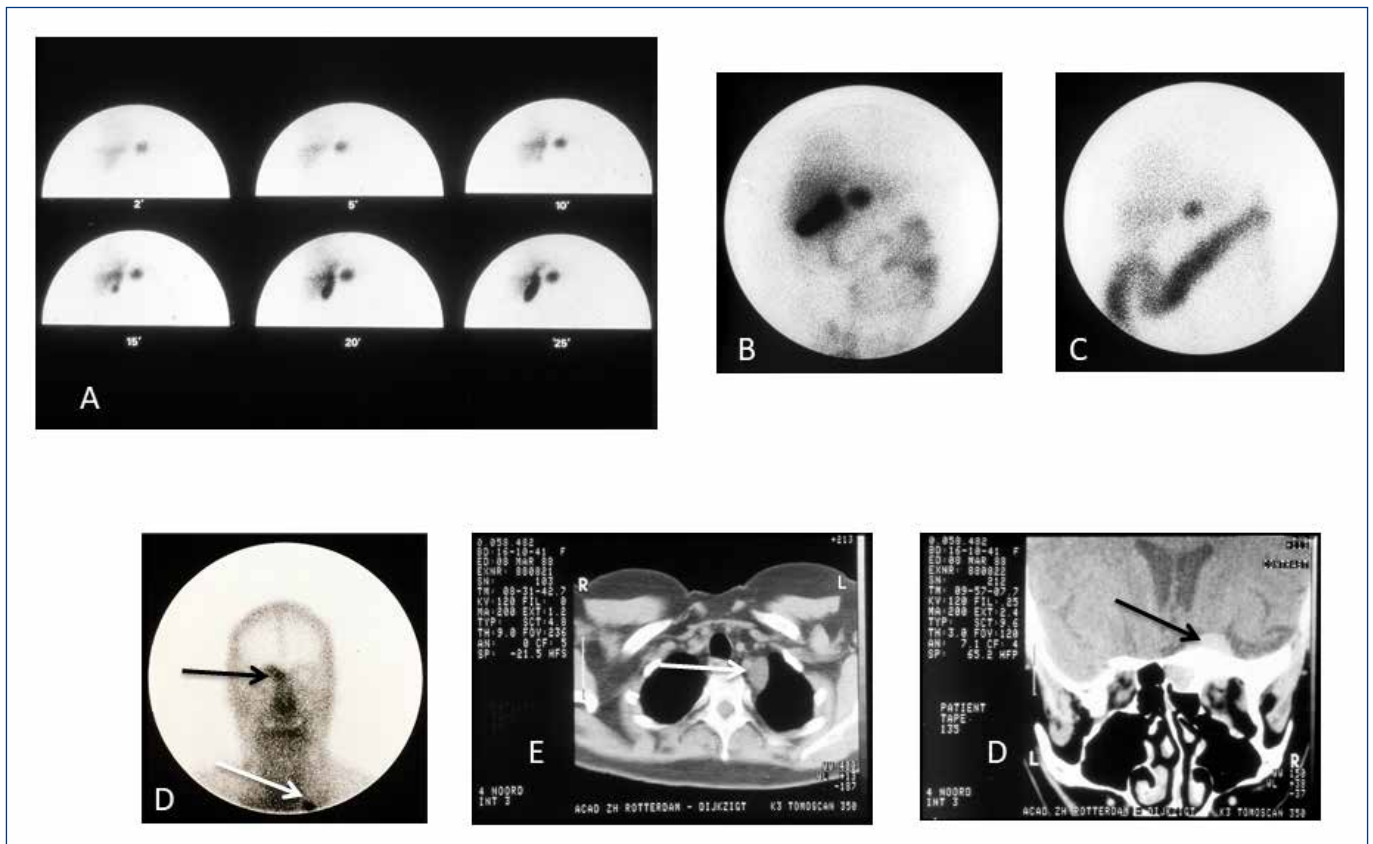
In het begin...

Het ontstaan van PRS en PRRT gaat terug naar een nascholingscursus endocrinologie in 1985 van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam 'Dijkzigt', het huidige Erasmus Universitair Medisch Centrum (Erasmus MC). Neuro-endocrinoloog Steven Lamberts presenteerde voorbeelden van receptor-autoradiogrammen vervaardigd door de Zwitserse patholoog Jean Claude Reubi, die op dat moment werkzaam was bij het Sandoz Research Instituut in Basel, Zwitserland. Reubi, Lamberts en de Amerikaanse oncoloog Larry Kvolts konden met deze techniek voor het eerst receptoren voor het natuurlijke somatostatine op het oppervlak van intestinale NET cellen aantonen. Hiertoe was het analogon 'octreotide' van somatostatine gekoppeld aan het jodiumisotoop ¹²⁵I (4). Het potentieel van radioactief

gelabelde peptiden, zowel voor lokalisatie, staging en therapie van NET werd onmiddellijk onderkend door Eric Krenning, endocrinoloog en destijds net benoemd tot hoofd Nucleaire Geneeskunde in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam 'Dijkzigt'. Jodium-123 (¹²³I) en jodium 131 (¹³¹I) werden al jaren gebruikt in de nucleaire geneeskunde. Met de chemici Theo Visser en Roel Docter werd bediscussieerd hoe de *in-vitro* autoradiografie getransformeerd kon worden naar een klinische toepassing van het met ¹²³I en ¹³¹I gelabeld octreotide voor respectievelijk diagnostiek en therapie.

PRS en PRRT van concept naar de klinische praktijk

In samenwerking met de chemici van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam 'Dijkzigt' (Wout Breeman en Willem Bakker), werd uiteindelijk het somatostatine-analoog [¹²³I-Tyr³]-octreotide (¹²³I-octreotide) ontwikkeld. In 1987 toonden de allereerste gammacamerabeelden bij een patiënt met multipole endocriene neoplasie type 1 en een gastrinoom als extra bevindingen een onbekende metastase in de Virchow's lymfeklier links supraclaviculair én een al bekend meningeoom (figuur 1). Hierna werd het ¹²³I-octreotide onder andere gebruikt voor PRS bij het lokaliseren van NET van de (dunne) darm (carcinoïden), pancreas en paragangliomen (5). Een goede



Figuur 1. [^{123}I -Tyr 3]octreotide scintigrafie van gastrinoom in 1987. (A-D) Abdominale afbeeldingen tonen galblaas en primaire tumor op 2-25 minuten p.i. (A), 6 uur p.i. (B) en 24 uur p.i. (C), met prominente accumulatie in de darm, evenals een onbekende metastase in Virchow's lymfeklier (witte pijl) en bekende meningeoom (zwarte pijl) (D). (E en F) CT-beelden tonen Virchow's lymfeklier (E) en het meningeoom (F).

beoordeling van het abdomen werd echter bemoeilijkt door fysiologische uitscheiding en accumulatie van het radiofarmacon in de darm als gevolg van de excretie via de gal. De hoge kosten en beperkte beschikbaarheid van het ^{123}I beperkten het verdere gebruik van dit radiofarmacon. Mede om die reden werd in samenwerking met onderzoekers van het onderzoeksinstituut van Sandoz met succes het indium-111 (^{111}In)-pentetreotide ontwikkeld (OctreoScan®; Mallinckrodt) en geïntroduceerd. In 1993 werden de ervaringen met ^{111}In -pentetreotide beeldvorming bij meer dan duizend patiënten gepubliceerd (6). Hierna volgde in 1994 de goedkeuring door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Daarmee was

^{111}In -pentetreotide het eerste op peptide gebaseerde radiofarmacon dat ooit werd goedgekeurd. De volgende logische stap was het uitwerken van het theranostische principe conform het gebruik van radioactief jodium met ^{123}I en het ^{131}I voor schildkliercarcinoom en hyperthyreoïdie. De firma Mallinckrodt Medical (Petten, Nederland), had OctreoScan® op de markt geïntroduceerd. Het team werkte nauw samen met deze firma om PRRT met zeer hoge doses van het ^{111}In -pentetreotide als mogelijke behandeloptie te introduceren. In 1992 behandelde het team van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam 'Dijkzigt' voor het eerst succesvol een NET-patiënt (gemetastaseerd glucagonoom) met hoge doses ^{111}In -

pentetreotide. Hierbij werd gebruik gemaakt van de Auger en conversie elektronen afkomstig van het ^{111}In . Uiteindelijk hebben vijftig patiënten in ongeveer vijf jaar tijd meerdere cycli van het ^{111}In -pentetreotide toegediend gekregen. Therapeutisch effect werd gezien bij 21/50 (42%): naast één patiënt met partiële remissie (PR; >50% tumorregressie), toonde 6/50 (12%) minimale regressie (MR; 25-50% tumorregressie) en stabiele ziekte (SD) werd gezien bij 14/50 (28%) patiënten. Bijwerkingen waren in het algemeen mild, echter, drie van de zes patiënten die meer dan 100 GBq (2700 mCi) cumulatief toegediend hadden gekregen ontwikkelden een myelodysplastisch syndroom (MDS) of leukemie bij een gemiddelde beenmergdosis van ongeveer 3 Gy (7).

Verbetering van PRRT

Het werd echter steeds duidelijker dat andere radionucliden beter geschikt zouden kunnen zijn voor PRRT (figuur 2) (7). Therapie met het ^{111}In -pentetreotide had beperkingen, zoals de korte weefselpenetratie van de afgegeven Auger en conversie elektronen hetgeen uiteindelijk resulteerde in een relatief bescheiden tumorverkleining (gebaseerd op CT/MRI), maar wel met verbetering van kwaliteit van leven. Met het beschikbaar komen van chelator 1,4,7,10-tetraazacyclododecane- $\text{N,N',N'',N'''}\text{-tetra-acetic acid}$ (DOTA) gekoppelde peptide werd koppeling met andere radionucliden mogelijk (8-10).

$^{90}\text{Y-DOTA, Tyr}^3\text{]octreotide}$ ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$)

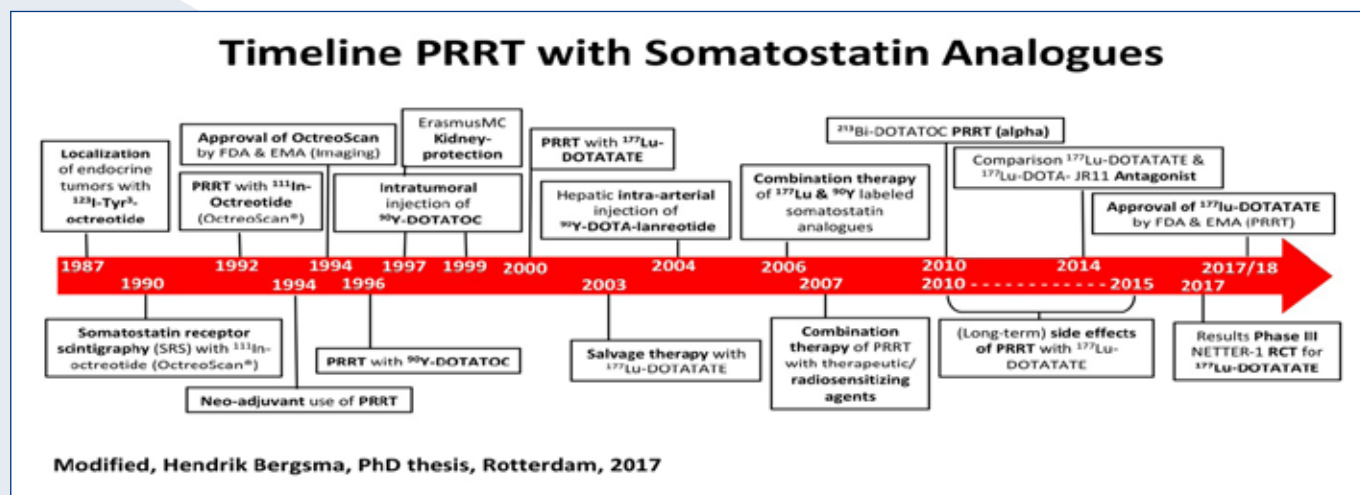
Als eerste alternatief voor het ^{111}In startte Novartis (Basel, Zwitserland), in samenwerking met Cliniques Universitaires St. Luc, Brussel, België, de Universiteit van New Mexico, Albuquerque, USA en het Academisch Ziekenhuis Rotterdam 'Dijkzigt', een multicenter klinische studie met het ^{90}Y -gelabelde DOTATOC. Het ^{90}Y met zijn hoogenergetische bèta zou geschikter zijn dan ^{111}In vanwege de

grotere weefselpenetratie. Dosimetrie van deze studie was gebaseerd op een speciale studie met ^{86}Y -gelabeld DOTATOC PET (11). In juni 1996 begon een andere, klinische multicenter trial met $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ in Basel in samenwerking met het European Institute of Oncology, Milaan, Italië en het Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Duitsland. Otte en collegae publiceerden in 1998 als eersten de toepassing van $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ bij de behandeling van tien patiënten met somatostatine-receptor positieve tumoren (12). Een fase 2 studie met $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ PRRT uit 2001 bij 41 patiënten met gastro-entero-pancreatische NET (GEP-NET) en bronchiale NET liet een algehele respons van 24% zien (13). Imhof en collegae toonden in 2011 bij 34% van 1109 NET patiënten tumorverkleining aan met $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ PRRT en een langere mediane overleving (mOS) bij 79% van deze patiënten. Deze studies toonden aan dat ^{90}Y -gelabelde somatostatine-analogen inderdaad effectiever waren dan de ^{111}In -gelabelde variant. Er werd echter ook een graad 4 of 5 blijvende nefrotoxiciteit bij 9% van deze patiënten gerapporteerd (14). Dit werd

met name ook gevonden bij patiënten die zonder bescherming van een aminozuurinfuus waren behandeld (15-17). Uiteindelijk was de conclusie dat bescherming van de nieren absoluut noodzakelijk is bij elke PRRT op basis van radionucliden met bèta-emissie (zie verder).

$^{177}\text{Lu-DOTA, Tyr}^3\text{]octreotaat}$ ($^{177}\text{Lu-DOTATAAT}$)

In 1998 werd een unieke samenwerking met universiteiten en industrie gestart, genaamd 'Specific Peptides for Imaging and Radiolotope Therapy' (S.P.I.R.I.T.) met als doel het ontwikkelen van verhandelbare radiofarmaca gebaseerd op peptiden en peptide-achtige moleculen voor diagnostische of therapeutische toepassingen (18). Eén van de meest interessante gelabelde peptide was het $^{177}\text{Lu-DOTATAAT}$, dat was ontwikkeld door de onderzoekers van Mallinckrodt (10). De eerste klinische studie met het $^{177}\text{Lu-DOTATAAT}$ begon in 2000, in Rotterdam, in een prospectief ontworpen klinisch protocol dat later de basis vormde van de multicenter fase 3 studie met de naam NETTER-1 (19). In 2003 werden de eerste resultaten



Figuur 2. Tijdlijn van theranostics met radioactief gelabelde somatostatine-analogen van de afgelopen 25 jaar. PRRT: peptide receptor radionuclide therapie; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicine Agency.

met ^{177}Lu -DOTATAAT therapie bij 35 patiënten met GEP-NET gepubliceerd. Er werd bij een patiënt een complete remissie (CR) gevonden (3%), partiële remissie (PR) bij twaalf patiënten (35%), SD bij veertien patiënten (41%) en progressieve ziekte (PD) bij zeven patiënten (21%) (20). In 2005 en 2008 volgden meer publicaties van het team van Dik Kwekkeboom. Bij 131 en 310 patiënten met gemetastaseerde en/of inoperabele GEP-NET, die behandeld waren met ^{177}Lu -DOTATAAT, werden hoge percentages tumorremissie en verbetering van kwaliteit van leven (QoL) gerapporteerd (21-24). Naast de objectieve tumorrespons en verbetering van QoL leidt PRRT tot een verlenging van mediane progressievrije

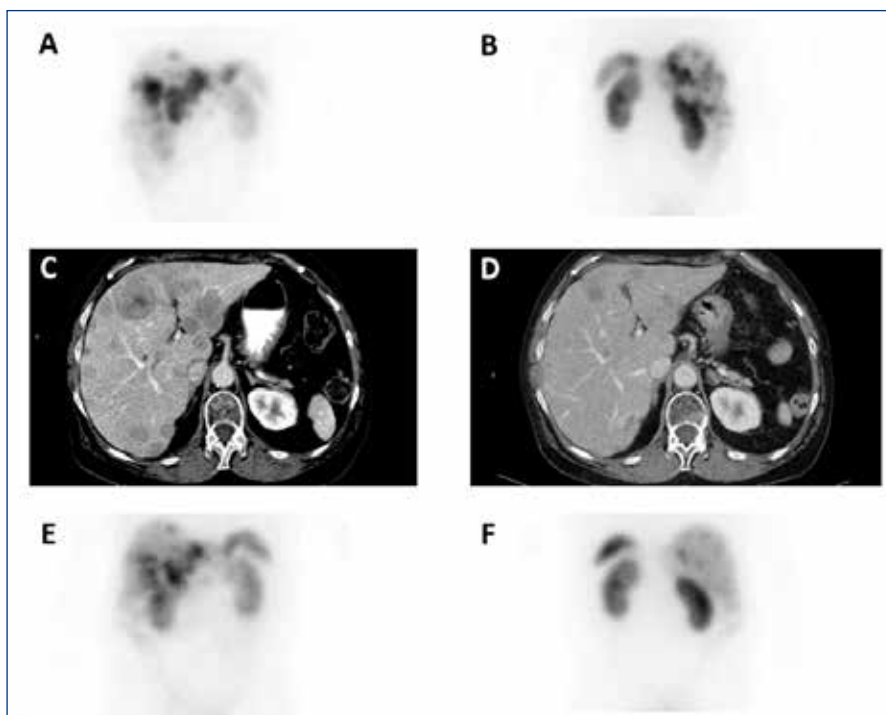
overleving (mPFS) en overleving (mOS) (22). Tevens is het van belang dat de bijwerkingen relatief beperkt zijn. In de laatste gepubliceerde analyse door Tessa Brabander van de Rotterdamse serie uit 2017 met het grootste aantal GEP-NET patiënten, behandeld met ^{177}Lu -DOTATAAT, was de mPFS 29 maanden en de mOS 63 maanden. In dit cohort hadden de patiënten met een primair pancreas NET de langste mOS van 71 maanden en een mPFS van 30 maanden. Risicofactoren geassocieerd met een kortere mOS waren de aanwezigheid van lever- of botmetastasen, verhoogd serum alkalisch fosfatase (>120 IU/L) en uitgebreide ziekte op de baseline OctreoScan® (25). Figuur 3 toont de

resultaten van een PR bij een patiënt met een stadium IV met metastasen. Andere fase 2 studies met ^{177}Lu -DOTATAAT therapie bij GEP-NET patiënten lieten vergelijkbare positieve resultaten zien, zoals die uit Milaan (26), Bad Berka, (^{177}Lu -DOTATOC) (27) en Houston (26-28).

Voor de registratie van ^{177}Lu -DOTATAAT verzochten FDA en European Medicine Agency (EMA) om een additionele gerandomiseerde fase 3 studie. In 2012 startte Advanced Accelerator Applications (A.A.A., Saint-Genis-Pouilly, Frankrijk) deze internationale multicenter trial, genaamd NETTER-1 (19). In deze studie werden de patiënten met een inoperabele gemetastaseerde NET van de dunne darm met ^{177}Lu -DOTATAAT (4x 7,4 GBq, 8 weken interval) plus octreotide LAR (30 mg i.m./28 dagen) of alleen met een hoge dosis octreotide LAR (60 mg i.m./28 dagen), als controlegroep, behandeld. Bij de eerste geplande analyse was voor de ^{177}Lu -DOTATAAT-groep het percentage van patiënten met een mediane PFS van twintig maanden 65% en dit was 11% voor de controlegroep. Het aantal patiënten met een tumorrepons was respectievelijk 18% en 3%, drie maanden na laatste PRRT-cyclus. Veertien patiënten waren overleden in de PRRT-groep versus 26 in de controlegroep.

De QoL analyses toonden significante verbetering van de gezondheid gerelateerde QoL en hoge percentages van verbetering van NET gerelateerde symptomatologie, waarvan het merendeel in de ^{177}Lu -DOTATAAT-groep arm ook langer aanhield (24,29).

Het bijwerkingenprofiel toonde graad 3 of 4 hematologische toxiciteit (CTCAE 4.03) met neutropenie, thrombopenie en lymfopenie in respectievelijk 1%, 3% en 9% bij patiënten behandeld met ^{177}Lu -DOTATAAT versus geen toxiciteit voor deze parameters in de controlegroep. Er waren geen aanwijzingen voor



Figuur 3. Beeldvorming middels OctreoScan® vóór en na PRRT van een 67-jarige patiënte met een stadium IV NET graad 1-2 met multipale levermetastasen. Planaire opname van het abdomen 24 uur p.i.; anterior opname (A) en posterior opname (B) vóór PRRT; anterior opname (E) en posterior opname (F) na PRRT; Axiale doorsneden van het abdomen op het niveau van de truncus coeliacus vóór PRRT (C) en na PRRT (D). Hierbij duidelijke afname van tracer stapeling in de levermetastasen op de OctreoScan® (vergelijk A en E versus B en F) en volumeafname van de multipale levermetastasen, met name in segment 4.

nierschade gedurende de follow-up in deze studie. Risicofactoren bij aanvang van PRRT geassocieerd met hematologische toxiciteit waren: slechte nierfunctie, leeftijd (>70 jaar), leukopenie ($<4,0 \times 10^9/l$), uitgebreide gemetastaseerde ziekte en hoge tumoropname op de OctreoScan®. In een andere studie met langere follow-up werd duidelijk dat, naast de (sub-)acute maar grotendeels reversibele hematologische toxiciteit, er in een laag percentage ernstige hematologische bijwerkingen van PRRT met ^{177}Lu -DOTATAAT kunnen ontstaan (30). Hematologische maligniteiten, waarbij het meest voorkomend het MDS en acute myeloïde leukemie, ontstonden in twee tot drie procent van de behandelde patiënten (31). Het relatieve risico op het ontstaan van hematologische neoplasmata na PRRT met ^{177}Lu -DOTATAAT is 3,6 keer hoger dan zonder behandeling. Analyse naar langetermijneffecten op de nierfunctie toonden aan dat in slechts één procent van de behandelde patiënten er sprake was van een graad 2 toxiciteit en er was geen graad 3 of 4 toxiciteit. De jaarlijkse percentuele achteruitgang van nierfunctie was gemiddeld $3,4 \pm 0,4\%$, ongecorrigeerd voor de natuurlijke vermindering (32).

Nierbescherming bij PRRT

In navolging van een artikel over de beschermende eigenschappen van bepaalde aminozuren, zijn Eric Krenning, Marion de Jong, Edgar Rolleman en Roelf Valkema al vroeg begonnen met preklinisch en klinisch onderzoek om de nieren tijdens PRRT te beschermen met lysine en arginine (33). De ontdekking van de rol van megalin (een 'multiligand scavenger receptor' in the proximale tubuli van nieren) in het werkingsmechanisme van lysine maakte onder andere onderdeel uit van dit onderzoek (34). De huidige Erasmus MC aminozuuroplossing bevat 25 gram van het lysine en het arginine in 1 liter volume. Na meer dan vijftien jaar ervaring

met initiële maximale cumulatieve toegediende doses van 29,6 GBq (800 mCi) van ^{177}Lu -DOTATAAT, werd geconcludeerd dat routinematige individuele dosimetrie de veiligheid van de patiënt niet verbetert. Daarnaast was er geen duidelijke relatie waargenomen tussen toegediende doses of beenmergstralingsdosis en ernstige (permanente) beenmergtoxiciteit. Tevens werd het duidelijk dat de algemeen gehanteerde maximale cumulatieve beenmergdosis van 2 Gy, toegepast tussen 2000 en 2005, geringe waarde had (30).

Herbehandelingen met ^{177}Lu -DOTATAAT

Ondanks de gunstige resultaten in alle studies, zowel met betrekking tot de objectieve tumorrespons, mPFS, en mOS, zal bij de meeste patiënten op een zeker moment de tumor(en) weer een groei vertonen na PRRT. Herbehandeling met aanvullende cycli ($2 \times 7,4$ GBq, dus 50% van de initiële toegediende dosis) ^{177}Lu -DOTATAAT is dan zeker een optie. De indicaties en contra-indicaties voor behandeling zijn niet verschillend van die voor ^{177}Lu -DOTATAAT-naïve patiënten. Volgens het huidige protocol dienen de patiënten een goede respons op de initiële behandeling getoond te hebben met een PFS van minimaal achttien maanden gemeten vanaf de start van de eerste initiële behandeling. Studies hebben aangetoond dat hernieuwde tumorrespons mogelijk is bij 16% van alle herbehandelde patiënten. Verder trad ook bij 60% van de patiënten een stabiele ziekte op (35-38). De ziekte was dus wederom onder controle bij ongeveer 75% van alle patiënten. De mPFS bij midgut- en pancreas-NET na herbehandeling is veertien tot vijftien maanden. Deze resultaten lijken minder goed dan bij de initiële behandelingen, echter de totaal toegediende activiteit bij herbehandeling is ook een factor 2 lager.

Ook is duidelijk dat in vergelijking met ^{111}In - en ^{90}Y -gelabelde somatostatine-analogen het ^{177}Lu -DOTATAAT inmiddels de voorkeur geniet. In tegenstelling tot het ^{90}Y heeft het ^{177}Lu het voordeel dat er posttherapeutische gamma-imaging verricht kan worden. Dit is vergelijkbaar met posttherapie scans na ^{131}I . Ook kan er dosimetrie verricht worden.

Neoadjuvante PRRT

Chirurgie van de primaire pancreas NET in afwezigheid van metastasen is en blijft de enige curatieve behandeling. Echter dit is niet altijd technisch mogelijk, vanwege vaatproblematiek of ingroei door de tumor in omliggende structuren. Gezien de tumorverkleining na behandeling met ^{177}Lu -DOTATAAT kan deze behandeling als neoadjuvante therapie overwogen worden bij inoperabel beoordeelde tumoren. Van Vliet en collegae (38) beschreven een serie van 29 patiënten met een inoperabel pancreas NET, waarvan 9 uiteindelijk succesvol geopereerd konden worden na neoadjuvante PRRT met ^{177}Lu -DOTATAAT (39).

Overige innovatieve PRS en PRRT ontwikkelingen

^{90}Y en ^{177}Lu , alleen of gecombineerd, voor PRRT worden in verschillende centra in Europa toegepast. Experimentele preklinische studies hebben gesuggereerd dat grote tumoren beter reageren op ^{90}Y -PRRT en kleine beter op ^{177}Lu -PRRT zodat het voor de hand ligt om deze twee therapieën te gaan combineren. Er bestaan momenteel echter geen prospectieve gerandomiseerde studies die de resultaten van de combinatie van ^{90}Y -PRRT en ^{177}Lu -PRRT vergelijken met die van ^{177}Lu -PRRT alleen. De potentiële werkzaamheid van deze combinatie is al wel gepubliceerd (40,41). Naast het huidige gebruik van β -emitters bij PRRT lijkt het gebruik van α -emitters zeer aantrekkelijk gezien de hogere cytotoxiciteit. Zo is er al (pre-)

klinische ervaring opgedaan met het ^{225}Ac -DOTATOC en ^{213}Bi -DOTATAAT (42-44).

Intra-arteriële PRRT

Bij patiënten met gemetastaseerde NET zijn multipale levermetastasen de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Derhalve hebben deze patiënten een kortere overleving dan patiënten zonder levermetastasen (45,46). Om de behandeling van patiënten met levermetastasen te optimaliseren zijn er enkele studies met toediening van ^{111}In -, ^{90}Y -, en ^{177}Lu -gelabelde somatostatine- analogen via de arteria hepatica verricht (47-50). Met deze intra-arteriële benadering was het mogelijk om een aanzienlijk hogere opname van het radiofarmacon in de levermetastasen te bereiken in vergelijking met systemische intraveneuze toediening (50). Zowel een gunstig tumorrespons als bijwerkingenprofiel zijn gerapporteerd. De belangrijkste indicatie voor intra-arteriële PRRT bij NET patiënten is lever-dominante ziekte. De techniek is echter niet eenvoudig. Ook is er een verhoogde kans op bloedingen en infecties door de procedure van katheterisatie van de a. hepatica. Op dit moment is er in Nederland een prospectieve multicenter trial met intra-arteriële toediening van ^{177}Lu -DOTATAAT (LUTIA-studie) gaande (51). Andere nieuwe ontwikkelingen betreffen behandeling van ^{177}Lu -DOTATAAT in combinatie met chemotherapie, 'targeted agents', of immunotherapie. In 2007 werd de eerste fase 3 trial gestart, in het Erasmus MC, met de combinatie van ^{177}Lu -PRRT en capecitabine (Xeloda; Genentech) versus ^{177}Lu -PRRT alleen, waarvan de definitieve uitwerking van de resultaten in 2019 verwacht wordt (52,53).

Parallel met de vooruitgang op het gebied van PRRT hebben onderzoekers gewerkt aan nieuwe manieren om het ^{111}In -pentetreotide, de lang bestaande

standaard voor de beeldvorming (inclusief SPECT), te verbeteren (54). Mede gezien de enorme technische ontwikkelingen van de hybride beeldvorming met PET/CT en GMP gecertificeerde ^{68}Ga -generatoren is er nu de beschikbaarheid van ^{68}Ga -DOTATAAT en het ^{68}Ga -edotreotide voor de lokalisatie en staging van somatostatinerceptor-positieve tumoren middels PET/CT (55). In combinatie met het ^{177}Lu -DOTATAAT is hierdoor het theranostische arsenaal voor NET aanzienlijk verbeterd. Andere recente ontwikkelingen zijn onder meer somatostatine-antagonisten met een hogere binding aan NET dan de klassieke agonisten en pan-somatostatine radioliganden voor de binding aan meerdere somatostatine-receptoren (sst1-sst5) (56-58).

PRRT bij andere oncologische indicaties

Nu de toepasbaarheid van PRRT als cytoreductieve therapie is erkend voor GEP-NET, is de mogelijkheid van het toepassen van PRRT bij andere oncologische indicaties met behulp van tumorspecifieke radioactief gelabelde peptiden een voor de hand liggende vervolgstap. Daartoe zijn in het Erasmus MC tussen 1987 en 2009 al ongeveer vijftien verschillende peptiden voor toekomstige toepassingen in de kliniek onderzocht (2,6,59-65). Verschillende andere peptiden en ontwikkelingen zijn sindsdien, met name in Europa en Australië, gepubliceerd, waarbij het potentiële nut van PRS en PRRT verder ontgonnen is. Voorbeelden hiervan zijn met name te vinden in de ontwikkeling van prostaatspecifieke membraanantigeen (PSMA) gerichte PRRT bij het (castratieresistente) prostaatcarcinoom en het gebruik van gelabelde gastrin-releasing peptide-analoga bij prostaat- en mammacarcinoom (3,66,67).

Conclusie

Terugkijkend op de afgelopen dertig jaar van theranostische ontwikkeling en vooruitgang is het duidelijk geworden dat beeldvormingstechnieken en therapie op basis van radioactief gelabelde peptiden succesvol kunnen zijn. Echter de ontwikkeling hiervan was niet mogelijk geweest zonder uitstekend teamwork, goede samenwerking tussen de academie en het bedrijfsleven en volhardendheid. Het succes van de omvangrijke Erasmus MC fase 2 en de NETTER-1 fase 3 klinische studies, en de mede daaruit volgende goedkeuringen van ^{177}Lu -DOTATAAT door de EMA in 2017 en FDA in 2018, zal hopelijk een verdere steun zijn voor onderzoek naar nieuwe peptiden voor gebruik bij zowel beeldvormende diagnostiek als PRRT volgens het principe van 'theranostics' voor een breed scala aan soorten van kanker. Daarbij is er de verwachting en hoop dat introductie van deze nieuwe radiofarmaca in de toekomst makkelijker zal worden en dat de nieuwe op PRRT gebaseerde therapeutische behandelingen sneller zullen worden opgepakt en geïntroduceerd als valide succesvolle therapie in de klinische praktijk.

j.teunissen@erasmusmc.nl ♦

Dankbetuiging

De auteurs willen hun dank betuigen aan de vele medewerkers op de afdelingen Endocrinologie, Chirurgie en Radiologie & Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus MC die werkzaam zijn geweest in de periode die bovenstaand artikel omvat en daarbij een substantiële bijdrage hebben geleverd aan de behandeling van onze patiënten. In het bijzonder willen we wijlen Prof. Dr. Dik J. Kwekkeboom noemen, gezien zijn jarenlange enorme betrokkenheid bij de ontwikkeling van somatostatinerceptor scintigrafie en peptidereceptor radionuclidetherapie.

Referenties

1. Levine R, Krenning EP. Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J Nucl Med* 2017;58:3S-9S
2. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-4
3. Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994;733:496-506
4. Reubi JC, Hacki WH, Lamberts SW. Hormone-producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1127-34
5. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging in vivo localization of tumors with a radiolabeled somatostatin analog. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1079-82
6. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31
7. Valkema R, de Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-22
8. Albert R, Smith-Jones P, Stolz B, et al. Direct synthesis of [DOTA-DPhe1]-octreotide and [DOTA-DPhe1,Tyr3]-octreotide (SMT487): two conjugates for systemic delivery of radiotherapeutical nuclides to somatostatin receptor positive tumors in man. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8:1207-10
9. Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:792-5
10. Erion JL, Bugaj JE, Schmidt MA, et al. High radiotherapeutic efficacy of [Lu-177]-DOTA-Y3-octreotate in a rat tumor model. [Abstract]. *J Nucl Med* 1999;40 (Suppl):223p
11. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510-8
12. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *The Lancet* 1998;351:417-8
13. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:941-5
14. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [90Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29:2416-23
15. Cybulka M, Weiner SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1552-4
16. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-56
17. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:5-19
18. Mallinckrodt sponsoring worldwide radiopharmaceutical collaboration with top academic researchers [press release]. Evaluate website; updated April 27, 1998. <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type5Story&id593485>. (retrieved 23rd of May 2017)
19. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35
20. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417-22
21. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-62
22. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30
23. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate. *J Clin Oncol* 2004;22:2724-9
24. Khan S, Krenning EP, van Essen M, et al. Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic

- or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2011;52:1361-8
25. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4617-24
26. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2125-35
27. Baum RP, Kluge AW, Kulkarni H, et al. [(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours: A Phase-II Study. *Theranostics* 2016;6:501-10
28. Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas* 2014;43:518-25
29. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With (177)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-84
30. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:453-63
31. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers M, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2018;59:452-8
32. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802-11
33. Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, et al. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. *Br J Cancer* 1993;67:1437-9
34. Melis M, Krenning EP, Bernard BF, et al. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1136-43
35. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:383-90
36. Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, et al. Treatment with 177Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2005;46:1310-6
37. Sabet A, Haslerud T, Pape U-F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:925-33
38. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Sep 28. [Epub ahead of print]
39. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, et al. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2015;56:1647-53
40. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with (90)Y-DOTATATE and tandem (90)Y/ (177)Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1788-97
41. Seregni E, Maccauro M, Chiesa C, et al. Treatment with tandem [90Y] DOTA-TATE and [177Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:223-30
42. Miederer M, Henriksen G, Alke A, et al. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide 225Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:3555-61
43. Chan HS, de Blois E, Morgenstern A, et al. In Vitro comparison of 213Bi- and 177Lu-radiation for peptide receptor radionuclide therapy. *PLoS One* 2017;12:e0181473
44. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. (2)(1)(3)Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-19
45. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Jr., et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002;9:855-62
46. Clancy TE, Sengupta TP, Paulus J, et al. Alkaline phosphatase predicts survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors.

- Dig Dis Sci 2006;51:877-84
47. McStay MK, Maudgil D, Williams M, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology* 2005;237:718-26
48. Kratochwil C, Lopez-Benitez R, Mier W, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:595-602
49. Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D, et al. Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1827-37
50. Pool SE, Kam BLR, Koning GA, et al. [111In-DTPA]octreotide Tumor Uptake in GEPNET Liver Metastases After Intra-Arterial Administration: An Overview of Preclinical and Clinical Observations and Implications for Tumor Radiation Dose After Peptide Radionuclide Therapy. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2014;29:179-87
51. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590119?term=lutathera&cond=Neuroendocrine+Tumors&cntr=NL&cntry=NL&rank=1. (retrieved 15th of August 2018)
52. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:743-8
53. van der Zwan WA, Wyld D, Brabander T, et al. A Randomized Controlled Study Comparing Treatment of Gastro-Enter-Pancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNET) with 177Lu-DOTATATE Alone and in Combination with Capecitabine. [Abstract]. *Neuroendocrinology* 2018;106:1-301
54. Macke HR, Smith-Jones P, Maina T, et al. New octreotide derivatives for in vivo targeting of somatostatin receptor-positive tumors for single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). *Horm Metab Res Suppl* 1993;27:12-7
55. Press release: Advanced Accelerator Applications announces FDA approval of NETSPOT™ (Somakit-TATE), a kit for the preparation of gallium Ga 68 dotatate for neuroendocrine tumor detection [press release]. June 2, 2016 <http://www.adacap.com/wp-content/uploads/2016/06/2016-06-02-PR-AAA-FDA-approves-NETspot-for-diagnosis-of-NETs-FINAL-ENG-2.pdf>. (Retrieved 23rd of May, 2017)
56. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist for Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Pilot Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2014;55:1248-52
57. Ginj M, Zhang H, Eisenwiener KP, et al. New pansomatostatin ligands and their chelated versions: affinity profile, agonist activity, internalization, and tumor targeting. *Clin Cancer Res* 2008;14:2019-27
58. Maina T, Cescato R, Waser B, et al. [111In-DOTA]LTT-SS28, a first pansomatostatin radioligand for in vivo targeting of somatostatin receptor-positive tumors. *J Med Chem* 2014;57:6564-71
59. Breeman WA, van Hagen PM, Kwekkeboom DJ, et al. DTPA0]octreotide. *Eur J Nucl Med* 1998;25:182-6
60. de Jong M, Bakker WH, Bernard BF, et al. Preclinical and initial clinical evaluation of 111In-labeled nonsulfated CCK8 analog: a peptide for CCK-B receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med* 1999;40:2081-7
61. van Hagen PM, Breeman WA, Reubi JC, et al. Visualization of the thymus by substance P receptor scintigraphy in man. *1996;23:1508-13*
62. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1312-7
63. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. [177Lu-DOTAOTyr3] octreotate: comparison with [111In-DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1319-25
64. Breeman WA, Froberg AC, de Blois E, et al. Optimised labeling, preclinical and initial clinical aspects of CCK-2 receptor-targeting with 3 radiolabeled peptides. *Nucl Med Biol* 2008;35:839-49
65. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:147-56
66. Pfestroff A, Luster M, Jilg CA, et al. Current status and future perspectives of PSMA-targeted therapy in Europe: opportunity knocks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1971-5
67. Chatalic KL, Kwekkeboom DJ, de Jong M. Radiopeptides for Imaging and Therapy: A Radiant Future. *J Nucl Med* 2015;56:1809-12

De opkomst van nucleaire therapie bij kinderoncologie: hoe magisch waren de MIBG-bullets?

Hoewel tegenwoordig minder op de voorgrond werd het gebruik van metaiodobenzylguanidine (MIBG) gelabeld met radioactief jodium voor diagnostiek en behandeling van het neuroblastoom in de jaren tachtig voorpaginanieuws en als baanbrekend beschouwd. In samenwerking met de kinderoncologen prof. dr. Tom Voûte en dr. Jan de Kraker van het Emmakinderziekenhuis te Amsterdam, behandelde nucleair geneeskundige dr. Kees Hoefnagel (Nieuwer Amstel, 1948) tientallen kinderen met neuroblastoom, de meeste gemetastaseerd en uitbehandeld na chemotherapie, in het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) Ziekenhuis tussen 1984 en 2002. Na de verhuizing van het Emmakinderziekenhuis naar het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam Zuidoost werd de MIBG therapie bij kinderen geleidelijk aldaar geconcentreerd.

MIBG gelabeld met ^{131}I werd begin jaren tachtig ontwikkeld aan het Ann Arbor Medical Center van de Universiteit van Michigan, oorspronkelijk voor gebruik bij het maligne feochromocytoom en andere soortgelijke tumoren in volwassenen. Hoe kwamen u en de kinderoncologen Voûte en de Kraker aan de toepassing bij het neuroblastoom? Was de brug tussen



beelddiagnostiek en therapie met dit radiofarmacon doorslaggevend?

Dat was een combinatie van toeval enerzijds en doortastendheid, die prof. Tom Voûte zo kenmerkte, anderzijds. Tijdens Kerstmis 1983 kwam Voûte kijken naar een skeletscan van een kind met osteosaroom, waarop de longmetastasen intense opneming van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP toonden. Hij verzuchtte toen, dat het zo jammer was dat er niet zo'n radiofarmacon voor het neuroblastoom bestond. Hij was in 1966 gepromoveerd op het neuroblastoom en het feochromocytoom en legde uit wat de verwantschap van die twee aandoeningen was. Ik zei toen dat voor scintigrafie van het feochromocytoom ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) gebruikt werd. We spraken af om de

literatuur te checken of MIBG ook bij neuroblastoom was toegepast. Dat bleek niet het geval. Hoe komen we daarachter, vroeg Tom Voûte. Kan jij aan dat MIBG komen? Wij zochten contact met de radiochemicus Helmut Klunenberg van de firma Henning in Berlijn, die bereid was ^{131}I -MIBG voor ons te maken, en reeds op 7 januari 1984 maakten wij de eerste scans bij drie kinderen met een neuroblastoom. Alle drie de scans waren 'positief'. Daarna zijn wij met deze diagnostiek doorgegaan. Bij het achtste patiëntje was de concentratie in metastasen van een neuroblastoom zo hoog dat ik mij liet ontvallen dat, indien dit een patiënt met een schildkliercarcinoom was, ik hem zeker met ^{131}I zou behandelen. Voûte reageerde: "Waarom doen we dat dan niet?" Helmut Klunenberg bereidde een therapeutisch dosis

van 59 mCi ^{131}I -MIBG en stuurde deze per vliegtuig naar Amsterdam in een grote doos, waarop stond: 'Life saving pharmaceutical'. In juni 1984 voerden wij de eerste behandeling uit bij een patiëntje met een grote, uitwendig gelegen tumor van de orbita, zodat wij uur na uur het effect van het ^{131}I -MIBG op de tumor met het blote oog konden aanschouwen. Dat effect was dramatisch: een nieuwe therapie was geboren! Niet experimenteel, maar gebaseerd op voorafgaande beeldvorming en dosisinschatting.

In de eerste tien jaar van deze behandelingsmodaliteit kwamen kinderen niet alleen uit Nederland maar ook van diverse landen binnen en buiten Europa naar het AVL. Met een aanpak gebaseerd op meerdere mogelijke cycli ontstonden nauwe banden tussen klinici en verpleegkundigen met de families van de kinderen. Hoe werden kwesties zoals logistiek, communicatie, verzorging en voeding van de patiëntjes destijds aangepakt? Hoeveel kinderen van buiten Nederland zijn destijds behandeld?

Radionuclide therapie bij kinderen vereist een goede samenwerking van nucleair geneeskundigen en kinderartsen, met wederzijds begrip en respect voor elkaars verantwoordelijkheden. Met de kinderoncologen Voûte en De Kraker was dit optimaal; het was een gezamenlijk uitgevoerde behandeling! Evenzeer van belang was de samenwerking met de verpleegkundigen en de ouders van de patiëntjes. Teneinde de stralingsdosis voor verzorgenden zo laag mogelijk te houden, voerden verpleegkundigen alle verpleegtechnische taken uit en werden de ouders, soms ook

grootouders, geïncorporeerd in de verzorging van het kind (voeding, bezighouden, et cetera). Daartoe werden zij geïnstrueerd, begeleid en gecontroleerd door een stralingshygiënisch deskundige. De ouders verbleven in een kamer tegenover de isolatiekamer en konden via een videolink met hun kind communiceren, zodat hun aanwezigheid binnen de isolatiezone tot een minimum beperkt bleef. Net als bij de patiënt, werd de schildklier van de ouders met kaliumjodide beschermd tegen eventuele inwendige besmetting. Tevens droegen zij een zakdosimeter, waarmee de opgelopen uitwendige stralingsdosis werd vastgelegd. Dit bleek in de praktijk erg mee te vallen. Een en ander betekende dat er inderdaad nauwe banden met de kinderen en hun ouders ontstonden. Voor het kind was ^{131}I -MIBG therapie makkelijker te verdragen dan eerdere behandelingen zoals chemotherapie en chirurgie. De wettelijk noodzakelijke isolatie was het grootste probleem, waaraan het hoofd geboden werd door het kind op velerlei wijzen bezig en geamuseerd te houden. Hierbij speelde, behalve de ouders, de audiovisuele dienst van het ziekenhuis een belangrijke rol. Tussen 1984 en 2002 werden in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis 631 behandelingen met ^{131}I -MIBG bij 222 patiënten uitgevoerd, waaronder 150 met een neuroblastoom. Tachtig kinderen kwamen uit Nederland, zeventig uit het buitenland: uit vijftien verschillende Europese landen (met name België, Griekenland, Spanje en Portugal) en tien landen buiten Europa (met name de Verenigde Staten, Canada, Japan, Indonesië, Israël en Egypte).

In de eerste jaren was ^{131}I -MIBG met name van toepassing in gemetastaseerd neuroblastoom, meestal

bij patiënten waarbij chemotherapie niet langer effectief was. Hoe waren de resultaten? Hoe vaak konden patiënten behandeld met ^{131}I -MIBG als monotherapie langdurige remissies bereiken?

Tussen 1984 en 1991 werden 53 patiënten met een gemetastaseerd neuroblastoom, bij wie de ziekte teruggekomen was na of progressief was tijdens combinatie chemotherapie, met ^{131}I -MIBG als monotherapie en feitelijk laatste redmiddel behandeld (10 met stadium III en 43 met stadium IV neuroblastoom). Ondanks de ongunstige Ausgangssituation, werden toch 7 complete en 23 partiële remissies bereikt en werd de eerder progressieve aandoening bij 10 patiënten gestabiliseerd. Naast de objectieve respons was het palliatieve effect van deze behandeling indrukwekkend. Ik herinner mij kinderen met zeer pijnlijke skeletmetastasen, die een tot twee dagen na behandeling met ^{131}I -MIBG door de isolatiekamer renden. Hoewel bij de meeste patiënten de duur van deze remissies varieerde van 2 tot 38 maanden, bereikten vijf patiënten zeer langdurige remissies (tot meer dan 20 jaar na behandeling).

In de loop van de jaren negentig werd geconstateerd dat ^{131}I -MIBG therapie met name effectief was in neuroblastomen met specifieke karakteristieken. Heeft dit aspect de evolutie van het MIBG gebruik bij kinderen beïnvloed?

Aanvankelijk werden alle patiënten met stadium III of IV neuroblastoom op dezelfde manier met ^{131}I -MIBG behandeld, dat wil zeggen door intraveneuze toediening van 3,7-7,4 GBq ^{131}I -MIBG in 1-4 uur. Zolang er respons was en de hematologische bijwerkingen dat toelieten, werden

deze toedieningen met een interval van vier tot zes weken voortgezet tot complete remissie of einde van remissie. Door de kinderoncologen werd bij individuele patiënten een groot aantal prognostische factoren (zoals leeftijd, tumorlocatie, stadium, excretiepatroon van catecholaminen en metabolieten daarvan, serum ferritinegehalte en genetische parameters) in kaart gebracht. Hoewel er bij de meeste patiënten respons optrad, werd geleidelijk toch duidelijk dat de behandelwijze, die voor alle patiënten dezelfde was, differentiatie behoeft. Er waren namelijk goed responderende patiënten, die in feite overbehandeld werden, terwijl bij andere patiënten met ongunstige prognostische factoren intensificatie van de behandeling nodig was. Zodoende zijn in 1998 en 2000 twee aangepaste protocollen in gebruik genomen, waarbij patiënten met een neuroblastoom stadium III en gunstige prognostische factoren slechts twee behandelingen met ¹³¹I-MIBG kregen en daarna geopereerd werden, terwijl bij patiënten met stadium IV en ongunstige prognostische parameters een intensievere behandeling gegeven werd, namelijk een hogere dosis ¹³¹I-MIBG (7,4 GBq) in combinatie met de topoisomeraseremmer Topotecan.

Op een bepaald moment werd ¹³¹I-MIBG therapie toegepast om resectabiliteit van de primaire tumor te bereiken bij bepaalde stadia van het neuroblastoom. Dit in plaats van chemotherapie, destijds veelgebruikt als preoperatieve inductie. Hoe zijn de resultaten geweest? Was naast het effect op de primaire tumor de therapie ook gunstig wat betreft bijwerkingen in vergelijking met chemotherapie?

De geobserveerde objectieve respons op ¹³¹I-MIBG therapie bij kinderen

met een reeds uitvoerig behandeld neuroblastoom, de non-invasiviteit van deze behandeling en het feit dat een niet eerder behandeld neuroblastoom meestal een zeer grote metabole activiteit bezit, hebben geleid tot het inzetten van ¹³¹I-MIBG therapie op een vroeg moment in de behandeling in plaats van de gebruikelijke inductie chemotherapie. Dit gebeurde in het kader van een project binnen de Ontwikkelingsgeneeskunde, die destijds voor de financiering zorgde. Het doel van deze preoperatieve ¹³¹I-MIBG therapie is het zodanig verkleinen van de primaire tumor, dat adequate (>95%) tumorresectie mogelijk werd. En om tegelijkertijd ernstige bijwerkingen en het optreden van resistentie tegen chemotherapie te vermijden. De chemotherapie werd gereserveerd voor het postoperatieve traject om minimaal tumorresidu te behandelen, waarvoor deze therapie het meest geschikt is. De uitkomst van het Ontwikkelingsgeneeskunde project was dat preoperatieve ¹³¹I-MIBG even goed als combinatie chemotherapie was in het bereiken van de resectabiliteit, maar veel minder toxisch en ook nog minder kostbaar. Tussen 1989 en 2002 werd in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis ¹³¹I-MIBG therapie als eerste behandeling toegepast bij 54 kinderen die zich presenteerden met een neuroblastoom. In vergelijking met de eerste groep kinderen, die na conventionele therapie met ¹³¹I-MIBG behandeld werden, was het objectieve remissie percentage hoger (81% t.o.v. 60%) en de hematologische toxiciteit minder (37% t.o.v. 82%). Bij 43 patiënten was vervolgens de operatie succesvol (complete of >95% resectie) of niet meer nodig/geïndiceerd. Van deze patiënten overleefden 20 langdurig (>10 jaar).

Kunt u iets zeggen over de huidige plaats van ¹³¹I-MIBG therapie in de behandeling

van het neuroblastoom? En tot slot, wat heeft men geleerd van de aanpak van de eerste jaren van MIBG-therapie?

Ondanks het feit dat voor beide behandelingsindicaties bij het neuroblastoom (ofwel als preoperatieve inductietherapie in een behandelingsprotocol met curatieve intentie, ofwel als meer palliatieve behandeling van recidiverend of progressief neuroblastoom na/tijdens chemotherapie) ¹³¹I-MIBG nog altijd bestaat en in aanmerking komt, wordt er wereldwijd minder gebruik van gemaakt. Dit komt onder andere door logistieke omstandigheden, namelijk dat voor deze behandelingsmodaliteit, behalve de voornoemde interdisciplinaire samenwerking en expertise, nucleair geneeskundige isolatiefaciliteiten in combinatie met een goede pediatrisch oncologische afdeling noodzakelijk zijn. Bovendien worden ook andere behandelingen (bijvoorbeeld immunotherapie), gezien het relatief gering aantal patiënten per land, in internationaal studieverband onderzocht.

Na vele jaren zijn in de Verenigde Staten studieprotocollen ontwikkeld, waarbij extreem hoge doseringen ¹³¹I-MIBG aan patiënten werden toegediend. Ernstige toxiciteit hiervan heeft de erkenning van de behandeling niet altijd goed gedaan. Desalniettemin wordt in sommige centra (bijvoorbeeld in Nederland, Portugal, Frankrijk en Italië) de ¹³¹I-MIBG therapie van het neuroblastoom nog altijd toegepast en zijn er in sommige landen (bijvoorbeeld Rusland) initiatieven om deze therapie in te voeren. Sinds eind 2017 is ¹³¹I-MIBG als therapeutisch radiofarmacon ook in Japan erkend en worden daar nieuwe klinische studies hiermee opgezet.

De ontwikkeling van de ¹³¹I-MIBG therapie in de tachtiger jaren was een herbevestiging van het tracerprincipe, dat vandaag de dag nog altijd geldt

en zo kenmerkend is voor de nucleaire geneeskunde: het gaat erom om geschikte paren van een diagnostisch en therapeutisch radiofarmacon te hebben, waarbij het eerste leidt tot een goede patiëntselectie

en verantwoord gebruik van het therapeutisch radiofarmacon. Goede multidisciplinaire samenwerking is onontbeerlijk, evenals het creëren van adequate en wettelijk vereiste faciliteiten (isolatiekamers) en

logistieke omstandigheden (zorg voor kind én ouders).

keeshoefnagel@quicknet.nl ♦



Deelnemers aan de eerste internationale vergadering van therapeutische MIBG-gebruikers in Assisi, Italië (1986). Van links naar rechts: Duncan Ackery (Southampton), Sue Clark (Londen), Kees Hoefnagel (Amsterdam), Luigi Troncone (Rome), Jean-Louis Baulieu (Tours), Bram Shapiro (Michigan) en Manfred Fischer (Kassel).



Boven: Therapiekamer met ^{131}I -MIBG omstreeks 1988 (links) direct aangesloten op de installaties voor radioactieve opslag in het AVL (rechts). Onder: de grondleggers van MIBG-therapie in Nederland: kinderoncologen Tom Voûte en Jan de Kraker en nucleair geneeskundige Kees Hoefnagel (1998).

PET in Nederland: Een lelijk eendje dat een zwaan werd

prof. dr. Philip H. Elsinga, prof. dr. Jan Pruim, dr. Aren van Waarde, dr. ir. Antoon T.M. Willemsen

*Medical Imaging Center - Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming
Universitair Medisch Centrum Groningen*

De geschiedenis van positronemissietomografie (PET) in Nederland kent een aantal fasen in haar ontwikkeling. Van ongeliefde, want te dure en te complexe, techniek ontwikkelde PET zich tot de hedendaagse centrale spil in de zorg, met name de zorg voor patiënten met kanker. Wat is er gebeurd dat die verandering kan verklaren? In dit artikel willen we, verdeeld over een aantal tijdfasen, proberen die ontwikkeling inzichtelijk te maken. Met daarbij speciale aandacht voor de ontwikkelingen in Groningen.

Voor 1990 Pionieren

De basis van PET ligt in de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw, hoewel het onderliggende fysisch principe al sinds de jaren '30 bekend was. De eer om in Nederland PET van de grond te tillen komt toe aan prof. dr. M.G. Woldring in Groningen, die in het midden van de jaren '70 een jonge promovendus, Willem Vaalburg, aanstelt om te kijken wat er met positron emitterende radio-isotopen mogelijk is. Vaalburg zet een onderzoeksgroep op in het toenmalige Kernfysisch Versnellersinstituut van de Rijksuniversiteit Groningen waar gebruik kan worden gemaakt van het daar aanwezige cyclotron. In die tijd kunnen alleen ^{11}C en ^{13}N worden geproduceerd. In de praktijk komt het erop neer dat er per week beschikt kan worden over in totaal acht uur cyclotrontijd, waar dan nog



Figuur 1. De 'cyclotrongroep' van het KVI anno 1979. Staand eerste van links Willem Vaalburg. Staand vierde van links Anne Paans.

twee tot drie uur vanaf gaan om de protonbundel van maximaal 10 μA te tunen.

Op deze manier worden $^{13}\text{N}\text{-NH}_3$, ^{11}C -gelabelde aminozuren en ^{11}C -glucose geproduceerd voor preklinisch onderzoek. ^{11}C -glucose is een voorloper van het heden ten dage alom gebruikte ^{18}F -FDG en wordt met behulp van algen en licht door middel van een fotosyntheseprocess gemaakt en vervolgens gezuiverd. Het accent ligt in die tijd echter op het kwantificeren van de eiwitsynthesesnelheid in tumoren. Hierbij haalt L-[1- ^{11}C]-tyrosine het tot humane studies. Aan het einde van de jaren '80 kan er ook ^{18}F worden geproduceerd en

wordt er op kleine schaal ^{18}F -FDG gemaakt.

De synthese van radiofarmaca gaat volledig met de hand, van synthesesmodules heeft nog niemand gehoord. Ook wordt een PET tracer (nog) niet beschouwd als een radiofarmacon en is er geen juridisch netwerk, en bestaan er geen kwaliteitssystemen zoals bijvoorbeeld kwaliteitscontrole van radiofarmaca of iets als GMP. Ook is er nog geen ethische commissie en zijn er geen regels voor proefdieronderzoek. Kortom, een periode die nu niet meer is voor te stellen maar veel ruimte laat om te pionieren.

Dedicated PET camera's moeten ook nog worden ontwikkeld. Voor het doen van de onderzoeken wordt teruggevallen op gammacamera's. Fysicus Anne Paans bouwt met behulp van Ortec modules voor de coïncidentie detectie een gammacamera om. Voor de aansturing, de dataopslag en de reconstructie is er de beschikking over een PDP11 computer. Omdat het systeem feitelijk gebaseerd is op twee gammacamera's, is het ook mogelijk om een live beeld van de (planaire) activiteit te zien, een feature dat later bij de ringsystemen is verdwenen. Om de verkregen gegevens op te slaan worden speciale schijven van 2 Mb (sic!) geïmporteerd met een diameter van 40 cm. Later wordt de truc herhaald met een roterende dubbelkopscamera. Met deze basis worden de eerste dierproeven en later ook humane studies verricht. Legendarisch is de anekdote waarbij met behulp van rectaal gegeven $^{13}\text{N-NH}_3$ de portale circulatie bij patiënten met levercirrose wordt gemeten. De flacon met de drager ligt al enige tijd klaar in de koelkast alvorens het ammonia wordt toegevoegd, maar

men vergeet om de flacon tijdig uit de koelkast te halen alvorens de inhoud via een rectiole aan de patiënt toe te dienen. De patiënt verkrampst volkomen en de eerste 'bijwerking' van PET is geboren.

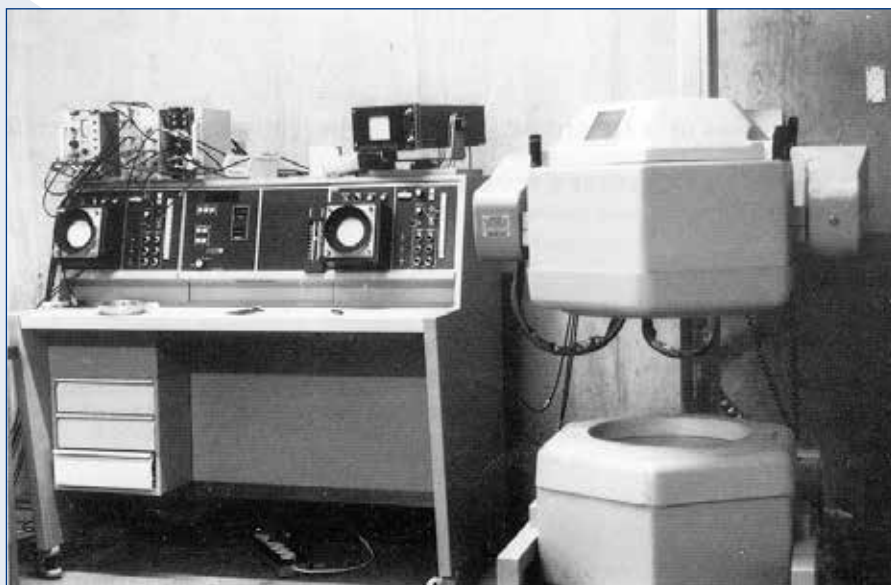
Het werk is zo succesvol dat klinische toepassingen binnen bereik komen, in het bijzonder de toepassing van $^{18}\text{F-FDG}$ in de oncologie. Eind jaren '80 wordt, met instemming van de regering, gewerkt aan het opzetten van een Nationaal PET Research Centrum. Uiteindelijk beslist de toenmalige minister Deetman dat dat centrum in Groningen gevestigd moet worden vanwege het pionierswerk dat daar al is gedaan en daarmee de beschikbare expertise. Toch is dat ook relatief. Om een centrum tot bloei te laten komen moeten er nieuwe mensen worden aangetrokken. Mensen die tot dan niet of nauwelijks iets van PET hebben gehoord. Dit is in de tijd dat het "www" nog rudimentair is, zoekmachines feitelijk nog niet bestaan en je aangewezen bent op de bibliotheek. De oogst valt tegen. Vaak is er geen of maar 1 boek over de technologie aanwezig.

1990-2000

Early adapters

In 1991 is het zover. Op het terrein van het toenmalige Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG, nu UMCG) wordt het Nationaal PET Research Centrum opgeleverd, hoewel de bouwvakkers nog lange tijd rondlopen. Het centrum staat onder leiding van -inmiddels- professor dr. Willem Vaalburg en vormt een zelfstandige faciliteit binnen het ziekenhuis. Het ziekenhuis zit nog midden in de nieuwbouw en het PET Centrum is geplaatst op de begane grond van een nieuw bouwdeel. In de kelder is een bunker met 1,80 m dikke betonnen muren gebouwd. Op maandag 7 januari 1991 worden zowel het Scanditronix MC17 medisch cyclotron afgeleverd, als de CTI ECAT 951 PET camera. Het duurt nog zo'n vier tot vijf maanden (al die tijd is de camera in plastic afgedekt vanwege de voortgaande bouwactiviteiten) voordat alle acceptatietesten zijn afgerond en de eerste patiënten kunnen worden gescand. De eerste patiënt die op de 951 wordt gescand krijgt na afloop een bloemetje, een traditie die tot op heden wordt volgehouden bij iedere oplevering van een nieuwe camera.

In de prekliniek werken we vooral aan de preklinische evaluatie van radioliganden voor beta-adrenoceptoren in het menselijk hart. We gaan hierbij uit van experimentele bètablokkers zoals die zijn ontwikkeld door de farmaceutische firma's Ciba-Geigy en Merck. Die verbindingen worden radioactief gemerkt met koolstof-11 zodat hun chemische eigenschappen niet veranderen. De doelen zijn het valideren van een bestaande non-subtype selectieve tracer ($^{11}\text{C-CGP12177}$) en het ontwikkelen van een nieuw beta-1 subtype-selectief radioligand. Die laatste doelstelling wordt niet gehaald omdat alle bekende subtype-selectieve bètablokkers als PET tracers



Figuur 2. De eerste door Anne Paans gebouwde PET camera, gebaseerd op een dubbelkops gammacamera. Jaren 80 van de vorige eeuw.



Figuur 3. 1991. De eerste patiënt gescand in het nieuwe PET centrum van het AZG/UMCG ontvangt een bloemetje uit handen van het afdelingshoofd, prof. Vaalburg. Links Jan Pruim.

falen.

In die periode werken we ook verder aan validatie van L-[1- ^{11}C] tyrosine voor bepaling van de eiwitsynthesesnelheid in menselijke tumoren, en aan de ontwikkeling van tracers die de activiteit van het eiwit P-glycoproteïne in tumoren en in de bloed-hersenbarrière zichtbaar kunnen maken. Die twee projecten zijn wel succesvol. Een subsidie van het Astmafonds stelt ons in staat om tracers te gaan ontwikkelen voor bèta-adrenerge en cholinerge (muscarine) receptoren in de menselijke long. Ook dat project wordt met succes bekroond, en het heeft een aanzienlijke spin-off. Eén bèta-adrenoceptor ligand (^{18}F -fluorcarazolol) blijkt de bloed-hersenbarrière te kunnen passeren en bèta-adrenoceptoren in het brein van proefdieren en mensen zichtbaar te kunnen maken. Helaas moet de verdere ontwikkeling van dit ligand worden stopgezet als blijkt dat fluorcarazolol mutagene eigenschappen heeft. Een opmerkelijke spin-off van de Astmafonds subsidie is dat we niet alleen antagonist maar ook bèta-adrenoceptor agonisten met

^{11}C gaan labelen. Daardoor wordt een directe vergelijking van de bindingseigenschappen van agonist en antagonist tracers mogelijk. Langzamerhand vindt de PET techniek ook een inbedding in de kliniek en worden er verschillende patiënt gerelateerde onderzoeken uitgevoerd. Een belangrijk moment in die jaren is het SNM congres in 1992 dat in dat jaar -kort na de heftige rellen- in Los Angeles wordt gehouden. Op dat congres worden voor het eerst de algoritmes gepresenteerd waarmee transversale beelden omgezet kunnen worden in coronale en sagittale beelden. En daarmee is de basis gelegd voor de 'whole body' scanning die nu de standaard vormt van de PET/CT.

Radiochemisch worden in deze periode tientallen nieuwe PET tracers geïmplementeerd voor klinisch onderzoek, waaronder ^{11}C -choline, en de boven beschreven tracers voor receptoren in hart en hersenen. De aminozuren verliezen terrein en ^{18}F -FDG neemt de overhand. En omdat ^{18}F steeds meer beschikbaar komt, worden ook andere ^{18}F -tracers zoals ^{18}F -FDOPA regelmatig geproduceerd. Daarbij wordt

aanvankelijk, voortbordurend op de research in de jaren daarvoor, gefocust op kwantitatieve bepalingen en de eiwitsynthese. Pas midden jaren '90 verschuift het evenwicht naar 'whole body' ^{18}F -FDG-scanning. Dat is overigens geen sinecure in een tijd waar PET/CT nog niet bestaat. Als wordt gekozen voor attenuatie gecorrigeerde beelden dan duren de scans onwerkbaar lang. Immers, de verzwakking moet worden gemeten met een $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ bron, waar dat heden ten dage gebeurt met een CT-scan. De duur van de transmissiescan kan in die tijd (tegen het einde van de levenstijd van de bron) tot meer dan een uur oplopen. Maar als de transmissiescan achterwege wordt gelaten, worden slechte niet-gecorrigeerde beelden verkregen. En toch worden daar vooralsnog de diagnoses op gesteld omdat dat voor de patiënt meer acceptabel is. Enkele jaren later neemt Siemens de firma CTI over, zodat de CTI camera's vanaf dat moment onder de merknaam Siemens worden verkocht. In 1999 wordt het centrum in Groningen uitgebreid met een tweede PET camera, een Siemens ECAT HR+. De camera heeft een groter field-of-view dan de 951 had, is ook gevoeliger door de nieuwe LSO kristallen, maar is nog steeds een PET stand-alone camera. In de tweede helft van de negentiger jaren wordt een tweede PET camera geplaatst in het VUmc. Dat geeft gemengde gevoelens. Aan de ene kant blijheid omdat het een bewijs is van het succes van PET en de mogelijkheden van PET in Nederland, aan de andere kant een zekere weemoed omdat we niet langer kunnen zeggen dat we het enige PET centrum in Nederland zijn (hoewel de eerlijkheid gebied te melden dat in de jaren 80 van de vorige eeuw ook aan het VUmc uitgebreid aan radiochemie werd gedaan, onder meer door Koos Herscheid). Weer een aantal jaren later stapt ook het

Radboud MC in waarmee er drie universitaire centra in Nederland ontstaan waar PET scans mogelijk zijn. Deze drie centra vormen gezamenlijk en individueel de voorhoede op het gebied van PET en beginnen zich meer en meer te focussen op de toepassing van PET in de oncologische praktijk, de meerwaarde ten opzichte van bestaande medische afbeeldingstechnieken en de kosteneffectiviteit. Dit mondt onder meer uit in publicaties in *The New England Journal of Medicine* en in *The Lancet* over de toepassing van PET bij longkanker. Regelmatig worden ook zaken uitgewisseld zoals bijvoorbeeld verrijkt water voor de productie van ^{18}F vanuit de VU en werd ter compensatie een Groninger koek met roomboter met de transporteur terug meegegeven richting Amsterdam. Het millennium sluit af met een kleine ramp. Op 27 februari 2000 -het is weekend- breekt een korte maar hevige brand uit in de wachtkamer van het PET centrum. De wachtkamer en de nabijgelegen kantoren worden vernield. Gelukkig blijven de naastgelegen camera's gespaard. Ze lopen echter wel uitgebreide roetschade op. Beide camera's worden daarop ontmanteld en de elektronica wordt speciaal gereinigd.

2000-2010 Klinische doorbraak

In de Groningse prekliniek vindt een verbreding van studie-onderwerpen plaats. Naast de bestaande cardiologische en oncologische tracers worden er steeds meer tracers gemaakt voor receptoren in het brein en tracers waarmee ontstekingsprocessen zichtbaar gemaakt kunnen worden. En we gaan ons steeds meer bezighouden met het ontwikkelen en valideren van radiofarmaca waarmee therapieën in patiënten gemonitord kunnen worden. Het gaat daarbij onder andere om het monitoren van gentherapie, van chemotherapie en van strategieën om de gunstige werking van antidepressiva sneller te laten optreden. We proberen tracers te ontwikkelen die onderscheid kunnen maken tussen tumor- en ontstekingsweefsel (nucleosides, sigma-receptor liganden). En er worden enkele klinische studies uitgevoerd met door ons ontwikkelde bèta-adrenoceptor liganden. Veel media-aandacht krijgt de (op PET onderzoek in proefdieren gebaseerde) hypothese dat een door herpesvirussen veroorzaakt ontstekingsproces een rol zou kunnen spelen in het ontstaansmechanisme

van schizofrenie. Daarnaast is er een belangrijke onderzoekslijn naar de cerebrale blood flow bij verschillende condities, onderzoek dat nu vrijwel uitsluitend door de fMRI wordt gedaan.

Tijdens de negentiger jaren en ook in de periode 2000-2006 worden PET tracers vooral gevalideerd door middel van biodistributiestudies. In bijzondere gevallen worden er (na normale werktijden) wel eens proefdieren gescand in een klinische PET camera. Dat zijn niet alleen ratten en muizen, maar soms ook biggen, schapen, en geiten (voor de cardiologie) en in een enkel geval zelfs (speciaal uit Spanje overgevlogen) apen (voor de neurologie). Via een subsidie van NWO slagen wij er eind 2006 echter in om een microPET camera (Concorde Focus 220) en een microCT-scanner te verwerven, systemen die speciaal zijn ontwikkeld voor het maken van scans in kleine proefdieren. De resolutie gaat naar 2 mm of beter, de gevoeligheid neemt aanzienlijk toe door de kleinere diameter en de systemen zijn altijd beschikbaar. Het onderzoek in de prekliniek neemt daardoor een geweldige vlucht, want ratten en muizen hoeven niet meer voor elk meetpunt te worden gedood en longitudinale PET studies worden mogelijk.

In die jaren internationaliseert de afdeling. Voor 2005 is er in Groningen nauwelijks een buitenlandse promovendus te vinden, afgezien van een sporadische Japanse postdoc. Maar vanaf 2007 stromen de buitenlanders toe. Binnen de prekliniek worden de Nederlanders een "significante minderheid". Er komen mensen uit alle werelddelen, met uitzondering van Antarctica. En de voertaal op de afdeling wordt het Engels. Een keer per jaar wordt deze internationalisering gevierd met de 'International Appetizers' middag, waar de promovendi typische en bij voorkeur zelfgemaakte gerechten uit het thuisland serveren.



Figuur 4. De situatie na de brand in 2000.

Deze verandering hangt samen met de komst van een nieuw hoofd, prof. dr. R.A.J.O. Dierckx, als opvolger van Willem Vaalburg, die met pensioen gaat. Het is ook het natuurlijke moment om het PET centrum samen te voegen met de afdeling Nucleaire Geneeskunde, die ook zonder hoofd zit na het pensioen van dr. D.A. Piers. De nieuwe naam luidt Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming (NGMB), in navolging van de naamsveranderingen van de SNM naar SNMMI en van het European Journal of Nuclear Medicine naar European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Rond de eeuwwisseling breekt de PET/CT techniek door, de combinatie van een PET- en CT-camera. De combinatie die heden ten dage volledig is ingeburgerd, maar in die dagen de doorbraak van FDG PET in de kliniek betekent. Ook komt ^{18}F -FDG op steeds grotere schaal beschikbaar, onder andere doordat vanuit het VUmc op steeds grotere schaal FDG wordt gedistribueerd naar andere ziekenhuizen zonder cyclotron en radiochemie. Het kwaliteitsdenken wordt in dit decennium ook professioneler. NGMB wordt binnen het inmiddels omgedoopte UMCG de eerste afdeling die een ISO-

certificaat haalt. Ook aan de eis om PET tracers te produceren onder Good Manufacturing Practice (GMP) condities moet worden voldaan. PET tracers worden radiofarmaca en worden nu wettelijk gelijkgesteld met geneesmiddelen. De producties van radiofarmaca worden verder opgeschaald en verder gefaciliteerd door het beschikbaar komen van geautomatiseerde synthesesmodules.

Inmiddels wordt ook hard gewerkt aan de ontwikkeling van andere PET radionucliden met een langere halfwaardetijd (^{89}Zr , VUmc) en een generator voor ^{68}Ga zodat ook ziekenhuizen zonder cyclotron en met ervaring op het gebied van bereiding van SPECT radiofarmaca zich kunnen storten op PET. Anderen ontwikkelen een ^{89}Ru -generator. In die zin groeien PET en SPECT naar elkaar toe. Dit is ook goed waarneembaar binnen de Nederlandse Klinisch Radiochemische Vereniging (NKRv) waar Groningen en Amsterdam met een PET achtergrond steeds meer gaan samenwerken met Nijmegen en Rotterdam die veel ervaring hebben op het gebied van SPECT tracers. In deze periode wordt ook meer en meer samengewerkt tussen de verschillende centra in het kader van multicenterstudies.

2010-heden Main stream

In het tweede decennium van de 21e eeuw worden de ontwikkelingen van het eerste decennium voortgezet. Ook in deze periode zijn een aantal nieuwe trends aan te wijzen. De data-analyse van PET studies in kleine proefdieren wordt steeds belangrijker, en ook gecompliceerder. Waar we aanvankelijk vooral gebruik maken van 'standardized uptake values' om traceropname te kwantificeren, wordt in de meeste studies nu gebruik gemaakt van kinetische modeling, image fusion, geautomatiseerde procedures om regions-of-interest te tekenen, etc. Terwijl we aanvankelijk vooral PET studies deden in gezonde proefdieren, worden er nu steeds meer studies gedaan in gecompliceerde diermodellen (genetisch gemodificeerde organismen, dieren met hersentumoren, zieke dieren die worden onderworpen aan verschillende behandelingen of worden blootgesteld aan verschillende diëten). Microchirurgische ingrepen worden daarbij ook steeds belangrijker. En PET scans worden in toenemende mate gecombineerd met andere technieken (gedragstests,



Figuur 5. Het huidige GMP PET laboratorium in het UMCG.

microdialyse, immunohistochemie, optical imaging, MRI, et cetera). Een positieve trend die hiermee gepaard gaat is het feit dat de gemiddelde impact factor van onze publicaties sterk toeneemt en we steeds vaker gaan publiceren in bladen uit het topsegment van een bepaald vakgebied. We werken ook steeds intensiever met andere vakgroepen samen.

Tegelijkertijd neemt het assortiment van klinisch beschikbare PET radiofarmaca steeds verder toe. In de kliniek is FDG PET volledig geaccepteerd. Maar er zijn twee nieuwe groepen radiofarmaca bijgekomen, te weten een ^{68}Ga -gelabelde octreotide derivaat en met ^{68}Ga of ^{18}F gelabelde liganden voor visualisering van het prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA). Met name ^{68}Ga -PSMA gaat doorbreken als prostaatkanker tracer.

Na het verkrijgen van de ISO-certificering, in het eerste decennium van de 21e eeuw, zet de afdeling door met haar streven naar excellentie

en wordt ze in 2015 onderscheiden met een EFQM award die aantoonbaar maakt dat de afdeling in al de facetten van het bedrijf onderscheidbare kwaliteit levert: in de patiëntenzorg, het onderzoek, opleiding en onderwijs, maar ook op het gebied van procesmanagement en management van medewerkers en leiderschap.

Al bijna een decade zijn gecombineerde PET/MRI systemen commercieel beschikbaar waarbij tegelijkertijd PET en MRI metingen uitgevoerd kunnen worden. De vervanging van de photomultiplier detectoren door solid-state detectoren (APD en SiPM) is een essentiële stap om dit mogelijk te maken. Hiermee ligt ook de weg open voor een aanzienlijk betere tijdsresolutie die via de time-of-flight benadering een aanzienlijke sprong in de beeldkwaliteit mogelijk maakt; of zo men wil een reductie van geïnjecteerde activiteit of scantijd. De eerste PET/MRI scanner in Nederland wordt geplaatst in het VUmc.

Een grote ontwikkeling is in deze periode het besluit van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie om de opleidingen samen te voegen tot een opleiding Radiologie nieuwe stijl. Een logische consequentie gezien de waargenomen convergentie in de afgelopen jaren en de te verwachten verdere convergentie in de toekomst. Ook binnen de klinische fysica zijn de specialisaties Nucleaire Geneeskunde en Radiologie samengevoegd tot het nieuwe Radiologie & Nucleaire Geneeskunde. Dit besluit heeft verdergaande gevolgen, onder meer te zien in de fusie van afdelingen Nucleaire Geneeskunde en Radiologie in vele ziekenhuizen. In Groningen wordt gekozen voor een 'federatieve structuur', lokaal bekend als het 'Hongkong' model. Analooq aan de situatie tussen China en Hongkong: één natie, twee systemen. Ook zal deze ontwikkeling, waarin Nederland ver vooroploopt in Europa, gevolgen hebben voor de positie van de NVNG in de relatie tot de NVVR en in de relaties tot de Europese koepelorganisaties EANM en ESR.

2020-en verder Een centrale rol in de diagnostiek en bij de behandeling

Voor de nabije toekomst zijn er een aantal 'buzz-words' aan te geven die naar verwachting de PET methodologie nog verder zal brengen.

Allereerst is daar de komst van volledige digitale PET systemen. Deze betekenen een dermate beter signaal dat er nieuwe keuzes gemaakt moeten gaan worden aangaande de scantijd en de toegediende dosis. Ook blijken de digitale systemen sensitiever te zijn en zien ze afwijkingen die in analoge camera's nog niet zichtbaar waren. Vooralsnog zullen we onze blik weer moeten herijken en zullen we opnieuw moeten leren welke laesie relevant is en welke niet. En de volgende stap



Figuur 6. In 2015 verwierf de afdeling, als eerste, een 4-sterren EFQM (European Federation for Quality Management) onderscheiding. Het voorbereidend team bestond uit (v.l.n.r.): Paul van Snick, Ruud Stassen (INK), Eelco Seegers, Antoon Willemsen, Jitze Medema, Annegrit Wijker, Rudi Dierckx, Sarita Evers, Michel de Vries en Janine Doorduyn.

is al zichtbaar aan de horizon, de zogenaamde whole body systemen. Naar verwachting zal het eerste systeem binnen vijf jaar commercieel ter beschikking komen. Dit zal geheel nieuwe (software)opties aanboren én daarin neemt de gevoeligheid van het systeem nog eens met een factor x toe, waardoor een PET scan niet langer dan ongeveer een minuut hoeft te duren. Een ander zal leiden tot nog meer FDG PET aanvragen bij gelijktijdige afname van de stralingsbelasting. Dit zal ons nopen tot andere businessmodellen. De nieuwe systemen laten het ook gemakkelijker toe om kinetische modellen toe te passen, ondanks de kortere scanduur. Met name voor 'personalised medicine' en theranostics (het aangeven van de optimale therapie voor de individuele patiënt) met andere tracers dan FDG kan dit een stimulans zijn. De keuze voor een bepaald

therapeutisch en vervolgens het meten van het effect van de therapie zal nog meer dan heden ten dage een plaats vinden in de kliniek. De hoeveelheid data zal daarmee overigens zo groot worden, dat er ondersteuning nodig is bij de verwerking. Zeker waar de integratie met CT of MRI zich alleen maar verder zal ontwikkelen. Artificiële intelligentie via bijvoorbeeld deep-learning systemen zal ook in de nucleaire geneeskunde haar intrede doen. Tracerontwikkeling zal zich ook richten op 'personalised medicine'. In een directe toepassing voor de patiënt, maar ook indirect -meer zuiver wetenschappelijk- om biochemische processen beter te begrijpen. Dat zal weer een spin-off hebben bij het beantwoorden van farmacologische vraagstellingen (binden kandidaat-drugs aan bepaalde targets, zo ja, hoe lang blijven ze daarop zitten,

kan die binding hun werking verklaren?), kortom het gebruik van PET voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Op het gebied van de radiochemie worden stappen gezet ter versnelling van syntheses, bijvoorbeeld via lab-on-a-chip.

Samenvattend

PET heeft zich ontwikkeld van een lelijk eendje dat 'alleen geschikt zou zijn voor research', tot een onmisbaar instrument voor de kliniek. Het centrum in Groningen heeft in deze ontwikkeling een grote rol gespeeld. Een verdere versnelling van procedures, meer beschikbare radiofarmaca, en toenemende gevoeligheid van systemen geeft de methodologie in de toekomst een nog centralere rol in het uitrollen van het ideaal van 'personalised medicine'.

j.pruim@umcg.nl ♦



VERKORTE BIJSLUITER VIZAMYL 400 MBq/ml oplossing voor injectie
Voor volledige informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).
Verdere informatie op aanvraag.

SAFESTELLING
Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq Flutemetamol (F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd.

INDICATIES
VIZAMYL is een radiofarmacum geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β -amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie.

DOSEEREN EN WIJZE VAN TOEDIENING
Een PET-scan met Flutemetamol (F) dient uitsluitend aangevraagd te worden door artsen die ervaren zijn in de klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen. VIZAMYL-scans mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door beoordeelbare van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met Flutemetamol (F). Een recente geocoregistreerde CT- of MRI-scan van de patiënt om een gefuseerd PET-CT- of PET-MR-beeld te verkrijgen wordt aanbevolen in geval van onzekerheid over de locatie van grijs stof en over de grens van witte en grijs stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). **Dosage:** De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq Flutemetamol (F). Het injectievolumen mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. VIZAMYL is voor multidozeringgebruik. Het mag niet worden verdund. **Beeldacquisitie:** VIZAMYL-beeldacquisitie dient te worden gestart op 90 minuten na injectie, met behulp van een PET-scanner in 3D-modus, met geschikte datacorrecties.

CONTRA-INDICATIES
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (zie SPC).

WAARSCHUWINGEN
Als er overgevoeligheids- of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het radiofarmacum onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden gestart. Om een onmiddellijke actie bij noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke genees- en hulpmiddelen, zoals een endotracheale buis en een beademingsapparaat, onmiddellijk beschikbaar zijn. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** Bij deze patiënten moet de latente risico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Flutemetamol (F) wordt grotendeels lang heptabolaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordeelbare van PET-scans met Flutemetamol (F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β -amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β -amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. De beoordeelbare dient de corticale grijs-stof signaalintensiteit te vergelijken met de maximale witte-stofsignaalintensiteit. De beelden dienen op systematische wijze te worden bekeken. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijs stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.

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

© 2018 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
02-2018 JB5523NL/US THE NETHERLANDS

Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijs stof resulteert in een gereduceerde tracersname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MR of CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. **Beoordelen van het gebied:** met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld. Aangrijpen afzetting van neuritische plaque in grijs stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). **Na de procedure:** nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. **Specifieke waarschuwingen:** Dit radiofarmacum bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg langwerend (0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie.

BIJWERKINGEN
De meest frequent waargenomen bijwerkingen: rood aanlopen, verhoogde bloeddruk. De meest ernstige bijwerkingen: anafylactische reactie.

FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
Radiofarmacum voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09A04.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, UK

AFLEVERSTATUS
Geneesmiddel op medisch voorschrift (J.R.).

NUMMER VAN DE VERGUNNING
EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002

DATUM
SPC gedateerd juli 2016, verkorte bijsluiter gedateerd 31 mei 2017.

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.



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

FOR MED

De evolutie van de klinische indicaties voor nucleaire geneeskunde in de oncologie en het ontstaan van de MDO's

Sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw is er een evolutie in zowel de beeldvorming als de klinische indicaties voor nucleaire geneeskunde in de oncologie. Was de beeldvorming oorspronkelijk met name orgaangeoriënteerd (onder andere schildklier, lever, long), met de introductie van nieuwe gammacamera's en radiofarmaca constateert men vanaf de jaren tachtig een geleidelijke verschuiving naar de afbeelding van het hele lichaam en een steeds grotere rol voor nucleaire geneeskunde in het vaststellen van tumordisseminatie. Deze tendens werd versterkt na de introductie van SPECT en later van PET. Prof. Dr. Emile Comans (Haarlem, 1959) is bijna vijftientig jaar betrokken bij nucleaire oncologie en heeft de opkomst van de hybride modaliteiten (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) van dichtbij meegemaakt. Hij is tevens een van 's Nederlands voortrekkers in het stellen van klinische indicaties voor de diverse nucleair geneeskundige onderzoeken en heeft een voorname rol gespeeld in het ontstaan van het multidisciplinair overleg (MDO) in de Nederlandse oncologie.

Een belangrijk deel van uw ervaring werd opgedaan toen PET nog geconcentreerd was in een paar gespecialiseerde centra in Nederland zoals het Universitair Medisch Centrum



Groningen (UMCG) en het VU medisch centrum (VUmc). Met name na de introductie van mobiele PET systemen in 2002 is deze modaliteit toegankelijk gemaakt voor andere ziekenhuizen. Wat betekende deze verschuiving voor het stellen van klinische indicaties? Wildgroei of een landelijke consensus uitmondend in een gecentraliseerd kader?

Van wildgroei is nooit sprake geweest. De verschuiving moet volgens mij vooral worden gezien als een noodzakelijk en logisch vervolg op de introductie van klinische PET diagnostiek en de ervaringen in de opstartfase. In 1997 heeft de raad van bestuur van het VUmc de komst van PET aldaar mogelijk gemaakt. Daarbij zijn enkele

randvoorwaarden aangegeven voor deze (ook destijds) kostbare diagnostiek. Richtlijnontwikkeling en het aanbieden van topreferente zorg in de regio dienden nadrukkelijk onderdeel uit te maken van de inzet van PET. En daar zijn we voortvarend mee aan de slag gegaan. Enerzijds werd een multicenter prospectief gerandomiseerd onderzoek in de regio opgezet (de zogenaamde PluS studie, PET in lung cancer staging) om de gesuggereerde effectiviteit van FDG PET bij de stadiëring van patiënten met (verdenking op) een in opzet curatief te behandelen longcarcinoom te kunnen bevestigen. Anderzijds werd een clinical value studie opgezet om het klinisch nut (meerwaarde) te evalueren bij zogenaamde 'rug tegen de muur' patiënten. Hiermee bedoel ik patiënten, waarbij de behandelend

specialist tegen een diagnostisch probleem was opgelopen, waarbij uiteindelijk (meestal destijds nog door telefonisch contact) een FDG PET onderzoek werd overwogen. Denk hierbij aan patiënten met (nog onbekende) maligniteiten, infecties en abnormale laboratoriumwaarden (hoge BSE, tumormarkers).

De komst van klinische PET diagnostiek bleef niet onopgemerkt. Begin 2000 werd ik door de redactie van het Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) benaderd om voor het capita selecta onderdeel een artikel te schrijven over de eventuele meerwaarde van PET diagnostiek in de klinische praktijk. Aan de hand van praktijkvoorbeelden hebben we toen al voorbeelden gegeven van potentiële indicatiegebieden buiten het stadiëren van longkanker en het maligne lymfoom. Ook re-stadiëring van borstkanker (bij lokaal recidief) en verdenking op recidief (bij lymfoom en colorectaal carcinoom bijvoorbeeld) werden hierbij genoemd.

Na het publiceren van de resultaten van de PLuS studie (50% reductie van onterechte longoperaties) in 2002 (The Lancet) was duidelijk dat PET diagnostiek definitief geland was in Nederland. Met betrekking tot de benodigde capaciteit werd ik dat jaar wederom benaderd door het NTvG met de vraag een inschatting te maken van de benodigde PET capaciteit in Nederland rond 2017. Samen met een longoncoloog (prof. dr. E.F. Smit) kwam ik op basis van extrapolatie van gegevens vanuit meerdere bronnen (IKZ, lopende ZoN-MW projecten,) tot een geschatte benodigde capaciteit van 17 tot maximaal circa 49 (!) scanners. Ondanks een verbeterde technologie en snellere scanners was deze inschatting zelfs te laag! In 2017 stonden er in Nederland al meer dan 50 PET/CT scanners.

Met de introductie van PET en later van PET/CT heeft de nucleair geneeskundige een plaats aan tafel gekregen naast klinici, radiologen en pathologen bij het multidisciplinair overleg (MDO). Wat is er veranderd in de tijd tussen toen (PET in de negentiger jaren) en nu (PET/CT)? Met welke toestellen begon destijds uw leerperiode aan de VUmc?

In 1997 begonnen we in het VUmc met PET diagnostiek met een Siemens ECAT HR+ PET scanner. Er waren toen nog geen PET/CT scanners, hetgeen het beoordelen van de beelden lastig maakte. Lokaliseren van afwijkingen is van cruciaal belang met name voor longkanker patiënten met mogelijk resectabele ziekte in de thorax. Maar: ieder nadeel heeft zijn voordeel. Na het scannen werden de beelden (fysiek, op de lichtkast) naast de CT gelegd voor een zo nauwkeurig mogelijke lokalisatie van PET positieve afwijkingen. De leercurve voor CT beoordeling was mede daardoor steil. De PET beelden gaven namelijk vaak tevens de mogelijkheid om de CT beelden beter te kunnen interpreteren (herbeoordeling). De (thorax) radiologen in het VUmc zagen de meerwaarde en kregen ook in toenemende mate de behoefte om PET beelden bij de beoordeling van CT scans mee te nemen. Intensievere samenwerking tussen de radiologen en nucleair geneeskundigen was het logische gevolg. Je leerde van elkaar en leerde tevens de context op aanwijzingen van de klinici. Daarnaast werden in die tijd de patiënten nog nagenoeg allemaal persoonlijk gezien door de nucleair geneeskundige en de AIOS. Zo kende je het verhaal van de patiënt vaak en leerde we dat het bij de beoordeling van beelden belangrijk is om de context goed te snappen en om alle beschikbare gegevens te combineren tijdens (het voorbereiden van) het MDO.

Ik dat verband heb ik veel geleerd tijdens een stage van vijf maanden in het Gasthuisberg ziekenhuis in Leuven. Collega Stroobants (thans afdelingshoofd in Antwerpen) leerde mij PET onderzoeken te beoordelen bij patiënten met longkanker, lymfomen en colorectale tumoren vooral. In Leuven werden in 1997 maar liefst 14 tot 16 PET onderzoeken per dag uitgevoerd (a 40 minuten per scan op een Siemens HR ECAT scanner), dus een ideale leeromgeving.

Het ging in de periode 1997-2002 allemaal erg snel. Er was intensieve samenwerking met de longoncologen in het VUmc (onder leiding van prof. P.E. Postmus) en we hadden in die tijd het monopolie in de regio voor wat betreft PET onderzoeken. Het zijn vooral Otto (prof. dr. O.S. Hoeksta) en Egbert (prof. dr. E.F. Smit) geweest die de belangrijke PET studies (PLuS studie en later de POORT studie) in samenwerking met vele longartsen en thoraxchirurgen in de regio mogelijk hebben gemaakt.

Ik hield me vooral bezig met het klinische deel en de opleiding/nascholing. In het VUmc is de longoncologie altijd een speerpunt geweest. Niet alleen vanwege een belangrijke functie als opleidingscentrum tot longchirurg (opleider destijds was dr. M.A Paul). Ook de radiotherapie (komst van prof. Dr S. Senan naar het VUmc) speelde een belangrijke rol bij het verder ontwikkelen van het long MDO (VUmc legde zich al vroeg toe op SBRT en chemoradiotherapie bij stadium III ziekte en pancoasttumoren).

Door de komst van PET/CT in 2006 (Philips ECAT Gemini PET/CT 64 slice scanner) is de samenwerking tussen de verschillende disciplines in een stroomversnelling geraakt. Personalized therapy is nu de standaard en het MDO speelt hierbij een cruciale rol. Beter beeldvorming



Evolutie van PET beoordeling: van lichtkast in de jaren negentig van vorige eeuw (links) tot de huidige computer gebaseerde beeldinterpretatie (rechts).

heeft alleen toegevoegde waarde indien de behandeling verandert (en uiteindelijk de prognose). Inbreng van alle disciplines en meewegen van alle beschikbare informatie bepaalt hierbij voor een belangrijk deel efficiënte besluitvorming en het te formuleren behandeladvies. Basiskennis van elkaars vakgebied kan hierbij erg nuttig zijn. In het VUmc heb ik geprobeerd zoveel mogelijk contextkennis in dit opzicht tot me te nemen door over de schutting te kijken; meekijken met de patholoog, meekijken en adviseren bij het intekenen van het doelvolumen bij radiotherapie planning, meekijken bij bronchoscopieën en endo-echo onderzoeken, en meekijken bij longoperaties. Voor AIOS is dat ook bijzonder leerzaam volgens mij.

Bijna twee decennia terug werd de rol van PET als poortmodaliteit bij de diagnostiek van het niet-kleincellige longcarcinoom geëxploreerd. Was dit niet een initiatief *avant la lettre*? Is herhaling van zo'n initiatief, nu met moderne PET/CT technologie, denkbaar? Zo ja, zou u een lage of een hoge dosis CT gebruiken?

De zogenaamde poortstudie was een vervolgstudie op de PLuS-studie, waar de waarde van PET bij patiënten met (verdenking op) een in opzet curatief te behandelen longcarcinoom werd geëvalueerd. De PLuS-studie toonde aan dat, met het toevoegen van een FDG PET onderzoek aan het conventionele stadiëringstraject, het aantal onnodige longoperaties met vijftig procent kon worden gereduceerd. De poortstudie (PET diagnostiek bij afwijkende X-thorax zonder CT en zonder klinische verdenking op niet lokaal te behandelen longkanker) toonde aan dat, bij niet al te centrale afwijkingen, upfront inzet van FDG PET een vergelijkbare uitkomst gaf met betrekking tot het conventionele stadiëringstraject (in termen van discrepanties tussen klinische stadiëring en postoperatieve bevindingen). Een dergelijke workup is dus alleen een mogelijk alternatief bij een deel van de patiënten (vooral patiënten met relatief kleine adenocarcinomen of benigne lesies).

Hoewel het denkbaar zou zijn een dergelijk onderzoek met moderne PET/CT scanners te herhalen, zijn er

een aantal potentiële problemen bij de uitvoering ervan. Ten eerste zijn zowel de diagnostische CT scan als een FDG onderzoek nu al te veel ingeburgerd. Dat maakt het in de praktijk moeilijk voldoende patiënten te kunnen includeren. In 2006 is door een Deense groep de PLuS studie min of meer overgedaan met hybride PET/CT. Het bleek nagenoeg onmogelijk een vergelijkbaar aantal patiënten binnen een redelijk tijdsinterval te includeren. Zij hadden vijf jaar nodig om een vergelijkbaar aantal patiënten te includeren als in één jaar in de PLuS studie!

Daarnaast is het definiëren van een klinisch relevant eindpunt thans erg gecompliceerd. Dit komt met name door de explosieve toename van de therapeutische mogelijkheden voor (combinaties) van verschillende behandelingen. Wat in 2000 nog werd gezien als een onterechte thoracotomie (met name aantonen van metastasen op afstand) hoeft dat nu niet meer te zijn. Het concept van personalized therapy en in opzet curatieve behandeling van patiënten met oligometastasering zal in dit opzicht leiden tot behoorlijke discussies.

Aan de andere kant bieden de moderne mogelijkheden op therapeutisch gebied ook meer kansen voor efficiënte PET diagnostiek bij initiële stadierung en responsbeoordeling. Vooral bij de initiële stadiëring is een diagnostische CT van de thorax met contrast van groot belang, met name voor chirurgen en radiotherapeuten. Behoudens misschien bij kleine perifere afwijkingen is nauwkeurige anatomische (CT) informatie onontbeerlijk om de kans op een niet radicale resectie (R1 of R2-resectie) zo klein mogelijk te maken. Met alleen een IdCT in het kader van een PET/CT onderzoek moet er in de praktijk vaak preoperatief alsnog een ceCT verricht worden.

Als ik op dit moment een vergelijkbare studie zou mogen doen, dan zou ik niet alleen inzetten op een vermindering van onnodige thoracotomieën, maar ook op efficiency van het stadiëringstraject en de duur ervan. In de conventionele arm eerst ceCT met daarna PET/CT. In de interventie arm eerst een PET/CT (low dose) met directe beoordeling en op indicatie direct ceCT. Het one-stop shop principe.

Een van de belangrijkste klinische indicaties voor PET/CT met ¹⁸F-FDG is tegenwoordig stadiëring bij diverse maligne tumoren. Aan de hand van meerdere validatiestudies is naast de M de N stadiëring van de TNM classificatie toegevoegd als indicatie bij diverse landelijke richtlijnen. Hoe is de evolutie tot N stadiëring door de jaren heen geweest? Komt hierin verandering met de opkomst van nieuwe technologieën zoals PET/MRI?

N stadiëring is in feite lange tijd uitsluitend bij het niet-kleincellig

bronchuscarcinoom van grote waarde geweest. Waarschijnlijk vooral omdat de klieren lastig te bereiken zijn en de negatief voorspellende waarde bij verschillende bestudeerde tumoren simpelweg te laag was. Goed voorbeeld is het oesofaguscarcinoom, waarbij bekend is dat PET onvoldoende sensitief is om daar meerwaarde te geven met betrekking tot N betrokkenheid. Ook voor het mammacarcinoom bijvoorbeeld waren de eerste generatie scanners niet gevoelig genoeg. Langzaam aan begint daar echter verandering in te komen. De moderne scanners zijn gevoeliger geworden en het lijkt erop dat PET de komende jaren weer meer in de belangstelling zal komen te staan bij N stadiëring van het mammacarcinoom. Voor het niet-kleincellig bronchuscarcinoom is de sensitiviteit niet het probleem, maar de specificiteit bij N stadiëring. Een grote meta-analyse heeft in 2016 laten zien dat wereldwijd de sensitiviteit en specificiteit van FDG PET voor N stadiëring onvoldoende hoog is om invasieve mediastinale stadierung achterwege te kunnen laten. De komst van PET-MRI zal hier naar mijn mening geen verandering/verbetering van de resultaten geven (mogelijk wel voor T en M ziekte). Zelf denk ik dat de specificiteit van N stadiëring waarschijnlijk wel kan verbeteren door kwantificatie (met partial volume correctie) en door de locatie van PET positieve lymfklieren te vergelijken met te verwachten drainage van een primaire tumor (afhankelijk van lokalisatie, grootte, doorgroei en te verwachten vals-positiviteit bij reactieve klieren bij (post-obstructie) inflammatie.

Wel een grote toekomst zie ik weggelegd voor de N stadiëring van het prostaatacarcinoom met PSMA PET/CT. De eerste ervaringen zijn veelbelovend met een vermoedelijk zeer hoge specificiteit. In veel centra zie je nu een exponentiële toename

van deze onderzoeken. Het blijft voorlopig nog even de vraag in hoeverre er (inter)nationaal consensus gaat ontstaan over de therapeutische implicaties van het vinden van lymfkliermetastasen bij initiële stadierung van het prostaatacarcinoom.

De toename van PET/CT verrichtingen stijgt gestaag. Naast FDG dreigt PSMA een bron voor een forse toename te worden. Tegelijkertijd vermenigvuldigt dit de participatie van nucleair geneeskundigen aan de MDO's, wat wellicht ook druk uitoefent op de formatie. Komt er ooit een eind aan deze tendens?

Ik vrees dat het eind nog niet in zicht is. Het MDO vormt steeds meer de spil van het diagnostisch proces. Daarnaast wordt in een groot aantal richtlijnen geadviseerd om patiënten multidisciplinair te bespreken. Om aan die eisen te kunnen blijven voldoen zullen we als beeldvormers moeten nadenken over de mogelijkheid van differentiatie (definiëren van nieuwe aandachtsgebieden). Zeker gezien de recente explosie van PSMA onderzoeken en uitbreiding ook van cardiale PET. Ook responsmonitoring en evaluatie van nieuwe geneesmiddelen (targeted therapy) zullen de komende jaren waarschijnlijk grote gevolgen hebben voor het plannen van de benodigde behoefte aan nucleair geneeskundigen/radiologen. Het kan niet zo zijn dat de ontwikkeling van nieuwe (PET)tracers wordt belemmerd doordat er onvoldoende nucleair geneeskundigen zijn om diagnostisch onderzoeken te verslaan en MDO's bij te wonen.

Heeft het ontstaan van de MDO's de kwaliteit van de nucleair geneeskundige bijdrage door de jaren heen beïnvloed? Zijn er pogingen in studieverband om dit meetbaar te maken?

De kwaliteit van de bijdrage van de nucleair geneeskundige in het diagnostisch proces en bij de diverse MDO's is ongetwijfeld verbeterd, vooral door de komst van PET. Natuurlijk is dat voor een belangrijk deel terug te voeren op de intrinsieke waarde van de beelden (het eerder genoemde whole body aspect van FDG PET/CT, sensitiviteit, specificiteit en revisie van eerdere beeldvorming). Maar daarnaast zijn ook de verbetering van de kennis van de klinische context en de diagnostische en therapeutische mogelijkheden van belang. Door de veel betere samenwerking met radiologen is de kwaliteit van de beoordeling verbeterd en de komende jaren zal dit proces doorgaan met de komst van CORONA opgeleide nucleair radiologen en cross-over trainingen.

De kwaliteit van de nucleair geneeskundige bijdrage is zeker niet alleen gekoppeld aan het verslag van een PET/CT onderzoek. Voorafgaand en tijdens het MDO worden de beelden (her)beoordeeld binnen de (zo volledig mogelijke) klinische context. Nieuwe symptomen en aanvullende informatie/expertise kunnen de (her)beoordeling van de onderzoeken vergemakkelijken. Daarnaast krijgen beeldvormers nuttige terugkoppelingen vanuit de kliniek, bijvoorbeeld door het bespreken van de per- en postoperatieve (PA) bevindingen. Voor zover ik weet is er geen systematisch onderzoek geweest naar de kwaliteit van de nucleair geneeskundige bijdrage. Persoonlijk vind ik dat ook niet zo interessant. Vanuit het perspectief van de patiënt is de uitkomst van het MDO en de kwaliteit van het behandelvoorstel van het team veel belangrijker. In dat kader loopt er momenteel een multicenter MDO studie in Nederland.

Op basis van de uitkomsten van de longresecties in 2016 is namelijk vast komen te staan dat er nog steeds behoorlijke discrepanties zijn tussen de preoperatieve en postoperatieve stadiëring bij geopereerde patiënten met NSCLC. Tien geanonimiseerde datasets van in die periode geopereerde patiënten worden aangeboden tijdens het MDO van de participerende ziekenhuizen met als vraag: wat zou jullie TNM stadium bij deze patiënt zijn en welk behandelvoorstel zou op basis van de uitkomst van het MDO worden gegeven aan de patiënt? Dat de preoperatieve diagnostiek nog niet perfect is bij patiënten met NSCLC weten we natuurlijk al jaren. Dit is de eerste poging om de variabiliteit van de uitkomst van het MDO tussen centra te inventariseren en te vergelijken met de uitkomst van de resecties. Ik ben heel benieuwd naar de bevindingen.

e.comans@mchaaglanden.nl ♦

De behandeling van het schildkliercarcinoom met jodium-131. Verleden, heden en toekomst.

Theranostics avant la lettre

A.H. Brouwers, MD, PhD¹; Prof. T.P. Links, MD, PhD²; D.A. Piers, MD, PhD

¹Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Groningen

²Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Endocrinologie, Groningen

De behandeling van het schildkliercarcinoom met radioactief jodium wordt door de redactie van dit blad beschouwd als één van de mijlpalen van de Nederlandse nucleaire geneeskunde. En terecht: het is de eerste, algemeen geaccepteerde, effectieve therapie van een kwaadaardige tumor met een radiofarmacon.

Tegenwoordig worden er in Nederland circa 650 patiënten per jaar gediagnosticeerd met schildkliercarcinoom, waarmee deze tumor nog steeds tot de zeldzame tumortypen behoort. De meerderheid (ca 85%) betreft patiënten met een 'gedifferentieerd', papillair of folliculair (verhouding 4:1) schildkliercarcinoom, geschikt voor behandeling met jodium-131 (¹³¹I). Rond de milleniumwisseling lag dit aantal nog op circa 400 patiënten per jaar (1).

In dit artikel geven we een overzicht van de ontwikkelingen in de behandeling van het schildkliercarcinoom van de laatste vijftig jaar, waarbij we vanuit het historisch perspectief de huidige ontwikkelingen en inzichten beschrijven.

Historie

Al rond 1900 was bekend dat jodium een belangrijke rol speelt bij het functioneren van de schildklier: jodium bleek een essentiële bouwsteen bij de

Tabel 1. Productie en toepassingen van radioactief jodium in de beginjaren.

jaartal	auteur	toepassing
1934	Fermi	¹²⁸ I productie
1938	Seaborg	¹³¹ I productie
1938	Hertz	¹³¹ I schildklier diagnostiek
1942	Hertz	¹³¹ I therapie benigne schildklier aandoeningen
1946	Seidlin	¹³¹ I therapie schildkliercarcinoom

synthese van schildklierhormonen. Ook werd bekend dat jodiumtekort in de voeding kan leiden tot struma. Toen in de Verenigde Staten in 1935 jodiumisotopen beschikbaar kwamen, werden plannen gemaakt voor fysiologisch onderzoek en ook voor medische toepassingen (tabel 1). Er werden diverse jodiumisotopen gebruikt, maar de voorkeur ging als snel uit naar ¹³¹I, vanwege de gunstige halfwaardetijd, de afgifte van zowel β - als γ -straling en een ruime beschikbaarheid.

In 1942 werden voor het eerst patiënten met ¹³¹I behandeld voor hyperthyreoidie en in 1946 werd voor het eerst gerapporteerd over de behandeling van een patient met gemetastaseerd schildkliercarcinoom (2). Dit artikel is destijds uitvoerig gerefereerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (3). Het betreft waarschijnlijk de eerste in Nederland verschenen publicatie over dit onderwerp. De casus was heel bijzonder: een 30-jarige man werd in 1929 wegens een groot retrosternaal proces, met

tracheacompressie, geopereerd, waarbij de patholoog een 'maligne adenoom' vaststelde. Daarna ging het jaren lang goed. Echter na vijftien jaar ontwikkelde deze patient het klinisch beeld van hyperthyreoidie met hevige botpijnen. Dit bleek uiteindelijk veroorzaakt te worden door een uitgebreid naar het skelet gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Na een proefdosis ¹³¹I en metingen met een geiger-müllerteller konden de vele skeletlaesies worden gedetecteerd. Het schildkliergebied zelf toonde geen ¹³¹I opname. Toediening van therapeutische doses ¹³¹I leidde tot het verdwijnen van de hyperthyreïdieverschijnselen en (tijdelijk) van de skeletpijn. Deze, zeer uitzonderlijke casus leidde tot bredere toepassing van ¹³¹I bij patiënten met schildkliercarcinoom. In Nederland werd begin jaren vijftig van de vorige eeuw onderzoek en ook behandeling met radioactief jodium gestart. Lindeboom (VU Amsterdam) en vooral Querido (Leiden) waren hier de pioniers. Querido (in nucleair geneeskundig

Tabel 2. 'Gedrachtslijn behandeling schildkliercarcinoom' van Querido (4).

A	<i>eliminatie van al het (gezonde) schildklierweefsel (operatief of met ¹³¹I)</i>
B	<i>voor het opsporen van metastasen: 4 weken hypothyreotisch laten worden, gevolgd door 5 dagen TSH injectie</i>
C	<i>daarna proefdosis of therapeutische dosis ¹³¹I</i>
D	<i>24 uur later : start substitutie schildklierhormoon</i>

Nederland bekend van de door hem geïnitieerde cursussen) rapporteerde in een Gezondheidsraad-TNO verslag over de behandeling van 11 patiënten met schildkliercarcinoom in 1953 (4). Hij vermeldde toen al de noodzaak van standaardisatie van therapie (tabel 2). Inmiddels werd er steeds vaker gesproken over 'functionerend' schildkliercarcinoom, in de zin van ¹³¹I opnemend, en werd dat een herkenbaar medische begrip. Duidelijk was al wel dat het 'functionerende' schildkliercarcinoomweefsel vrijwel altijd minder ¹³¹I opnam dan het omgevende normale schildklierweefsel (resultierend in het begrip 'koude nodus'). Ook werd vastgesteld dat bepaalde voorbereidingen nodig waren om de opname van het ¹³¹I in het schildkliercarcinoomweefsel te stimuleren en daarmee het locale radiotherapeutisch effect te verhogen. Een van die maatregelen is de TSH stimulatie door staken van schildklierhormoonsuppletie. Daarmee wordt de jodiumopname in de gedifferentieerde schildklier(kanker) cel gestimuleerd. Een andere maatregel is de toediening van ¹³¹I na operatie om het achtergebleven normale schildklierweefsel te elimineren en zo bij eventuele vervolgbehandelingen de jodium opname in schildklierkankercellen te bevorderen. Het is frappant om te lezen dat de maatregelen, destijds al in 1953 door Querido beschreven, met een paar modificaties, nog steeds tot de pijlers behoren voor de huidige behandeling van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom (tabel 2) (4).

Implementatie in Nederland (verspreiding, werkgroepen, belang voor erkenning specialisme NG)

Waarschijnlijk vanwege de gebleken effectiviteit van de jodiumtherapie en de relatieve 'eenvoudige' wijze van behandeling, heeft deze therapie zich destijds met succes verspreid in de academische ziekenhuizen en andere grotere ziekenhuizen, en wordt zij al langer toegepast dan de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) zelf bestaat (1968). Deze therapiemodaliteit was destijds wel een belangrijk argument in de onderhandelingen met de Specialisten Registratie Commissie (SRC) over de erkenning van de nucleaire geneeskunde als zelfstandig specialisme (1984). Dat deze therapie door internist-endocrinologen destijds in Nederland is opgestart, nog voordat er geregistreerd nucleair geneeskundigen bestonden, heeft er van oudsher voor gezorgd dat de jodiumbehandeling een multidisciplinair karakter had en heeft. Immers, hierbij werkten internist-endocrinologen en nucleair geneeskundigen initieel al nauw samen, lang voordat de term 'multidisciplinair overleg' (MDO) in zijn huidige betekenis en vorm tot stand was gekomen. Volgens de meest recente SONCOS (stichting oncologische samenwerking) normen voor MDO's, bestaat het MDO schildkliercarcinoom tegenwoordig, naast een internist-endocrinoloog en nucleair geneeskundige, tenminste ook uit een (endocrien) chirurg, patholoog en radioloog. En komen zij tenminste één keer per twee weken samen.

Standaardisering en protocollering

De 'gedragslijn behandeling schildkliercarcinoom' uit 1953 van Querido is in feite een voorloper van de latere regionale en landelijke richtlijn voor de behandeling van het schildkliercarcinoom (4). Door de jaren heen is het schildkliercarcinoom, als tumorentiteit, uiteraard ook meegenomen door eerst de Vereniging van Integratie Kankercentra, en vanaf 2011 het huidige Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Deze organisatie had en heeft een sterke faciliterende rol voor zowel de regionale als de landelijke organisatie van zorg voor ook dit tumortype, samen met alle betrokken professionals. Dit heeft geresulteerd in de eerste multidisciplinaire landelijke richtlijn schildkliercarcinoom, versie 1.0, in 2007. De huidige landelijke richtlijn, versie 2.0, dateert van 2015. Verder zijn er op regionaal niveau zogenaamde 'Managed Clinical Networks (MCN) schildkliercarcinoom' opgericht, waarin ook multidisciplinair met alle ziekenhuizen en betrokken specialisten de zorgketen wordt vormgegeven en geëffectueerd. Ook de NVNG heeft zich over de jaren niet onbetuigd gelaten voor wat betreft standaardisering en protocollering van de diagnostiek en behandeling van het schildkliercarcinoom. Voorafgaand aan de publicatie van de eerste multidisciplinaire landelijke richtlijn werd al vanaf de eerste editie van de 'Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde' in 1993 een adviesdosering vermeld voor ¹³¹I therapie. De 'Aanbevelingen' uit 2007 sloten qua advies over ¹³¹I dosering aan bij de eerste landelijke multidisciplinaire richtlijn.

Verdere ontwikkeling in de loop van de jaren (Tg bepaling, ¹²³I, ¹²⁴I)

Thyreoglobuline is een eiwit dat een belangrijke rol speelt in de schildklierhormoon synthese.

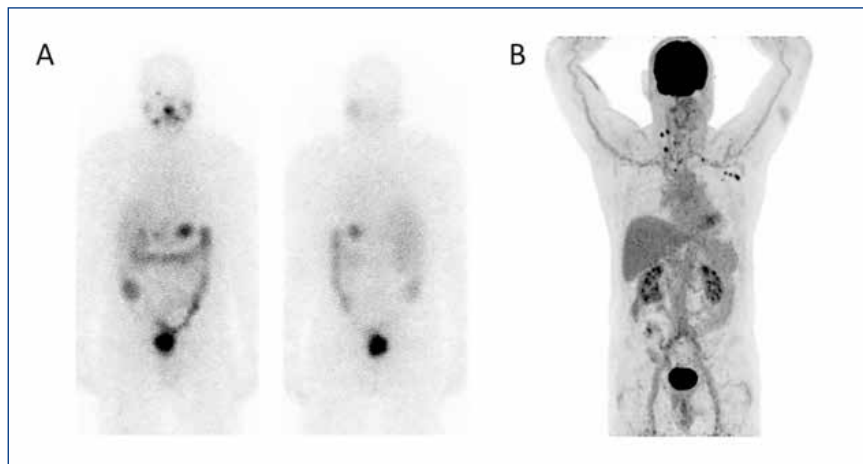
Aangezien het alleen door schildkliercellen wordt geproduceerd kan het gebruikt worden als tumormarker voor schildkliercarcinoom wanneer er geen normaal schildklierweefsel in het lichaam aanwezig is, dus na een totale thyreoïdectomie. Een aantoonbaar thyreoglobuline na een totale thyreoïdectomie en ablatietherapie betekent dan ook dat er nog sprake is van tumoractiviteit. In 1983 werd op basis van deze specifieke eigenschap van deze 'tumormarker' door Sluiter et al in het NTVG gepubliceerd dat in de follow-up van patiënten met goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom en een betrouwbaar thyreoglobuline bij lange termijn follow-up op deze tumormarker kon worden gevestigd zonder aanvullende jodiumscans - een strategie die nu, sinds het nieuwe millennium, algemeen aanvaard is (5). Aanvankelijk werden de 'jodium total body scintigraphiën' preablatief, ter controle van het effect van de ^{131}I therapie en voor het opsporen van jodium opnemende afstandsmetastasen met een speurdosis ^{131}I verricht. Voorwaar 'theranostics avant la lettre'. Toen jodium-123 (^{123}I) als radionuclide beschikbaar kwam, is een aantal klinieken hierop overgestapt. Genoemde voordelen van ^{123}I zijn onder meer dat er ten gevolge van het ontbreken van β -straling geen mogelijke 'stunning' kan optreden door het gebruik van een lage dosis vlak voor de toediening van een therapeutische dosis ^{131}I . Ook steekt de beeldkwaliteit ten gevolge van de lagere fotonenergie van ^{123}I (159 keV) gunstig af ten opzichte van ^{131}I total body scans (364 keV). Een belangrijk nadeel van ^{123}I zijn de hogere kosten in vergelijking met ^{131}I . Voor wat betreft de indicatie van het doen van een jodiumscintigrafie voorafgaande aan de ^{131}I ablatiedosis: aangezien deze scan niet of nauwelijks bijdroeg aan een verandering in therapeutisch beleid, is in de huidige Nederlandse

richtlijn deze indicatie voor de laag-risicopatiënten komen te vervallen. Voor de hoog-risicopatiënten kan een speurdosisscintigrafie nog steeds van waarde zijn met consequenties voor het daarop volgende therapeutische beleid. Met de komst van de PET techniek rond de millenniumwisseling, kwam er ook interesse voor jodium-124 (^{124}I), het radioactief jodium met β^+ emissie. De eigenschappen van ^{124}I (relatief lange halfwaardetijd van >4 dagen, lage abundance van β^+ , waarbij ook gammafotonen van verschillende, relatief hoge energie vrijkomen, die deels ook interfereren met de 511 keV detectie van de annihilatie fotonen), maken dat dit radionuclide minder 'ideaal' is voor PET imaging en kwantificatie dan het wijdverbreide fluor-18. Voor diagnostische toepassingen is het daarbij momenteel tegen hogere kosten dan ^{131}I en ^{123}I beschikbaar. Daar staat tegenover dat ^{124}I PET een hogere detectie efficiëntie haalt en een betere spatiële resolutie heeft dan ^{123}I / ^{131}I SPECT. Daarom wordt dit radionuclide toch ingezet en wordt er gezocht naar de optimale toepassing van dit radiofarmacon. Zo is er door meerdere groepen onderzoek gedaan met als vraagstelling of een pretherapeutische ^{124}I PET/CT scan betrouwbaar de uitkomst van de ^{131}I posttherapiescan kon voorspellen bij goed gedifferentieerde schildklierpatiënten die een 'blinde' ^{131}I ontvingen, vanwege de verdenking op recidief ziekteactiviteit op basis van een positief Tg. In Nederland bleken de resultaten van de multicenter ThyroPET studie helaas negatief (6). Ook andere studieresultaten met ^{124}I PET/CT zijn nog niet zo overtuigend gebleken dat ^{124}I PET/CT zich op dit moment een plaats in de Nederlandse richtlijn heeft verworven rondom de stadiëring en behandeling van patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Standaardbehandeling door de jaren heen

Zoals hierboven al duidelijk is geworden, is sinds decennia de standaardtherapie voor een gedifferentieerd schildkliercarcinoom een totale thyreoïdectomie en, indien geïndiceerd, een halsklierdissectie. Postoperatief worden patiënten gestadig volgens de TNM classificatie en ingedeeld in een laag- of hoog-risicogroep. Na de chirurgie ondergaan patiënten een ablatietherapie met radioactief jodium tijdens hypothyreoïdie door een endogene TSH stimulatie (na ongeveer vier weken zonder suppletie van schildklierhormoon na de operatie) of sinds de laatste jaren eventueel eerder na voorbehandeling met recombinant humaan TSH (rhTSH, exogene TSH stimulatie na twee intramusculaire injecties). Deze laatste voorbereiding wordt vooral toegepast bij laag-risicopatiënten en bij patiënten die de hypothyreoïdie die ontstaat bij endogene TSH stimulatie niet goed kunnen verdragen. De ablatietherapie is bedoeld om het resterend schildklierweefsel te verwijderen - immers een chirurg kan niet met ruime marges in de hals opereren. Hierdoor wordt het schildkliereiwit thyreoglobuline betrouwbaar als tumormarker, omdat door de ablatie het normale schildklierweefsel wordt verwijderd. Zijn er jodium opnemende afstandsmetastasen aanwezig, dan worden deze op de postablatiescan ook zichtbaar wat tot behandelconsequenties kan leiden. De waarde van de ablatietherapie in de oorspronkelijke behandeling van schildkliercarcinoom wordt altijd geïllustreerd aan de hand van het artikel van Mazzaferri uit 1994, dat liet zien dat de jodiumablatietherapie veel betere overlevingscijfers had (7). Door de jaren heen is het advies qua jodiumdosering voor ablatiedoses voor de hoog-risicopatiënten en vervolgbehandelingen met ^{131}I

vrijwel constant gebleken: variërend van 3700 tot 7400 MBq voor een ablatiedosis en tussen 5550 tot 7400 MBq voor een vervolg behandeling met ^{131}I . Daarentegen kent de ablatiedosis voor de laag-risicopatiënten een behoorlijke fluctuatie. Zo werden eind jaren negentig van de vorige eeuw doseringen gebruikt variërend van 1200 tot 2800 MBq, om in de periode hierop volgend te stijgen naar 3700 MBq (conform advies eerste landelijke richtlijn), waarna deze op basis van de tweede landelijke richtlijn nu weer is teruggebracht naar 1110 MBq. Dit past bij de algemene trend voor de behandeling van deze laag-risicopatiënten die immers een zeer goede prognose hebben, dat 'less is more', waarbij het bewaken van de kwaliteit van leven steeds belangrijker wordt, aangezien deze patiëntengroep hoogst zelden zal overlijden aan deze tumor. Na deze initiële behandeling wordt er gestart met de toediening van relatief hoge doses schildklierhormoon. Deze TSH suppressietherapie (waarbij gestreefd wordt naar een verlaagde TSH spiegel, door een relatief hoge dosis schildklierhormoon voor te schrijven) in plaats van suppletietherapie (TSH spiegel in de fysiologische range) wordt toegepast om de kansen op een recidief te verkleinen. Na zes tot twaalf maanden worden de goed gedifferentieerde schildkliercarcinoompatiënten opnieuw geëvalueerd met behulp van een hals-echo, bepaling van thyreoglobuline en eventueel een diagnostische $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ scan. Zijn er geen aanwijzingen voor ziekteactiviteit bij een laag-risicopatiënt, dan wordt deze poliklinisch vervolgd met een thyreoglobulinebepaling tijdens gebruik van schildklierhormoon. Zijn er aanwijzingen voor nog aanwezige ziekte op basis van beeldvorming en/of aantoonbaar thyreoglobuline, dan kan er reden zijn voor aanvullende chirurgie of een vervolgbehandeling



Figuur 1. Voorbeeld van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Een 68-jarige man met een papillair schildkliercarcinoom pT1bN1bM0. Vanwege een niet aantoonbaar Tg wordt patiënt na ablatie nogmaals 'blind' behandeld met ^{131}I . Op de planaire beelden van deze tweede posttherapie scan (A) is geen pathologische ^{131}I stapeling meer aantoonbaar. Echter op de gelijktijdige ^{18}F -FDG PET scan (B) is uitgebreide ziekteactiviteit zichtbaar in lymfklieren in de hals, het bovenste mediastinum en linker axilla.

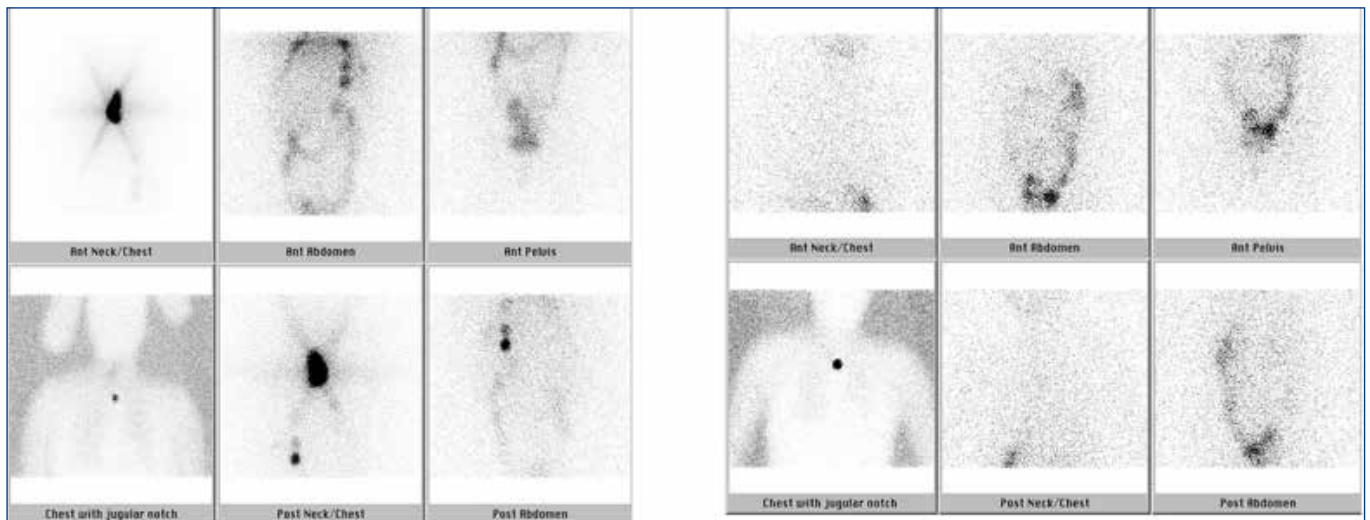
met radioactief jodium. Indien er sprake is van dedifferentiatie, wat kan leiden tot verminderde opname van ^{131}I in kankercellen (figuur 1), of wanneer er sprake is van lokale tumor of afstandsmetastase(n), kunnen additionele behandelingsopties worden overwogen zoals bijvoorbeeld lokale chirurgie of radiotherapie. Wanneer er sprake is van ^{131}I refractaire progressieve ziekte en er geen ziektestabilisatie kan worden bereikt, is er de mogelijkheid te behandelen met tyrosinekinaseremmers (sorafenib en lenvatinib), een nieuwe klasse van (doelgerichte) systeemtherapie die kan leiden tot remming van de groei van de schildklierkankercellen.

Verfijningen, twijfels en complicaties

De stijging van de incidentie zoals genoemd in de inleiding wordt vooral veroorzaakt door kleine papillaire carcinomen, die in toenemende mate per toeval worden gevonden door onder andere een stijging in het gebruik van beeldvormende diagnostiek (8). Doordat de mortaliteit

aan schildkliercarcinoom in Nederland met honderd patiënten ongeveer gelijk blijft, is de prevalentie ook sterk gestegen (>4000 in 2012). De stijging betreft dus vooral 'laag-risico' patiënten die aanvankelijk nog de standaardbehandeling kregen omdat het adagium was dat alleen adequate chirurgie (totale thyreoïdectomie) én nabehandeling met ^{131}I en TSH suppressietherapie het beste resultaat zou geven om 'schildklierkankercel' vrij te worden.

De voordelen van deze relatief agressieve behandeling met uitgebreide chirurgie, jodium (ablatie) therapie en TSH suppressietherapie, staan echter steeds meer ter discussie voor goed gedifferentieerde schildkliercarcinoom patiënten met een laag risico. Bovendien worden de negatieve langetermijneffecten van deze behandelingen toenemend erkend, ook in de groep met hoog risico op recidief. Schildkliercarcinoompatiënten geven aan ook bij lange termijn follow-up een slechtere kwaliteit van leven te hebben dan patiënten met bijvoorbeeld borstkanker.



Figuur 2. Voorbeeld van een zeer goede respons op ^{131}I therapie. Een destijds 37-jarige vrouw met een papillair schildkliercarcinoom van 2 cm. Op de planaire beelden na een speurdosis ^{131}I (A) wordt een forse opname gezien in het oorspronkelijke schildklierbed en longmetastasen (T2N0M1). Op de controlescan (B) is geen pathologische ^{131}I stapeling meer aantoonbaar. Vanwege aantoonbaar Tg ontvangt zij in drie tempi in totaal 12,95 GBq ^{131}I . Nu 15 jaar later is er onder TSH suppressietherapie geen aantoonbaar Tg en is er tot op heden middels lichamelijk onderzoek en anatomische beeldvorming geen aanwijzing voor ziekteactiviteit.

Chirurgie

Hoewel de kans op chirurgische complicaties bij een schildklieroperatie in ervaren handen klein is (<1% recurrens parese en <5% (passagère) hypoparathyreoïdie) is de impact van deze schade tijdens het verdere leven groot.

^{131}I therapie

Speekselklieren bevatten de natrium-jodide symporter, die ervoor zorgt dat de klier (radioactief) jodium kan opnemen. Lokale β -straling kan een inflammatoire respons veroorzaken in het secretoire klierweefsel (sialoadenitis) en de speekselklierengangen beschadigen. Recent onderzoek liet zien dat na ablatietherapie bij volwassen patiënten met schildkliercarcinoom de speekselproductie objectief afnam en de klachten van een droge mond toenamen, en er bij de helft van de volwassenen die op kinderleeftijd behandeld was met ^{131}I sprake was van speekselklierschade in de vorm van een verlaagde

speekselklierproductie, afname van concentraties van essentiële speekselvitten en matig tot ernstige klachten van een droge mond (9). De beenmergfunctie lijkt op de lange termijn niet gecompromitteerd na behandeling met radioactief jodium, al zijn er wel aanwijzingen dat een hogere cumulatieve dosis radioactief jodium met name bij patiënten met uitgebreide afstandsmetastasen wel tot beenmergschade (gemeten aan trombocytopenie) leidt, en vooral bij oudere patiënten. De fertiliteit bij de man kan in de eerste periode rond de ^{131}I therapie verminderd zijn. Data op lange termijn zijn beperkt maar geven ook aanwijzingen dat dit mogelijk negatief wordt beïnvloed.

TSH suppressietherapie

Hoewel TSH suppressietherapie de kans op een recidief kan verminderen, induceert het ook een iatrogene (subklinische) hyperthyreoïdie, waarvan steeds duidelijker is gebleken dat dit geassocieerd is met nadelige cardiovasculaire effecten bij

patiënten met schildkliercarcinoom en blijkt deze patiëntengroep een drie- tot viermaal verhoogd risico te hebben voor cardiovasculaire en totale mortaliteit in vergelijking met de controles, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren. Lagere TSH waarden gedurende follow-up bleken geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire en totale mortaliteit, ook na correctie voor cardiovasculaire risicofactoren en tumorkarakteristieken. Daarnaast is subklinische hyperthyreoïdie geassocieerd met een verhoogd risico op atriumfibrilleren. Hoewel is vastgesteld dat in schildkliercarcinoompatiënten vaker atriumfibrilleren voorkomt, werd bij onderzoek bij patiënten in lange termijn follow-up voor schildklierkanker geen relatie met TSH suppressie vastgesteld.

In het licht van bovenstaande ontwikkelingen is er een toenemende tendens om een meer 'patient tailored'

behandeling te geven. Een patiënt wordt initieel - dit is na de operatie - geclassificeerd als hoog- of laag-risico, maar opnieuw beoordeeld zes maanden na de eerste behandeling (uitgestelde risicoclassificatie) om de verdere behandeling aan te passen. Vooral om de patiënten met een laag risico tumor niet over te behandelen, wordt voor deze groep nu ingezet op minder radicale chirurgie, het toedienen van lagere dosis jodium bij ablatie en het selectief toepassen van langdurige TSH suppressietherapie. Aan de andere kant blijft ¹³¹I behandeling voor de goed gedifferentieerde schildkliertumoren een unieke mogelijkheid om patiënten te behandelen en te genezen met de meest specifieke 'targeted radionuclidetherapie' die er op dit moment beschikbaar is (figuur 2). Ook de patiënten met een hoog risico tumor, zouden idealiter zo 'patient-tailored' mogelijk moeten worden behandeld met ¹³¹I. Door het geven van een standaarddosering ¹³¹I worden er waarschijnlijk patiënten zowel onder- als overbehandeld (9). Het toedienen van een op het individu vastgestelde therapeutische dosis ¹³¹I op basis van dosimetrische berekeningen in de kliniek is in het ¹²³I/¹³¹I SPECT tijdperk geen gemeengoed geworden. Mogelijk dat dit in de toekomst met ¹²⁴I PET/CT of PET/MRI wel realiseerbaar zal zijn, waarbij er dan een aantal hordes genomen zullen moeten worden, bijvoorbeeld op het gebied van de technische aspecten rondom ¹²⁴I kwantificatie, het bepalen van de ¹²⁴I opname in de metastasen en het vaststellen van het volume van deze metastasen. Daarbij valt verder ook te denken aan de logistiek van dosimetriegeleide therapie. De uitdaging zal zijn om aan te tonen dat dit uitvoerbaar is in de routine patiëntenzorg, maar bovenal dat het onomstotelijk meerwaarde heeft voor de patiënt ten opzichte van de huidige praktijk.

Kortom, iets wat lang al wordt toegepast en effectief is gebleken heeft ook anno 2018 nog steeds uitdagingen en open einden.

a.h.brouwers@umcg.nl ♦

Referenties

1. www.cijfersoverkanker.nl (geraadpleegd 25 juli 2018)
2. Seidlin SM, Marinelli LD, Eleanor Oshry BS. Radioactive Iodine Therapy. Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid. JAMA 1946;132:838-47
3. Viersma HJ. De werking van radioactief jodium op metastases van schildkliercarcinoom. NTVG 1947;91:1096-7
4. Onderzoek betreffende toepassing van radioactief jodium, verricht onder leiding van Prof. Dr. A. Querido te Leiden. Gezondheidsorganisatie TNO. Verslag over 1953. TNO, 1954: 60
5. Sluiter WJ, Sijperda A, Piers DA, et al. De thyreoglobulinespiegel in bloed: een betrouwbare maatstaf voor metastasering bij het vervolgonderzoek van patiënten met functionerend schildklierkarcinoom. NTVG 1983; 127:1133-8
6. Kist JW, De Keizer B, Van der Vlies M, et al. ¹²⁴I PET/CT to Predict the Outcome of Blind ¹³¹I Treatment in Patients with Biochemical Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Diagnostic Cohort Study (THYROPET). J Nucl Med 2016;57:701-7
7. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. Am J Med 1994;97:418-28
8. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295:2164-7
9. Klein Hesselink EN, Brouwers AH, De Jong JR, et al. Effects of Radioiodine Treatment on Salivary Gland Function in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Prospective Study. J Nucl Med 2016;57:1685-91
10. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, et al. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:1019-23

De weg naar SPECT en SPECT/CT

Van rectilineaire scanner naar grootveld gammacamera's. Van lichaamsdeelscan naar totale lichaamsctintigrafie. Van enkelkops tot dubbelkops, en zelfs driekops-roterende gammacamera's voor SPECT. Van analoog naar digitaal in de signaalverwerking. De koppeling van CT aan SPECT. Op basis van deze en andere ontwikkelingen transformeerde de apparatuur in de nucleaire geneeskunde in kortweg vier decennia meerdere keren. Klinisch fysicus Dr. Ellinor Sokole-Busemann (Giessen, Duitsland, 1944) was in al deze jaren van opeenvolgende innovaties eerst vanuit het Wilhelmina Gasthuis en daarna vanuit het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam nauw betrokken.



Sinds de jaren zeventig van vorige eeuw tot en met de introductie van SPECT/CT bent u betrokken bij vrijwel alle innovaties in de apparatuur voor beeldvorming in de nucleaire geneeskunde. Hoe ervaart u deze periode? Kunt u schetsen hoe deze ontwikkelingen zich manifesteerden in Nederland? Zijn er hoogtepunten en mijlpalen te signaleren?

It was a continuous challenge. In 1970, we were accustomed to obtaining longitudinal tomographic images on paper or film with the focusing collimators of the rectilinear scanner. The gamma camera, first installed in 1971 at the Wilhelmina Gasthuis (WG), introduced imaging of an organ as a whole, with static and dynamic imaging

modes. Instead of the scanner's local count density we now had to think in total counts in an image, and to place the collimator as close as possible to the patient for the best spatial resolution. At the WG, we performed simple image digitization with the gamma camera connected to a 4096 multi-channel analyser configured into a 64x64 matrix and applying rectangular regions of interest. New radiopharmaceuticals, changing clinical demands, and the need for improved camera performance, influenced the advancement of gamma cameras. A milestone in the early 1970's was the introduction of TI-201 for myocardial perfusion imaging. The Wilhelmina Gasthuis nuclear medicine multidisciplinary team, together with cardiologist Frans Wackers and the department of cardiology, pioneered its implementation. In 1978, the Eerste Hart Hulp was established at the WG, the first of its kind in the Netherlands.

It included a dedicated imaging room for TI-201, with a 1/4 inch crystal, small FOV gamma camera. Another milestone was the introduction in the late 1970's of the mini-computer coupled to the gamma camera. Departments quickly responded, and throughout the Netherlands, quantification of clinical studies flourished. At about the same time, Tc-99m labelling of erythrocytes was developed, and ECG-gated data acquisition was introduced. Cardiac gated blood pool studies in rest and during exercise became an important new application. The highlight of the early 1980's was the commercial introduction of SPECT with a single rotating gamma camera and a constant radius of rotation. The NVNG Fysische Sectie set up an ECT workgroup. SPECT with multiple detector heads and variable radius of rotation expanded in the 1990's. In 1992, the AMC acquired the first

Siemens MULTISPECT 3 (3-detector head SPECT system) to be installed in Europe. Its main application was myocardial perfusion with Tc-99m MIBI, which replaced TI-201. With its "triangular" detector configuration, a rotation of only 120° was required to acquire data over a full 360°.

Tissue attenuation correction and functional localisation has always been an issue. Attenuation correction with a radionuclide transmission scan was tried but was not really satisfactory. In 1999, the GE VG Millennium Hawkeye system was the first dual-head SPECT/CT system that incorporated a low-dose CT unit for attenuation and localisation. A system was installed in the AMC in September 2000. Thus CT entered and remains in the nuclear medicine department.

Throughout these developments, we were fortunate to have easy access within the Netherlands not only to gamma camera vendors and instrument service, but also to an impressive number of diverse Dutch companies for developing routine imaging and research (e.g. special collimators, specific phantoms for quality control and calibration, new radiopharmaceuticals) (see list of

donors to the NVNG). Moreover, there was easy access to our colleagues, different disciplines, other hospital and university departments and to industry. I was fortunate to be part of this community.

Als deskundige op het gebied van kwaliteitscontrole heeft u jarenlang gewerkt aan de protocollering van acceptatienormen voor apparatuur in de nucleaire geneeskunde. De systemen zijn door de jaren heen complexer geworden. Beïnvloedde deze complexiteit ook de kwaliteitscontrole?

In the early 1970's, before quantitative specifications became available, we evaluated uniformity and spatial resolution bar pattern images visually, and compared them with the manufacturer's images. With the introduction of the mini-computer these images could be quantified, but there were no standard parameter definitions or methods. The first NEMA NU1 document for gamma camera performance measurements was published in 1980. This became

the basis for the manufacturers' performance specifications, but was also applied by users for acceptance and quality control purposes. In 1980, I participated, on behalf of professor Jan van der Schoot, in the WHO international workshop on "Quality assurance in nuclear medicine". We formulated test requirements for acceptance, reference and routine tests of nuclear medicine instrumentation and data processing systems. Quality assurance concepts were defined, including monitoring of results and action thresholds. An important outcome of this workshop was to survey the status of imaging within Europe using anthropomorphic, clinically relevant total performance phantoms. The NVNG Fysische Sectie had just been established in 1980, and a quality control committee already setup. We were therefore fortunate to coordinate Dutch participation in these surveys over a period of a decade through this committee. A full set of acceptance tests and periodic tests includes more than verifying a manufacturer's specifications. Each advance in instrumentation has added to the QC requirements. The NVNG



Figuur 1. Boven: vergadering van de fysische sectie, in aansluiting op een workshop gammacamera acceptatie testen, in Nijmegen op 9 april 1998 met van links naar rechts John Berkman, Wil Buijs, Frans van Weeren, Herbert Marcuse, Hans Serdijn, Roger Baert en Noud Renders. Links onder: Ellinor Sokole-Busemann bezig met het opstellen van het Gamma-11 computer systeem in het voormalige Wilhemina Gasthuis (WG) te Amsterdam (1978). Rechts onder: Eerste cursus Gamma-11 computer system in het WG met o.a. van links naar rechts Eric van Royen, Aline Pronk en geheel rechts onderaan. Levi Koppejan (1982).

Aanbevelingen provide details. One example at the AMC in the early 1980's regarded applying a 30° slant-hole collimator for brain SPECT imaging with a single head SPECT system. The detector head had to be tilted to the same nominal 30° of the collimator holes. While testing the collimator hole angulation we discovered that the camera head tilted during rotation, so that the centre of rotation changed. This test became part of SPECT routine test procedures. The complexity of acceptance tests has therefore become greater. On a routine basis, quality control has to remain practical and effective. Manufacturers have assisted in automating some gamma camera calibration and QC procedures. In addition, total performance phantoms serve a useful monitoring roll. Being alert to possible errors or artefacts remains an essential daily responsibility.

Begin jaren tachtig stonden systemen als Gamma-11 en MDS aan de basis van kwantificatie bij functionele onderzoeken zoals ejectiefractie, myocardscintigrafie en renografie in vele Nederlandse ziekenhuizen. Als pionier en voortrekker op dit gebied stond u aan de wieg van standaardisering en kennisoverdracht in Nederland. Wanneer en hoe groeide dit initiatief? Wie was betrokken? Waren er op dit gebied bruggen tussen fysici en medici alsmede andere disciplines binnen de nucleaire geneeskunde?

The first mini-computers introduced in the late 1970's were separate systems that were connected to the gamma camera. They lacked clinical analysis software, but included a joystick for drawing irregular regions of interest, a set of command tools for image and curve manipulation, and programming languages, such as FORTRAN IV and

BASIC. The analogue to digital signals from the gamma camera required careful manual adjustment to create a correct digital image of the field of view. We needed to learn about computer architecture, the necessity for file backup, file-naming, and how to write our own clinical analysis software. At the Wilhelmina Gasthuis, the first PDP-11 Gamma-11 system, connected to a single gamma camera, was in routine use in August 1977. Its implementation and maintenance was supported by experts of the Afdeling Automatisering. Quoting the department head, professor Jan van der Schoot: "Renografiestudies zijn het belangrijkste, daar is de machine namelijk voor aangeschaft. Ook hartstudies en daarna hersenstudies zijn belangrijk".

As the number of Gamma-11 users grew throughout the Netherlands, a *Gamma-11 Gebruikers Groep Nederland* was formed in 1979 (became a Stichting in 1984) as a platform for communicating with each other about software, teaching, standardisation and for contact with the vendors. An example from the participation in the first computer course in 1982, shows that users came from all parts of the Netherlands: St Radboud Ziekenhuis (Nijmegen), Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Medisch Centrum (Alkmaar), Ziekenhuis de Weezenlanden (Zwolle), St Joseph Ziekenhuis (Venlo), Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (Amsterdam). During the following decade, regular Gamma-11 meetings and computer training courses were organised, the latter also for European participation, and a regular *Gamma-11 Nieuws* bulletin produced. All disciplines from nuclear medicine participated, including the nuclear medicine physicians, and our interactions benefited each other. With the proliferation of different self-written software (e.g. for renogram, gated blood pool), standardisation became a topic. A basic but common question

was where and how to place regions of interest (ROIs), including ROIs for background count correction. The accuracy and reproducibility of ejection fraction from gated blood pool studies was a particularly difficult situation, as the gated acquisition technique as well as analysis influenced the result. Inter-comparison studies were performed with cardiac hardware phantoms (including the Veenstra cardiac phantom), and later with actual patient studies, again together with the NVNG Fysische Sectie. A step towards standardisation was development of software for quantifying TI-201 myocardial perfusion images and gated blood pool studies by Hans Reiber's group in Rotterdam.

In the early years of digitisation, not just clinical applications were being developed. For example, Herbert Marcuse at Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis was experimenting with programming SPECT on an MDS computer system coupled to a Siemens ROTA camera: reconstruction initially took a whole night.

Our early experiences with computers were ground breaking learning experiences. Although we are now used to applying ready-made software from manufacturers, the same basic issues remain.

De combinatie van SPECT met CT in een hybride systeem wordt beschouwd als grensverleggend. Volgens velen betekende SPECT/CT ook het begin van de huidige confluentie tussen nucleaire geneeskunde en radiologie. Was deze tendens ook waarneembaar in de Nederlandse klinische fysica?

It is worth looking back to an important early Dutch link between radiology and nuclear medicine. At the Wilhelmina Gasthuis, radiologist professor B.G. Ziedses des Plantes designed and built a rectilinear scanner in the late 1940's, which he called 'indirect



Figuur 2. Evolutie van SPECT tot SPECT-CT. Van links naar rechts bovenste rij: enkelkops Orbiter, dubbelkops Rota-camera (AVL, 1982) en driekopsgammacamera MULTISPECT-3 (AMC, 1992). Onderste rij: dubbelkops Vertex-gammacamera met variabele hoekinstelling (AVL, 1993), eerste Hawkeye Millennium SPECT-CT (AMC, 2000) en eerste Symbia T met gescheiden SPECT-CT (AVL, 2006).

autoradiography'. He presented this in 1950 at the 6th Congress of Radiology in London ("Direct and indirect autoradiography" in Selected works of B.G. Ziedses des Plantes. Excerpta Medica Amsterdam, 1973; TvNG 2006 (4)). The need for anatomic reference was clear to him. An integral part of the scanner design, provided a means of tracing the main outline of the patient onto the scan. This was one of the earliest scanners ever designed. Its unique feature to combine functional with anatomical information was never incorporated to such an extent, or in such an elegant manner, in the future commercial scanners. In the analogue past, it was a common sight to see an X-ray film being consulted on a light box alongside a scintigraphic image. With digitisation, development of CT and SPECT techniques, and the requisite for localisation and attenuation correction in scintigraphy, it seems logical that CT would eventually be combined with a SPECT system into one unit. The initial introduction of SPECT/CT systems had a major impact on the clinical physicist. It is impossible to implement a new

technique without understanding it, and the clinical physicist is "expected to know" and pass on knowledge to the other members of the department. Installation of the first SPECT/CT systems at the beginning of this millennium therefore required a fast self learning curve (e.g. to understand CT specifications, terminology, implementation, calibrations, 3D applications, X-ray radiation protection) for those physicists trained primarily in nuclear medicine. The current CT units are full resolution systems, requiring an even more thorough understanding for correct application. Within the Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica, the training and registration for Klinisch Fysicus has merged the two imaging modalities of nuclear medicine and radiology into one specialism. They can no longer be separated.

Naast uw activiteiten in Nederland hebt u een belangrijke rol gespeeld op internationaal niveau. U participeerde als expert in diverse missies van de IAEA (International Atomic Energy

Agency) naar landen in Azië, en Latijns-Amerika. Hoe groot was de kloof tussen Europa en ontwikkelingslanden van deze continenten op het gebied van de apparatuur? Is de kloof kleiner geworden in dit millennium?

My IAEA missions took place in Thailand between 1984-7 and 1994, in Brazil between 1995 and 2001, and a workshop in Beijing in 1996. All projects related to instrumentation quality control and quality assurance. They meant taking a suitcase filled with glass mounted slides (too early for powerpoint) to make presentations of any relevant requested topic. The gap with Europe 20 to 30 years ago regarding instrumentation was large. In Thailand in the mid 1980's, there were more rectilinear scanners than gamma cameras in use, and not all departments had a gamma camera. A major problem was lack of access to service and spare parts. A long term instrument down time could occur. In Brazil in the 1990's, the most advanced imaging equipment was the single head SPECT system, but most

nuclear medicine departments only had stationary gamma cameras. Many services did not have adequate space to be used as a hot lab and some did not have a dose calibrator. In the hot and humid tropical climates of Thailand and Brazil, constant air conditioning and a stable, continuous electricity supply are essential. I took a lesson home from São Paulo, where electrical power failed one early evening during a discussion. My immediate reaction was to run to the imaging rooms and check the gamma cameras. But my local colleagues just continued as if nothing abnormal was occurring - all major instruments were fitted with uninterrupted power supplies. Subsequent visits at that time indicated steady progress. I understand that these countries now have up to date equipment (including PET and hybrid systems), well trained personnel, good medical physics services, and state of the art research. The gap has narrowed in this regard. However, the number of trained personnel remains insufficient. Instrument service has improved, and is available within the country, or in a neighbouring country. But easy access to nuclear medicine remains difficult for those living outside major cities. In other countries, especially poorer countries such as those in Africa, the situation remains more difficult, and the gap with Europe remains large. The IAEA continues to provide support. My collaboration with Brazil started a long term Brazilian nuclear medicine - IAEA cooperation, that includes several regional and technical cooperation projects and a recently signed agreement which designates Brazil as a major training centre for nuclear medicine professionals in Latin America, the Caribbean and Portuguese speaking African countries. These projects promote advances in all aspects of the nuclear medicine specialty: medicine, physics/ instrumentation, radiopharmacy and training of technologists. Of interest is also the IAEA programme of

educational publications and materials, and their live streaming of international congresses (<https://humanhealth.iaea.org/HHW/>).

Ondanks alle technologische ontwikkelingen staat de gammacamera nog steeds centraal in de nucleaire geneeskunde. Is het beeld anno nu kwalitatief gezien intrinsiek veranderd ten opzichte van dertig jaar geleden? Zo ja, hoe manifesteert zich dat? Verbeterde resolutie en/of sensitiviteit?

The performance of the gamma camera has certainly improved compared to thirty years ago, but not dramatically. The three major components of the gamma camera, the NaI(Tl) crystal, the network of photomultiplier (PM) tubes and the collimator, still form the basis of the current detector system. The component that inhibits major improvements is the NaI(Tl) crystal detector due to its inherent gamma ray absorption and light dispersion properties. Over the years, PM tubes have improved, digitized, and include position sensitive cathodes. The all-digital signal analysis and algorithms have led to improvements in energy resolution, spatial resolution and linearity, and sensitivity. Better design and construction of collimator septa, also tailored to specific radionuclides, have led to some improvement in spatial resolution and sensitivity, especially at depth. Ultimately, the patient generates photon attenuation and scatter that contribute to the limiting factors in gamma camera image quality. It remains to be seen how the surge in development of imaging devices for specific applications using other detector materials will affect the continuation of NaI based gamma cameras.

e.sokole@inter.nl.net ♦

Preklinische nucleaire beeldvorming: rat & muis race om resolutie

Dr. ir. Marlies Goorden¹ & Prof. dr. Freek Beekman^{1,2,3}

¹Section Biomedical Imaging, Department of Radiation, Science and Technology, Delft University of Technology, the Netherlands

²MILabs B.V., Utrecht, the Netherlands

³Department of Translational Neuroscience, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Medische beeldvorming waaronder klinische tomografie is niet meer weg te denken uit de huidige geneeskunde. De enorme impact van tomografie op het menselijk welzijn heeft ertoe bijgedragen dat verschillende pioniers in dit vakgebied een Nobelprijs hebben ontvangen. Meer recent zijn ultrahoge resolutie tomografische scanners zoals micro-PET, micro-SPECT, Optische Tomografie, micro-CT en micro-MR beschikbaar gekomen voor *in vivo* beeldvorming van kleine dieren. Ten opzichte van dissectie en histologische methoden hebben deze scanners het bijkomend voordeel dat ze snelle dynamische en longitudinale studies -waarin dieren gedurende maanden kunnen worden gevolgd- mogelijk maken. Dit heeft geresulteerd in een verfijning en versnelling van biomedisch onderzoek in de academie en farmaceutische industrie en kan worden ingezet voor een sterke reductie van het aantal benodigde proefdieren. Momenteel zijn micro-PET en micro-SPECT prominente moleculaire beeldvormingstechnieken die wereldwijd in veel onderzoeksinstellingen te vinden zijn. Een voordeel is dat veel klinisch gebruikte tracers ook geschikt zijn voor het afbeelden van kleine dieren, terwijl omgekeerd nieuwe SPECT en PET tracers die worden ontwikkeld in studies met muizen en ratten -ten opzichte van optische tracers- relatief eenvoudig getransleerd kunnen



Figuur 1. Overzicht van in Nederland ontwikkelde scanners. (A) Pinhole-SPECT met roterend bed ontwikkeld in AMC (2001,(1)); (B) Prototype U-SPECT (U-SPECT-I) met cilindervormige multi-pinholecollimator (2005, (5)); (C) U-SPECT-II (2009); (D) Laatste versie VECTOR⁶ PET/SPECT scanners gecombineerd met geïntegreerde CT en OI (2018, MILabs BV). In de U-SPECT en VECTOR-CT zijn detectoren en collimator geheel stationair.

worden naar de kliniek omdat gammafotonen nu eenmaal energieën hebben die hoog genoeg zijn om makkelijk te ontsnappen uit het menselijk lichaam. In de ontwikkeling van micro-PET en micro-SPECT instrumenten die met steeds hogere resolutie afbeeldingen kunnen maken en hybride scanners (veelal combinaties met micro-CT of optische technieken, OI) spelen Nederlandse onderzoekers een prominente rol. Deze ontwikkeling zal in dit artikel besproken worden met speciale focus op de Nederlandse bijdrage. Zie ook figuur 1 voor

een overzicht van in Nederland ontwikkelde scanners.

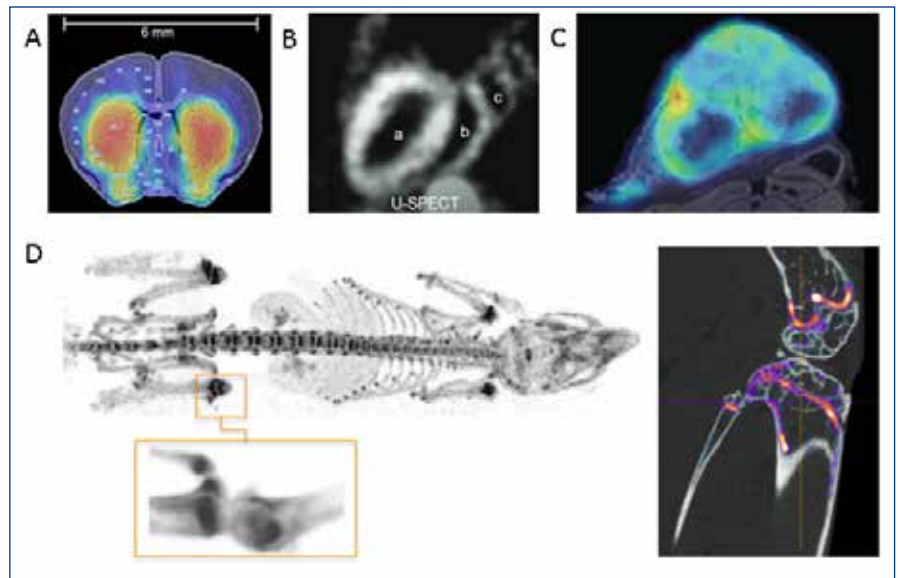
De ontwikkeling van speciale hoge resolutie afbeeldingssystemen voor kleine dieren

Tegenwoordig bevinden resoluties van klinische PET en SPECT zich respectievelijk in de orde van grootte van 4-6 mm en 8-10 mm. Door deze resolutiebeperkingen zijn dit soort systemen ongeschikt om kleine dieren zoals de muis (verreweg het meest bestudeerde dier in biomedisch onderzoek en met een circa 4000x

kleiner gewicht dan de mens) af te beelden en zijn speciale scanners nodig voor kleine dieren. Net na de laatste eeuwwisseling was de best haalbare resolutie van micro-PET circa 1,2 mm en van micro-SPECT 0,8 mm terwijl de gevoeligheid vaak te laag was voor goede *in vivo* studies. Sinds die tijd is er een enorme vooruitgang in de prestatie van micro-SPECT en micro-PET geboekt.

Om de richting van de gammafotonen die worden uitgezonden door SPECT tracers te bepalen worden collimators van lood, wolfram of soms zelfs deels van goud toegepast. In de kliniek wordt de activiteitsverdeling standaard met een collimator met parallelle gaten op de gammadetectoren geprojecteerd. Echter, in kleine-dieren SPECT worden vrijwel altijd pinholecollimators gebruikt. De reden dat pinholes zo'n hoge resolutie kunnen geven in kleine dieren is dat een pinhole -als deze dichtbij de activiteitsverdeling wordt geplaatst- een sterk vergrote projectie van die verdeling op de gammadetectoren produceert. Daardoor kan ook bij gebruik van gammadetectoren met een lage resolutie (vaak enkele millimeters) een enorm hoge resolutie (tegenwoordig kleiner dan een kwart mm) in het uiteindelijke SPECT beeld behaald worden.

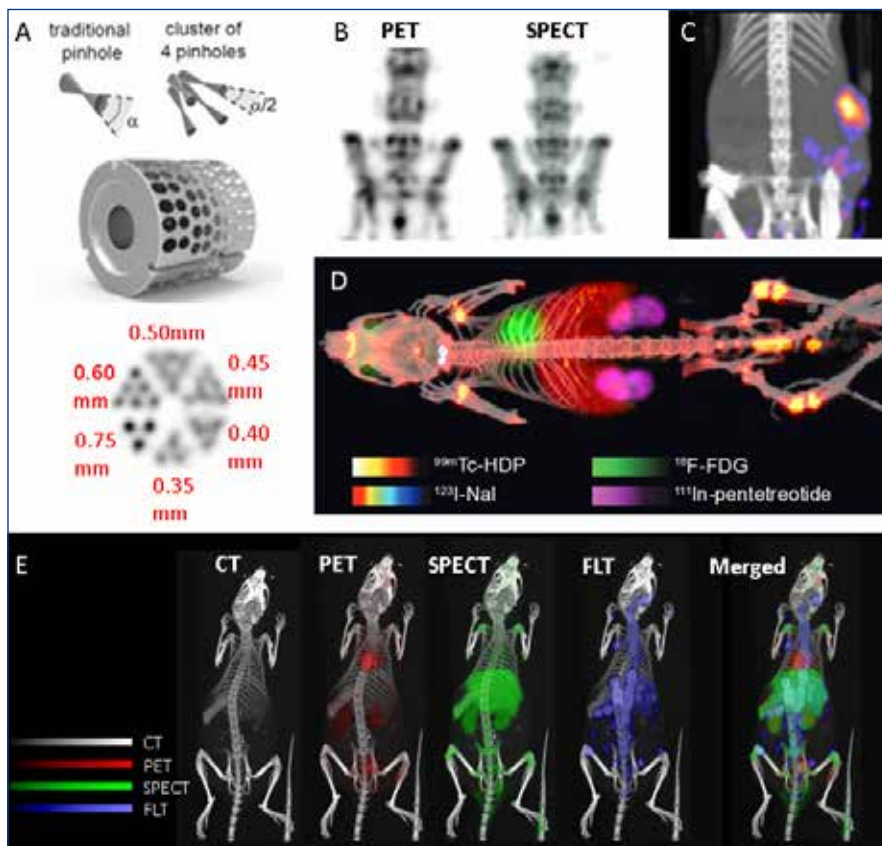
Na experimentele kleine-dieren SPECT scanners ontwikkeld in Zweden, Japan en de VS, werd in het AMC een uniek pinhole-SPECT systeem ontwikkeld op basis van een statische camera met een pinholecollimator waarboven de muis of de rat in een speciale houder met een stappenmotor werd gedraaid, min of meer zoals een kip of een varken tijdens het grillen. Op deze manier wist de groep in het AMC SPECT beelden met een resolutie van 1,3 mm te behalen en konden onder meer zeer bruikbare hersenscans van ratten verkregen worden waardoor onder andere traceropname in het linker- en rechterstriatum kon worden gekwantificeerd. Hun artikel over dit



Figuur 2. Voorbeelden van hoge-resolutieafbeeldingen met de U-SPECT. (A) ^{123}I -FPCIT scan van het muizenbrein met anatomische atlas voor studies van bijv. de ziekte van Parkinson en verslaving (10); (B) Perfusiebeeld hart met U-SPECT (11); (C) U-SPECT laat heterogene antilichaamverdeling in een tumor met groot detail zien (12); (D) SPECT en SPECT-CT van muis met $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP (6).

systeem (1) won de eerste prijs voor *Best Basic Science Investigation* van het JNM in 2001. Dit systeem is door de jaren heen gebruikt voor diverse muizen- en rattenstudies (e.g. (2,3)). Er werden in deze jaren ook micro-SPECT systemen met meerdere pinholes ontwikkeld teneinde de gevoeligheid te verhogen. Naast scanners waarin het dier of de detectoren roteren werden ook stationaire systemen ontworpen. Dit heeft niet alleen voordelen vanwege mechanische stabiliteit maar maakt ook dynamisch scannen mogelijk. Bij de ontwikkeling van stationaire SPECT speelde de Nederlandse onderzoeksgroep geleid door Freek Beekman een grote rol, aanvankelijk in het UMC Utrecht en tegenwoordig ook aan de TU Delft. In dit lab (later in samenwerking met MILabs BV) werden alle U-SPECT systemen ontworpen met een statische spiraal pinholecollimator (4). Het eerste U-SPECT prototype, waarbij de collimator werd geplaatst in het centrum van een Picker P3000

driekopcamera, werd in 2004 gebouwd (U-SPECT-I). In dit ontwerp wordt het dier altijd bekeken door vele pinholes vanuit verschillende hoeken. Beelden van een heel dier worden gemaakt door het dier te transleren en alle data van verschillende posities te combineren in beeldreconstructie. Het artikel over dit systeem (5) werd ook verkozen tot *Best Basic Science Investigation* in het JNM (2005) en een hoge resolutie hartscan uit dit artikel won de Animal Image of The Year op de 2004 SNM conferentie. In de U-SPECT-I en haar latere versies (we zijn inmiddels bij U-SPECT-6 aangekomen in 2018) wordt rond de pinholecollimator afscheidingsmateriaal gebruikt zodat projecties van verschillende pinholes op de detector niet overlappen. Op die manier is de richting waar een gedetecteerd gammafoton vandaan komt niet ambigu (je weet immers door welke pinhole het foton gekomen is) wat voordelig kan zijn voor de uiteindelijke SPECT beelden.



Figuur 3 A. Een speciale cluster-pinholetechnologie maakt het afbeelden van PET tracers en hoge-energie SPECT tracers mogelijk met sub-mm resoluties (0,6 mm voor ^{18}F). B. Simultane SPECT-PET botscan van een ruggengraat van een muis (7). C. Afbeelding van theranostisch isotoop ^{213}Bi in een muis tumormodel (gecombineerd met CT) (8). D. Simultane SPECT-PET-CT van muis met vier isotopen. E. Gecombineerde PET, SPECT, X-ray CT, Cherenkov imaging, Bioluminescentie & Fluorescentie inclusief Optische Tomografie

Terwijl U-SPECT-I resoluties van 0,5 mm haalde verkrijgen huidige versies zelfs een resolutie van een kwart mm *in vivo* (6) en 0,14 mm *ex vivo* (zie figuur 2 voor een aantal voorbeelden van hoge resolutiescans). De U-SPECT-II werd in 2006 door het Utrechtse bedrijf MILabs BV (www.milabs.com) gecommercialiseerd. Inmiddels is MILabs uitgegroeid tot een bedrijf met bijna veertig werknemers dat een hele lijn van preklinische scanners op de markt heeft gebracht (CT, PET, SPECT en OL, geleverd als stand-alone of in elke denkbare volledig geïntegreerde combinatie). Sommige van deze instrumenten zullen hieronder nog verder besproken worden. Bij de meeste PET scanners worden de twee simultaan uitgezonden gamma's die in (bijna) tegenovergestelde richting voortbewegen en die het resultaat zijn van positronannihilatie, aan elkaar gekoppeld door middel

van coïncidentietechnieken. Dit principe van coïncidentiedetectie vereist dat coïncidentie-PET scanners een ring van detectoren hebben met voldoende tijdsresolutie (nanoseconden). Omdat in de kliniek PET tegenwoordig een duidelijk betere plaatsresolutie heeft dan SPECT zou men kunnen denken dat dit ook geldt voor kleine-dierenscanners. Het tegendeel is echter het geval: veel beelddegraderende effecten bij PET spelen een vrij kleine rol op de schaal van patiënten maar zijn desastreus op de schaal van een muis of rat. Dit is het geval voor effecten zoals detectorresolutie, willekeurige coïncidenties, positronrange en verstrooide fotonen. Detectorresolutie is sterk limiterend voor de beeldresolutie omdat, in tegenstelling tot bij pinhole-SPECT, voor coïncidentie-PET geen vergroting wordt toegepast. Een gevolg daarvan is dat erg geavanceerde hoge

resolutie detectoren moeten worden gebruikt en methoden om parallax fouten (depth-of-interaction) in de dikke detectoren te voorkomen of te corrigeren. Zulke dikke detectoren zijn nodig om de hoge-energie (511 keV) gammafotonen te stoppen. Ook de positronrange kan bij PET een grote rol spelen; bij sommige isotopen is deze een aantal millimeter wat betekent dat het afbeelden van zo'n isotoop in een muis vaak zinloos is. Momenteel hebben de beste commerciële coïncidentie-micro-PET scanners een resolutie van 0,8 mm voor het veelgebruikte isotoop ^{18}F (met relatief korte positronrange), terwijl er een prototype onderzoeks-scanner met 0,6 mm resolutie is gerapporteerd. Dit zijn dus duidelijk slechtere resoluties dan wat mogelijk is voor micro-SPECT. Naast micro-PET scanners gebaseerd op het coïncidentieprincipes is er ook een ander soort micro-PET scanner

commercieel beschikbaar. Deze scanner, genaamd VECTor ((7), figuur 3), is oorspronkelijk ontwikkeld aan de TU Delft en wordt nu geproduceerd door het al genoemde MILabs BV. VECTor is een unieke micro-PET scanner omdat deze gebruik maakt van een clustercollimator (4) teneinde de hoge-energie annihilatiefotonen (511 keV) goed te kunnen afbeelden. In 2010 werd voor de VECTor de Frost & Sullivan Medical Product Innovation Award toegekend. Met VECTor kan momenteel een resolutie van 0,6 mm voor ^{18}F worden behaald -beter dan wat mogelijk is met andere commerciële micro-PET systemen die allen op coïncidentie gebaseerd zijn. Omdat de pinholes in VECTor een vergrote projectie op de detector maken, kan in VECTor kosteneffectieve detectortechnologie worden gebruikt (dezelfde als in SPECT) met een betere energie-resolutie dan in coïncidentie-PET. VECTor kan niet alleen PET isotopen met hoge resolutie afbeelden, maar is ook geschikt om PET en SPECT isotopen simultaan af te beelden. Onderscheid tussen verschillende isotopen wordt dan gemaakt op basis van de energie, net zoals al gebruikelijk is in multi-isotoop SPECT. Een andere toepassing van VECTor is het scherp afbeelden van SPECT isotopen voor radionucliden-therapie met alfa- en bèta-emitters die vaak ook een gammafoton uitzenden met veel hogere energie dan in diagnostische SPECT. VECTor speelt hierdoor een essentiële rol in de ontwikkeling en optimalisatie van radionuclidentherapie in diverse laboratoria in de wereld. Een voorbeeld is het isotoop ^{213}Bi (alfa-emitter met 440 keV gammaemissie) dat in het Erasmus MC met VECTor op hoge resolutie (sub-mm) is afgebeeld (8).

Het voordeel van multimodale benaderingen

Aangezien SPECT, PET, OI, CT en MRI verschillende soorten informatie

verschaffen is het voordelig om beelden van verschillende afbeeldingsmodaliteiten te combineren. Het meest gebruikelijk is dat SPECT of PET wordt gecombineerd met CT in een enkele scanner, en soms zelfs met MRI of OI. CT of MRI kunnen de 3D anatomische context leveren om de tracerverdeling goed te kunnen lokaliseren. Hiervoor is het noodzakelijk dat de coördinaten van de verschillende modaliteiten exact bekend zijn, zodat de verschillende beelden ruimtelijk geregistreerd kunnen worden. Preklinische SPECT/CT of PET/CT wordt vaak toegepast in oncologisch onderzoek terwijl de combinatie met MRI ook interessante neurologische toepassingen heeft. Hoewel in de klinische setting de CT beelden vaak worden gebruikt als basis voor verzwakkingscorrectie, speelt verzwakking van gammafotonen in het dier een erg kleine rol en is correctie gebaseerd op nauwkeurige CT vaak niet noodzakelijk. Een combinatie van micro-SPECT of micro-PET met OI afbeeldingstechnieken zoals bioluminescentie en fluorescentie kan ook interessant zijn. Deze technieken kunnen snel en met lage kosten worden toegepast maar zijn wel alleen geschikt voor het afbeelden van structuren aan of vlakbij de oppervlakte. Verschillende micro-SPECT en micro-PET systemen gecombineerd met verschillende andere modaliteiten zijn commercieel beschikbaar. Ter illustratie worden hieronder enkele systemen die in Nederlandse onderzoekscentra worden toegepast benoemd (voor zover onze informatie strekt). De MILabs U-SPECT of U-SPECT-CT worden gebruikt in het Radboud MC, het NKI en UMC Groningen terwijl het LUMC een prototype combinatie van U-SPECT en OI gebruikt wordt dat in samenwerking met de TU Delft werd ontwikkeld (9). De MILabs VECTor is beschikbaar in Maastricht UMC terwijl

de combinatie van VECTor met CT en OI in het Erasmus MC en UMC Utrecht worden toegepast. De Inveon micro-PET/(CT) is geïnstalleerd in het Radboud MC, het Erasmus MC en het UMC Groningen. De Mediso SPECT/MR staat in het Erasmus MC terwijl de micro-PET-MR en micro-PET/CT van Mediso worden toegepast in het VUMC. De micro-PET focus van Siemens/Concorde wordt gebruikt in UMC Groningen en UMC Maastricht terwijl NKI beschikt over een Brucker Albira micro-PET.

Nieuwe technologie ontwikkelingen - wat komt hierna?

Belangrijke parameters voor SPECT en PET zijn gevoeligheid, tijdsresolutie, en beeldresolutie. Voor PET is de grote uitdaging om de detectorresolutie te verbeteren door parallax fouten te verminderen en daarbij een goede gevoeligheid te behouden. De huidige generatie SPECT scanners heeft ruimtelijke resoluties van een kwart millimeter in de gehele muis, die kan worden verbeterd door gebruik te maken van betere detectoren of door het gezichtsveld te reduceren op bestaande scanners. Daarnaast is het van groot belang om het portfolio van isotopen dat accuraat kan worden afgebeeld uit te breiden, voornamelijk gezien de enorme toename van het gebruik van niet-conventionele isotopen voor theranostische doeleinden. Deze isotopen zenden niet alleen gamma's met hoge energieën uit, maar hebben vaak ook een complex emissiespectrum met verschillende gamma's eventueel gecombineerd met positronen. Een recente ontwikkeling in het verbeteren van de resolutie voor een specifieke applicatie is de introductie van EXIRAD-3D (MILabs BV). EXIRAD-3D is gebaseerd op de U-SPECT scanners en biedt de mogelijkheid om cryo-gekoelde weefselsamples met super-resolutie (<0,15 mm) af te



Het team van VECTor met van links naar rechts Freek Beekman, Peter Burbach, Frans van der Have, Rob Kreuger, Marlies Goorden, Brendan Vastenhouw en Ruud Ramakers

beelden. Dit biedt een alternatief voor autoradiografie met het voordeel dat samples niet eerst in dunne plakken hoeven te worden gesneden die na meting weer ruimtelijk geregistreerd moeten worden, een moeizaam arbeidsintensief proces met kans op fouten. EXIRAD-3D daarentegen maakt direct een 3D beeld van het sample en op die manier is het mogelijk in één stap een kwantitatief 3D ex-vivo beeld te verkrijgen. Door de hoge energieresolutie van de gebruikte gammadetectoren zijn -net als bij SPECT- multi-isotoop autoradiografiestudies mogelijk. Zoals al eerder benoemd leent de VECTor techniek zich naast het afbeelden van positron-emitters ook uitstekend voor het afbeelden van alfa-, bèta- en gamma-emitters met hoge-energie gamma's zoals ^{213}Bi en ^{131}I . Hoewel de eerste resultaten al veelbelovend zijn, zijn op dit gebied nog grote stappen te maken door het ontwikkelen van spectrale beeldreconstructietechnieken en meer efficiënte gammadetectoren (huidige detectoren zijn nog suboptimaal voor hoge energieën). Daarnaast biedt VECTor de mogelijkheid tot

een heel nieuwe benadering voor het afbeelden van PET isotopen met een lange positron-range (enkele millimeters) met sub-mm resolutie. Deze nieuwe techniek is geschikt voor gecombineerde positron-gamma-emitters (bijvoorbeeld ^{124}I , ^{89}Zr). De prompt gamma's die door deze tracers naast de positronen worden uitgezonden kunnen in het beeldreconstructieproces worden gebruikt om heel precieze beelden te maken waarbij de positron-range geen rol speelt. Zo hebben pilot experimenten al laten zien dat ^{124}I kan worden afgebeeld met 0,75 mm resolutie ondanks een gemiddelde positron-range van 3,4 mm, waardoor het gebruik van ^{124}I in kleine dieren ineens mogelijk wordt. Deze techniek waarin prompt gamma's worden gebruikt in het afbeeldingsproces maakt ook multi-isotoop PET mogelijk (bijvoorbeeld ^{18}F simultaan met ^{124}I). Vanwege de enorme variëteit aan nieuwe afbeeldingsstudies die VECTor mogelijk maakt, werd aan de laatste versie (de VECTor⁶ gecombineerd met OI en CT) zeer recent de "Innovation of the Year" award toegekend op de WMIC conferentie in september 2018.

Samenvattend: in de afgelopen vijftien jaar hebben micro-PET en micro-SPECT een enorme ontwikkeling doorgemaakt wat heeft geleid tot nucleaire scanners die details tot zelfs een kwart mm *in vivo* visualiseren, en dynamisch en kwantitatief een enorme variëteit aan biomedische processen in kleine dieren kunnen afbeelden. In de toekomst zijn verdere verbeteringen te verwachten in resolutie en gevoeligheid met name voor het afbeelden van (combinaties van) isotopen inclusief niet-standaard isotopen voor bijvoorbeeld therapeutische toepassingen. Ook vinden sommige preklinische technieken (zoals pinholecollimators) momenteel hun weg naar de kliniek.

m.c.goorden@tudelft.nl ♦

Referenties

1. Habraken, J.B.A., K. de Bruin, M. Shehata, J. Booij, R. Bennink, B.L.F.V. Smit, and E.B. Sokole, Evaluation of high-resolution pinhole SPECT using a small rotating animal. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001;42(12):1863-9
2. Andringa, G., B. Drukarch, J.G.J.M. Bol, K. de Bruin, K. Sorman, J.B.A. Habraken, and J. Booij, Pinhole SPECT imaging of dopamine transporters correlates with dopamine transporter immunohistochemical analysis in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2005;26(4):1150-8
3. Bennink, R.J., C. van Montfrans, W.J. de Jonge, K. de Bruin, S.J. van Deventer, and A.A.T. Velde, Imaging of intestinal lymphocyte homing by means of pinhole SPECT in a TNBS colitis mouse model. *Nuclear Medicine and Biology*, 2004;31(1):93-101
4. Beekman, F.J., A focused pinhole gamma detection device, Patent, 2009, Gamma Image detection

- device, Patent, 2011, Radiation detection device, scintillation device and detection method, as well as multiple image-forming device, Patent, 2012
5. Beekman, F.J., F. van der Have, B. Vastenhouw, A.J.A. van der Linden, P.P. van Rijk, J.P.H. Burbach, and M.P. Smidt, U-SPECT-I: A novel system for submillimeter-resolution tomography with radiolabeled molecules in mice. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005;46(7):1194-200
 6. Ivashchenko, O., F. van der Have, J.L. Villena, H.C. Groen, R.M. Ramakers, H.H. Weinans, and F.J. Beekman, Quarter-Millimeter-Resolution Molecular Mouse Imaging with U-SPECT+. *Molecular Imaging*, 2015;14
 7. Goorden, M.C., F. van der Have, R. Kreuger, R.M. Ramakers, B. Vastenhouw, J.P.H. Burbach, J. Booij, C.F.M. Molthoff, and F.J. Beekman, VECTor: A Preclinical Imaging System for Simultaneous Submillimeter SPECT and PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 2013;54(2):306-12
 8. de Swart, J., H.S. Chan, M.C. Goorden, A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, F.J. Beekman, M. de Jong, and M.W. Konijnenberg, Utilizing High-Energy gamma-Photons for High-Resolution ²¹³Bi SPECT in Mice. *J Nucl Med*, 2016;57(3):486-92
 9. van Oosterom, M.N., R. Kreuger, T. Buckle, W.A. Mahn, A. Bunschoten, L. Josephson, F.W. van Leeuwen, and F.J. Beekman, U-SPECT-BioFluo: an integrated radionuclide, bioluminescence, and fluorescence imaging platform. *EJNMMI Res*, 2014;4:56
 10. Vastenhouw, B., F. van der Have, A.J.A. van der Linden, L. von Oerthel, J. Booij, J.P.H. Burbach, M.P. Smidt, and F.J. Beekman, Movies of dopamine transporter occupancy with ultra-high resolution focusing pinhole SPECT. *Molecular Psychiatry*, 2007;12(11):984-7
 11. Befera, N.T., C.T. Badea, and G.A. Johnson, Comparison of 4D-MicroSPECT and MicroCT for Murine Cardiac Function. *Molecular Imaging and Biology*, 2014;16(2):235-45
 12. Branderhorst, W., E.L. Blezer, M. Houtkamp, R.M. Ramakers, J.H. van den Brakel, H. Witteveen, F. van der Have, H.A. Gratama van Andel, B. Vastenhouw, C. Wu, M.S. Walsum, G.A. van Dongen, M.A. Viergeveer, W.K. Bleeker, and F.J. Beekman, Three-dimensional histologic validation of high-resolution SPECT of antibody distributions within xenografts. *J Nucl Med*, 2014;55(5):830-7

Verkorte SPC LYMPHOSEEK® 50 microgram

Naam van het geneesmiddel Lymphoseek 50 microgram, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine B.V., Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam Nederland. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 50 microgram tilmanocept. De radionuclide maakt geen deel uit van de kit. **Farmacotherapeutische groep** diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie. **Farmacologische vorm** Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Indicaties** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Radioactief gelabelde Lymphoseek is geïndiceerd voor beeldvorming en intra-operatieve detectie van afvoerende schildklierklieren (sentinel nodes) bij een primaire tumor bij volwassen patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd plaveiselcarcinoom van de mondholte. Uitwendige beeldvorming en intra-operatieve beoordeling kunnen worden uitgevoerd met behulp van een apparaat voor gammadetectie. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde farmaca. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Potentieel voor overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties. Er moet altijd rekening gehouden worden met het mogelijke risico op overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige, levensbedreigende of fatale anafylactische / anafylactoïde reacties. Indien overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodgevallen onmiddellijk maatregelen te kunnen treffen moeten de juiste geneesmiddelen en apparatuur zoals een endotracheale canule en een beademingsapparaat binnen handbereik zijn. **Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding** Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen. **Nier- en leverfunctiestoornissen** De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Zelfs wanneer de dosis van 74 MBq (2,0 mCi) helemaal niet geïmmineerd zou worden, zou de geschatte stralingsdosis die de patiënt toegediend krijgt niet hoger zijn dan 0,69 mSv. **Voorbereiding van de patiënt** De patiënt moet vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te legen om de straling te verminderen. **Speciale waarschuwingen** Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'. **Bijwerkingen** In klinische proeven met 553 patiënten waren de meest voorkomende bijwerkingen: irritatie op de injectieplaats (0,7%; 4 van de 553 patiënten) en pijn op de injectieplaats (0,2%; 1 van de 553 patiënten). De incidentie van de hieronder weergegeven bijwerkingen is beoordeeld in klinische onderzoeken met 553 proefpersonen van 18 jaar en ouder die Lymphoseek toegediend kregen. Deze bijwerkingen stonden temporeel in verband met de toediening van Lymphoseek en werden mogelijk veroorzaakt door andere aan de patiënten toegediende geneesmiddelen of door chirurgische ingrepen. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**: Soms: hypercalciëmie. **Zenuwstelselaandoeningen**: Soms: afasie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie. **Oogaandoeningen**: Soms: wazig zien. **Hartaandoeningen**: Soms: sinus tachycardie. **Bloedvataandoeningen**: Soms: flushing (blozen). **Maagdarmstelselaandoeningen**: Soms: misselijkheid. **Huid- en onderhuidaandoeningen**: Soms: irritatie van de huid. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen**: Soms: pijn in ledemaat, skeletspierstelselpijn, nekpijn, kaakpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen**: Soms: mictiedrang, pollakisurie. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**: Soms: pijn in de borst. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**: irritatie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verhit gevoel. **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**: Soms: pijn op de plaats van incisie, seroom, wonddehiscentie. Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) 0,69 mSv is wanneer de maximale aanbevolen radioactiviteit van 74 MBq wordt toegediend, wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lagere waarschijnlijkheid zullen optreden. **Afleverstatus** U.R. **Datum van herziening van de tekst** 16 september 2017. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine B.V.

NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:

EU/1/14/955/001
EU/1/14/955/002

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

1. Prestatie- en tariefbeschikking add op geneesmiddelen september 2017 op aanvraag (TbREG-18630-01) dd 31 aug. 2017.
<https://www.nza.nl/regelgeving/tarieven-en-prestaties/>

LYMPHOSEEK is een geregistreerd handelsmerk van Navidea Biopharmaceuticals Inc., in licentie gegeven aan de SpePharm AG groep.

NORGINE en het zeilloog zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.

NL/LYM/1017/0007 • 12/2017 • LYM1003



NORGINE
Partner for a healthy life

Lymphoseek 
kit voor bereiding van ^{99m}Tc-tilmanocept voor injectie

Beknopte geschiedenis van de productie van radiofarmaca in Nederland*

Dr. Marja Hoeke en Peter Vermeeren

Het was in de tijd na de atoombom, toen men de verwachting had dat radioactieve straling ook in positieve zin zou kunnen bijdragen aan de welvaart in de samenleving. Philips had interesse in straling omdat radioactiviteit gemeten moest worden (geiger-müllertellers en scintillatietellers).

In 1953 kreeg ir. Jan J. Arlman (1919-2014) van Frits Philips de opdracht zich bezig te houden met vreedzame toepassing van radioactiviteit. Dit bestreek een zeer breed gebied, van tracerbindingen (lage radioactiviteit, μCi 's) tot sterke bronnen (hoge radioactiviteit, Ci 's). Arlman werd ondergebracht bij het Instituut voor Kernfysisch Onderzoek (IKO) in Amsterdam, waar een kleine groep fysici onder zeer primitieve omstandigheden



Dr. Marja Hoeke en Peter Vermeeren



'De Atoomfabriek': Watergraafsmeer in Amsterdam (1950).

met behulp van een cyclotron (één van de eerste deeltjesversnellers in de wereld) trachtte tot dan toe onbekende isotopen te maken. In de volksmond noemde men het instituut 'De Atoomfabriek'.

Het werken met straling was relatief nieuw en vergde veel aandacht. De brede opdracht stelde Arlman in staat actief deel te nemen aan het denken over het werken met straling en de daaruit volgende ontwikkelingen. Hij legde wereldwijd contacten en droeg onder meer bij aan de zeer succesvolle tentoonstelling 'Atoms for peace' (Schiphol, 1955), die bedoeld was om een breed publiek de goede kanten van de nucleaire ontwikkeling te laten zien.

*Een deel van dit artikel is in 2015 geschreven op verzoek van de Historische Groep van de KNCV (Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging). Het is te vinden op www.kncv.nl, onder biografie Arlman.

In dit vroege stadium werd veel aandacht besteed aan de veiligheid (in tegenstelling tot de chemie, waar pas in een veel later stadium werd onderkend dat maatregelen nodig waren). Deze veiligheid betrof zowel het proces als het personeel en de verkregen (afval)producten. Arlman werkte (mee) aan het opstellen van veiligheidsnormen die tot stand kwamen door samenwerking van nationale en internationale commissies.

Hij stelde ook cursussen samen voor het verantwoord werken met straling en droeg bij aan de opleiding van personeel.

Toen bleek dat traceronderzoek mogelijk inzicht kon verschaffen in medische en biologische vraagstukken werd de opdracht vernauwd naar het zoeken van een toepassing van radioactiviteit die zou passen binnen de toenmalige filosofie van Philips Duphar: 'Ten behoeve van de gezondheid van mens, dier en plant'. Ten dien einde werd een groepje chemici toegevoegd aan het project. De opdracht was weinig concreet, en men wist alleen dat met kortlevende isotopen moest worden gewerkt. Op grond van de stand van de wetenschap werd uiteindelijk gekozen voor experimenteel onderzoek aan I-131, Na-24, Bi-206, P-32 en Ga-67 in samenwerking met ziekenhuizen. De producten werden gefabriceerd op grond van de specificaties van een ziekenhuisteam. De radioactiviteit werd gemeten met behulp van standaarden uit Harwell en de zuiverheid van de producten werd bepaald met β -tellers.

Vanwege het vervoer naar ziekenhuizen werd de verpakking ontwikkeld die de veiligheid van de omgeving waarborgde door loodafscherming. Ook de logistiek werd belangrijk omdat de mogelijkheid van meting aan tijd was gebonden. Dit kwam omdat er altijd werd gestreefd naar een zo kort

mogelijke halfwaardetijd in verband met de veiligheid en stralingsbelasting van de patiënt. Transport werd daardoor een essentieel onderdeel van het product en alle medewerkers (ook Arlman zelf) werden hierbij ingeschakeld. De experimenten met radioactieve producten van de groep van Arlman waren zeer vooruitstrevend en trokken wereldwijd aandacht in medische kringen, vooral in de USA.

Ontwikkeling

Eind vijftiger jaren was de productie zo toegenomen dat de stralingsachtergrond te hoog werd op de locatie in Amsterdam en verhuisde men naar een vestiging van Philips Duphar op een schiereiland in het Noordzeekanaal.

De productie kon nu plaatsvinden in afgesloten cellen in plaats van de tot nu toe gebruikte zuurkasten. Hier werd de basis gelegd voor de -in een later stadium toegepaste- geavanceerde productietechnieken.

In samenwerking met Philips werkte Arlman aan de specificaties voor een nieuw, op de productie van medische isotopen gericht, cyclotron.

Teleurstellingen waren er ook: het cyclotron werd aan anderen verkocht en er waren nog geen bruikbare metingen mogelijk voor een aantal radioactieve producten die juist met een cyclotron konden worden gemaakt.

Begin zestiger jaren kwam de grote doorbraak. Eerst werd het probleem van de zo kort mogelijke halfwaardetijd opgelost toen Richards, Brookhaven National Laboratories (BNL) in 1961 publiceerde dat het kortlevende technetium-99m kon worden uitgewassen uit een kolom beladen met het langer levende molybdeen-99. De halfwaardetijd van ^{99}Mo was zodanig lang dat dit product, de Tc-generator, de hele week kon worden gebruikt in een ziekenhuislaboratorium. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ heeft een voor onderzoek gunstige straling en een halfwaardetijd van zes uur. Dit was uitermate geschikt voor de patiënt. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kon daarom worden gekoppeld aan kits (speciaal ontworpen niet-radioactieve verbindingen) die als transportmechanismen dienen (tracers) en een affiniteit hebben



Fabriek Philips Duphar: Hemdijk in Amsterdam (1960).

met de te onderzoeken organen of functies in het menselijk lichaam. Voorbeelden hiervan die nu worden toegepast zijn macroaggregaten voor de longen, colloïden voor de lever, HDMP voor botten en MIBI voor het hart.

Een tweede doorbraak kwam in diezelfde tijd toen in begin 1960 de gammacamera door Anger werd ontwikkeld die het mogelijk maakte om processen en afwijkingen in verschillende organen door meting van de radioactiviteit zichtbaar te maken.

Uiteindelijk kwam er een eigen cyclotron met heel goede specificaties, opgedaan door de teleurstellende ervaringen.

Omdat de politiek besloten had dat radioactieve producties in Petten geconcentreerd zouden worden werd het 'Cyclotron and Isotopes Laboratories' (CIL) daar geplaatst (1968). Dit had het grote voordeel dat Philips Duphar van verschillende diensten van het Reactor Centrum Nederland (RCN) gebruik kon maken, zoals de medische dienst, veiligheid, afvalverwerking en reactorbestraling voor het benodigde molybdeen. Arlman werd general manager van het CIL onder de vleugels van Philips Duphar en onder zijn leiding werd wat betreft de techniek gewerkt aan eisen voor de cyclotronproductie, het verder ontwikkelen van de Mo/Tc-generator, en het verkrijgen van patenten. Ook werd verder gezocht naar nieuwe producten en werden kits ontwikkeld. Thallium-201 werd omstreeks 1975 ontwikkeld als een product voor hartonderzoek. Het was jarenlang de 'gouden standaard' voor redistributie, essentieel voor het vastleggen van het functioneren van het hart.

Een ander deel van de aandacht ging uit naar marketing en logistiek, zoals het uitbreiden van verkooporganisaties met eigen kantoren in vele Europese landen, het bekend maken van de producten via stands op tentoonstellingen

bij congressen en scholing van ziekenhuispersoneel en van verkopers. De aan de productie onlosmakelijk verbonden logistiek werd dusdanig verbeterd dat daarmee zelfs een prijs werd gewonnen.

Baanbrekend

Door het besluit zich volledig op de medische toepassing te richten, en door de snelle groei van de nucleaire geneeskunde, werden er steeds meer eisen gesteld aan de (farmaceutische) kwaliteit van de producten. Dit was door de radioactiviteit extra ingewikkeld. Het werd een nieuwe uitdaging, speciaal voor de apotheker dr. Marja Hoeke die in 1970 voor kwaliteitsbeheer werd aangetrokken. Radiofarmacie bestond toen nog niet en het zou een hele omslag in de denkwijze van de groep vergen. Philips Duphar was de eerste producent van medisch toegepaste isotopen ter wereld met een dergelijke professionele benadering. Een aantal producten werden afgestoten, de overige producten werden gestandaardiseerd. Het gehele farmaceutisch verantwoorde productieproces moest van begin af aan worden opgebouwd.

Een speciaal probleem was het creëren van een steriele omgeving in de productiecellen, die als doel hadden geen radioactiviteit naar buiten te laten komen, terwijl er bij steriele producties voor moest worden gezorgd dat geen verontreiniging naar binnen kon.

Good Manufacturing Practices (GMP) - die op dat moment in de reguliere farmaceutische industrie nog nauwelijks gebruikelijk waren - werden ingevoerd. Er kwamen ingangscontroles, vrijgifteprocedures, protocollen, nauwkeurig omschreven analyses, steriliteitstesten en -ook nieuw- pyrogeentesten, die konden worden uitgevoerd als het te onderzoeken preparaat radioactief was.

Deze nieuwe farmaceutische

benadering van een radioactief product zorgde voor veel commotie binnen het bedrijf en bij de concurrenten, maar had tevens wereldwijd veel belangstelling.

De strenge eisen die door de apotheker in Petten werden gesteld brachten veel inspanning en kosten met zich mee en werden aanvankelijk als nadeel ervaren. Arlman wist dit echter in een voordeel om te zetten. Hij prees de door Dr. Hoeke gevolgde procedures aan als bewijs van kwaliteit van de producten, ook bij de autoriteiten. Dit had tot gevolg dat veel van die eisen, zowel voor de productie en voor het product zelf, door de verschillende -ook internationale- registratieautoriteiten werden overgenomen in registratiedossiers. Deze dossiers waren later nodig voor het verkrijgen van een vergunning om een product op de markt te kunnen brengen. De professionele benadering bleek tevens het einde van de avontuurlijke fase en leidde, na gedane investeringen, uiteindelijk tot een solide bedrijf dat winst kon gaan maken.

Professioneel

Tegelijkertijd bereikte Philips het stadium waarin zij de farmaceutische tak wilde afstoten. Het bedrijf in Petten werd daartoe gescheiden van de rest van Philips Duphar. Arlman was op dat moment 25 jaar in dienst bij Philips en kende door de voorafgaande historie elk aspect van het bedrijf. Hij was dan ook intensief betrokken bij het vinden van een partner. Het bleek dat bij het Amerikaanse Mallinckrodt in Europa het accent lag op de ontwikkeling van in-vitro diagnostische kits, terwijl het in-vivo gedeelte was achtergebleven. Dit gaf een mooie aansluiting. Het bedrijf werd begin 1979 overgedaan aan Mallinckrodt. Ir. Arlman werd eerste directeur van Mallinckrodt Nuclear Europe. Hij gaf de aanzet voor de aanschaf van een

tweede (groter) cyclotron, maar vooral ook tot de productie van molybdeen in eigen beheer. Door het toepassen van geavanceerde technieken werd het mogelijk deze belangrijke grondstof voor de Mo/Tc-generator in constante hoge kwaliteit te verkrijgen. Het betekende opnieuw enorme investeringen.

Door de voorafgaande ontwikkelingen en de visie van ir. Jan Arlman kon het bedrijf uitgroeien tot een van de grootste leveranciers van radiofarmaca van de wereld.

Mallinckrodt

In 1979, bij de overname van de vestiging in Petten door het Amerikaanse bedrijf Mallinckrodt, werd een joint venture gevormd met de Duitse firma Byk-Gulden. Dit bedrijf produceerde toen in-vitro producten voor de Europese markt. De joint venture kreeg de naam Byk-Mallinckrodt.

Mallinckrodt behoorde toen, tezamen met Amersham en NEN (New England Nuclear) tot de belangrijkste leveranciers van radiofarmaca in de wereld. Na een paar jaar werd de joint venture weer opgeheven en werd het bedrijf honderd procent Mallinckrodt. Het Amerikaanse bedrijf in St. Louis had dezelfde faciliteiten als Petten, alleen met grotere volumes. De productie van radiofarmaca was het onderzoekstadium voorbij en het accent ging liggen op kwaliteit, betrouwbare levering en informatie aan de gebruikers.

Arlman bleef tot aan zijn pensioen, eind 1984, directeur van Mallinckrodt Europa met vestigingen in veel Europese landen en de productiefaciliteit in Nederland (Petten). In overleg met hem werd hij opgevolgd door het duo Mercer-Vermeeren. Arlman bleef tot eind negentiger jaren als adviseur betrokken bij het bedrijf.

Peter Vermeeren was sinds 1969 werkzaam bij het CIL, het laatste in de functie van marketing manager.

Bill Mercer was manager van de radiofarmaca in de Amerikaanse vestiging en werd tijdelijk overgeplaatst naar Nederland. Mede door hun benoeming kwam de nadruk van de werkzaamheden meer aan de zakelijke kant te liggen in plaats van op het wetenschappelijk gedeelte. Bij de R&D werd het zwaartepunt verschoven naar de vraagstelling vanuit de kliniek en kreeg de ontwikkeling van producten die technisch mogelijk werden minder aandacht. Om de behoeften van de 'kliniek' te peilen werd in 1985 een adviesraad van Europese opinieleiders ingesteld. Na verloop van een jaar ging Mercer weer terug naar Amerika en werd Vermeeren verantwoordelijk voor de Europese activiteiten, met Arlman als adviseur.

Eind jaren tachtig was de grootste prioriteit het aanschaffen van een nieuw cyclotron, omdat het oude Philips cyclotron minder betrouwbaar werd. Bij Amersham en Dupont was de situatie niet beter en kampten de ziekenhuizen met een regelmatig gebrek aan cyclotronisotopen. Dit had tot gevolg dat de drie grootste leveranciers van cyclotronisotopen voor medische toepassing een overeenkomst sloten om isotopen aan elkaar te leveren bij een storing aan een van hun cyclotrons.

Het destijds belangrijkste product thallium, dat omstreeks 1975 was ontwikkeld door Philips-Duphar, werd in toenemende mate gebruikt voor de evaluatie van de hartspier. Dit gebruik steeg ook nog eens enorm toen Mallinckrodt in Europa een speciaal 'heart team' had gevormd om de toepassing in de kliniek te promoten. Zowel door de verminderde betrouwbaarheid van de oude cyclotrons als door de toenemende belangrijkheid van het cyclotronproduct thallium werd het duidelijk dat er behoefte was aan nieuwe cyclotrons. Alleen zo zou de levering van de toen belangrijkste isotopen voor de Nucleaire

Geneeskunde kunnen worden gegarandeerd. De drie grootste leveranciers van cyclotronproducten zagen de noodzaak om te investeren in nieuwe cyclotrons.

Bij de vestiging van Mallinckrodt in Petten werd in 1993 gekozen voor een cyclotron van de firma IBA in België. Het cyclotron functioneert tot op de dag van heden uitstekend.

Dit bleek te meer noodzakelijk toen omstreeks 2000 het gebruik van de β^+ straler fluor-18 in de vorm van FDG (fluorodeoxyglucose) sterk toenam door de ontwikkeling van PET (positron emission tomography). Door de hoge gevoeligheid van de meting werd het mogelijk om uitzaaiingen van primaire tumoren zichtbaar te maken. ^{18}F heeft een korte halfwaardetijd. Dit brengt vervoersproblemen met zich mee. Het is mede daardoor, en door de betaalbaarheid van een klein cyclotron, dat het voor grotere ziekenhuizen aantrekkelijk is geworden om een eigen compact cyclotron te hebben. Er moet dan ook een radiofarmaceutische afdeling aanwezig zijn. Dit leidt soms tot samenwerking met de industrie. Ook beschikt de industrie in een aantal gevallen over 'sites' met een cyclotron en radiofarmacie met uitgiftepunten.

Internationaal

Het ging dus goed met de nucleaire geneeskunde in Europa, veel beter dan bij Mallinckrodt in de USA waar het bedrijf, en trouwens de hele nucleaire industrie, last had van verouderde productiemiddelen. Dit gold niet alleen voor cyclotrons, maar ook voor de automatisering, productielijnen, en dergelijke. Het was een herhaling van wat we in Europa hadden gezien en met succes hadden bestreden.

Vermeeren werd vanwege zijn in Petten opgedane ervaring in 1990 naar de VS gehaald om wereldwijd de isotopen business voor Mallinckrodt te leiden. Henk van Rossem, die sinds de eind zestiger jaren aan de afdeling

verkoop van het CIL verbonden was, kreeg de leiding over Petten en de Europese activiteiten.

In Amerika moest de denkwijze over verantwoord produceren en registreren van radiofarmaca worden veranderd. Tevens moest een aantal maatregelen worden genomen zoals het aanpassen van productiemethoden aan GMP eisen. Bovendien moest worden gepleit voor een nieuw cyclotron. Er moest tevens worden gewaarschuwd voor een dreigend molybdeen tekort, omdat de productie daarvan in Amerika in de toekomst onzeker zou zijn.

Omdat Vermeeren al bekend was met dit soort problemen werd hij gekozen tot voorzitter van de industriegroep van de 'Society of Nuclear Medicine' in de VS. Dit betrof zowel de farmaceutische producten als de productiemiddelen zoals camera's en dergelijke. In dat verband is toen ook nog een poging gedaan om bij de minister of Health Care te pleiten voor het behoud

van tenminste één reactor in de VS. Dit zou de molybdeenproductie in Amerika kunnen garanderen. Bij gebrek aan interesse en geld is daar niet op ingegaan, met als gevolg dat de nucleaire geneeskunde in Amerika voor molybdeen en andere reactorproducten afhankelijk werd van de enige (betrouwbare) producent in Canada.

Molybdeenproductie was essentieel omdat het overgrote deel van het medisch onderzoek met behulp van isotopen werd verricht met het door molybdeen gegenereerde technetium, gekoppeld aan verschillende chemische stoffen.

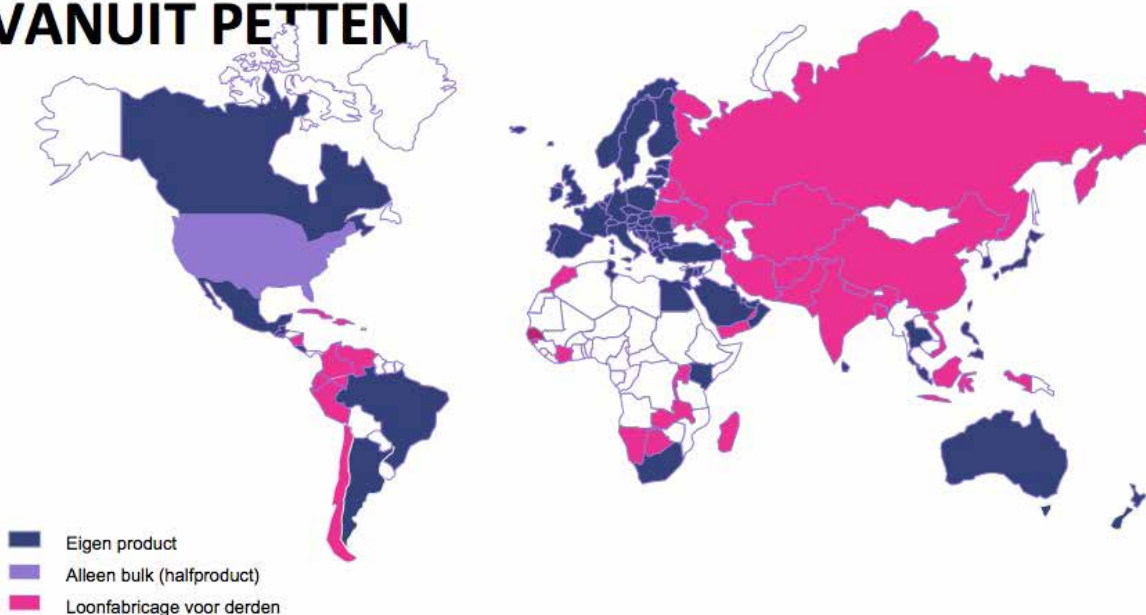
Het bleek het goede moment om in Petten de opwerkingsfabriek voor molybdeen te verwezenlijken, waardoor men minder afhankelijk werd van de wisselende kwaliteit van leveranciers. Door de uitzonderlijk hoge en constante kwaliteit van hun op unieke wijze verkregen product, werd het marktaandeel van Mallinckrodt onder leiding van Van Rossem nog

groter. En zo werd Mallinckrodt destijds de grootste leverancier van radiofarmaca ter wereld. Dit was mede te danken aan de enorme inzet van het gemotiveerde team in Petten. En alweer: de ervaring die in Europa werd opgedaan kon worden toegepast in de VS.

Omdat de focus toen in de VS en ook bij Mallinckrodt vooral op het rendement was gericht en niet zozeer op het verder ontwikkelen van het vakgebied, besloot Vermeeren in 1995 om het bedrijf te verlaten en terug te keren naar Europa. Hij werd tot 2010 voorzitter van de raad van commissarissen van IBA in België.

In het begin van de eenentwintigste eeuw vond consolidatie van het bedrijf plaats. Niet wat betreft de eigenaren. Het radiofarmaceutische deel van Mallinckrodt werd meerdere malen overgenomen. Achtereenvolgens werd het Mallinckrodt Diagnostica, Mallinckrodt Medical, Tyco Healthcare, Covidien en toen weer Mallinckrodt

LEVERINGEN VANUIT PETTEN



Globale leveringen Petten (Courtesy Curium)

Pharmaceuticals. Ook werd er een aantal malen van directeur gewisseld. Er was echter wel consolidatie in de zin van het voortdurend aanpassen van de productie aan nieuwe beschikbare technieken. Te denken valt vooral aan de logistiek (digitalisering), maar ook aan robotisering: de etikettering geschiedt, in elk gewenste taal, als onderdeel van een goed voorbereid productieproces. Ook de zo belangrijke veiligheid wordt voortdurend aangepast aan voortschrijdend inzicht. Niet aflatende zorgvuldigheid wordt betracht ten aanzien van de kwaliteit (afdeling met zestig mensen) en het updaten en aanpassen van de dossiers aan de laatste eisen en mogelijkheden. De zeer recente snelle goedkeuring van xenon-133 door de FDA (Federal Drug Administration) is hiervan een voorbeeld. En er is aandacht voor de betrouwbaarheid en snelheid van levering. Gebruiksgemak voor de klant en moderne vormgeving mag in dit verband niet worden vergeten.

In 2017 zijn de radiofarmaceutische activiteiten van Mallinckrodt opnieuw overgenomen: IBA Molecular en

Mallinckrodt Nuclear Medicine LLC vormen samen een wereldwijde organisatie: CURIUM. De productie in Petten, met 275 mensen onder leiding van Frank de Lange, gaat dus verder als onderdeel van Curium. Met de reactor van NRG (Nuclear Research and consultancy Group), de molybdeenopwerkingsfabriek en een gerenommeerde productiefaciliteit voor radiofarmaca op één terrein, is dit een in de wereld unieke opstelling en een waarborg voor kwaliteit en veiligheid.

Het zou een positieve ontwikkeling zijn als de Nederlandse regering zou besluiten om een nieuwe reactor, Pallas, in Petten te plaatsen, om de 65 jaar oude hoge flux reactor (HFR) te vervangen. Dit zou niet alleen 30 procent van wereldproductie van het voor de nucleaire geneeskunde noodzakelijke molybdeen garanderen, maar tevens recht doen aan de uitzonderlijke kwaliteiten van de daar gevestigde productiefaciliteiten voor radiofarmaca.

pcvermeeren@gmail.com ♦

De historie van een Nederlandse ontwikkeling voor de behandeling van levertumoren

Van radioactieve holmiumbol tot QuiremSpheres

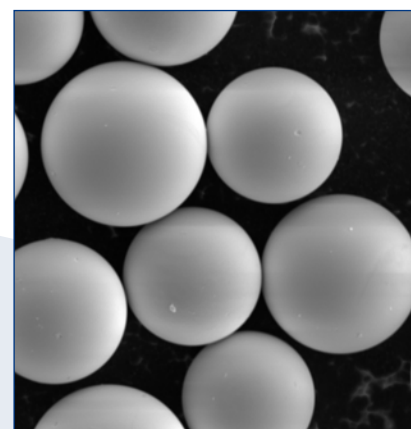
Frank Nijsen, Fred van het Schip, Dr. Bernard Zonnenberg

Het eerste begin

Op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Utrecht (AZU) werd eind 1991 door toenmalig internist-oncoloog Bernard Zonnenberg* de vraag gesteld of er een therapie ontwikkeld kon worden om levertumoren te behandelen op basis van radioactieve bolletjes. Samen met de radiochemicus Fred van het Schip* werd in eerste instantie gekeken naar rhenium. Helaas bleken deze eerste hydroxyapatietmicrosferen ongeschikt vanwege de hoge lekkage van het isotoop. Eind 1992 besloten zij over te stappen op microsferen met holmium-166 zoals beschreven in een publicatie van Mumper en Jay (1). In mei 1994 begon student-onderzoeker Frank Nijsen* met het naverken van dit idee. Het lukte echter, ook na briefwisseling met de desbetreffende onderzoekers, niet om de beschreven resultaten te reproduceren. Zelf experimenteren bleek nodig met verschillende oplosmiddelen, pH-concentraties, temperatuur etc. In de eerste twee maanden resulteerde dit niet tot de gewenste verbinding met holmium. Bij het opruimen van de eerste experimenten ontdekte Frank Nijsen in de pH-reeksen roze kristallen. Deze leken op hetgeen was beschreven in een ander artikel van Brown et al. (2). De kristallen werden geanalyseerd bij het departement scheikunde van UU Utrecht en bleken de gewenste holmiumacetylacetonaat te zijn. Het lukte daarna om hiervan met polymelkzuur (PLLA) via 'solvent extraction' techniek holmium-165 beladen microsferen te maken. Om

deze 'koude' bolletjes therapeutisch te kunnen inzetten, moesten ze geactiveerd kunnen worden tot holmium-166 door middel van bestraling met thermische neutronen. In september werd een eerste overleg belegd met vertegenwoordigers van het reactorcentrum in Petten en met de firma Mallinckrodt. Zittend aan de voet van de Lage Flux Reactor (LFR) werd de basis gelegd voor een uitstekende samenwerking. Volgens de operators van de Hoge Flux Reactor (HFR) was het niet mogelijk om organisch materiaal te bestralen zonder het volledig te beschadigen. Het kostte dan ook de nodige overtuigingskracht om een proefbestraling te laten plaatsvinden. Gelukkig kon al in oktober de eerste proefbestraling in de HFR uitgevoerd worden na de noodzakelijke vergunningverlening vanuit de Europese Unie. Eind november 1994 kwam een tweede belangrijk contact tot stand toen we op een themadag van de Nederlandse Vereniging voor Biomaterialen in gesprek kwamen met prof. W. Hennink van de afdeling Biofarmacie van de RU Utrecht. Vanaf dat moment is er nauw samengewerkt om de microsferen en het Ho-complex chemisch en farmaceutisch te karakteriseren (3) en het productieproces verder te optimaliseren. De eerste bestralingen in de HFR leerden dat de bollen, zoals voorspeld, geheel smolten en verkoolden maar wel enorm actief werden (4,5). De activiteit was vele

malen hoger dan noodzakelijk. Na circa twee jaar experimenteren met verschillende posities in de reactor en bestralingstijden werd een bolletje verkregen dat actief genoeg was voor een behandeling en macroscopisch nauwelijks aangetast. In het laboratorium bleek wel een reductie in de polymeergrootte van het polymelkzuur (6,7) zoals ook te verwachten was. Een uitermate belangrijk moment in het onderzoek was de toekenning van de STW (Stichting Technische Wetenschappen) subsidieaanvraag in maart 2003. Hierdoor konden meerdere promovendi, een postdoc en een researchanalist worden aangesteld voor het verdere onderzoek aan de holmiummicrosferen. Mede door de inzet en het vertrouwen van het hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde, prof. Dr. P.P. van Rijk, kon het onderzoek blijven



Holmium microsferen onder de elektronenmicroscop bekeken.

doorgaan, ook als er minder financiële mogelijkheden waren of wanneer er scepsis was waarom het project zo lang moest duren.

Wetenschappelijk onderzoek naar klinische toepassing

Om een dergelijke behandeling voor patiënten toepasbaar te maken, is gedegen en uitgebreid onderzoek nodig naar chemische samenstelling, farmaceutische productiemethoden, biocompatibiliteit en eventuele toxiciteit van de microsferen. Deze gegevens werden verkregen door zowel laboratoriumonderzoek (in vitro) als onderzoek in organen en dieren (ex vivo en in vivo).

Om de translatie van het onderzoek te kunnen bewerkstelligen, was een goede strategische opbouw en planning noodzakelijk. Het merendeel van het toegepast wetenschappelijk onderzoek komt namelijk niet verder dan een aantal publicaties, al dan niet gebundeld in een proefschrift. In de wetenschap wordt vaak wel naar verbeteringen gezocht maar een dossieropbouw als basis voor toestemming van gebruik van vindingen bij de mens is meestal onvoldoende geborgd en wordt daarmee voor dat doel onbruikbaar. Daarnaast worden projecten vaak gestopt omdat er geen subsidiegeld meer wordt toegekend en/of de onderzoeker(s) in hun carrière een stap naar elders maken.

Voor de holmiummicrosferen werd al in een vroeg stadium gekozen voor een bepaalde samenstelling, vorm en grootte. Vanaf het prille begin heeft overleg plaatsgevonden met de medisch specialisten om zo de eindgebruikers mee te laten denken hoe het uiteindelijk bij de patiënt toegepast kon worden. Daarnaast is het team rond de ontwikkeling steeds stabiel gebleven en heeft de afdeling Nucleaire Geneeskunde daar waar noodzakelijk voor een financiële

overbrugging gezorgd.

Aangezien proefdieronderzoek uitermate tijdrovend en complex is, is er eerst veel aandacht geweest voor in vitro en ex vivo experimenten (5,7,8). Hieruit kon een eerste indruk van veiligheid en biocompatibiliteit worden vastgesteld. De holmium bolletjes werden aanvankelijk in vitro gekarakteriseerd en getest in een aantal ex vivo levers die vanuit het slachthuis werden verkregen of van dieren die waren geëuthanaseerd na afloop van een andere dierproef. Met behulp van de ex vivo levers van konijnen, varkens en later humane levers (van personen die hun lichaam ter beschikking hadden gesteld) kon de biodistributie van de microsferen in de lever worden bestudeerd en daarnaast vond kwantificatieonderzoek van de holmiummicrosferen plaats met behulp van nucleaire en magnetische beeldvorming (SPECT, MRI en CT) (9-15).

De biodistributie en de werking op de tumor werden in ratten en konijnen met geïmplanteerde tumoren onderzocht (16-18). Door de radioactiviteit in de organen te meten in de dosiscalibrator en op SPECT en MRI kon worden achterhaald of er lekkage van microsferen of vrij radioactief holmium vanuit de lever had plaatsgevonden. De uitkomsten waren zeer bevredigend en de radioactieve microsferen accumuleerden vrijwel alleen in de lever. Daarna werden overlevingsexperimenten uitgevoerd in tumordragende proefdieren (konijnen). Met ultrasound werd de groei van de tumor gevolgd, mede om te voorkomen dat de tumoren niet te groot werden. De geïmplanteerde tumor bleek geheel af te sterven indien er radioactieve microsferen werden geïnjecteerd. Als er microsferen zonder radioactiviteit werden gebruikt, werd geen enkele

respons gezien op de tumor.

In 2002 werden voorbereidingen getroffen voor de behandeling van varkens onder real-time MR geleide beeldvorming. En in 2003 werden er volop experimenten gedaan bij varkens. Door de behandeling MR geleid uit te voeren kon veel meer inzicht verkregen worden in de depositie van microsferen tijdens radioembolisatie. Er moest ook worden aangetoond dat de procedure veilig in de patiënt zou kunnen worden uitgevoerd. Daarvoor werd een varkensmodel geïntroduceerd waarin een zogenaamde dosisesescalatie van de microsferen werd uitgevoerd (19,20). De procedure van toediening en de veiligheid kon efficiënt worden getest. Al snel werd een functioneel en veilig toedieningssysteem ontwikkeld waarmee de dieren behandeld konden worden. De effecten op tumoren konden helaas niet bij het varkensmodel worden bestudeerd, omdat deze proefdieren niet tumordragend waren.

De preklinische resultaten leidden ertoe dat in overleg met de medisch specialisten rond 2005 een volgende en uiterst belangrijke stap werd gezet voor de translatie van het onderzoek naar de patiënt.

Klinisch onderzoek in patiënten

In 2009 werd na een lang traject de stap genomen. Dit werd gedaan op basis van de dierproeven, het uitgebreide preklinische onderzoek, en een enthousiaste interventieradioloog prof. dr. Maurice van den Bosch, om uitbehandelde patiënten met uitzaaiingen in de lever te behandelen met de radioactieve holmium microsferen. In deze eerste studie werd aangetoond dat de behandeling veilig kon worden toegepast bij patiënten met levertumoren met een dosis van 60 Gy. De resultaten van deze eerste studie in de mens werden gepubliceerd in de Lancet Oncology (21). Op basis

van de eerste studie werd samen met nucleair geneeskundige prof. dr. Marnix Lam de tweede studie, een effectiviteitsstudie, gestart. Hierin werd aangetoond dat de behandeling zeer vergelijkbare resultaten geeft als de eerder op de markt verschenen yttrium microsferen (22). Op dit moment zijn verschillende studies met holmiummicrosferen gaande.

Valorisatie: van idee tot product

Sinds 2001 werd in de onderzoeksgroep gesproken en nagedacht over welke stappen gezet moesten worden om de microsferen beschikbaar te maken voor commerciële toepassingen. Omdat externe partijen willen zien of een therapie ook werkt bij patiënten voordat er financiële middelen ter beschikking worden gesteld werd in de jaren daarop besloten om zelf een fase-1 studie op te zetten, welke startte in 2009. Eind juli 2010 werd vanuit het managementteam van Radiologie en Nucleaire Geneeskunde aan Frank Nijssen gevraagd om samen met een consultant uit de biofarmaceutische industrie te verkennen of het de moeite waard zou zijn om een valorisatietraject te starten. Na een periode van enkele maanden waarin onderzoek, dierstudies, klinische studie en eerste data werden doorgenomen alsmede de verslaglegging en de patentpositie, werd begin 2011 door de consultant een uitermate positieve terugkoppeling gegeven aan de afdeling.

De consultant was onder de indruk van de professionaliteit van het werk en de volharding waarmee steeds verder was gegaan ondanks de vele horden die je bij wetenschappelijk en translationeel onderzoek doorgaans tegenkomt.

In juli 2011 wordt een tweede consultancy bedrijf benaderd om nogmaals te kijken naar de resultaten. Ook zij bevestigen de waarde van het onderzoek en de hoge mate van professionaliteit van het afgelegde traject. In januari 2012 wordt besloten om een intern budget, dat oorspronkelijk bedoeld was om verder holmium gerelateerd onderzoek te doen, vrij te maken voor een business/valorisatieplan. Hierdoor werd een extra impuls gegeven aan het valorisatietraject maar lag het wetenschappelijk onderzoek naar de microsferen, neutronenactivatietechnieken en nieuwe applicaties grotendeels stil. In de volgende jaren werden daarom vele wetenschappelijke subsidie- en valorisatieaanvragen gedaan om zowel wetenschappelijk als in de opzet van de valorisatie verder te kunnen.

Spin-off

Aan de hand van een uitgebreid businessplan en na intensieve gesprekken met verschillende consultants werd door het management-team besloten dat een spin-off de beste vorm is om te zorgen dat de vinding beschikbaar gaat komen voor patiënten wereldwijd

en dat het instituut wetenschappelijk actief blijft in de gezamenlijke ontwikkelingen. In 2012 wordt dan ook gezocht naar een CEO naast de onderzoeker die de leiding neemt over de opzet en uitbouw van de spin-off. Samen met de Holding van Utrecht UMC/RU werd met een aantal mogelijke CEO's gesproken. Uiteindelijk werd in november 2012 min of meer toevallig Jan Sigger (voormalig CFO van Nucletron; huidige Elekta) door Nijssen benaderd. In 2013 werd de spin-off (Quirem Medical) gestart. In de jaren daarna werd de data van de voorgaande twintig jaar aan preklinisch werk, dierstudies, klinische studies aangevuld met uitgebreide safety dierstudies en een analyse van de literatuur naar de huidige stand van de wetenschap in een uitgebreid technisch dossier beschreven. Dit dossier was noodzakelijk voor het verkrijgen van een CE-markering (CE). Daarnaast werd het kwaliteitssysteem ISO 13485 verkregen binnen de spin-off. Hierop werd in 2015 CE verkregen op de holmiummicrosferen en in datzelfde jaar werd een strategische samenwerking gestart met het grote Japanse medtech bedrijf Terumo. Quirem Medical is nu gevestigd in Deventer en tientallen werknemers zijn binnen Quirem en Terumo bezig om de holmiummicrosferen, onder de productnaam QuiremSpheres, wereldwijd beschikbaar te stellen voor patiënten met levertumoren. Binnen Quirem Medical zijn de holmiummicrosferen verder



geoptimaliseerd en gevalideerd voor medisch gebruik. Met CE mogen alle ziekenhuizen binnen Europa QuiremSpheres aan patiënten verstrekken. Echter krijgen ze daar alleen van de verzekeraars vergoeding voor als het land besloten heeft de microsferen op te nemen als vergoede zorg. Sinds april 2018 werd het in navolging van Duitsland en België ook in Nederland aangeboden onder vergoede zorg (in Nederland alleen voor metastasen van colorectale tumoren).

Radioactieve holmiummicrosferen voor de behandeling van levertumoren

Levertumoren ontstaan in het orgaan zelf of zijn uitzaaiingen van kwaadaardige gezwellen buiten de lever. In Nederland komt dit laatste het meest voor. Jaarlijks worden bij ruim 5000 mensen kwaadaardige gezwellen in de lever gediagnosticeerd. Wereldwijd gaat het om meer dan 1,5 miljoen patiënten per jaar. Vaak komen de patiënten pas in een laat stadium bij een medisch specialist terecht waardoor

debehandelingsopties beperkt zijn, en de levensverwachting vaak minder dan een jaar is. Opereren is de enige curatieve methode maar meestal niet mogelijk vanwege het grote aantal tumoren of een moeilijk bereikbare plek in de lever. Chemotherapie is voor een deel van de patiënten effectief maar voor veel patiënten uiteindelijk niet meer. Hierom zijn verschillende lokale therapieën ontwikkeld zoals RFA (radiofrequente of microwave ablatie), injecties met alcohol et cetera. Echter vanwege de vele tumoren worden deze zelden toegepast. De microsferen zouden in theorie alle tumoren met een bloedvatvoorziening (tumoren groter dan 2 mm) moeten kunnen wegstralen. De ontwikkelde microsferen hebben een diameter van 30 µm en worden vervaardigd door holmiumacetylacetaat op te nemen in een matrix van polymelkzuur. Vervolgens wordt het holmium in een nucleaire onderzoeksreactor geactiveerd door middel van neutronen. Holmium-166 heeft een halfwaardetijd van 26,8 uur en zendt zowel bètadeeltjes

als gammastraling uit. De bètadeeltjes worden gebruikt om de tumorcellen dood te stralen. De gamma's maken kwantitatieve beeldvorming met SPECT mogelijk. Daarnaast kan holmium, vanwege zijn paramagnetisme, prima kwantitatief afgebeeld worden met MRI. Veldverstoringen die lineair zijn aan de hoeveelheid holmium maken het mogelijk de dosis te berekenen bij een bekende activiteit. In hogere concentraties zijn ze ook zichtbaar met CT, ook dit kan kwantitatief worden uitgedrukt en is op dit moment in ontwikkeling. Holmiummicrosferen zijn daarmee een goed voorbeeld van een theranostische therapie die met behulp van multimodale beeldvorming heel nauwkeurig kwantitatief is af te beelden. Deze beeldvorming biedt unieke mogelijkheden om bijvoorbeeld radioembolisatie 'personalized' toe te kunnen passen onder MR beeldvorming. Maar ook nauwkeurige analyse van de standaardbehandeling kan leiden tot meer inzicht over radioembolisatie.



Huidig gebruikte toedieningssysteem voor toediening van QuiremSpheres aan de patiënt.

Dierpatiënten en toekomstige intratumorale behandelingen

Sinds 2006 worden ook nog andere patiënten behandeld. Het gaat hier om veterinaire patiënten en met name honden en katten. Zowel een samenwerking met Diergeneeskunde Gent (België) als met de faculteit Diergeneeskunde Utrecht werd opgestart. In Gent werden dieren behandeld met levertumoren (23) en in Utrecht met oppervlakkige tumoren of tumoren die gemakkelijk met een naald te benaderen zijn. In het laatste geval betreft het honden en katten die tumoren in het mondgebied (plaveiselcelcarcinoom), op de poot

(melanoom, osteosarcoom), op de flank (weke delen tumor) of in de hersenen (hersentumor) hebben. Ruim veertig dieren met dergelijke tumoren zijn intratumoraal behandeld met radioactieve holmiummicrosferen waarbij in ongeveer de helft van de patiënten de behandeling curatief bleek, al dan niet met aanvullende chirurgische verwijdering van kleine resttumoren (24,25). Deze resultaten zijn uniek omdat andere behandelingen in honden en katten nauwelijks positieve resultaten laten zien. De resultaten in deze dierpatiënten, waarbij de 'baasjes' toestemming voor behandeling moeten geven, hebben ertoe geleid dat ook bij deze indicaties de eerste stappen gezet konden worden naar humane toepassing binnen een KWF aanvraag (26). Er werd een klein aantal patiënten met hoofd-halstumoren behandeld. Hieruit bleek dat de behandeling veilig kon worden uitgevoerd maar dat controle over de verdeling van de microsferen in de tumor noodzakelijk is. Dit kan bereikt worden door de behandeling beeldgestuurd uit te voeren met behulp van een naaldsysteem. In recent toegewezen TTW NWO aanvragen is voor de ontwikkeling van deze technieken een onderzoeksteam opgezet binnen Radboudumc, Diergeneeskunde Utrecht, UMC Utrecht, TU Twente en TU Delft.

*Over de auteurs:

Onderzoeker Frank Nijsen is sinds december 2017 met zijn onderzoeksgroep verbonden aan het Radboudumc en zal zich daar vooral richten op beeldgestuurde behandeling van tumoren via radioembolisatie en intratumorale behandeling. Binnen het Radboudumc zijn er zeer goede mogelijkheden en faciliteiten om dergelijk klinisch onderzoek en daarmee verbonden preklinisch onderzoek uit te voeren. Frank Nijsen is naast zijn werk voor Radboudumc ook voor twee dagen

per week CSO van het spin-off bedrijf Quirem Medical.

Radiochemicus Fred van het Schip is na een intensieve periode rond de opzet en uitvoering van de klinische studies HEPAR-1 en HEPAR-2 met pensioen gegaan per maart 2013.

Dr. Bernard Zonnenberg heeft in juni 2016 afscheid genomen van de kliniek, maar is nog wel betrokken bij klinisch onderzoek en heeft nu een eigen adviesbureau.

Naast de drie auteurs en de namen die in dit stuk werden opgenomen, hebben tal van promovendi, onderzoekers, artsen, laboranten, klinische fysici, valorisatiemedewerkers et cetera meegewerkt om dit wetenschappelijk onderzoek tot een succesvolle valorisatie te brengen.

Disclosure statement

Alle drie de auteurs zijn uitvinders op verschillende microsfeer gerelateerde patenten. Daarnaast is Frank Nijsen co-founder van Quirem Medical en heeft hij een minderheidsbelang in Quirem Medical.

frank.nijsen@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Mumper RJ1, Ryo UY, Jay M. Neutron-activated holmium-166-poly (L-lactic acid) microspheres: a potential agent for the internal radiation therapy of hepatic tumors. *J Nucl Med.* 1991 Nov;32(11):2139-43
2. Brown, W. B., Steinbach, J. F. & Wagner, W. F. Extraction of the lanthanides with acetylacetonate. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1960;13:119
3. Nijsen JFW, van Steenberg MJ, Kooijman H, Talsma H, Kroon-Batenburg LMJ, van de Weert M, van Rijk PP, de Witte A, van het Schip AD, and Hennink WE. Characterization of poly(L-lactic acid) microspheres loaded

- with holmium acetylacetonate. *Biomaterials* 2001;22:3073-81
4. Nijsen JFW, Zonnenberg BA, Woittiez JRW, Rook DW, Swildens-van Woudenberg IA, van Rijk PP and van het Schip AD. Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: effects of preparation and neutron activation techniques. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:699-704
5. Vente MAD, Nijsen JFW, de Roos R, van Steenberg MJ, Kaaijk CNJ, Koster-Ammerlaan MJJ, de Leege PFA, Hennink WE, van het Schip AD and Krijger GC Neutron activation of holmium poly(L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radioembolization: a validation study. *Biomedical Microdevices* 2009;11:763-72
6. Nijsen JFW, van het Schip AD, van Steenberg MJ, Zielhuis SW, Kroon-Batenburg LMJ, van de Weert M, van Rijk PP, and Hennink WE. Influence of neutron irradiation on holmium acetylacetonate loaded poly(L-lactic acid) microspheres. *Biomaterials* 2002;23:1831-9
7. Zielhuis SW, Nijsen JFW, Krijger GC, van het Schip AD and Hennink WE. Holmium loaded poly(L-lactic acid) microspheres: in vitro degradation study. *Biomacromolecules* 2006;7:2217-23
8. Zielhuis SW, Nijsen JFW, de Roos R, Krijger GC, van Rijk PP, Hennink WE, van het Schip AD. Production of GMP-grade radioactive holmium loaded poly(L-lactic acid) microspheres for clinical application. *Int. J. Pharm.* 2006;311:69-74
9. Nijsen JFW, Seppenwoolde J-H, Havenith T, Bos C, Bakker CJG, van het Schip AD. Liver tumors: MR imaging of radioactive holmium microspheres-phantom and rabbit study. *Radiology* 2004;231:491-9

10. Seppenwoolde JH, Bartels LW, van der Weide R, Nijsen JFW, van het Schip AD, Bakker CJG. Fully MR-guided hepatic artery catheterization for selective drug delivery: A feasibility study in pigs. *J. Magn. Res. Imag.* 2006;23:123-9
11. Gerrit H. van de Maat GH, Seevinck PR, Elschot M, Smits MLJ, de Leeuw H, van het Schip AD, Vente MAD, Zonnenberg BA, de Jong HWAM, Lam MGEH, Viergever MA, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW, Bakker CJG. MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly (L-lactic acid) microspheres after radioembolisation Magnetic Resonance. 2012;23:827-35 S
12. Seevinck PR, van de Maat GH, de Wit TC, Vente MAD, Nijsen JFW; Bakker CJ. Magnetic Resonance Imaging-Based Radiation-Absorbed Dose Estimation of ¹⁶⁶Ho Microspheres in Liver Radioembolization *Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;83:e437-44 S
13. Elschot M, Smits MLJ, Nijsen JFW, Lam MGEH, Zonnenberg BA, van den Bosch MAAJ Viergever MA, de Jong HWAM. Quantitative Monte Carlo-based holmium-166 SPECT reconstruction *Medical Physics* 2013;40:112502
14. van de Maat GH, de Leeuw H, Seevinck PR, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW, Bakker CJG. Simultaneous R2*, R2, and R'2 Quantification by Combining S0 Estimation of the Free Induction Decay with a Single Spin Echo: A Single Acquisition Method for R2 Insensitive Quantification of Holmium-166-Loaded Microspheres *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;73:273-83
15. Smits ML, Elschot M, Sze DY, Kao YH, Nijsen JF, Iagaru AH, de Jong HW, van den Bosch MA, Lam MG. Radioembolization Dosimetry: The Road Ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Dec 24
16. van Es RJ, Nijsen JF, van het Schip AD, Dullens HF, Slootweg PJ, Koole R. Intra-arterial embolization of head-and-neck cancer with radioactive holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres: an experimental study in rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001;30:407-13
17. Nijsen F, Rook D, Brandt C, Meijer R, Dullens H, Zonnenberg B, de Klerk J, van Rijk P, Hennink W and van het Schip F. Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001;28:743-9
18. Zielhuis SW, Nijsen JFW, Seppenwoolde JH, Bakker CJG, Krijger GC, Dullens HFJ, Zonnenberg BA, van Rijk PP, Hennink WE and van het Schip AD. Long-term toxicity of holmium loaded poly(L-lactic acid) microspheres in rats. *Biomaterials* 2007;20:4591-9 S
19. Vente MAD, Nijsen JFW, de Wit TC, Seppenwoolde J-H, Krijger GC, Huisman A, Zonnenberg BA, van den Ingh TSGAM, van het Schip AD. Clinical effects of transcatheter hepatic arterial embolization with holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres in healthy pigs. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging* 2008;35:1259-71
20. Vente MAD, T.C. de Wit TC, van den Bosch MAAJ, Bult W, Seevinck PR, Zonnenberg BA, de Jong HWAM, Krijger GC, Bakker CJG, van het Schip AD, Nijsen JFW. Holmium-166 poly(L-lactic acid) microsphere radioembolisation of the liver: technical aspects studied in a large animal model. *Eur. Radiol.* 2009;20:862-9
21. Smits MLJ, Nijsen JFW, Van den Bosch MAAJ, Vente MAD, Lam MGEH, van het Schip AD, Zonnenberg BA. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study *Lancet Oncology* 2012;13:1025-34
22. Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW, Smits MLJ, van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, Wessels FJ, Bruijnen RCG, Braat MNGJA, Zonnenberg BA, Lam MGEH. Efficacy of radioembolization with holmium-166 microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. *J Nucl Med* 2018;59:582-8
23. Bult W, Vente MAD, Vandermeulen E, Gielen I, Seevinck PR, Saunders J, van het Schip AD, Bakker CJG, Krijger GC, Peremans K, Nijsen JFW. Microbrachytherapy using holmium-166 acetylacetonate microspheres: A pilot study in a spontaneous cancer animal model. *Brachytherapy* 2012
24. van Nimwegen SA, Bakker RC, Kirpensteijn J, van Es RJJ, Koole R, Lam MEGH, Hesselink JW, Nijsen JFW. Intratumoral injection of radioactive holmium (¹⁶⁶Ho) microspheres for effective treatment of oral squamous cell carcinoma in cats. *Veterinary and Comparative Oncology* (2018)
25. Bakker, R.C., Lam, M.G., van Nimwegen, S.A., Rosenberg A.J.W.P, van Es R.J.J. Nijsen J.F.W. Intratumoral treatment with radioactive beta-emitting microparticles: a systematic review *J Radiat Oncol.* 2017;6(4):323-41
26. Bakker RC, van Es RJJ, Rosenberg AJWP, van Nimwegen SA, Bastiaannet R, de Jong HWAM, Nijsen JFW, Lam MGEH. Intratumoral injection of radioactive holmium-166 microspheres in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: preliminary results of first use. *Nucl Med Commun.* 2018 Mar;39(3):213-21

De opkomst van de PET-tracers voor research en klinische zorg

Met de komst van PET en PET/CT vond een verschuiving plaats in het gebruik van nucleair geneeskundige onderzoeken. Maar ook in translationeel onderzoek van radiofarmaca voor research en kliniek werd een geleidelijke substitutie waargenomen. Klinisch radiochemici Peter Laverman en Philip Elsinga hebben van dichtbij dit proces meegemaakt en reflecteren hier over het toen en nu van de ontwikkeling van PET-tracers.



Het Toen (links) en Nu (rechts) in de productie van PET-tracers

"In de jaren 80 was PET imaging een puur experimentele techniek waarvan op dat moment werd gedacht het nooit breed zou worden ingezet, omdat het te duur en te complex zou zijn. Ook waren medische cyclotrons nog niet beschikbaar. Naast [^{13}N]ammonia werden [^{11}C]-gelabelde aminozuren en [^{11}C]-glucose geproduceerd voor preklinisch onderzoek. In Groningen werd voornamelijk gewerkt aan het meten en kwantificeren van de eiwitsynthesesnelheid in tumoren, waarbij L-[1- ^{11}C]-tyrosine het tot humane studies haalde. [^{11}C]-glucose was een voorloper van [^{18}F]FDG en werd middels een fotosynthese proces gemaakt met behulp van algen en licht. Van het gebruik van synthese modules was nog geen sprake en PET-tracers werden als iets experimenteels gezien en nog niet beschouwd als een radiofarmacon. Aan het einde van de jaren 80 werden de eerste tracers gemaakt met ^{18}F en werd op kleine schaal handmatig [^{18}F]FDG gemaakt. Een bewerkelijk proces dat veel langer duurde dan tegenwoordig. In de jaren 90 werden tientallen nieuwe PET-tracers geïmplementeerd

voor klinisch onderzoek, waaronder ^{11}C -choline en verschillende tracers voor receptoren in hart en hersenen. De aminozuren verloren terrein en [^{18}F]FDG kwam steeds meer in opkomst. De beschikbaarheid van ^{18}F werd steeds groter en de kennis van de radiochemie nam snel toe, wat leidde tot de ontwikkeling van andere ^{18}F -tracers zoals [^{18}F]FDOPA. De commerciële beschikbaarheid van [^{18}F]FDG en de ontwikkeling van whole-body PET-scanners had tot gevolg dat de PET imaging verder doorbrak. PET-tracers werden inmiddels beschouwd als radiofarmaca en dus gezien als geneesmiddelen, wat tot gevolg had dat ze onder Good Manufacturing Practice (GMP) condities moesten worden geproduceerd. Producties vonden plaats in cleanrooms en werden verder opgeschaald en gefaciliteerd door het beschikbaar komen van geautomatiseerde synthesemodules. Waar de PET radiochemie in eerste

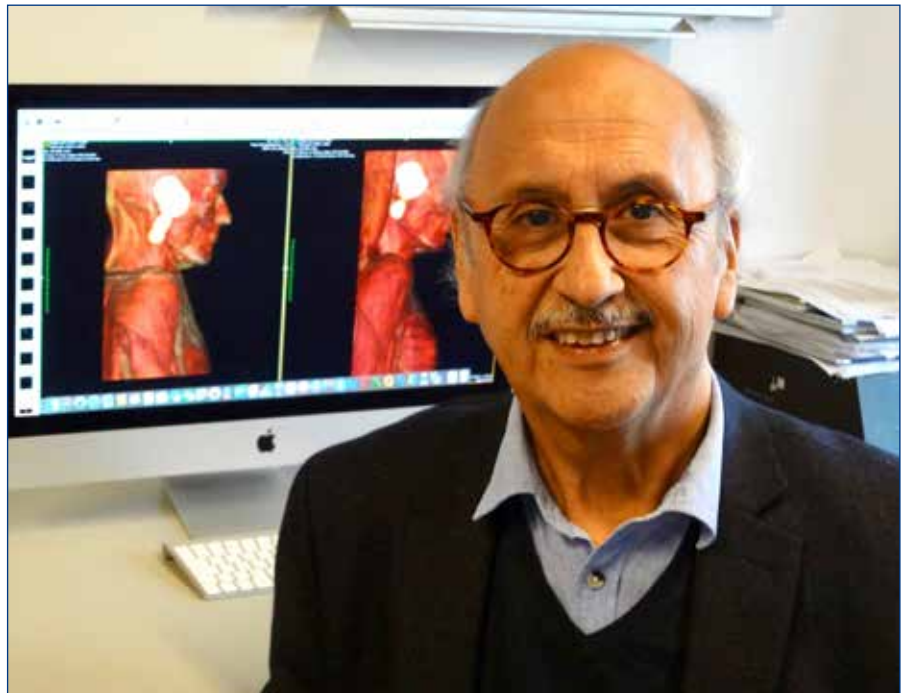
instantie plaatsvond in Groningen en het radionuclidencentrum bij de VU in Amsterdam, kwamen daar later ook Eindhoven, Alkmaar, Nijmegen en Rotterdam bij. In het laatste decennium vinden ook andere PET-radionucliden zoals ^{89}Zr en ^{68}Ga een steeds bredere toepassing. ^{89}Zr wordt door de lange halfwaardetijd voornamelijk gebruikt voor de labeling van monoklonale antilichamen. ^{68}Ga wordt breed toepasbaar met de komst van een geregistreerde generator in combinatie met het PSMA-ligand. Naast de academische centra maken nu ook een aantal perifere ziekenhuizen hun eigen PET radiofarmaca. Inmiddels is er een breed scala aan PET radiofarmaca beschikbaar, zowel voor research als via commerciële partijen voor klinische zorg."

peter.laverman@radboudumc.nl

p.h.elsinga@umcg.nl ♦

De zoektocht naar schildwachtklieren

De schildwachtklierprocedure is ruim 25 jaar geleden geïntroduceerd in de klinische praktijk. Eerst bij het melanoom, daarna bij het mammacarcinoom en andere maligniteiten, profileerde Nederland zich bij de ontwikkeling van de procedure in Europa met een toenemende rol voor de nucleaire geneeskunde. Ook in de periode erna, toen nieuwe technologische mogelijkheden de zoektocht naar schildwachtklieren in gebieden met complexe anatomie mogelijk maakten. Vanuit het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) te Amsterdam was nucleair geneeskundige Dr. Renato Valdés Olmos (Valparaíso, Chili, 1947) sinds de eerste jaren betrokken bij al deze ontwikkelingen.



Hoe was de introductie van de schildwachtklierbiopsie in Nederland? Moest de nucleaire geneeskunde de reeds bestaande lymfescintigrafie aanpassen aan het schildwachtklierconcept?

Kort na de historische publicatie van Donald Morton et al. in Archives of Surgery (1992) kwamen de chirurgen Omgo Nieweg en Bin Kroon bij ons op de afdeling nucleaire geneeskunde met het verzoek om zowel lymfescintigrafie als gammaprobe te gaan gebruiken bij de schildwachtklierprocedure bij het melanoom. Beide modaliteiten waren reeds in gebruik in de nucleaire geneeskunde voor andere toepassingen. Bijvoorbeeld lymfescintigrafie werd in die jaren routinematig gebruikt in

het AVL en andere ziekenhuizen bij het in kaart brengen van de parasternale lymfeklieren ten behoeve van radiotherapie bij het mammacarcinoom. Met de gammaprobe was onze ervaring gebaseerd op de detectie van metastasen in de operatiekamer in studies gebruikmakend van monoclonale radioactieve antistoffen. Het protocol voor lymfescintigrafie moest echter aangepast worden met toevoeging van een dynamisch gedeelte, belangrijk voor de afbeelding van lymfebanen en eerst drainerende lymfeklieren, fundamenteel voor de identificatie van de schildwachtklieren. Verder was het nodig om, naast de huidmarkering van de plaats van de schildwachtklieren, ook anatomische referentiepunten aan de chirurgen te geven. Hiervoor hebben wij transmissiebeelden gegenereerd met behulp van een cobalt-57 vlakke

bron, dezelfde die gebruikt wordt voor de routine kwaliteitscontrole van gammacamera's. In Nederland is de schildklierbiopsie bij het melanoom snel gevalideerd in studieverband. Behalve in het AVL werd lymfescintigrafie geïntroduceerd bij de schildwachtklierprocedure voor melanoom in diverse andere ziekenhuizen (o.a. VU ziekenhuis in Amsterdam en AZG in Groningen). De ervaring bij het melanoom werd een paar jaren later beslissend voor de ontwikkeling van de procedure bij het mammacarcinoom in dezelfde centra en andere Nederlandse ziekenhuizen, zoals het Maaslandziekenhuis in Sittard, het Sint Joseph ziekenhuis te Veldhoven, het AZU en het Diaconessenhuis in Utrecht.

Het schildwachtklierconcept zoals gevalideerd door Donald Morton in 1992 continueerde de

gedachtegang zoals deze door Cabañas in 1977 werd geïntroduceerd maar was tevens in essentie anders. Welke waren de verschillen en hoe belangrijk waren deze voor de nucleaire geneeskunde?

Het schildwachtklierconcept zoals gevalideerd door Morton moderniseerde in feite het oorspronkelijke concept afkomstig uit 1977 van de uroloog Ramón Cabañas die in zijn geboorteland Paraguay in studieverband zocht naar de schildwachtklier op een vaste plaats van de lies (langs de oppervlakkige epigastrische vena) bij patiënten met peniscarcinoom. Het concept volgens Morton en zijn team van het *John Wayne Cancer Institute* te Santa Monica erkende een individuele variabiliteit die vooral bij het melanoom leidde tot de noodzaak van het preoperatief in kaart brengen van de lymfatische drainage. Dit had als gevolg niet slechts de incorporatie van lymfescintigrafie in de schildwachtklierprocedure maar ook de timing van de procedure in de operatiekamer, rekening houdend met het radioactieve verval van ^{99m}Tc . Deze tendens werd versterkt door het in 1994 starten van de multicentrische studie MSLT-1 (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*) die de procedureprotocollen homogeniseerde, inbegrepen de nucleair geneeskundige aspecten, in de participerende centra verspreid over de wereld. Tot op de dag van vandaag is er geen andere modaliteit die de lymfatische drainage zo overzichtelijk kan afbeelden als lymfescintigrafie. In de schildwachtklierprocedure gaat het erom de lymfeklieren die rechtstreeks draineren vanuit de primaire tumor te lokaliseren en tegelijkertijd de lymfeklierstations anatomisch aan te geven. Dit aspect plaatst lymfescintigrafie als modaliteit van keuze om de

potentiele disseminatieroutes van metastasering in de zin van het schildwachtklierconcept in kaart te brengen. Echter, de lymfatische drainage kan verschillen per patiënt en in deze context vormde de schildwachtklierprocedure, met lymfescintigrafie als belangrijke component, een voorhoede wat betreft gepersonaliseerde geneeskunde.

In de jaren negentig stond Nederland voorop in de schildwachtklierprocedure in Europa. Hoe manifesteerde zich dat? Publicaties? Kennisoverdracht?

De ervaring met schildwachtklierbiopsie bij het melanoom, het mammacarcinoom en het peniscarcinoom leidde tot het organiseren van cursussen en symposia. In het AVL organiseerden wij tussen 1997 en 1999 een tiental cursussen met meer dan tweehonderd deelnemers afkomstig uit landen van binnen en buiten Europa. Deze cursussen waren multidisciplinair met ruimte om inhoudelijk chirurgische, nucleair-geneeskundige en pathologische aspecten te bespreken. Naast de presentaties was er ook een praktisch gedeelte zowel in de operatiekamer als op de afdeling nucleaire geneeskunde. Aan het einde van de dag werden de beelden van de op de volgende dag te opereren patiënten besproken. Vele deelnemers hadden al ervaring met de procedure, wat vaak leidde tot een ware kennisuitwisseling tussen experts. Reeds in de jaren negentig werd vanuit Nederland veel gepubliceerd. Dit leidde in Amsterdam tot de eerste proefschriften gebaseerd op de validatie en verdere evaluatie van de schildwachtklierprocedure (Acca Kapteijn, Liesbeth Jansen en Pieter Tanis in het AVL evenals Paul Borgstein en Rick Pijpers in het VU ziekenhuis). Al deze activiteit mondde uit in de organisatie

van het eerste internationale schildwachtkliercongres in Amsterdam met Sijbrand Meijer en Omgo Nieweg als voorzitters. Er kwamen ruim duizend deelnemers vanuit alle werelddelen tijdens vier dagen van intense discussie en uitwisseling van ervaringen met coryfeeën zoals Donald Morton, Ramón Cabañas, Armando Giuliano en Umberto Veronesi. Een van de boeiendste congressen ooit in mijn herinnering. De multidisciplinaire aanpak die dit congres weerspiegelde en vaststelde, consolideerde in zekere mate ook de rol van de nucleaire geneeskunde als een van de steunpilaren van de procedure. Volgens velen kan de schildwachtklierprocedure worden beschouwd als een voorloper van wat PET/CT met ^{18}F -FDG tegenwoordig betekent voor het multidisciplinair overleg (MDO) en is het misschien een van de eerste voorbeelden van hoe nucleaire geneeskunde aan dezelfde tafel is gaan zitten als de klinische specialismen. Dit beïnvloedde ook de benadering ten opzichte van de patiënten. Anders dan voor andere patiënten die verwezen worden naar de nucleaire geneeskunde, zijn schildwachtklierpatiënten mensen die in het eerste traject na de diagnose van kanker verkeren. Dit eiste destijds ook van de nucleair geneeskundige een specifieke begeleiding en aandacht voor de patiënten voor wat betreft de beeldvormende aspecten. Patiënten wilden weten waar de schildwachtklier lag en hoe deze zou worden verwijderd. Deze benadering is ook altijd zo gebleven.

De introductie van SPECT/CT medio vorig decennium betekende een soort tweede jeugd voor de schildwachtklierprocedure. Waarop was dit gebaseerd?

Na de introductie van moderne SPECT/CT systemen in Nederland omstreeks 2006 was het mogelijk om naast de detectie van additionele



Boven, aankondiging schildwachtkliercursus (links) met kennisuitwisseling tijdens het praktische gedeelte op de afdeling nucleaire geneeskunde (midden) en overleg tussen docenten Omgo Nieweg, Kees Hoefnagel en Renato Valdés Olmos (rechts) tijdens het sociale evenement van een der cursussen (1998). Onder, groepsfoto deelnemers aan de zevende cursus (links) en cover CD (rechts) met interactieve training voor chirurgen en nucleair geneeskundigen (1999).

schildwachtklieren ook de anatomische informatie drastisch te verbeteren. SPECT/CT toonde meerwaarde bij het melanoom en het mammacarcinoom met name in de lokalisatie van schildwachtklieren op ongewone plaatsen. Daarnaast maakte SPECT/CT het mogelijk om schildwachtklieren te lokaliseren bij maligne tumoren met complexe lymfatische drainage in gebieden zoals pelvis en hoofd-hals. Voor het pelvisgebied zijn wij omstreeks 2003 begonnen met het prostaatcarcinoom en het blaascarcinoom. Destijds met behulp van SPECT en CT in aparte toestellen verricht, alsmede met het gebruik van softwareprogramma's voor handmatige fusie. Met de komst van het hybride SPECT/CT systeem halverwege het vorig decennium kwam vooral de schildwachtklierprocedure bij het prostaatcarcinoom in een stroomversnelling. Eerst gebaseerd op standaardlaparoscopie, daarna met behulp van robot-geassisteerde procedures die onder andere het verwijderen van presacrale schildwachtklieren vergemakkelijkten. Bij het mondholtcarcinoom werd ook een dergelijke ontwikkeling geconstateerd. SPECT/CT was in staat

om de hoofd-hals anatomie goed te benaderen en de schildwachtklieren in relatie tot bepaalde anatomische oriëntatiepunten zoals de halsbloedvaten, de spieren en andere structuren zoals het cricoïd en het os hyoïd aan te geven. De uitbreiding van de procedure naar andere gebieden betekende een forse groei van het aantal schildwachtklierverrichtingen. In het AVL zo'n twintigtal procedures per week waren geen uitzondering.

Nieuwe technologieën zoals mobiele gammacamera's, navigatie en hybride tracers maakten de validatie van de schildwachtklierprocedure voor andere maligniteiten mogelijk. Hoe groot was de inbreng van de nucleaire geneeskunde in deze?

De introductie van nieuwe draagbare beeldvormende technologieën betekende een nieuwe dimensie in de operatiekamer. Deze systemen vonden een toepassing in de schildwachtklierlokalisatie in complexe lymfedrainage of in geval van diepgelegen schildwachtklieren. In het AVL is het gebruik van een mobiele gammacamera met name van nut geweest bij hoofd-hals maligniteiten

en voor standaardlaparoscopie bij het prostaatcarcinoom. Na de ontwikkeling van robot-geassisteerde procedures is vooral het gebruik van hybride tracers belangrijk geworden. Deze stoffen waren in staat fluorescentie met radioactieve signalen in een signatuur te combineren, wat zich vertaalde in een significante verbetering van de identificatie van de schildwachtklieren in de operatiekamer. Via een NWO project gekoppeld aan een Veni-beurs van Fijs van Leeuwen konden wij al bijna tien jaar geleden ICG-^{99m}Tc-nanocolloid ter beschikking krijgen. Zeer belangrijk in deze hybride benadering is dat de regie in handen van de nucleaire geneeskunde blijft, daar waar het preoperatief in kaart brengen van de drainage met lymfescintigrafie en SPECT/CT qua protocol onveranderd blijft. In de operatiekamer wordt eerst naar het radioactieve signaal gezocht en dan pas wordt fluorescentie benut voor het prepareren en verwijderen van de schildwachtklier. De fluorescentiecamera's zijn in de laatste jaren sterk verbeterd en zelfs het afbeelden van de lymfeklieren is tegenwoordig geïntegreerd in het scherm van de console die de



Technologische evolutie schildwachtklierprocedure met in de bovenste rij een tweetal van de eerste gammaprobes voor gebruik in de operatiekamer beschikbaar in Nederland (1993); helemaal rechts, mobiele gammacamera voor intraoperatief gebruik (2006). Links onder, SPECT/CT systeem geïntroduceerd in 2006 met daarnaast anatomische afbeelding en vervolgens verwijdering van schildwachtklieren in hoofd-hals met behulp van het fluorescentie signaal van een hybride tracer. Helemaal rechts, recent ontwikkelde Drop-in gammaprobe voor laparoscopische radiogeleide chirurgie in robot-geassisteerde procedures

heelkundige specialist gebruikt bij robot-geassisteerde procedures. Maar ook de apparatuur voor gammadetectie is verbeterd en kort geleden is een flexibele Drop-in probe ontwikkeld die vele beperkingen van de starre laparoscopische probes oplost en ook kan worden gebruikt bij robotprocedures.

In de loop der jaren is de klinische indicatie specifiekier geworden, althans voor de klassieke toepassingen zoals het mammacarcinoom en het melanoom. Wordt een dergelijke evolutie ook verwacht voor andere maligniteiten?

Hoewel de therapeutische aanpak bij de oorspronkelijke indicaties bij het mammacarcinoom en het

melanoom in de loop der jaren aan de hand van verschillende multicentrische studies specifiekier is geworden, is er ook een tendens om de schildwachtklierprocedure bij nieuwe categorieën patiënten te gaan gebruiken. Bijvoorbeeld, in dit decennium zijn er patiënten met lokaal uitgebreide mammatumoren die neoadjuvante systemische behandeling krijgen geïncorporeerd. Ook patiënten met primaire tumorrecidieven. Naast deze ontwikkelingen is schildwachtklierbiopsie nu ook van toepassing bij diverse andere maligniteiten. In de laatste jaren ben ik uitgenodigd om mee te doen aan internationale multidisciplinaire consensusvergaderingen. In 2016 voor het prostaatcarcinoom in Berlijn en dit jaar voor het

mondholtecarcinoom in Londen. Deze initiatieven zijn zeer positief; niet alleen om praktijk en concepten te homogeniseren, maar ook om de procedure te helpen verspreiden. De schildwachtklierprocedure was en is in essentie multidisciplinair. Op basis van zo'n aanpak is schildwachtklierbiopsie belangrijk geworden bij de locoregionale stadiëring. De nucleaire geneeskunde speelt als verbindende discipline een sleutelrol in de procedure en zal qua beeldvorming relevante informatie blijven leveren.

r.a.valdes_olmos@lumc.nl ♦

Mijmeringen

Pionieren in Nederland in de nucleaire cardiologie (1968-1993)

Em. prof. dr. P.P. van Rijk

Door de hoofdredactie van het Nederlands Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is mij gevraagd om terug te kijken naar de beginperiode van de nucleaire cardiologie. Ik realiseer mij wel dat ik incompleet zal zijn omdat ik onvoldoende zicht heb over de ontwikkelingen bij andere instituten.

De focus zal daarom liggen op de beginperiode van de nucleaire cardiologie in Utrecht, waar er veel geëxperimenteerd werd met nieuwe apparatuur, verwerkingstechnieken en radiofarmaca. Veel werd klinisch toegepast maar in een latere fase weer vervangen door andere technieken en modaliteiten.

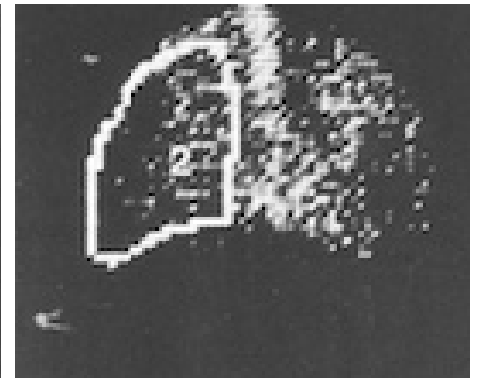
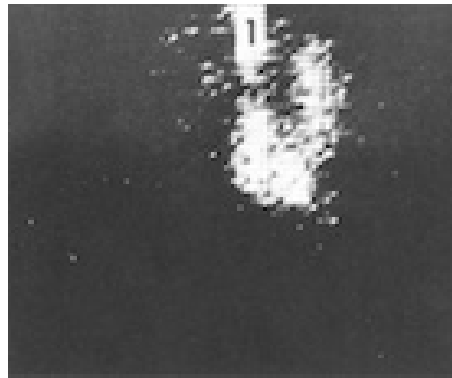
Radiofarmaca/indicaties

In de loop der tijd zijn vele radiofarmaca de revue gepasseerd in het kader van de nucleaire cardiologie en analyse van de vaten.

Technetium-99m pertechnetaat

Een van eerst toegepaste radiofarmaca was technetium-99m (^{99m}Tc) pertechnetaat. In 'Nucleaire Geneeskunde' (1972), het boek van prof. dr. K.H. Ephraïm, werd de circulatie en bloedvolumebepaling behandeld, echter dit was ook ongeveer alles wat er beschreven werd met betrekking tot evaluatie van het hart en de bloedvaten.

Daarnaast was het mogelijk om na extrapolatie van de verkregen curve van de eerste passage, middels een bloedmonster ten tijde van equilibrium, het bloedvolume te berekenen.



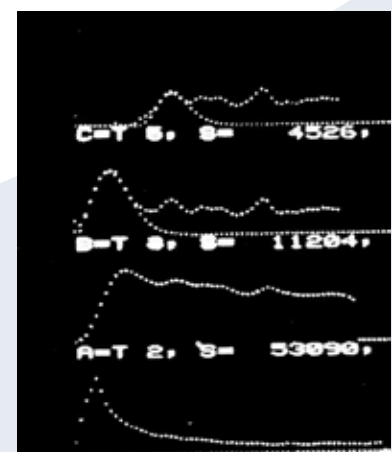
Figuur 1. Eerste hartpassage met behulp van ^{99m}Tc -pertechnetaat, anterior view
Links ROI-1, de vena cava superior. Rechts: ROI-2, de rechter long.

Verder werd ^{99m}Tc -pertechnetaat gebruikt voor het registreren van de longcurve van de eerste circulatie en de vroege recirculatie. Na extrapolatie van de eerste passage en aftrek op de originele curve kon men de vroege recirculatie ook extrapoleren. De verhouding tussen het oppervlak van de eerste curve en de recirculatiecurve gaf de grootte van de shunt weer (figuur 1).

Dit vond zijn toepassing in met name de detectie van L-R shunts bij kinderen. De tot dan gebruikelijke methoden waren alle op basis van oximetrie en kleurverdunning, waarvoor een hartkatheterisatie noodzakelijk was. Helaas was het niet goed mogelijk om relatief kleine afwijkingen aan te tonen omdat bij een injectie in de ellenboog de bolus verbreedt.

Om dit te verbeteren heeft C.N. de Graaf in Utrecht de deconvolutietechniek ontwikkeld. Hierbij werd de longcurve met de

inputcurve van de vena cava superior gedeconvolveerd (ROI 1 van figuur 1). Na deconvolutie lijkt het of de injectie direct bij het hart wordt gegeven (figuur 2). In dit voorbeeld werd de L-R shunt 40% in plaats van 53%.



Figuur 2. L-R shunt.
Van onder naar boven: Inputcurve (ROI 1), originele longcurve, fit over gedeconvolveerde longcurve en fit over shuntcurve.

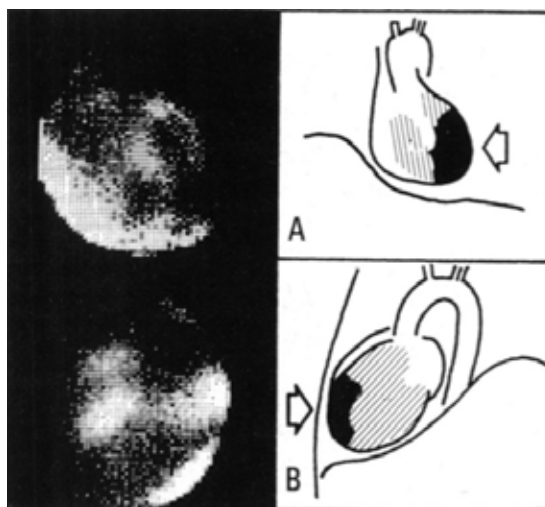
Om de curven nog verder op te scherpen zijn wij standaard overgegaan op een injectie in de vena jugularis. Deze techniek van L-R shunt bepaling werd obsoleet aan het einde van de jaren 70 door de introductie van de real time echografie. De eerste passage techniek middels ^{99m}Tc -pertechnetaat kon in principe ook gebruikt worden voor het bepalen van de ejectiefractie van de linkerventrikel. Een nadeel van deze techniek is dat men slechts een gering aantal hartslagen met een lage telstatistiek kon vastleggen tijdens de eerste passage.

^{195m}Hg - ^{195m}Au

Om toch een eerste passagetechniek met hoge telsnelheden te bereiken werd in de eerste helft jaren 80, onder leiding van R. de Jong van Mallinckrodt, een ^{195m}Hg - ^{195m}Au generator uitgetest. Het voordeel van deze generator was dat het moederproduct een halfwaardetijd heeft van 41,6 uur terwijl het ^{195m}Au slechts een halfwaardetijd heeft van 30 seconden. Behalve de zeer hoge telsnelheden was het dus ook mogelijk om de studie, tijdens inspanning, binnen een kwartier te herhalen. Ook deze techniek heeft het echter niet gehaald omdat de opstelling en het 'melken' van de generator te complex bleken te zijn.

Thallium-201

In 1974 werd er bij Mallinckrodt in Petten een nieuw radio-isotoop thallium-201 (^{201}Tl) geproduceerd. Dit radio-isotoop werd relatief goed in het myocard opgenomen en heeft een relatief gunstige halfwaardetijd van 73,1 uur en een lage energie van 69-92 keV. Na experimenten bij honden werd besloten dat het radionuclide geschikt zou zijn voor patiënten. In Amsterdam en in Utrecht werden de eerste onderzoeken op proefpersonen en patiënten verricht. Dit resulteerde in 1975 in een publicatie van F.



Figuur 3. Anteroseptaal infarct.

Links: anterior opname. Rechts: linkslaterale opname.

Wackers in het British Heart Journal over tien vrijwilligers en elf patiënten met een acuut hartinfarct (figuur 3). In hetzelfde jaar werd door mij een lezing gehouden over de resultaten van twaalf vrijwilligers bij het British Heart Congres. Toendertijd bestond er nog geen ethische commissie en was het gemakkelijk om aan patiënten of proefpersonen te komen. Zo waren bijvoorbeeld de twaalf vrijwilligers militair dienstplichtigen die twee dagen extra verlof kregen als zij meededen aan het onderzoek. Aan kandidaten geen gebrek!

De gemaakte opnamen waren planair en konden zowel analoog of digitaal worden vastgelegd. In eerste instantie was de indicatiestelling voornamelijk diagnose bij een verdenking op een hartinfarct. Voor het eerst werd dus op een non-invasieve wijze de doorbloeding van het hart gevisualiseerd. Al snel bleek dat er ook redistributie van ^{201}Tl plaatsvond. De indicatiestelling werd dan ook uitgebreid naar het onderzoek van ischemische cardiale processen.

In de beginfase van het hart onderzoek met behulp van ^{201}Tl was het protocol voor rust en inspanning verspreid over twee dagen. Voor de patiënt was dit uiteraard een belasting. Bovendien werd de inspanningstest door middel van het Bruce protocol ook als belastend ervaren. Daarnaast was de beeldvorming niet optimaal en kon alleen goed beoordeeld worden door een zeer ervaren nucleair geneeskundige. Eind jaren tachtig is er door F.J. Verzijlbergen (St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) uitvoerig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de toepassing van dipyridamol (vaatverwijder) waarbij de fietstest zou kunnen vervallen. Hoewel de resultaten veelbelovend waren hadden de patiënten last van farmacologische bijwerkingen. Bij verder onderzoek vergeleek F.J. Verzijlbergen een grote groep patiënten met alleen dipyridamol versus een groep patiënten met dipyridamol én lichte inspanning. De laatste groep toonde minder bijwerkingen alsmede een betere klinische uitkomsten.

Vanuit het LUMC (Leiden) werd begin jaren negentig door B.L. van Eck-Smit onderzoek verricht naar het toepassen van de reinjectie van ^{201}Tl direct na een inspanningstest. Uit de resultaten bleek dat deze verkorte procedure in het merendeel van de patiënten dezelfde resultaten gaf in vergelijking met de andere protocollen. Het gebruik van ^{201}Tl daalde door de opkomst begin jaren negentig van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin vanwege de aanzienlijk betere beeldvorming, de getriggerde tomografische SPECT opnamen en door de geautomatiseerde analyses (GERMANO-pakket). Alleen voor de indicatie 'stunning' is thallium nog enige tijd in gebruik geweest. Gezocht werd naar mogelijkheden om deze procedure in één dag af te handelen. Dit werd mogelijk door de late redistributieopnamen.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA

In de jaren zeventig werd gebruik gemaakt van humaan serumalbumine (HSA) gelabeld met $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Na equilibrium van het eiwit kon men met de gammacamera vanuit de LAO positie met craniocaudale tilt beide ventrikels goed zichtbaar maken. Met behulp van ECG-afleiding van het QRS complex kon men een trigger toevoegen aan de digitale opnamen. Hieruit was de ejectiefactie van de linkerventrikel goed te berekenen. De opname werden toendertijd opgenomen in LIST-mode en niet

in de gefixeerde framemode. Dit betekent dat elk geregistreerd foton met zijn XY-oriëntatie werd weggeschreven op een 3600 voet magneetband! Om de 10 ms werd ook een tijdspuls toegevoegd. Bij de analyse kon men nu de reconstructie op elke willekeurige framemode instellen. Nadeel was wel dat er slechts twee analyses per nacht konden worden gedaan. Het was echter van belang om uit te zoeken of er bij inspanning met oplopende hartfrequentie verschil was in de ejectiefactie na analyse en er een aanpassing moest plaatsvinden in de frametijd. Een vraagstuk tussen 'high temporal resolution' of 'high spatial resolution'. Ook deze discussie is inmiddels verleden tijd want standaard wordt nu een adaptief interval genomen. Alle huidige pakketten bieden dan ook een geautomatiseerde analyse inclusief wandbegingen.

Apparatuur *Ratemeter en schrijver*

In het begin van de jaren zestig behelsde de gebruikte apparatuur niet meer dan 'elektronische telapparatuur met ratemeter en schrijver' waarmee de circulatietijd van een geïnjecteerde dosis radioactiviteit kon worden bepaald.

Gammacamera (enkelkops)

Na introductie van de gammacamera in de tweede helft van de jaren zestig

en de digitalisering in het begin van de jaren zeventig was het mogelijk om bij de eerste passagetechniek de verkregen curven verder te bewerken. Uiteraard konden opnamen in eerste instantie maar vanuit één richting worden vervaardigd en in het algemeen werd hiervoor de LAO opname gebruikt in de cardiale setting. Het kon ook interessant zijn om uit de RAO richting een opname te maken. Hiervoor werd in 1978, in samenwerking met Siemens, een biplane collimator ontwikkeld waarbij de helft van het gezichtsveld in LAO stond en de andere helft in RAO. Ondanks functioneel bruikbaar was het succes echter matig door de eerder genoemde lage telsnelheden en vond deze techniek alleen aftrek in de Sovjet-Unie.

Seven-pinhole collimator

Een van deze vroege optimalisatietechnieken van de collimator was de ontwikkeling van een zogenaamde seven-pinhole collimator. Deze techniek werd in Utrecht in samenwerking met de toenmalige Technische Hogeschool Delft ontwikkeld. Na acquisitie van de data werden via een iteratief proces de tomografische resultaten afgebeeld (figuur 4).

Hoewel deze techniek goed toepasbaar was, met name door de hoge telsnelheid c.q. een lager toegediende dosis, bleek dat



Figuur 4. Links de Seven Pin Hole Collimator, in het midden de ruwe data, en rechts het resultaat bij een patiënt met inferolateraal hartinfarct.



Figuur 5. Links de eerste roterende gammacamera (GE) en rechts de mobiele cardiac camera (Siemens).

het positioneren van de patiënt regelmatig een probleem opleverde met als consequentie incomplete tomografisch afbeeldingen. Na introductie van de roterende camera werd deze techniek obsoleet.

Fresnel Zone Plate

Een andere techniek om adequate cardiale data te krijgen met een stationair apparaat was het onderzoek met behulp van de Fresnel Zone Plate zoals door H.H. Barrett in 1972 werd voorgesteld. Hierbij wordt een gecodeerd beeld verkregen, zoals bij een hologram, dat na reconstructie tomografische afbeeldingen geeft. In Utrecht werd het een promotieonderzoek verricht door E. Van den Berg. Hoewel de resultaten zeer bevredigend waren was er een praktisch nadeel. Doordat het Instituut voor Nucleaire Geneeskunde in Utrecht naast de spoorlijn lag kon er alleen acquisitie worden verricht als er geen treinen passeerden. De opstelling van de laser kon geen trillingen verdragen! Ook deze techniek is obsoleet geworden met de introductie van draaiende gammacamera's.

Barkruk

In de periode 1980-1981, toen ik werkzaam was bij het National Institute of Health (Bethesda, USA), werden de eerste SPECT onderzoeken uitgevoerd om cardiale data te reconstrueren. De

acquisitie vond plaats door patiënten op een barkruk te roteren voor een stationaire enkelkops gammacamera. Gammacamera's die om de patiënt roteerden bestonden toen nog niet of nauwelijks.

SPECT

Nuclear Data uit Denemarken (later General Electric) kwam als eerste met een roterende gammacamera. Door het gewicht van de kop was de rotatie echter geen perfecte cirkel maar een ellips met daarbij behorende reconstructieartefacten.

Een 'largefield' gammacamera is ongeschikt voor evaluatie van coronair lijden op de CUU. Andersom was het logistiek ook niet zonder risico omdat de patiënten naar een ander gebouw vervoerd moesten worden. Daarom werd in Utrecht door A. Hoekstra voor de Nederlandse academische ziekenhuizen, in samenwerking met de Interuniversitair Cardiologisch Instituut en Siemens, een kleine mobiele gammacamera ontwikkeld die wel voldeed aan de gestelde eisen (figuur 5).

Conclusie

In de periode 1968-1993 maakte de nucleaire geneeskunde een grote ontwikkeling door, van een vrijwel onbeschreven blad tot dagelijkse routine.

In deze boeiende tijd werd er al nauw

samengewerkt in een multidisciplinair team van medici, klinisch chemici, apothekers, klinisch fysici en software ingenieurs.

Mede door de aanwezigheid van Mallinckrodt in Petten en Cygne in Eindhoven was het relatief eenvoudig om nieuwe farmaca in Nederland uit te testen. Daarnaast was de firma Nuclear Chicago (later Siemens) in Uithoorn alsmede Philips in Best en Nucletron (ADAC) uit Veenendaal van belang voor aanpassingen of vernieuwingen van apparatuur.

Wel was er toen vanuit de kliniek enige zorg over het voortbestaan van de Nucleaire Geneeskunde. Niets was echter minder waar want ook heden ten dage herhaalt zich dit scenario met de snelle ontwikkelingen rondom SPECT/CT, PET/CT en PET/MRI en blijkt dat de combinatie van beeldvorming, functie en therapie niet alleen in de cardiologie een zeer waardevolle combinatie te zijn voor de kliniek.

pvr@vanrijck.nl ♦

Saamhorigheid in de sneeuw

Nucleaire geneeskunde is niet alleen vanaf de eerste jaren multidisciplinair geweest. Het is ook een discipline waarin saamhorigheid een voorname rol heeft gespeeld door de jaren heen. Naast de traditionele "Hollandse Avond" welke jaarlijks tijdens de EANM congressen plaats vindt, groeide in het eerste decennium van de jaren 2000 het initiatief om een "skiweekend" nucleaire geneeskunde te houden. Meerdere jaren achter elkaar kwamen leden van de NVNG bij elkaar in de sneeuw. Deelnemer van het eerste uur Geesje Abels-Fransen haalt de herinnering aan die dagen op en vertelt hoe het initiatief tot stand kwam.



Deelnemers aan het skiweekend van de NVNG (Flaine, 2007).

"Er zijn meerdere fantastische nucleaire skiweekenden geweest. De organisatie werd door de arts-assistenten in opleiding verzorgd; het ene jaar door arts-assistenten van het ene academisch ziekenhuis, het andere jaar door de arts-assistenten van een ander academisch ziekenhuis. Het doel was om op een ontspannen manier elkaar beter te leren kennen. Dit was goed voor de onderlinge contacten tussen arts-assistenten en de nucleair geneeskundigen, maar ook voor de contacten in beide groepen onderling. Ik heb hele goede herinneringen aan die weekenden. De organisatie ervan was fantastisch. Het skiën was erg

leuk en spannend soms; in die tijd gingen we nog zonder helm skiën, maar wél met een gele muts met radioactiviteitsteken erop. Dat was erg handig, zo konden we elkaar op de skipiste goed terugvinden. Een volgend jaar werd dat nog gecompleteerd met een gele das met hetzelfde teken erop. Dat het niet zonder risico was herinner ik mij nog door het volgende voorval. Aan het einde van de dag, terwijl de piste vrijwel verlaten was en Wieger de Bruin en ik als de laatste twee eraf aan het skiën waren, kwamen we midden op de piste in volle vaart met elkaar in botsing. Brillen, muts,

stokken en skies lagen overal, maar we hadden zelf gelukkig niets, de pistecontroleur kwam nog informeren of alles in orde was.

Na zo'n heerlijke dag skiën en langlaufen door Ferdinand werd er natuurlijk nagepraat etc. in de plaatselijke kroeg, dat hoorde er ook bij en droeg bij aan de saamhorigheid. De contacten die in die weekenden gelegd zijn, zijn voor mij heel waardevol geweest en zijn dat nog steeds".

geesje.abels@ghz.nl ♦

Hollandse avond nieuwe stijl: aftrap in het beste restaurant ter wereld

Ontstaan in 1998 in Berlijn op initiatief van voormalig voorzitter van de NVNG Peter van Rijk en donateur Jan van Overeen, is de "Hollandse Avond" uitgegroeid tijdens de EANM congressen tot een waar sociaal event waarop jaarlijks met spanning wordt gewacht door leden van de vereniging. Ton Rijnders, voorzitter van de NVNG tussen 2011 en 2013, is sinds 2007 betrokken bij dit initiatief. Hij maakt een balans op en kijkt tevens vooruit.

"Mijn eerste taak als NVNG bestuurslid, mij nietsvermoedend door toenmalig voorzitter Verzijlbergen in de maag gesplitst, betrof de opdracht een Hollandse Avond tijdens het EANM nieuw leven in te blazen. Met een "maak het maar niet ál te formeel en de financiering kan je wel regelen hè?" gaf hij nog wat bestuurlijk kader en

hamerde geroutineerd af. Maar het was nog 2007, regelgeving minder stringent en industriële partners zegden toe de sponsoring naar rato en in gezamenlijkheid te dragen, kenmerkend voor ons Nederlandse nucleaire wereldje. Het oorspronkelijke idee betrof een dinsdagavond welkomstreceptie, gevolgd door een dinner&dance voor maximaal 200 Nederlandse EANM deelnemers, de geest van de congresstad representerend, en bleek bij aftrap in het Kopenhagense etablissement Noma (later uitgeroepen tot beste restaurant ter wereld!) uitstekend te werken. Deelnemers vertegenwoordigden ons gehele nucleaire werkveld en een mix van NGen, MNWers, fysici, (radio) chemici, radiofarmaceuten, aiossen en industrie bleek elk jaar weer van deze laatste congresavond een swingend evenement te maken. Vanaf 2011 werd een wetenschappelijk thema aan het programma toegevoegd, het succesvolle basis format is echter nooit meer veranderd.

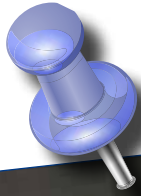
Aan belangstelling heeft het de Hollandse Avond nooit ontbroken. Volgend op de aankondiging in juli stromen aanmeldingen binnen. Eén UMC heeft de gewoonte binnen minuten na aankondiging voor 25 personen te reserveren. De avond is medio augustus stevast volgeboekt. Van de vele hoogtepunten zijn mij de flamenco dansers (Barcelona 2008) en het onder orgelmuziek neerdalen van een statige stoet kelners in Bocuses Abbaye de Collonges (Lyon 2013) het meest bijgebleven.

Gedurende elf jaar werden de avonden organisatorisch tot in de puntjes verzorgd door Jeannine van den Hout, haar tijd beschikbaar gesteld door één onzer industriële partners, ondersteund door ons secretariaat. Per Düsseldorf 2018 is de organisatie overgenomen door Simone Jap-A-Joe en Coen Rehmann. Ik verwacht dat zij aan deze taak net zoveel plezier zullen beleven als mij is gegund."

rijnders@me.com ♦



Links, locaties waar de Hollandse Avond heeft plaatsgevonden tussen 2007 en 2017. Rechts, Hollandse Avond in München (2008).



Staf en AIOS nucleaire geneeskunde Academisch Ziekenhuis Utrecht in 1983. Van links naar rechts: Siwart Oldenburg, Oane Hoekstra, Hong-Yoe Oei, Gerrit de Haas, Jan-Willem Arndt, Kees de Graaf, Jan Roos, Geesje Abels en Peter van Rijk (fotomateriaal Geesje Abels)



Bequerel.nl samenwerking nucleaire geneeskunde Rijnstate Arnhem & Antonius Nieuwegein in 2001 met van links naar rechts Monique van Buul, Ton Rijnders, Bart Klein, Fred Verzijlbergen en Coen Rehman. Onder, afsluiting van de samenwerking in juli 2018 (fotomateriaal Monique van Buul)



Foto's en herinneringen van een klinisch fysicus in een groot perifeer ziekenhuis

Nucleaire Geneeskunde 1950-2000 (Deel I 1950-1958)

Ir. J.H. Berkman

Van isotopenteam naar arts nucleaire geneeskunde
Voor de meeste perifere afdelingen Nucleaire Geneeskunde speelden ook in de beginjaren de academische afdelingen, met onder meer prof. dr. M.G. Woldring, prof. dr. Ephraim en prof. dr. J.B. van der Schoot een voortrekkersrol. In de perifere afdelingen werkte een multidisciplinair isotopenteam samen met disciplines als interne geneeskunde, radiotherapie, haematologie, neurologie, klinische chemie, urologie en radiologie. Toen in Nederland voldoende artsen nucleaire geneeskunde waren opgeleid, kwamen onder hun leiding ook in de perifere ziekenhuizen zelfstandige afdelingen Nucleaire Geneeskunde tot ontwikkeling.

Figuur 1. Gemeenteziekenhuis Den Haag, gezien vanaf de Brouwersgracht.



Figuur 2. Joop Scholte (op de foto links) bij een maquette van een van zijn vele plannen.

1950

Hoe het begon

Begin vijftiger jaren ontstond in de Gemeente Ziekenhuizen van 's-Gravenhage behoefte aan een afdeling voor isotopendiagnostiek en -therapie. P.J.L. Scholte, radiotherapeut en later hoogleraar radiotherapie aan het Ziekenhuis der Vrije Universiteit Amsterdam, nam het initiatief tot het aantrekken van een fysicus.

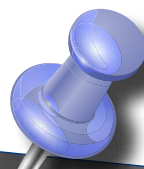
1952

Natuurkundig en isotopenlaboratorium

Op 1 augustus 1952 trad ir. H.R. Marcuse in dienst om te zorgen voor het:

- starten, ontwikkelen en beheren van een Isotopenlaboratorium;
- ontwerp kobalt-60 bestralingsapparaat;
- aankooponderzoek en onderhoud van de medische ziekenhuisapparatuur.

Hij werd lid van de medische staf en vormde samen met P.J.L. Scholte (radiotherapeut) en dr. A.M. Berg (ziekenhuisapotheker) het isotopenteam.



Figuur 3. Herbert Marcuse (1 augustus 1952 - 1 juni 1966)

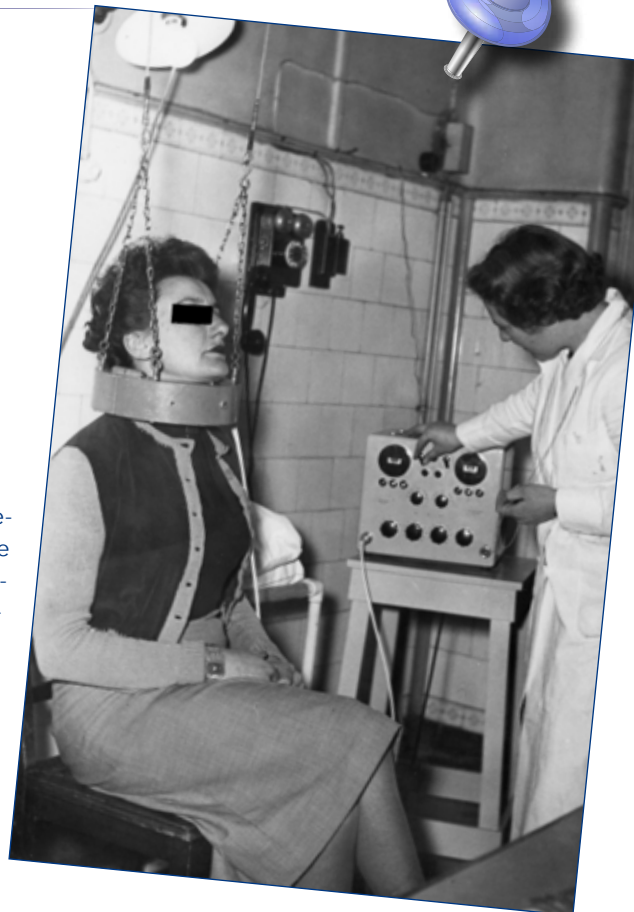


Figuur 5. John Berkman (1 januari 1964 - 1 juli 2001; eerste jaren werkstudent)

Figuur 6. Bepaling van de ruimtelijke gevoeligheid van de zogenaamde halskraag, twee koppelbare U-vormige stalen halve ringen waarin geiger-müllertelbuizen zijn gemonteerd. Op de vloer de halskraag, opgehangen aan het plafond. Daarin een laboratoriumstandaard met daarop een met NaI-131 gevuld schildklierfantoom. De geiger-müllerbuizen zijn aangesloten op een hoogspanningsunit/pulstempometer van Philips. De halskraag wordt langzaam omhoog getrokken rond het schildklierfantoom; het daarmee synchroon bewegende registratiepapier (Registrator, fabricaat Philips) legt de ruimtelijke gevoeligheid (pulstempografie) vast.



Figuur 7. Schildklier Puntmetingen met een gecollimeerde geiger-müllertelbuis. Voor berekening van de dosis NaI-131 voor schildkliertherapie werd uitgegaan van onder meer de grootte van de schildklier, die eerst met deze puntmetingen werd bepaald.



Figuur 4. Schildklieruptake-meting met de halskraag, die is aangesloten op een hoogspanningsunit/ elektromechanische pulsenteller van Bruel en Kjaer.



Figuur 8. Isotopenlaborante in de hotroom met manipulator achter een vrijdbaar loden scherm met spiegelsysteem waarmee zonder tegengestelde bewegingen kan worden gewerkt. Uiterst links is een klein deel zichtbaar van de 150 centimeter brede kluis voor de opslag van radiofarmaca (voor nucleaire geneeskunde) en gesloten radioactieve bronnen (voor radiotherapie). De lange laden met loden potjes waren beveiligd met hangsloten. Boven de kluis bevond zich een schuin gemonteerde spiegel, op de foto links boven net zichtbaar, om direct in de laden/potjes te kunnen kijken.



Op 1 juni 1966 trad Herbert Marcuse in dienst bij het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis in Amsterdam, en werd hij opgevolgd door Ir. J.H. Berkman.

1953

Geiger-müllertelbuizen

Tijdens de inrichting van het Natuurkundig en Isotopen Laboratorium werden de fysische werkzaamheden uitgevoerd op de zolder van het hoofdgebouw en patiënten metingen in een aangepast keukentje van de afdeling Radiotherapie.

In 1953 werd de eerste isotopenlaborante in dienst genomen; dat waren tot rond 1970 doktersassistenten, bijgeschoold met een cursus stralingsveiligheid.



Figuur 9. Radiofarmaca toedienkamer. De medisch elektronici hadden voor alle werkruimten van het Isotopenlaboratorium allereerst eenvoudige geiger-müller stralingsveiligheidsmeters gebouwd ter detectie van stralingsniveau en isotopenbesmetting; hier is er een te zien, midden op de vrijdbare tafel.

1955

Isotopenlaboratorium

Het nieuw ingerichte Isotopenlaboratorium werd gehuisvest in de buiten gebruik gestelde schuilkelder van het ziekenhuis en rond 1955 in gebruik genomen. De 42 centimeter dikke betonnen muren waren zeer geschikt voor een laag nuleffect bij de stralingsmetingen.

Er kwamen een hotroom voor de opslag van radioactieve stoffen, een toedienkamer voor radiofarmaca, vier meetkamers en een laboratorium. In verband met de stralingshygiëne werden alle ruimten voorzien van waterdichte muurverf en strijkvloeren. Er werd een tweede isotopenlaborante aangetrokken.



Figuur 10. Laboratorium.

1955

Natriumjodide scintillatiekristal

Rond 1955 bracht Philips een scintillatiedetector op de markt, bestaande uit een natriumjodide scintillatiekristal (diameter 1 inch) een fotoversterkerbuis (diameter 1 inch) en een buisvormige aluminium detectorbehuizing.

Deze detectoren hebben een tientallen hogere gevoeligheid dan geiger-müllertelbuizen zodat kortere meettijden mogelijk werden.

Er werden aangeschaft:

een scintillatiedetector voor hersenscintigrafie, een scintillatiedetector met putkristal voor meetbuisjes voor vloeistofmetingen (bloed, urine, veegtestdoekjes) in een zogenaamd loodkasteel bestaande uit geprofileerde stapelbare loden ringen voor de afscherming van de detector, en een hoogspanningsunit.

1956

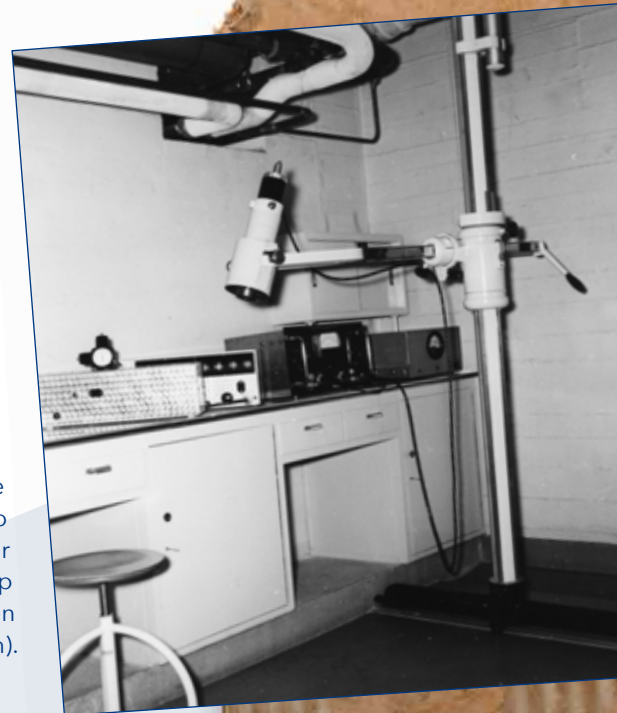
Hersenscintigrafie

jhberkman@gmail.com ♦



Figuur 11.

Bij het natuurkundig laboratorium traden in 1955/1956 twee elektronici in dienst die de twee meetopstellingen completeerden. De elektronici bouwden hiervoor een pulsenvoorversterker, een elektromechanische timer en een pulsenteller met 7 decimalen, waarvoor Philips de telbuisjes leverde, destijds eitjes genoemd, door de vorm.



Figuur 12. Meetopstelling voor hersenscintigrafie (puntmetingen met behulp van een badmuts -hier niet getoond- waarop de meetpunten waren aangegeven).

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 4, december 2018
Uitgever



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

Hoofredacteur
dr. B.F. Bulten
benbulten@gmail.com
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie
dr. J.J.M. Balink
dr. M. Bauwens
drs. B. Bosveld
drs. N. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Bureau redactie
drs. Anuska Muijres
T: 0475 597151
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

Versijningsdata, jaargang 41
Nummer 1: 26 maart 2019
Nummer 2: 25 juni 2019
Nummer 3: 24 september 2019
Nummer 4: 24 december 2019

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 1: 1 januari 2019
Nummer 2: 1 april 2019
Nummer 3: 1 juli 2019
Nummer 4: 1 oktober 2019

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

Cursus- en congresagenda

2018

NVNG lustrumsymposium n.a.v. 50 jaar Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde - Thema "Van wereld vol wonderen naar de wondere wereld van theranostics"

14 December, 2018, De Efteling, Tilburg, www.50jaarnvng.nl

2019

EANM Focus - Molecular Imaging of Dementia - The Future is Here

31 January - 2 February 2019, Cannes, France, https://focusmeeting.eanm.org/#new_tab

ECR 2019 - European Congress of Radiology

27 Februari - 3 Maart 2019, Vienna, Austria, <https://www.mysr.org/congress>

TWC 2019 - 5th Theranostics World Congress

1 - 3 March, Jeju, Korea, https://focusmeeting.eanm.org/#new_tab

EMIM 2019 - 14th European Molecular Imaging Meeting

19 - 22 March 2019, Glasgow, UK, <http://www.e-smi.eu>

BELNuc, 19th Symposium 2019

10 - 12 May, 2019, Liège, Belgium, <http://belnuc.be/content/liege-2019-19th-symposium-belgian-society-nuclear-medicine>

ICNC 2019, Nuclear Cardiology & Cardiac CT

12 - 14 May, 2019, Lisbon, Portugal, <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ICNC>

SNMMI 2019 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

22 - 25 June, 2019, Anaheim, California, USA, <http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23028>

EANM 2019 - 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

12 - 16 October, 2019, Barcelona, Spain, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

ALASBIMN 2019 - XXVII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

13 - 16 November 2019, Lima, Perú, <https://alabimnlima2019.com>

RSNA 2019 - Annual Congress of the Radiological Society of North America

1 - 6 December 2019, McCormick Place, Chicago, Illinois, <https://www.rsna.org/annual-meeting>

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten 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



Gefeliciteerd met het 50-jarig jubileum



De Nucleair Geneeskundigen en Siemens Healthineers
gaan samen al jaren voor goud; om de beste zorg te
verlenen aan patiënten.

Nu ook weer met de introductie van de Biograph Vision,
de nieuwe generatie in PET-CT waarmee de succesvolle
samenwerking voor de toekomst is gewaarborgd.

healthcare.siemens.nl

SIEMENS
Healthineers



The value of colour scaling

VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour¹

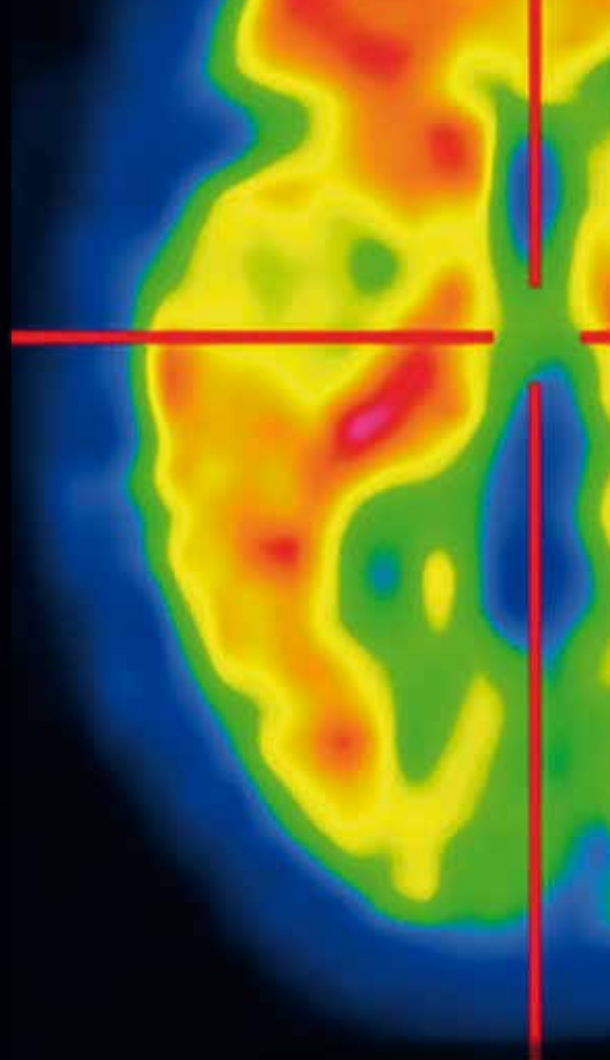
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments²

Sensitivity: 91%

Specificity: 90%

n=106

VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth



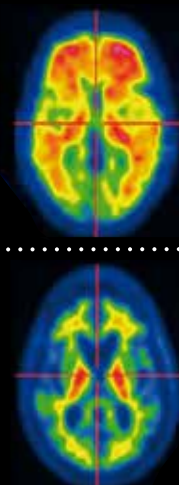
VIZAMYL colour imaging provides accurate differentiation – even in equivocal cases with a borderline plaque load²

Grey scale

Plaque load

Rainbow scale

VIZAMYL imaging¹



Positive

Mostly reds and oranges
Used with clinical information to determine likelihood of AD¹

Negative

Mostly blues and greens
Inconsistent with diagnosis of AD¹

References:

1. VIZAMYL flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
2. Ikonomic MD *et al.* Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease

PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine



VIZAMYL™
Flutemetamol (¹⁸F)
Injection