tijdschrift voor

NUCLEAIRE GENEESKUNDE

FDG PET/CT bij het melanoom:
plaats primaire laesie als referentiepunt voor acquisitie?

Jubileumcongres NVNG:
op weg naar een wondere toekomst

Nieuwe basisveiligheidsnormen stralingsbescherming

FDG PET/CT bij niet-kleincellig longcarcinoom:
casusbespreking

41e jaargang 2019 nummer 1 issn 1381 - 4842

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), somatostatinereceptor-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 somatostatinereceptoren (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 behandelingsschema 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, cytopenieën 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, elektrocardiogram 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

Advanced Accelerator Applications
LUTATHERA®
Lutetium (177Lu) oxodotreotide

IDB Holland bv
From Atom to Image
An Advanced Accelerator Applications company

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

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

www.idb-holland.com

INHOUD

REVIEW
Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view?
B. van der Hiel 2130

BESCHOUWING
Gevolgen van het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming 2018
J. van Osch 2138

LUSTRUMSYMPOSIUM NVNG
Van wereld vol wonderen naar de wondere wereld van de nucleaire geneeskunde 2144

BESCHOUWING
Past, present and future
W. Vogel 2149

NIEUWS IN DE KIJKER
De lange weg naar het FIELD-LAB in Petten
W. Vogel 2154

WOLDRINGPRIJS IN DE KIJKER
Woldringprijs 2018: gebruik van doelgerichte geneesmiddelen gelabeld met PET-tracers in patiënten met longkanker op de voorgrond 2155
I. Bahce

CASUSBESPREKING
De eeuwige strijd tussen sensitief en specifiek: FDG PET bij het niet-kleincellig longcarcinoom
P. Jager 2158

PROEFSCHRIFT
Endocarditis, improving the chain of care
A. Gomes 2164

Radiotherapie voor longkanker:
balanceren tussen effectiviteit en bijwerkingen
R. Wijsman 2166

Diagnosing fracture-related infections: getting it right first time
G. Govaert 2168

CASE REPORT
Sarcoidosis of the parotid glands in Heerfordt's syndrome
M. den Dekker 2171

DIENST IN DE KIJKER
UZ Leuven
C. Deroose 2173

UIT DE OUDE DOOS
Foto's en herinneringen van een klinisch fysicus in een groot perifeer ziekenhuis
J. Berkman 2178

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2186

Een trots gevoel

Kun je trots zijn op iets dat je niet zelf hebt gepresteerd? Ja, dat kan heel goed. Bijvoorbeeld als het Nederlands Elftal in de WK-finale staat. Of als één van de kinderen zwemdiploma C haalt. Of als je beste vriend promoveert.

Zo'n gevoel van trots overviel mij kort geleden tijdens het lustrumcongres van de NVNG. Veel bekenden in de zaal en het gevoel dat we als vak vooruit gaan en goed bezig zijn. Het gevoel van 'Dat hebben we met z'n allen toch maar mooi gedaan', al heb ik persoonlijk (sorry voor de ik-vorm, maar ik heb deze keer toestemming van mijn medehoofdredacteur) vrij weinig te maken met de ontwikkeling van, pak 'm beet, somatostatine receptortherapie of de dosimetrie van radio-embolisaties. Het congres van afgelopen december was een mooie aaneenschakeling van hoogtepunten die ons kleine vak hebben voortgestuwd en zo het trotse gevoel behoorlijk wisten op te voeren. Met dank, uiteraard, aan degenen die het echte werk hebben verricht!

De groei van de Nucleaire Geneeskunde in Nederland in de laatste twee decennia is misschien wel het mooist af te meten aan de groepsfoto's die de covers van het jubileumnummer en de huidige editie van het TvNG sieren. Tussen 1998 en 2018 lijkt er grofweg een verdubbeling te zijn geweest van de aanwezige leden op het betreffende lustrumcongres. Prachtig cijfer. Dat deze groei wordt weerspiegeld in de bekendheid die ons vak inmiddels ook bij niet-medici heeft verworven, ondervind ik aan den lijve. Waar ik, toen ik AIOS Nucleaire was, nog vaak moest uitleggen wat ik in vredesnaam de hele dag uitvoerde, en mijn uitleg werd beantwoord door fronzende wenkbrauwen en vragende blikken, daar hoef ik nu slechts te vermelden dat wij kijken naar PET- en botscans, en er wordt instemmend gehumd.

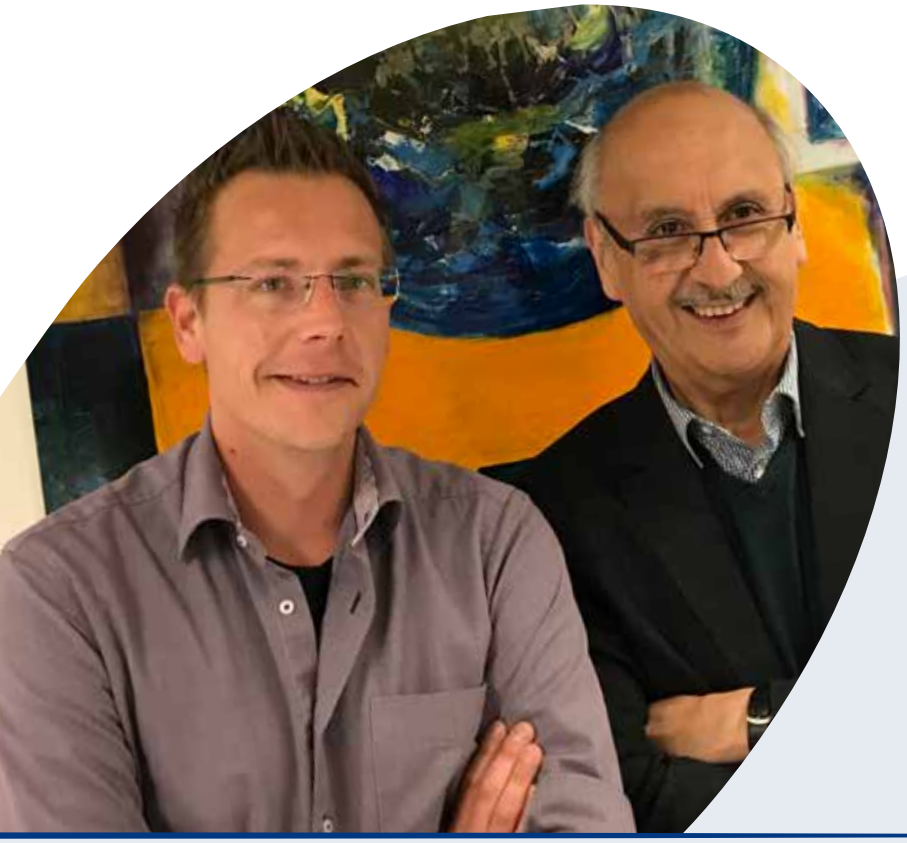
Maar er zitten helaas ook schaduwkanten aan deze bekendheid... Regelmatig moet ik de medische wereld in het algemeen en de Nucleaire in het bijzonder verdedigen. Dit heeft vaak, zo niet atijd, te maken met dingen waar ik totaal geen invloed op heb. Neem nu de 'prijswijziging' van Lutathera van afgelopen jaar, of die van de germaniumgeneratoren kort daarna. Leg dat maar eens uit, vooral nu er (al dan niet terecht) scherp op prijzen wordt gelet door verzekeraar en overheid. Monopolisme? Of terechte vergoeding van ontwikkelingskosten?

Ik weet zelf het antwoord niet en kom dan ook zelden ongeschonden uit deze discussies. Natuurlijk haast ik me dan te zeggen dat ik geen grip heb op de grillen van de marktwerking. Beetje laf wel, en hypocriet ook, aan de ene kant wel plaatsvervangend trots mogen zijn op de voortgang die we boeken, maar niet plaatsvervangend aansprakelijk voor de prijs die deze voortgang blijkbaar kost. Heeft er iemand een manier om deze discrepantie uit de weg te ruimen? Ik houd me aanbevolen...

Onderwijl heb ik gelukkig wel invloed op wat er in het TvNG wordt gepubliceerd en daar mogen we best trots op zijn. Naast de samenvatting van het lustrumcongres, de integrale beschouwing van collega Wouter Vogel ten aanzien van 'past, present and future' van ons vak, zoals gepresenteerd op het lustrumcongres. Daarnaast een beschouwing betreffende het in 2018 gewijzigde stralingsbesluit, een mooi artikel over de waarde van whole body imaging bij melanomen, diverse proefschriften en een uitgebreid interview met collega Idris Bahce, winnaar van de Woldringprijs met zijn proefschrift over karakterisering van longtumoren met diverse nieuwe radiotracers. Voorts een casusbespreking waar de richtlijnen betreffende het niet-kleincellig longcarcinoom onder een vergrootglas worden geplaatst en een tweede case report betreffende sarcoïdose van de parotis. Tenslotte in Dienst in de Kijker een bijdrage van onze Belgische collega's van het UZ Leuven en dan, in het verlengde van het jubileumnummer, een artikel van collega Berkman in de nieuwe rubriek 'Uit de Oude Doos'.

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos
Hoofdredacteuren

Coverfoto : groepsfoto van de deelnemers aan het lustrumcongres NVNG van 14 december jl.



A systematic review and the experience of the Netherlands Cancer Institute

Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view?

B. van der Hiel, MD[1]; S.A. van der Haar, MD[2]; B.J. de Wit-van der Veen, MSc, PhD[1]; Prof. J.B.A.G. Haanen, PhD[3]; A.C.J. van Akkooi, PhD[4]; M.P.M. Stokkel, PhD[1]

[1]Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Department of Nuclear Medicine, Amsterdam, the Netherlands
[2]Tergooi Hospital, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Hilversum, the Netherlands
[3]Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Department of Medical Oncology, Amsterdam, the Netherlands
[4]Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Department of Surgical Oncology, Amsterdam, the Netherlands

Abstract

Purpose
In melanoma patients, PET/CT is often performed as total body from top to toe because of the unpredictable pattern of disease spread. We performed a systematic review to investigate whether the PET/CT field of view can be limited to a whole-body (from skull base to upper thighs) instead of a total body, based on the primary tumour location, and we retrospectively added our own data.
Materials and methods
A PubMed search was performed to select articles addressing the PET/CT field of view in malignant melanoma patients in relation to the primary tumour site or addressing change in clinical management based on the PET/CT field of view. A retrospective review of our database of melanoma patients who underwent PET/CT was performed.
Results
Ten of one hundred identified studies met the inclusion criteria with in total 1194 patients and at least 1470 scans. Eight of 423 (1.9%) scans analysed for brain or scalp lesions were unanticipated, however either being false positive or with additional widespread metastatic disease. No studies examined PET positive lesions in the upper extremity. The presence of PET positive lesions in the lower extremity was analysed in eight studies containing 1126 patients. In one patient (0.2%) an unexpected metastasis was found. In our data of 145 patients, no patients were found with unexpected metastases in the lower extremity.
Conclusions
Based on the outcomes of this study, we present a new possible approach for selecting an optimal PET/CT imaging field of view in (re) staging melanoma, based on the primary tumour site.

Introduction

Cutaneous malignant melanoma is an aggressive type of skin cancer, which after wide local excision can recur at the same location or at new sites. In case of recurrent melanoma, approximately 50% of patients present with regional lymph node metastases as a first sign of recurrence and up to 30% of patients present with distant metastases, which can be located at any site of the body (1,2).
In stage III/IV melanoma, [^{18}F] fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) PET/CT has proven to be superior for the detection of distant metastases compared to other modalities such as CT. Several studies have shown that staging and restaging with PET/CT in stage III/IV melanoma will result in a change of management in up to 30% of cases (3-6). These findings have led to a revision of the Dutch melanoma guidelines in March 2016 and PET/CT is now recommended in restaging advanced stage III and IV melanoma (7).
When performing standard PET/CT in an oncologic setting, an imaging field of view (FOV) from skull base to upper thighs with the arms above the head (limited whole-body, WB) is usually sufficient to depict all relevant findings. Traditionally, because of its unpredictable pattern of disease spread, melanoma patients are often scanned with an extended total body (TB) FOV, from the top of the skull to the toes with the arms alongside the trunk. Though several retrospective studies have shown that limited WB is sufficient for patients with a primary melanoma outside the lower extremities (8-11), in clinical practice still many institutes

perform an extended TB PET/CT. An overview in which these studies are compared and summarised is missing. The aim of our study is to give an overview of all relevant studies addressing the use of limited WB PET/CT in melanoma patients and to investigate whether the primary tumour site can be used to determine the imaging FOV. Furthermore, we evaluate our own data regarding limited WB PET/CT in melanoma patients. Based on these outcomes, we present a new approach for selecting an optimal imaging protocol in (re)staging melanoma.

Materials and methods

Search strategy of the literature and study collection

Up to the end of March 2018, a literature search in the search engine PubMed was performed using the following query: ("Melanoma"[Mesh] OR "melanoma"[All Fields] OR "skin cancer"[All Fields]) AND ("Positron-Emission Tomography"[Mesh] OR "Positron Emission Tomography"[All Fields] OR "PET"[All Fields] OR "PET/CT"[All Fields] OR "PET- CT"[All Fields]) AND ("range"[All Fields] OR "limbs"[All Fields] OR "extremities"[All Fields] OR "true whole body"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]. No restrictions were applied concerning language and appliances.

Article titles and abstracts were reviewed to select relevant papers in which a total body ^{18}F-FDG PET/CT was performed in melanoma patients. Only articles that contained information on either (a) the primary tumour site, (b) the presence or absence of additional metastases within the limited WB FOV or (c) change in clinical management were included. The sources cited in these selected articles were hand searched for possible missing articles. In studies with overlapping patient populations the most relevant study was used for further analysis. The selected papers were read by two authors (BvdH and SvdH) to extract study and patient population characteristics. Primary tumour sites and abnormal findings in the lower extremities were listed. Whenever mentioned, change in management was reported.

Retrospective analysis study data NKI-AVL

Patients

A retrospective review of our database included a total of 145 melanoma patients who underwent 155 TB ^{18}F-FDG PET/CT scans between January 2012 and April 2014. Inclusion criteria were (re)staging melanoma, suspicion of recurrent disease or follow up. Patient demographics, indication for PET/CT, stage at the time of PET/CT and site of the primary tumour were noted. In case of lesions in the extremities on PET/CT, it was scored true or false positive based on histology, other diagnostic imaging outcomes or follow up.

^{18}F-FDG PET/CT protocol

The PET/CT scans were acquired using a hybrid time-of-flight PET/CT scanner (Gemini II; Philips, Cleveland, USA); 180-240 MBq ^{18}F-FDG was administered intravenously after a fasting period of at least six hours and adequate fluid intake. Low-dose CT images (40 mAs, 2-5 mm slices) without intravenous contrast were acquired, followed by TB PET acquisitions from top of the skull to toes with an acquisition time of two minutes per bed position. The generated images were displayed using an Osirix Dicom viewer (Pixmeo SARL, Geneva, Switzerland). All PET/CT scans were analysed by experienced nuclear medicine physicians. Based on their clinical reports, patients with ^{18}F-FDG avid lesions in the limbs and arms were selected for further assessment.

Results

Review of the literature

The literature search in PubMed identified one hundred articles. Based on title, abstract and reference list, nineteen articles were selected for evaluation, of which eight were excluded for the following reasons: in six articles there was no correlation mentioned between metastases in extremities and the primary site of the tumour or the metastases within the limited WB FOV, nor was the impact of limited WB PET/CT on diagnostic or therapeutic management mentioned; in one article melanoma patients were not specified from other tumour types; TB was not performed in one study. Finally, one study (Nguyen et al.) was excluded from analysis since there was overlap with results in Osman et al. that originated from the same institute (12,13). The remaining ten studies were used for further analysis (5, 8-11,13-17).

In these studies, a total of 1194 melanoma patients were included, having had at least 1470 PET/CT scans. Patient demographics are listed in table 1. Two studies included only malignant melanoma patients with the primary tumour outside the lower extremity (8,10), whereas one study included only stage III/IV melanoma patients considered for surgery or locoregional treatment (limb perfusion) (14), the other seven studies included all patients with melanoma in history referred for PET/CT for (re)staging or follow up. Mean age of the patients included was comparable between the studies (53-61 years). The AJCC stage at the time of PET/CT was reported in only three studies, 74% of patients had stage III or IV (275 patients stage III/IV) versus 26% (97 patients) stage I/II (8,10,14). Indication for performing a PET/CT was documented in five studies (934 PET/CT scans), 437 (47%) were performed for staging, 327 (35%) for restaging, 169 (18%) for surveillance and one for treatment response (<0.1%) (9-11,14,15).

Table 1. Patient demographics.

author	journal	study design	inclusion criteria	No of pts	No of PET/CT	indication PET/CT				m/f	mean age (range), yr	stage AJCC at presentation				
						staging	restaging	treatment response	FU			I	II	III	IV	Unk
Löffler* (16), 2003	Nuclearmedizin	R	proven MM	153	213	NR	NR	NR	NR	84/69	53 (2-87)	NR	NR	NR	NR	NR
Niederkohr (9), 2007	Nucl Med Commun	R	cutaneous MM for (re)staging or FU	173	296	61	210	0	25	NR	57.7 (20-88)	NR	NR	NR	NR	NR
Querellou (10), 2010	Nucl Med Commun	R	primary cutaneous MM outside lower extremity	122	174	36	0	0	138	78/44	59 +/- 14	22	34	48	50	20
Davidson (15), 2011	Nucl Med Commun	R	proven MM	30	33	12	20	1	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bronstein (14), 2012	Am J Roentgenol	P	stage III/IV MM considered for localregional treatment	32	33	0	33	0	0	23/9	61 (39-82)	0	0	24	8	0
Osman (13), 2012	Am J Roentgenol	R	known/suspected malignancy	55	≥55	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tan (11), 2012	Hell J Nucl Med	R	cutaneous MM for (re)staging or FU	361	398	328	64	0	6	NR	56.7 (26-90)	NR	NR	NR	NR	NR
Lazaga (8), 2013	Clin Nucl Med	R	primary cutaneous MM outside lower extremity	200	200	NR	NR	NR	NR	148/62	60 (9-19)	17	24	73	72	14
Sebro (17), 2013	Acta Radiol	R	known/suspected malignancy	14	≥14	NS	NS	0	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kawata (18), 2014	Ann Nucl Med	R	known/suspected malignancy	54	≥54	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			Total	1194	≥1470											
data NKI-AvL																
Van der Hiel, 2019		R	proven MM	145	155	0	145	0	10	80/65	61 (19-92)	3	36	81	35	0

*PET only study. R = retrospective, P = prospective, FU = follow up, NR = not reported, NS = not specified, MM = malignant melanoma, Unk = unknown

Primary tumour site

The documentation of primary tumour site varied amongst the included articles (table 2). Five studies documented the primary tumour site in the head/neck region (267 of 888 patients, 30% range 15.6-43%) and site of unknown origin (62 of 888 patients, 7% range 4.4-12.5%) (8-11,14). Four studies documented the primary tumour in the upper extremity, which was in 109 of 856 patients (12.7%, range 8.3-21%) (8-11). In six studies, a total of 178 of 1039 patients (17.1%, range 0-29%) had the primary melanoma located on the lower extremity (8-11,15,16). In one study, 17 of 32 patients (53.1%) had either the primary tumour on the lower or upper extremity (14). Three studies did not report the primary tumour site at all and could therefore not be used for determining the relation between primary tumour site and location of metastases (13,17,18). These studies did, however, address changes in diagnostic or therapeutic management based on TB PET/CT findings.

Findings in head/neck region

Concerning PET positive lesions outside the limited WB FOV, two studies evaluated abnormal PET/CT findings in the brain or scalp (9,11). Niederkohr et al. evaluated 296 PET/CT scans performed in 173 melanoma patients, and found brain or scalp lesions in 25 of 296 evaluated PET/CT scans (8.4%, 16 patients). In four of these patiens (1.4%) these brain lesions were unanticipated. In two of these patients the findings were false positive, the other two patients had true positive lesions in the brain and scalp respectively, but in both multiple metastases in the limited WB FOV were observed.

Tan et al. found twelve of 398 PET/CT scans (3.0%) with brain/scalp abnormalities, four of which (1.0%) were unexpected. Primary tumour site was in the lower extremity (3) or abdomen (1). However, these patients had no isolated malignant lesions in the brain and were already diagnosed with stage IV disease.

Findings in the extremities

No studies were found evaluating abnormal findings in the upper extremities. The presence of PET positive lesions in the lower extremities was analysed in eight studies (table 3), in five of which patient based data were used of 470 patients with at least 534 PET/CT scans (8,13-16). Sixty-five patients (13.8%) had PET positive lesions in the lower extremities, 58 (12.3%) of which were true positive metastases. In this group, fourteen patients (3.0%) had their primary tumour located on the leg as well, whereas 44 patients (9.4%) had their primary tumour located elsewhere. Of these, 42 (8.9%) patients had widespread metastases, one patient (0.2%) appeared having a bone metastasis of an unknown thyroid carcinoma and one patient (0.2%) had true positive melanoma

Table 2. Primary tumour site

		primary tumour site (patients)						
author	**No of pts**	**head/neck**	**torso/back**	**arms/legs**	**legs**	**arms**	**other**	**unknown primary**
Löffler (16), 2003	153	NR	NR		36(23,5%)	NR	NR	NR
Niederkohr (9), 2007	173	56(32.3%)	55(31.8%)		29(16.8%)	17(9.8%)	7(4.1%)	9(5.2%)
Querellou (10), 2010	122	31(25.4%)	41(33.6%)		0	20(16.4%)	21(17.2%)	9(7.4%)
Davidson (15), 2011	30	NR	NR		7 (23.3%)	NR	NR	NR
Bronstein (14), 2012	32	5(15.6%)	4(12.5%)	17(53.1%)			2(6.3%)	4(12.5%)
Tan (11), 2012	361	89(24.7%)	120(33.2%)		106(29.4%)	30(8.3%)	0	16(4.4%)
Lazaga (8), 2013	200	86(43%)	48(24%)		0	42(21%)	0	24(12%)
data NKI-AvL								
Van der Hiel, 2019	145	27(18.6%)	36(24.8%)		42(29%)	13(9%)	5(3.4%)	22(15,2%)

NR = not reported. Osman, Sebro and Kawata did not report primary tumour site.

Table 3. PET positive lesions in the lower extremity.

			PET positive lesions in lower extremity (pt or scan (%))			PET TP lower extremity (pt (%)/scn)		PET TP lower extremity, primary elsewhere (pt (%)/scn)	
author	**No of pts**	**No of PET/CT**	**total**	**FP**	**TP**	**primary lower extremity**	**primary elsewhere**	**M+ in FOV**	**No M+ in FOV**
patient based									
Löffler (16), 2003	153	213	53(35%)	4(2.6%)	49(32%)	11(7.2%)	38(25%)	38(25%)	0
Davidson (15), 2011	30	33	3(10%)	1(3.3%)	2(6.7%)	2(6.7%)	0	0	0
Bronstein (14), 2012	32	33	2(6.3%)	0	2(6.3%)	1(3.1%)	1(3.1%)	0	1(3.1%)
Osman (13), 2012	55	55	4(7.3%)	0	4(7.3%)	0	4(7.3%)	3(5.5%)	1(1.8%)[#]
Lazaga (8), 2013	200	200	3(1.5%)	2(1%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0
subTOTAL	470	534	65(13.8%)	7(1.5%)	58(12.3%)	14(3.0%)	44(9.4%)	42(8.9%)	2(0.4%)
scan based									
Niederkohr (9), 2007	173	296	59(19.9%)	29(9.8%)	30(10.1%)	18(6.1%)	12(4.0%)	12(4.0%)	0
Querellou (10), 2010	122	174	33(19.0%)	17(9.8%)	16(9.2%)	0	16(9.2%)	16(9.2%)	0
Tan (11), 2012	361	398	NR	NR	29(7.3%)	3(0.8%)	2(0.5%)	2(0.5%)	0
subTOTAL	656	868			75(8.6%)	21(2.4%)	30(3.4%)	30(3.4%)	0
TOTAL	1126	1402							
data NKI-AvL (patient based)									
Van der Hiel, 2019	145	155	31(21%)	6(4.1%)	25(17%)	18(12%)	7(4.8%)	7(4.8%)	0/0

FP = false positive, TP = true positive, [#] metastasis in leg of thyroid carcinoma

metastases in the leg without metastases in the limited FOV. This patient had in-transit metastases in the right arm from a right arm primary melanoma. Pre-operative PET-CT showed three additional ^{18}F-FDG avid intramuscular metastases in the left leg and the surgery was cancelled (14). Seven patients (1.5%) were documented having false positive lesions in the lower extremity. Causes were a giant cell tumour of tendon sheath, incidental squamous cell carcinoma, a ganglion, dermatofibroma or benign inflammatory changes (8,15,16). The other three studies described their results based on the number of PET/CT scans instead of the number of patients with a total of 868 PET/CT scans performed in 656 patients (9-11). True positive metastatic lesions in the lower extremities were found in 75 PET/CT scans (8.6%). Thirty of 75 PET/CT scans (3.4%) showed true positive lesions in the lower extremity with the primary tumour site located elsewhere. None of these patients had isolated limb metastases, but all had widespread metastatic disease.

Niederkohr et al. reported 29 of 59 PET/CT scans (49.2%) with false positive lesions in the lower extremity, sixteen of which were unanticipated (9). These lesions were classified as 'likely benign' or remained stable or completely resolved without treatment on follow up studies. Querellou et al. found seventeen of 33 PET/CT scans (51.5%) with false positive lesions in the lower extremity. These lesions did not show any evidence of melanoma by histology or follow up.

Changes in management

Five studies addressed change in diagnostic or therapeutic management based on findings on TB PET/CT (table 3). Löffler et al. depicted melanoma-suspect findings in the legs in 76 PET scans of 53 patients (16). Four patients (7.5%) with ^{18}F-FDG avid leg lesions had their primary tumour elsewhere and had no additional lesions in the limited FOV. All leg lesions were histologically or clinically proven false positive lesions and clinically not relevant. In two patients, extra interventions took place because of these PET positive lesions.

Niederkohr et al. pointed out that two of their included 173 patients (1.2%) received external beam radiotherapy on metastases in the proximal tibia and distal femur discovered on TB PET/CT to prevent pathologic fracturing. Both patients had widespread metastatic disease and the primary tumours were located in the head and neck region (9).

In the study of Bronstein et al. unexpected metastases in the lower extremities were detected in two of 32 patients. In one patient the primary tumour was located on the lower extremities as well (14). The other patient (also previously mentioned) had ^{18}F-FDG avid intramuscular metastases in the left leg in addition to an in-transit metastasis in the right arm from a right arm primary melanoma. Surgical management was changed in both patients.

Sebro et al. reviewed 804 PET/CT scans of 556 patients, fourteen of which were melanoma patients (2.5%) (17). Five melanoma patients had lesions outside the limited WB FOV, including lower extremities and/or findings involving brain or scalp. However, none of these findings caused a change in stage or management.

Kawata et al. evaluated a total of 4574 PET/CT scans, 54 PET/CT scans were performed in melanoma patients. In three melanoma patients (5.6%), subcutaneous malignancy found in the distal lower extremities resulted in alteration in clinical management (18). The tumour was located in the heel-region in two patients and near the distal tibia in one, for which additional chemotherapy was given. All three lesions were resected. Most probably in these patients the primary tumour site was located in the lower extremity, however this was not explicitly mentioned.

Retrospective analysis of NKI-AVL data

Patient demographics of the melanoma patients who underwent TB PET/CT in our institute are listed in table 1. A total of 155 ^{18}F-FDG PET/CT scans were performed in 145 patients. The indications for PET/CT were restaging because of newly diagnosed lymph node or in-transit metastases (72 scans, 47%), restaging because of newly discovered distant metastases (33 scans, 21%), clinical suspicion of recurrence or elevated S100B (40 scans, 26%), or follow up (10 scans, 6%). At the time of PET/CT AJCC melanoma staging groups were 2% stage I, 23% stage II, 52% stage III, 23% stage IV. The site of the primary tumour is listed in table 2.

No isolated lesions in the head/neck region were found in patients with the primary tumour located outside the head/neck region. Regarding the upper extremities, fifteen scans (10%, 15 patients) showed melanoma metastases in the arms. These patients either had a primary melanoma site located in the arms, or widespread metastatic disease within the limited WB FOV.

PET positive lesions in the lower extremities were found in 31 patients (21%, 34 scans), table 3. Of 25 patients (17%, 28 scans) with true positive PET lesions in the leg, in eighteen patients (12%, 21 scans) the primary tumour was located on the leg as well. Of the other seven patients (4.8%, 7 scans) the primary tumour was located in the arm (n=1), head and neck region (n=1) or torso (n=4) and in one patient the primary melanoma site was unknown. All seven patients also had metastatic lesions in the limited WB FOV.

In six patients (4.1%, 6 scans) the lesions were false positive as confirmed by follow up. In two of these patients, additional scans were performed. Both patients had their primary tumour location in the leg. The first patient was scheduled for a lymph node dissection of the groin and deeper pelvic nodes after a positive sentinel node biopsy. Before the planned surgery, the s100 was rising and a PET/CT was performed preoperatively to exclude distant metastases. The PET/CT revealed faint uptake in the soft tissue of the knee and metastases could not be excluded. Additional ultrasound showed no abnormalities in that area and this was confirmed through follow up. The second patient underwent PET/CT for restaging stage III melanoma due to recurrent lymph node metastases in the groin. In addition, PET/CT showed an ^{18}F-FDG avid focus in the right femur, which was interpreted as a possible metastasis. An additional MRI of the leg was performed, which showed no abnormalities in this area.

There were no patients in which PET/CT findings outside the limited WB FOV influenced therapeutic management.

Discussion and conclusion

Melanoma is a type of skin cancer with the highest mortality rate and with a high incidence of metastases at either presentation or during follow up. In the revised Dutch Melanoma guidelines, it is advised to perform PET/CT and contrast enhanced CT of thorax, abdomen and pelvis in (re)staging advanced stage III/IV cutaneous melanoma (7). However, the exact imaging FOV of PET/CT is not further specified. Traditionally a TB PET/CT is performed in these patients, from top of the skull to toes with the arms alongside the body. Although this approach ensures no macroscopic lesions are missed, performing a TB instead of the limited WB PET/CT has several disadvantages, such as risk of inferior scan quality due to movement artefacts, streak artefacts because of the positions of the arms (19,20) and pressure on logistic planning. In the present study review the available literature and analyse our own data to determine whether performing a WB PET/CT is sufficient in melanoma patients.

In the ten studies found in literature, the inclusion criteria varied. Though seven studies included all patients with melanoma in history referred for PET/CT for (re)staging or follow up, two studies included only melanoma patients with primary melanoma localisation outside the leg and one study included only melanoma patients with stage III/IV considered for surgery. Furthermore, the indication for performing PET/CT was not always mentioned and the AJCC stage at the time of PET/CT was not mentioned in most studies. These observations may interfere with the interpretation of data. However, in those studies with reported indication of PET/CT and AJCC stage, these data are comparable. In our study, almost all patients received a PET/CT in accordance with the revised Dutch guidelines, in which PET/CT is recommended in (re)staging advanced stage III or IV melanoma or follow up after high risk of recurrent disease, which is in line with what has been reported.

Regarding the primary tumour site, Bronstein et al. had a relatively high percentage of patients with the primary tumour site on the arm or leg, but the number of patients included was low (14). Querellou et al. and Lazaga et al. included only patients with the primary tumour outside the leg (8,10). Their reported distribution of the primary tumour at other sites, however, was comparable to the other studies and our own.

Melanoma in head/neck region

In the two studies found in literature addressing abnormal findings in the brain or scalp, no clinically relevant information was missed (9,11). These findings are in line with our own results. It is known that PET/CT is less sensitive in detecting brain metastases since the brain shows intense physiologic ^{18}F-FDG uptake, and MRI of the brain is the preferred imaging modality. Small in-transit metastases can easily be missed on PET/CT and larger metastases are most likely discovered at clinical examination. Therefore, PET/CT of the head and neck region is meant to detect lymph node, subcutaneous and/or soft tissue metastases. In our opinion, the skull vertex should be included in the FOV only when the primary tumour is located in the head and neck area. In case of a primary tumour localisation outside the head and neck area, metastatic lesions in this area are most likely present with additional lesions elsewhere in the body. Futhermore, we believe that the most optimal scan protocol for patients with their primary tumour located in the head/neck region is a separate high-resolution PET/CT of this area with the arms alongside the trunk in addition to a standard WB PET/CT with the arms raised.

Melanoma in the extremities

We evaluated whether scanning patients with raised arms would lead to missing solitary metastases in the arms. In the available literature, no studies describe arm lesions in relation to melanoma localisations within the limited WB FOV. In our own data, we found only two patients with a solitary metastatic lesion in the arm without having lesions elsewhere in the body. However, both patients had their original primary tumour location on the arm as well. To avoid missing these lesions, the PET/CT FOV should include the arms when the primary melanoma is located in the arm. Whenever possible the arms should remain above the head to avoid imaging artefacts.

In the literature and in our own data addressing PET positive lesions in the leg, patients had false positive PET lesions on the leg, the primary tumour was located on the leg or there were widespread metastases within the limited WB FOV. In only one of 1126 patients (0.2%) with PET positive lower extremity lesions, the discovered lesion was a sole metastasis outside the limited WB FOV. One other patient had bone metastases of an unknown thyroid carcinoma (the primary tumour was discovered on limited WB FOV PET/CT). To avoid missing relevant metastases in the legs, we believe that a TB PET/CT should only be performed when the primary tumour is located on the lower extremity.

Value of total body PET/CT

Five studies addressed whether the lesions found on TB PET/CT and outside the limited FOV changed diagnostic or therapeutic management (9,14,16-18). When patients with a primary tumour site located on the same site as the PET positive lesions were not taken into account, in only three of about 300 patients (1.0%) relevant findings changed treatment (radiotherapy to prevent pathologic fracture in

two patients, change of surgical management in one). In two patients, unnecessary interventions took place. In our data, TB PET/CT changed diagnostic management in only two patients, whereas alterations in therapeutic management were not observed. Both patients had their primary tumour located on the leg and the noted ^{18}F-FDG positive lesions proved to be false positive after evaluation with ultrasound and MRI respectively.

Proposed PET/CT melanoma protocol
Niederkohr et al. suggested a possible approach to select the imaging protocol for patients undergoing PET/CT scanning for staging, restaging or surveillance of melanoma (9). They recommended that only patients with known or suspected metastases in head or lower extremities should undergo TB PET/CT or when there is clinical suspicion for aggressive or widespread disease. In our institute we have implemented the following guideline for selecting the PET/CT FOV for (re)staging melanoma, depending on site of the primary tumour:

- on the torso - standard WB PET/CT (skull base to groin) with raised arms;
- in the head and neck area - standard WB PET/CT (skull base to groin) with raised arms and additional high resolution PET/CT of head/neck with the arms alongside the trunk;
- on the arm - standard WB PET/CT with extended FOV to include the arms, which are preferably positioned above the head;
- on the leg or of unkown primary origin - TB PET/CT (top to toes) with raised arms. To our opinion, the TB FOV is only required in case of primary tumour location in the lower extremity.

This approach has been followed in our institute since 2014 and our algorithm is more specific than the one suggested by Niederkohr et al. Therefore, based on our own experience and the review of literature, we would recommend this more specific scanning protocol, in which the scanning FOV of PET/CT is based on primary tumour localisation (figure 1). This approach optimizes scan quality and efficiency, with the risk of missing relevant information being negligible.

b.vd.hiel@nki.nl

References

1. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. PloS one. 2012;7(3):e32955
2. Leiter U, Meier F, Schittek B, et al. The natural course of cutaneous melanoma. J Surg Oncol. 2004;86(4):172-8
3. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. J Clin Oncol. 2009;27(28):4774-80
4. Jouvet JC, Thomas L, Thomson V, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(2):176-85
5. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(5):822-31.
6. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):129-42
7. Melanoma, modular revision 2016. Nation-wide guideline, version: 1.0. www.oncoline.nl/melanoom: Comprehensive Cancer Centres (IKNL); 2016
8. Lazaga FJ, Oz OK, Adams-Huet B, Anderson J, et al. Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma. Clin Nucl Med. 2013;38(11):882-4
9. Niederkohr RD, Rosenberg J, Shabo G, et al. Clinical value of

primary site melanoma	PET/CT imaging field of view
torso	whole body (arms raised)
head/neck	whole body (arms raised) additional head/neck (arms alongside trunk)
arm	whole body, arms included (arms raised)
leg/unknown	total body (arms raised)

Figure 1. New approach PET/CT field of view in melanoma patients.

including the head and lower extremities in 18F-FDG PET/CT imaging for patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2007;28(9):688-95
10. Querellou S, Keromnes N, Abgral R, et al. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2010;31(9):766-72
11. Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of "true"whole body(18)F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? Hell J Nucl Med. 2012;15(3):202-5
12. Nguyen NC, Chaar BT, Osman MM. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: detection with true whole-body F-18 FDG PET/CT. BMC Med Imaging. 2007;7:8
13. Osman MM, Chaar BT, Muzaffar R, et al. 18F-FDG PET/CT of patients with cancer: comparison of whole-body and limited whole-body technique. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(6):1397-403
14. Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, et al. PET/CT in the management of patients with stage IIIC and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value after conventional imaging. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(4):902-8
15. Davidson J, Sundram F. Response to the paper entitled clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2011;32(6):544-5
16. Loffler M, Weckesser M, Franzius C, et al. Malignant melanoma and (18)F-FDG-PET: Should the whole body scan include the legs? Nuklearmedizin. 2003;42(4):167-72
17. Sebro R, Mari-Aparici C, Hernandez-Pampaloni M. Value of true whole-body FDG-PET/CT scanning protocol in oncology: optimization of its use based on primary diagnosis. Acta Radiol. 2013;54(5):534-9
18. Kawata S, Imaizumi M, Kako Y, et al. Clinical impact of "true whole-body" (18)F-FDG PET/CT: lesion frequency and added benefit in distal lower extremities. Ann Nucl Med. 2014;28(4):322-8
19. Brink M, de Lange F, Oostveen LJ, et al. Arm raising at exposure-controlled multidetector trauma CT of thoracoabdominal region: higher image quality, lower radiation dose. Radiology. 2008;249(2):661-70
20. Kahn J, Grupp U, Maurer M. How does arm positioning of polytraumatized patients in the initial computed tomography (CT) affect image quality and diagnostic accuracy? Eur J Radiol. 2014;83(1):e67-71 ♦

Gevolgen van het Besluit basisveiligheids-normen stralingsbescherming 2018

Ir. Jochen van Osch, *klinisch fysicus*
Isala Klinieken

Op 6 februari 2018 is het Besluit stralingsbescherming (Bs) vervangen door het nieuwe Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming (Bbs). Het Bbs is de nationale implementatie van de in 2013 aangenomen Europese richtlijn 2013/59/EURATOM en mede gebaseerd op de Basic Safety Standards (BSS) van de International Atomic Energy Agency (IAEA); hierin zijn de nieuwste wetenschappelijke inzichten in stralingsbescherming en radiobiologie opgenomen. Een Europese richtlijn dient binnen vijf jaar te worden opgenomen in de nationale wetgeving van elke lidstaat.
Het Bbs heeft als doel de bevolking, het milieu, werknemers en patiënten te beschermen tegen nadelige gevolgen van ioniserende straling.

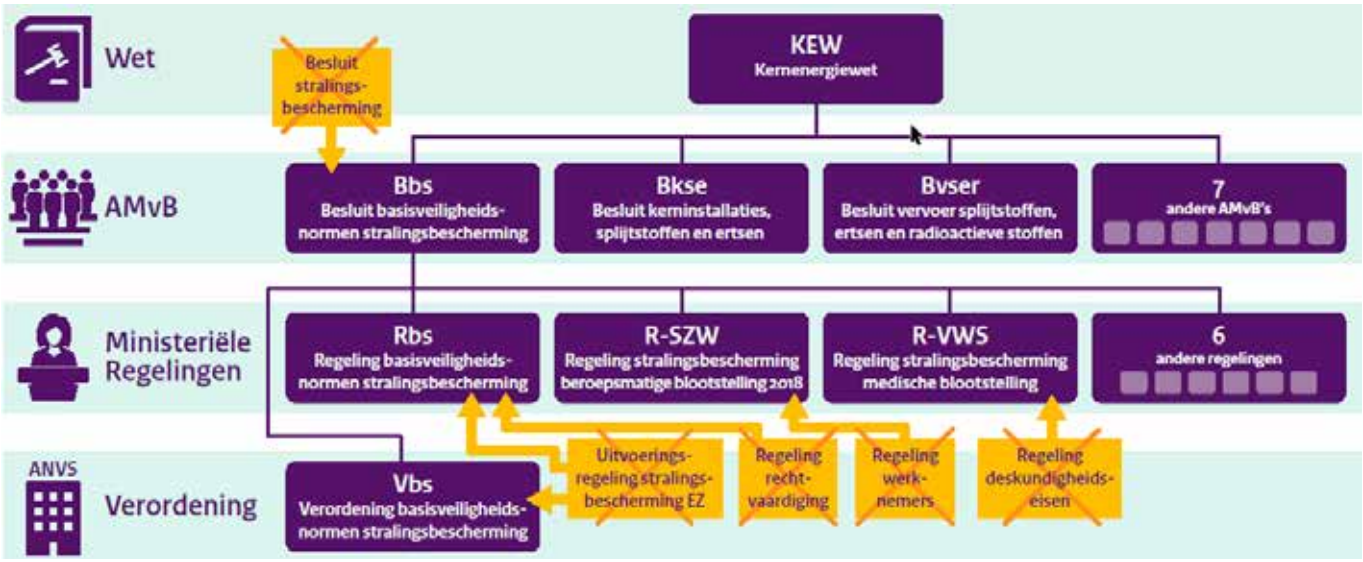
Naast de invoering van het Bbs zijn een aantal andere algemene maatregelen van bestuur en een aantal ministeriële regelingen vervangen (figuur 1). Daarnaast heeft de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS), onder andere verantwoordelijk voor het verlenen van kernenergievergunningen, een nieuwe verordening uitgebracht. In deze verordening worden de verschillende bepalingen uit het Bbs en de verschillende regelingen concreter uitgewerkt.

Ten opzichte van het oude Bs zijn in het nieuwe Bbs onder andere de volgende veranderingen doorgevoerd:

- individuele rechtvaardiging voor het gebruik van ioniserende straling: een gezamenlijke verantwoordelijkheid van verwijzer en medisch (beeldvormend) deskundige;
- meer aandacht voor de stralingsdosis van de patiënt, controleren en optimaliseren;
- het controlestelsel kent een aantal wijzigingen:
  - binnen het controlestelsel vervalt de melding; daarvoor in de plaats komt de registratie, een 'standaardvergunning', en de kennisgeving; de registratie geldt voor instellingen met beperkte toepassingen (tandartspraktijken, zelfstandige mammaklinieken)
  - er wordt in het algemeen een graduele aanpak voorgeschreven: hoe hoger het risico, hoe strenger de eisen en hoe strenger het toezicht op de handelingen;
  - de grenzen voor vrijstelling en vrijgave van handelingen en radioactieve materialen zijn internationaal geharmoniseerd.
- de naamgeving voor stralings-deskundigen en de eisen aan de deskundigheid en opleidingen veranderen. Algemeen coördinerend stralingsdeskundige heet de stralingsbeschermingsdeskundige (SBD), de toezichthoudend deskundige (TD) heet nu de toezichthoudend medewerker stralingsbescherming (TMS)
- scholing: de scholingseisen voor medewerkers die met ioniserende straling of radioactieve stoffen werken, de algemene indeling in niveaus (4A, 4B, 5A, et cetera) worden vervangen door scholingseisen specifiek voor een bepaalde functie;
- er is een nieuw instrument voor de optimalisatie, te weten het (diagnostisch) referentieniveau: een richtwaarde waarbij overschrijding zoveel mogelijk moet worden voorkomen;
- uitbreiding taken en verantwoordelijkheden van de klinisch fysicus (KF) ten behoeve van de patiënt: stralingsbescherming, dosimetrie, en optimale beeldvorming;
- de dosislimieten zijn onveranderd; met uitzondering van de dosislimiet van de ooglens voor werknemers, deze is verlaagd van 150 naar 20 millisievert per kalenderjaar.

Individuele rechtvaardiging

Het rechtvaardigings- of justificatie-principe is een principe dat al vele jaren bekend is in de context van het gebruik van ioniserende straling voor medische doeleinden. Het rechtvaardigingsprincipe is toe te passen op verschillende niveaus, de internationale commissie voor stralingsbescherming (ICRP) onderscheidt er drie. Het eerste niveau gaat over de rechtvaardiging van ioniserende straling in de geneeskunde in het algemeen.



Figuur 1. Veranderingen in regelgeving: Besluit stralingsbescherming en vier ministeriële regelingen zijn vervangen, ook heeft de ANVS een verordening uitgebracht waarin de verschillende bepalingen uit het Bbs en de verschillende regelingen concreter zijn uitgewerkt.

Het tweede niveau betreft de rechtvaardiging van een bepaald type onderzoek voor een specifieke diagnostische of therapeutisch doelstelling. Het derde niveau heeft betrekking op de individuele patiënt, dus of een specifieke patiënt een voordeel heeft van de toepassing van ioniserende straling die het risico van dezelfde straling overstijgt. Het benadrukken van deze individuele afweging is nieuw ten opzichte van de oude regelgeving (figuur 2).

Uit het Bbs (Art.8.2):
'Een medische blootstelling is gerechtvaardigd indien zij per saldo voldoende voordeel oplevert … opweegt tegen de gezondheidsschade die de persoon die de blootstelling ondergaat, kan ondervinden'

Uit het Bbs (Art.8.5):
'De verwijzend persoon en de medisch deskundige beoordelen ieder op grond van hun specifieke verantwoordelijkheid en vooraf of een individuele medische blootstelling gerechtvaardigd is, met inachtneming van het specifieke doel van de blootstelling en de kenmerken van de betrokken persoon'

Deze individuele afweging dient te worden genomen door verwijzer en medisch deskundige (nucleair geneeskundige of radioloog). De verwijzer heeft kennis van de patiënt, de medische geschiedenis en klinische context. De medische deskundige heeft kennis van de voorgestelde procedure; de voordelen, de risico's en de beperkingen. Het

Figuur 2. Voor individuele rechtvaardiging dienen de voordelen groter te zijn dan de risico's.

nieuwe Bbs benadrukt gezamenlijke verantwoordelijkheid voor individuele rechtvaardiging van verwijzer en medisch deskundige.

Dosisregistratie en diagnostische referentieniveaus (DRN)

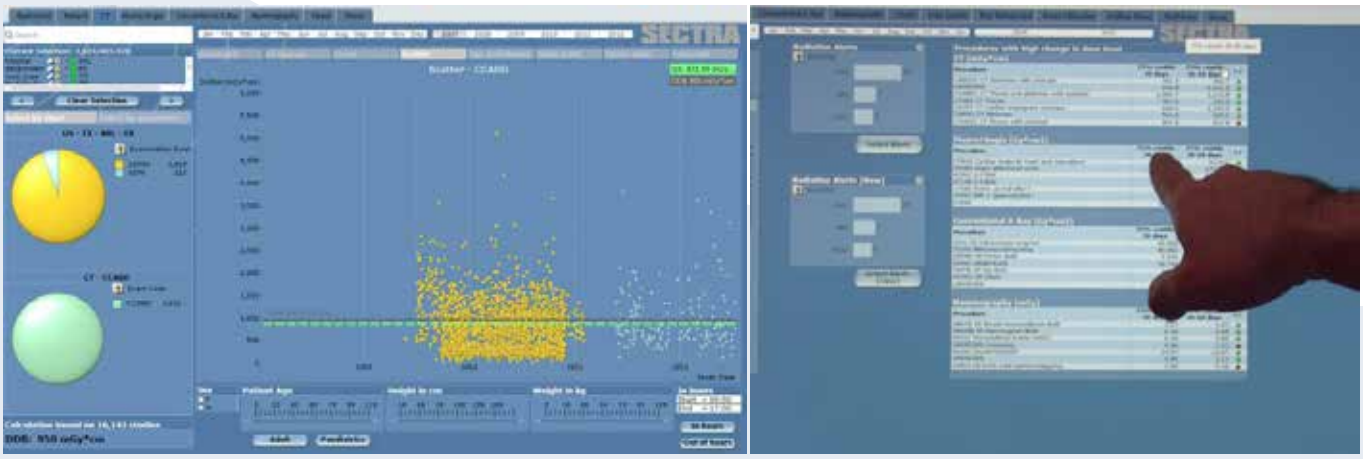
In de nieuwe regelgeving is er meer aandacht voor de stralingsdosis voor patiënten: het optimaliseren van de beeldvorming en de benodigde stralingsdosis, en de registratie van de stralingsdosis of het kunnen herleiden van de dosis. Ook wordt gewezen op het belang van het streven naar DRN's. Deze DRN's worden vastgesteld door de Nederlandse Commissie voor Stralingsbescherming (NCS), zij hebben in hun rapport 'Diagnostische referentieniveaus in Nederland' voor een beperkt aantal onderzoeken de DRN bepaald. Verwacht wordt dat het aantal radiologische onderzoeken waarvoor een DRN geldt verder wordt uitgebreid.

Ten aanzien van de dosisregistratie staat er in het Bbs onder andere dat *'informatie over de blootstelling van de patiënt deel uitmaakt van het verslag over de medisch-radiologische procedure' en dat er 'passende controle wordt uitgevoerd en zo nodig passende maatregelen worden getroffen bij een stelselmatige overschrijding van de diagnostische referentieniveaus'.*
Aan apparatuur worden ook extra eisen gesteld: 'relevante parameters voor het bepalen van de patiëntdosis en die deze informatie doorstuurt naar het onderzoeksdossier' (Bbs Art.8.15).

Wat is nodig om aan deze regels te voldoen? Dat stralingsdosisinformatie deel moet uitmaken van het verslag betekent niet dat het verplicht is om de stralingsdosis uitgedrukt in sieverts op te nemen in het radiologisch verslag. De beelden in PACS zijn ook onderdeel van het verslag, voldoende als de informatie te herleiden is en de informatie over de stralingsdosis is opgeslagen in de Dicom-headers van de beelden.
Ook de passende controle van het niet stelselmatig overtreden van de DRN's kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld handmatig, middels het invullen van lijsten. Maar ook een zogenaamd dosisregistratiesoftwarepakket (figuur 3) faciliteert bovenstaande regelgeving. Met een dergelijk pakket kan middels allerlei filters en rapporten snel inzicht verkregen worden in de stralingsdosis van een radiologisch onderzoek voor een bepaalde patiëntengroep of individuele patiënt. De meest volledige input voor een dosisregistratiesoftwarepakket is afkomstig van de zogenaamde Radiation Dose Structured Reports (RDSR's).

Het RDSR is een Dicom report dat bij elk radiologisch onderzoek door een moderne modaliteit gemaakt wordt en automatisch naar PACS dient te worden gestuurd.
Het RDSR bevat uitgebreide informatie over de stralingsdosis van patiënt, type onderzoek en modaliteit. Het is dus niet verplicht om dosisregistratiesoftware te hebben, maar het kan wel tijd besparen en sneller inzicht geven in de stralingsdosis ten behoeve van dosisoptimalisatie, signaleren van verhoogde stralingsdosisniveaus en het toetsen van diagnostische referentieniveaus.

Er is ruime keuze in dosisregistratiesoftwarepakketten. Naast de meeste grote modaliteiten-, PACS- en contrastvloeistofleveranciers hebben ook onafhankelijke bedrijven dosisregistratiesoftware ontwikkeld. Radionucliden hebben in de meeste



Figuur 3. Voorbeeld van een dosisregistratie softwarepakket: middels filters en rapporten kan snel inzicht verkregen worden in de stralingsdosis van een radiologisch onderzoek van een bepaalde patiëntengroep of individuele patiënt.

dosisregistratiesoftwarepakketten op dit moment nog geen plek, verschillende firma's hebben wel aangeven deze functionaliteit te willen toevoegen.
Echter, de hoeveelheid activiteit die van een bepaald radiofarmacon aan een patiënt is toegediend kan op verschillende manieren worden teruggevonden: in het verslag, PACS of een radionucliden boekhoudprogramma.
Met behulp van de 'procedure guidelines nuclear medicine' (NVNG, NVKF, NVZA, 2016) kunnen de activiteiten van de gebruikte radiofarmaca geconverteerd worden naar een effectieve patiëntdosis.

Vrijstellings- en vrijgavegrenzen

Vrijstellings- en vrijgavegrenzen (figuur 4), waaronder geen vergunning, registratie of kennisgeving voor handelingen met bronnen nodig is, of bronnen zonder restricties kunnen worden afgevoerd omdat de risico's dermate klein zijn, zijn voor veel nucliden verlaagd met ongeveer een factor duizend (van 1 MBq naar 1 kBq). De gevolgen voor jaarlijkse water en luchtlozingsgrenzen zijn beperkt omdat locatielimieten en secundaire niveaus niet zijn veranderd.

De Europese richtlijn geeft geen vrijgavenormen van radioactief afval en in het Bbs en Rbs staan geen vrijgavegrenzen vermeld voor vloeibare radioactieve stoffen, alleen voor vaste radioactieve stoffen. Dit zou grote gevolgen hebben gehad voor de afdeling nucleaire geneeskunde, aangezien in dat geval restanten van spuiten met radionucliden niet zouden kunnen vervallen en daarom niet via het reguliere afval zouden mogen worden afgevoerd. Deze restanten zouden dan allemaal door de COVRA moeten worden opgehaald. Na vooroverleg met vertegenwoordigers uit het vakgebied is in de ANVS verordening opgenomen dat vloeibaar radioactief afval, indien onder de vrijgavegrens gespecificeerd in het Bbs en Rbs, toch mag worden afgevoerd als regulier afval mits het afval verbrand wordt.
Ingekapselde bronnen kunnen nooit onder de vrijgavegrens vallen, is het oordeel van de inspectie en de ANVS, vrijgavegrenzen gelden alleen voor verspreidbare radioactieve stoffen.

Nieuwe verantwoordelijkheden voor stralingsdeskundigen

De stralingsbeschermingsdeskundige (SBD) en de toezichthoudend medewerker stralingsbescherming (TMS) hebben een aantal nieuwe taken en verantwoordelijkheden gekregen.
Zo mogen de taken van de TMS nu ook door de SBD worden uitgevoerd,

Figuur 4. Vrijstellings- en vrijgave-waarden uit Bbs en Rbs.

de SBD moet dan wel de juiste specifieke kennis van de toepassing hebben. Hiermee wordt ook invulling gegeven aan de voorgeschreven 'graduele aanpak'.

Uit het Bbs, artikel 5.2: *'Bij handelingen die vanwege hun risico een hoger niveau van deskundigheid vereisen vervult de stralingsbeschermingsdeskundige met kennis van de toepassing de taak van de toezichthoudend medewerker stralingsbescherming. Voorbeelden hiervan zijn de toezichthoudend medewerker bij diagnostische nucleair geneeskundige handelingen bij mens en dier en op een radionucliden laboratorium op B-niveau die moeten zijn opgeleid op het niveau van de coördinerend deskundige'.*

De Raad van Bestuur is verplicht de SBD te raadplegen met betrekking tot optimalisatie, vaststelling van passende dosisbeperkingen en de blootstellingsituaties waarin kan worden afgeweken van de referentieniveaus. Ook bij voorbereiding en reactie op ongevallen en stralingsincidenten en blootstelling in radiologische noodsituaties dient de SBD te worden geraadpleegd. Verder dient de SBD vooraf een kritische beoordeling uit te voeren (prospectieve risicoanalyse) voor handelingen met nieuwe of aangepaste bronnen.
Nieuw voor de TMS is dat deze periodiek en rechtstreeks aan de ondernemer verslag uitbrengt. Volgens ANVS kan deze verslagging worden ingevuld via een gezamenlijk jaarverslag (huidig beleid). Wel dient in de benoemingsbrief van de TMS of het ziekenhuis uitvoeringsbesluit te worden vermeld dat toegang tot de RvB mogelijk is indien de TMS dit noodzakelijk acht. De TMS houdt nu bovendien rechtstreeks gezondheidskundig toezicht, voert risicoanalyses uit, adviseert over beschermingsmaatregelen en stelt bewaakte en gecontroleerde zones in. De SBD houdt de eindverantwoordelijkheid.
Er worden verschillende typen TMS beschreven, zo is er een TMS Medische Toepassingen en een TMS Radioactieve stoffen. Beide rollen dienen te worden ingevuld op de afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Scholing

De stralingsdeskundigheidniveaus 2, 3, 4a/b en 5a/b zijn vervangen door deskundigheidseisen voor specifieke functies. Zoals bijvoorbeeld de 'interventieradioloog' of de 'nucleair radioloog'.
Nog niet alle beroepsgroepen en functies hebben een beschrijving van de opleidingseisen ten aanzien van stralingshygiëne. Dit nieuwe eisenpakket wordt niet met terugwerkende kracht ingevoerd en heeft voorlopig geen consequenties. Wel wordt de noodzaak benoemd voor regelmatige toepassing van specifieke bij- en nascholing voor medisch deskundigen en andere personen die betrokken zijn bij de medisch-radiologische procedures, bijvoorbeeld medisch beeldvormings- en bestralingsdeskundigen en OK-assistenten. De frequentie van het volgen van bij- en nascholing zal onder meer afhankelijk zijn van de mate van ontwikkelingen die in het vak plaatsvinden. In ieder geval geldt dat een frequentie van eens per drie jaar passend wordt geacht. Ook moet deze scholing achteraf aantoonbaar zijn.
In het Bbs staat verder dat de verantwoordelijkheid dat de opleiding wordt gevolgd, berust bij de ondernemer.

Uitbreiding taken klinisch fysicus

De klinisch fysicus wordt explicieter benoemd in het Bbs dan in het oude Bs, de verantwoordelijkheden en taken zijn uitgebreid. Er wordt benadrukt dat de klinisch fysicus er voor de patiënt is, anders dan de stralingsdeskundige die met name verantwoordelijk is voor de medewerker en de omgeving.

'Het wordt de ondernemer verplicht zorg te dragen voor de betrokkenheid van de klinisch fysicus bij onder meer radiotherapeutische handelingen, (standaard)therapeutische nucleair geneeskundige handelingen, alsmede radiodiagnostische en interventieradiologische handelingen met hoge doses' (Bbs Artikel 8.14, tweede lid)

Veel taken die in veel ziekenhuizen al jaren bij de klinisch fysicus zijn belegd, worden nu expliciet in het besluit genoemd. Zoals acceptatietesten, kwaliteitsborging en optimalisatie van beeldvormende medische apparatuur. Anders dan in het oude Bs is in het nieuwe Bbs bepaald dat bij de optimalisatie ook de huidige stand van de technische kennis dient te worden meegenomen. Technologische ontwikkelingen kunnen ertoe bijdragen dat de blootstelling als gevolg van een handeling met ioniserende straling verder gereduceerd wordt. Wanneer er handelingen zijn die even effectief zijn, maar waarbij minder of geen gebruik van ioniserende straling aan de orde is en waarbij ook geen andersoortige relevante schade ontstaat, wordt de mogelijkheid tot vermindering van die schade gezien als optimalisatie.

Andere zaken die in het Bbs worden benoemd als taken van KF zijn: dosimetrie van patiënt, bijdrage aan optimalisatie van de stralingsbescherming van patiënten en andere personen die een medische blootstelling ondergaan, opleiding van medische deskundigen en ander personeel in relevante aspecten van stralingsbescherming, en analyse van gebeurtenissen die tot toevallige of onbedoelde blootstellingen leiden of kunnen leiden.

Gevolgen bescherming medewerker

Het Bbs stelt regels op ter bescherming van werknemers tegen de gevaren van blootstelling aan ioniserende straling. De belangrijkste aanpassingen op dit gebied zijn:

- aanzienlijk aanscherping dosislimiet voor de ooglens
- gelijke bescherming voor eigen en externe werknemers
- invoering referentieniveau voor radonconcentratie op werkplekken
- invoering referentieniveau voor radiologische noodsituaties

Door nieuwe inzichten in de risico's van cataract ten gevolge van ioniserende straling, is de limiet voor de equivalente dosis voor de ooglens verlaagd van 150 naar 20 millisievert per jaar. Als blijkt uit risicoanalyse dat een werknemer mogelijk boven een equivalente jaardosis voor de ooglens van 15 millisievert uitkomt, dan dient er te worden gezorgd voor een passend persoonlijk dosiscontrolemiddel waarmee de ooglensdosis kan worden gemonitord (figuur 5). Meer informatie over de ooglensdosis kunt u vinden in het rapport *Guidelines for Radiation Protection and Dosimetry of the Eye Lens* van de NCS-ooglenscommissie. Dit rapport geeft aan dat er meestal geen extra maatregelen nodig zijn op afdelingen Nucleaire Geneeskunde, zelfs als er zelf bereid wordt. Bèta-therapienucliden, bijvoorbeeld yttrium-90, geven nog een relatief hoge dosis maar omdat de frequentie meestal laag is, is de verwachte ooglensdosis maximaal enkele millisieverts.
Voor hulpverleners zijn in radiologische noodsituaties ook referentieniveaus vastgesteld. In principe geldt een referentieniveau van 100 millisievert voor de effectieve dosis. In uitzonderlijke situaties kunnen andere referentieniveaus gelden. Zo geldt voor het redden van uitermate belangrijke materiële belangen een referentieniveau van 250 millisievert. Voor levensreddende werkzaamheden is het referentieniveau in het Bbs bijgesteld van 750 millisievert (Bs) naar 500 millisievert.

Tot slot, er blijven nog vele regels en stukken tekst in het Bbs, Rbs en het Vbs waarvan de precieze praktische betekenis en interpretatie de komende jaren duidelijker zal worden. Hier is ook een rol weggelegd voor het vakgebied zelf, om samen met inspectie en ANVS deze interpretatie en invulling gestalte te geven.

Alle nieuwe wet- en regelgeving is te vinden op de ANVS website: https://www.autoriteitnvs.nl/onderwerpen/besluit-stralingsbescherming

j.a.c.van.osch@isala.nl ♦

Figuur 5. Ooglens dosimetrie met een thermoluminescentie detector.

Lustrumcongres ter viering van het 50-jarig bestaan van de NVNG

Van wereld vol wonderen naar de wondere wereld van de nucleaire geneeskunde

Met meer dan 300 deelnemers werd het lustrumsymposium van de NVNG, gehouden op 14 december 2018 in de Efteling, een groot succes. Een wetenschappelijk dagprogramma met gerenommeerde binnen- en buitenlandse sprekers o.a. op het gebied van somatostatine receptor beeldvorming en therapie, PSMA receptor diagnostiek en therapie, "theranostics" dosimetrie en recente maatschappelijke ontwikkelingen betreffende de nucleaire geneeskunde in Nederland, kreeg extra allure door de presentatie van het jubileumnummer van het TvNG, de uitreiking van de Woldringprijs 2018 en de groepsfoto van de NVNG.
Op basis van beelden en impressies van het symposium kijkt het TvNG in deze editie terug op het evenement ♦

(fotomateriaal Marc Brökling, Fotostudio Fabro).

Gastspreker prof. dr. Ghassan El-Haddad van het Moffit Cancer Center te Tampa voert het woord tijdens de discussie van de sessie over somatostatine receptor beeldvorming en therapie. Ook aan tafel dr. Tessa Brabander (Erasmus MC, Rotterdam) en de voorzitters van de sessie, dr. Jaap Teunissen en prof. dr. Marnix Lam.

Prof. dr. Hojjat Ahmadzadehfar (University of Bonn) tijdens zijn presentatie in de sessie over PSMA receptor diagnostiek en therapie. Aan tafel gastspreker dr. Maurits Wondergem (Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar) tussen de voorzitters van de sessie dr. Jules Lavalaye en dr. Marcel Janssen.

De gastredacteuren emeritus prof. dr. Peter van Rijk en dr. Renato Valdés Olmos overhandigen het eerste exemplaar van de jubileumeditie van het TvNG aan de voorzitter van de NVNG, dr. Marcel Stokkel.

Fotomoment van het jaar met alle lustrumsymposium deelnemers.

Gastspreker prof. dr. Cheenu Kappadath van het MD Anderson Cancer Center te Houston voert het woord tijdens de discussieronde van de sessie over dosimetrie bij systemische behandelingen en radioembolisatie. Naast hem de andere gastspreker dr. Linda de Wit (AVL Amsterdam) en de voorzitters van de sessie, dr. Lieke Poot en dr. Marc Konijnenberg.

Dr. Idris Bahce ontvangt de Woldringprijs 2018 van dhr. Jeroen van 't Hoenderdaal (Philips) en de voorzitter van de jury, mw. dr. Vivian Bongers.

Dr. Lars Roobol (RIVM), dr. Herman van der Lugt (stichting Voorbereiding Pallas-reactor) en drs. Bas van der Dungen (VWS) tijdens de discussieronde van de sessie over recente maatschappelijke ontwikkelingen betreffende de nucleaire geneeskunde in Nederland. Geheel links, prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei, een van de voorzitters van de sessie.

De commissie van de NVNG die het lustrumcongres organiseerde: van links naar rechts Roeland Vis, Dennis Vriens, Marnix Lam, Julia Huijbregts, Ton Rijnders en Mark Zuijdwijk. ♦

Reflecties op ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde vanuit een medisch specialist

Past, present and future

Dr. Wouter V. Vogel
Nucleair geneeskundige en radiotherapeut NKI-AVL Amsterdam

Wouter Vogel presenteert 'Past, Present and Future' op het Lustrumsymposium van de NVNG *(foto Marc Brökling, fotostudio Fabro).*

Inleiding

Nucleaire geneeskunde is een dynamisch vak dat zich vanaf het allereerste begin heeft gekenmerkt door snelle innovatie en intensieve samenwerking. Ontwikkelingen in de moleculaire biologie en beeldvormende techniek maken steeds meer toepassingen mogelijk die worden benut in samenwerkingen met vrijwel alle medisch specialismen. Door de opkomst van multimodale beeldvorming is ook het belang van samenwerking met het radiologische zustergebied steeds groter aan het worden. Door deze en andere factoren verandert langzaam de positie van de nucleair geneeskundige, en dit heeft allerlei gevolgen voor bijvoorbeeld de opleiding en samenwerking.
Dit alles heeft ook gevolgen voor individuele nucleair geneeskundigen en hun werkzaamheden. Niemand weet hoe de komende ontwikkelingen er precies zullen uitzien en hoe we daar dan het beste mee kunnen omgaan. Maar het kan in dat kader wel leerzaam zijn om eens naar onszelf te kijken. Hoe zijn de nucleair geneeskundigen ontstaan, wat drijft en verbindt ons, en wat hebben wij nodig om optimaal te functioneren? Dat zou kunnen helpen om vooruit te kijken en een visie te ontwikkelen over de best mogelijk invulling van ons huidige en toekomstige werk.

Mijn mening

Iedereen beleeft zijn werk en de ontwikkelingen daarin anders, mede door lokale factoren zoals het type centrum, beschikbare technieken en het verloop van samenwerkingen. De organisatie van het NVNG lustrumcongres heeft mij gevraagd om een visie te geven op de ontwikkelingen, en dat wordt dus mede bepaald door mijn persoonlijke ervaring en mening. Sommigen zullen het met mij eens zijn, anderen helemaal niet of slechts op bepaalde punten. Dat is niet erg. Ik hoop vooral dat deze verwoording van mijn visie helpt om belangrijke onderwerpen op de kaart te zetten en om gedachtevorming over de toekomst te stimuleren.

Mijn perspectief is vrij breed. Ik ben naast nucleair geneeskundige ook radiotherapeut, dus ik kan behalve van binnenuit ook een beetje van een afstand naar het vakgebied kijken. Ik ben al twaalf jaar nucleair geneeskundige, dus redelijk ervaren en daarmee mogelijk zelfs al een beetje oud en rigide, maar tegelijk was ik twee jaar geleden nog AIOS (radiotherapie) en kan daardoor wellicht ook de positie van jonge klaren en de komende generatie redelijk invoelen. Daarnaast werk ik perifeer maar wel met een academische component, en ben ik zowel lid van de NVNG als NVvR. Op basis hiervan denk ik een redelijk veelomvattend beeld van ons als medisch specialisten te kunnen geven.

Het verleden

Honderd jaar geleden was er weinig kennis van ziekten en er waren nauwelijks betrouwbare diagnostische instrumenten voorhanden. Er was bijvoorbeeld nog nauwelijks beeldvorming en slechts primitieve histopathologie, en de meeste medische beslissingen werden genomen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.

In die periode werd de radioactiviteit ontdekt. Spelenderwijs werd vastgesteld dat isotopen konden worden toegepast om lokaal een stralingsdosis af te geven op tumoren. Later werd ook geëxperimenteerd met orale en intraveneuze toedieningen, eerst om lichaamsprocessen te meten en later ook om tumoren te behandelen. Dit gaf nieuwe informatie en effecten die op geen enkele andere manier gemeten of bereikt konden worden.

Hieruit is de nucleaire geneeskunde ontstaan. Het is decennialang een klein vakgebied geweest, waar unieke tests en behandelingen werden ontwikkeld die vaak als 'last resort' werden ingezet bij allerlei onbegrepen klachten of zeldzame aandoeningen. Iedere situatie en vraag was anders en ieder centrum had andere mogelijkheden tot zijn beschikking. Het was daarom een beroep met een sterk beschouwend en innovatief karakter, discipline-overstijgend en ook spannend.

De eerste uitvoerders van deze tests en behandelingen hadden een zeer wisselende achtergrond. Bijvoorbeeld internisten, radiotherapeuten, fysici, apothekers en chemici hebben apparatuur gekocht en afdelingen opgezet. Zij hadden zowel medische als technische interesse, en waren experimenteel en grensverleggend ingesteld. Het vakgebied was toen eigenlijk een soort smeltkroes van zelfopgeleide experts met brede interesse en hoge ambities, die de nieuwe ontwikkelingen in hun vak stimuleerden en uitdroegen naar andere specialismen. De zeer kleine groep eerste unieke specialisten genoot destijds een hoog aanzien en inkomen. Deze sterke generatie heeft het vakgebied ontwikkeld en daarmee ons huidige werk mogelijk gemaakt.

Het heden

Uiteindelijk moest de nucleaire geneeskunde zich ontwikkelen naar een modern vakgebied in de medische zorg. Er ontstond gaandeweg meer begrip van ziekte en behandeling inclusief de daarbij betrokken moleculaire pathways. Er kwamen meer isotopen en radiofarmaca beschikbaar, en de apparatuur voor beeldvorming werd veel beter. Dit leidde tot schaalvergroting en wetenschappelijk onderzoek dat de indicaties en uitkomsten kon onderbouwen, en daarmee kon de impact in de kliniek ook steeds groter worden.

Met de sterke toename in aantal verrichtingen en de complexiteit daarvan, groeide de nucleaire geneeskunde van een klein vakgebied naar een middelgroot en zelfstandig specialisme. De verrichtingen werden meer gestandaardiseerd en evidence-based, en de uitvoering verschoof van experimenteel naar productiewerk.

De huidige nucleair geneeskundigen zijn daardoor tegenwoordig veel productiever, met meer verrichtingen per dag die ook meer geprotocolleerd worden uitgevoerd. Hoewel er nog veel wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, is het vakgebied nu als geheel misschien wat minder beschouwend en discipline-overstijgend geworden. Niet iedereen is betrokken bij innovatie en de meesten hebben geen achtergrond meer in een ander medisch specialisme. De standaardisatie en eigen opleiding hebben wel als voordeel dat de kwaliteit en vergelijkbaarheid sterk zijn verbeterd, en daardoor is het vakgebied ook veel beter voorbereid op komende ontwikkelingen.

De toekomst

De volgende overgang zal naar sterk gestandaardiseerde hoog-volume zorg zijn. Alles wijst erop dat de moleculaire aspecten van diagnostiek en behandeling alleen

maar belangrijker zullen worden, en tegelijk zullen technische ontwikkelingen leiden tot lagere kosten, stralingsbelasting en tijdsduur van diagnostische verrichtingen met radioactieve stoffen. Ik voorzie daarom een 'volume-explosie' van zowel het aantal mogelijkheden als het aantal verrichtingen. Het is mogelijk dat we te maken krijgen met een factor 10 stijging in zowel scans als behandelingen. Dat zal niet haalbaar zijn met het huidige aantal nucleair geneeskundigen, en ook niet met twee keer zoveel. Er zal een aantal zaken wezenlijk moeten veranderen om dit te faciliteren met behoud van kwaliteit en werkbaarheid.

Ik denk dat een herverdeling van het werk naar verschillende functieniveaus onontkoombaar zal zijn. Bij andere specialisten zoals chirurgen, internisten en radiotherapeuten verschuift de 'routine protocollaire component van het werk' naar verpleegkundig specialisten (VS) of physician assistants (PA), en heeft de medisch specialist inmiddels een meer superviserende rol gekregen. Het is eigenlijk vreemd dat patiënten op de poli niet meer altijd worden gezien door een medisch specialist, maar dat een afbeelding van diezelfde patiënt nog wél altijd door een medisch specialist wordt beoordeeld. Dit is extra vreemd omdat juist de interpretatie en verslaglegging van beelden steeds meer protocollair wordt, en daardoor zelfs gebaat zou zijn bij de gestandaardiseerde verwerking zoals VS-en of PA's dit typisch doen.

Daarnaast denk ik dat een herverdeling van mensen naar automatisering nodig zal zijn. Dit is geen utopie, maar actuele werkelijkheid. De medisch microbiologen bijvoorbeeld zijn in enkele decennia volledig veranderd van laboratoriumpersoneel in witte jas die zelf kweken uitvoeren en aflezen, tot managers van geautomatiseerde kweeklijnen die in handen van technisch personeel protocollair determineren en behandeladvies geven. Pathologen ontwikkelen zich op dit moment van microscopisten tot managers van geautomatiseerde systemen die op basis van artificial intelligence (AI) tumoren herkennen, afgrenzen en typeren. Radiologen zien nu de ontwikkeling komen van algoritmen die geautomatiseerd diagnoses kunnen stellen op ruwe CT- en MRI-signalen, zonder noodzaak om daaruit eerst een visueel interpreteerbaar beeld te reconstrueren. Deze ontwikkeling is ook al ingezet in de nucleaire geneeskunde, waar AI nu al op basis van een niet-gereconstrueerd PET sinogram met slechts enkele procenten van de normale toegediende dosis tot een interpretatie kan komen.

Op basis van deze ontwikkelingen verwacht ik dat de nucleair geneeskundigen (of beeldvormers in het algemeen) ook binnen afzienbare tijd zullen gaan verschuiven naar een superviserende rol, eerst van VS of PA, en later van automatische systemen. De medisch specialist moet daarbij inhoudelijk expert blijven op het gebied van ziekte, diagnose en behandeling, maar daarnaast verstand hebben van procesbegeleiding op grote schaal. Wegens de inhoudelijke vergelijkbaarheid, en de omvang van de investeringen, meen ik dat dit echt samen met de radiologen zal moeten gaan plaatsvinden. Uiteindelijk zal dit resulteren in een zeer groot en sterk vakgebied medische beeldvorming, met een enorme impact op vrijwel alle aspecten van diagnostiek en behandeling.

Een alternatieve toekomst

Ik verwacht echter ook een heel andere ontwikkeling in de toekomst. De inzichten in moleculaire pathways zullen steeds verder gaan, met daarbij ontwikkeling van nieuwe tracers, betere beeldkwaliteit en nauwkeuriger kwantificatie. Dit zal gaan leiden tot veel nieuwe mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek, nieuwe indicaties voor verrichtingen, en de ontwikkeling van vele nieuwe protocollen en richtlijnen. In het algemeen kunnen we ook verwachten dat behandelingen meer gepersonaliseerd zullen worden qua timing, dosis en acceptatie van bijwerkingen.

Voor nucleair geneeskundigen brengt dit heel andere eisen met zich mee. Opnieuw zal er behoefte zijn aan een medisch specialist met een beschouwende aard als een internist, kwantitatief dosimetrisch geschoold zoals een radiotherapeut, technisch geschoold in samenhang met een klinisch fysicus, en farmacologisch adequaat in harmonie met een apotheker. Dit zal een arts zijn die patiënten in een eigen behandelrelatie kan helpen met persoonlijke keuzes over diagnostiek en therapie. Deze medisch specialist zal nieuwe mogelijkheden gaan verkennen en wetenschappelijk onderbouwen op klinische uitkomstmaten, om deze ook internationaal uit te dragen in het multidisciplinaire veld van de moderne medische zorg. De oplettende lezer herkent hierin de oorspronkelijke nucleair geneeskundigen die het vak hebben opgebouwd.

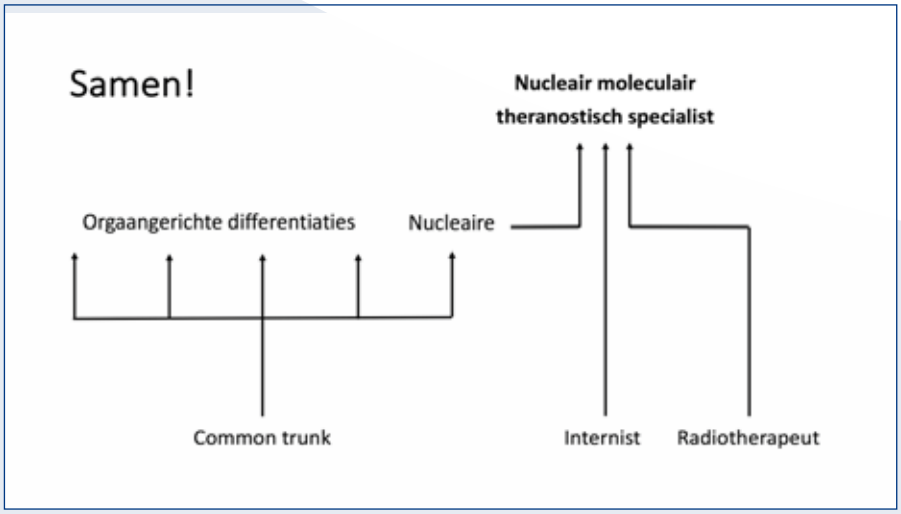
Beschouwing

Alles beschouwend, denk ik dat de nucleair geneeskundige van de toekomst twee geheel verschillende personen in zich verenigt, die beiden even belangrijk zijn voor de toekomst van de medische zorg. Aan de ene kant de sterk gespecialiseerde en evidence-based werkende diagnostisch georiënteerde supervisor van hoog-volume goed gestandaardiseerde anatomische en functionele beeldvorming, in

samenhang met de radiologen (of zelfs daarmee samen of uitwisselbaar). Aan de andere kant de theranostisch en moleculair georiënteerde medisch specialist die beschouwend, discipline-overstijgend en experimenteel werkt aan unieke en gepersonaliseerde diagnostiek en behandeling. Deze tweedeling is eigenlijk geen nieuwe bevinding. Velen van ons ondervinden al in de praktijk dat het zorgvuldig interpreteren en dicteren van de dagelijkse productie PET/CT scans iets heel anders is dan een radionuclidentherapie voorbereiden en geven, en dat deze verrichtingen sterk met elkaar in competitie kunnen zijn qua tijd en bijhouden van expertise. Nieuwe radiologen in de opleiding tot nucleair differentiant ervaren inmiddels ook dat de moleculaire therapie iets heel anders inhoudt dan de beeldvorming waar zij zich wellicht in eerste instantie op hadden ingesteld.

Je kunt je afvragen of deze twee functies eigenlijk wel te verenigen zijn in één persoon, of in één opleiding. Als dat niet zo is, moeten zij misschien uit elkaar. Het ligt redelijk voor de hand wat er dan gebeurt. De multimodale beeldvormende diagnostiek gaat samen met de radiologie, en wordt verdeeld over de orgaangerichte differentiaties. De radionuclidentherapie is dan in zijn eentje te mager en heeft te veel afstand van de regulaire beeldvorming om nog een aparte radiologische differentiatie te rechtvaardigen, en kan dan bijvoorbeeld een thuis vinden bij de interne geneeskunde of de radiotherapie. Dat hoeft niet slecht uit te pakken, in sommige andere landen is het ook zo georganiseerd.

Mijn persoonlijke voorkeur is echter om het vakgebied van de nucleaire geneeskunde bij elkaar te houden en de zo belangrijke banden met de radiologie verder aan te halen. Tegelijk zou ik de radionuclidentherapie voor de toekomst verder willen versterken door er ook de beschouwende en dosimetrische expertise van de internisten en radiotherapeuten bij te betrekken. Deze gedachtegang heeft bij mij geleid tot de ontwikkeling van een visie op de opleiding en positionering van de nucleair geneeskundige van de toekomst (zie figuur).



In mijn persoonlijke visie blijft de huidige opleiding radiologie met de common trunk bestaan, maar is de nucleaire differentiant aan het einde daarvan misschien niet helemaal klaar. Die is dan optimaal gepositioneerd om door een fellowship van circa twee jaar door te groeien naar een 'nucleair moleculair theranostisch specialist' (een betere naam is vast mogelijk). Tegelijk kan dit fellowship ook open gaan voor internisten en radiotherapeuten, om hun expertise op het gebied van systemische therapie en dosimetrie binnen te halen en gezamenlijk de ultieme moleculaire behandelaar te vormen. Deze breed geschoolde specialist heeft diepgaande expertise op het gebied van moleculaire biodistributie en kan daarmee alle radiologische orgaanspecialisten bijstaan, en heeft tegelijk de expertise om bestaande en nieuwe vormen van moleculaire diagnostiek en therapie uit te voeren en te ontwikkelen. Deze specialisten met wisselende achtergrond kunnen voor de radiologie geen algemene diensten doen in nacht en weekend, maar bieden juist wel de continuïteit van zorg in de dagelijkse kliniek die nodig is voor de toekomst met radionuclidentherapie en grootschalig wetenschappelijk onderzoek. Dit profiel geeft de nucleaire specialist een sterk eigen perspectief, zonder zich te isoleren, en met het spannende aspect van multidisciplinair gedragen innovatie. Ook dit concept is overigens niet nieuw, bijvoorbeeld in Engeland kunnen internisten ook al instromen in het vakgebied van de nucleaire geneeskunde.

Wat wordt dan de positie van de huidige nucleair geneeskundigen? Ik denk dat zij uiteindelijk toch een soort keuze moeten maken. Een deel van hen zal de moleculaire theranostische kant willen kiezen. Zij zullen zich daarmee weer meer gaan onderscheiden van de radiologen, hoeven wellicht geen certificaten te

halen en kunnen niet meedraaien in radiologische diensten en productie, maar zullen zich meer profileren voor een toekomst met spannende innovatie in samenwerking met internisten en radiotherapeuten. Deze vernieuwende multidisciplinaire groep kan wat mij betreft wél een basis houden als deelgebied van de radiologie. Een ander deel zal zich meer beeldvormer voelen, wellicht al een goede samenwerking met de radiologen hebben, al certificaten in radiologische deelgebieden hebben of willen behalen, en daarbij geen bijzondere interesse hebben in het uitvoeren van de huidige of nieuwe radionuclidentherapieën. Deze nucleair geneeskundigen zullen een sterk team vormen met een aanzienlijk deel van de nieuwe differentianten, die ook primair een multimodale beeldvormende achtergrond hebben. Het is voor mij op dit moment niet duidelijk of deze vernieuwende groep multimodale diagnosten een deelgebied binnen de radiologie overeind zal houden, of dat zij zich in de loop van de jaren zullen verdelen over de orgaanspecialismen. Gezien de voortgaande trend tot superspecialisatie is dat laatste wel te verwachten, maar dat hoeft zeker niet snel en daarbij zullen persoonlijke voorkeuren of lokale mogelijkheden een sterke rol spelen.

Conclusie

In mijn toekomstvisie zullen de nucleaire geneeskundige technieken floreren met een ongekende groei, diversiteit, kwaliteit, en impact in de kliniek. Om dat optimaal mogelijk te maken moeten we wel eerst erkennen dat wij twee verschillende medisch specialisten in ons herbergen, de multimodaal diagnost en de moleculair theranost. Wat ons bindt en in gelijke mate drijft is het streven naar goede en non-invasieve zorg. Wat wij nodig hebben is elkaar de ruimte geven, om iets sterks te maken van de diagnostische orgaanspecialisten én van de 'nucleair moleculair theranostisch specialist'. Dat wordt ongetwijfeld een proces van geven en nemen, waarbij dan niet alleen de huidige nucleair geneeskundigen en radiologen een rol spelen maar ook aankomende differentianten, de internisten en de radiotherapeuten. Als we daar goed uit komen, denk ik dat Nederland weer een leidende positie in de nucleaire technieken kan innemen, met een geweldige toekomst voor alle zittende én nieuwe specialisten.

Ter afsluiting wil ik graag nog herhalen dat er uiteraard ook andere oplossingen mogelijk zijn, die misschien veel beter zijn. Ik hoop door het delen van mijn persoonlijke visie vooral het onderwerp op de kaart te zetten, en daarmee bij te dragen aan het ontstaan van een gezonde discussie. Wat frisse wind in de huidige toch een beetje vastgelopen situatie zou mooi zijn.

w.vogel@nki.nl ♦

De lange weg naar het FIELD-LAB in Petten

Op 17 januari 2019 heeft NRG (Nuclear Research and consultancy Group) vanuit Petten aangekondigd dat het samenwerkingsverband 'Kansen voor West' een subsidie van 6,8 miljoen euro heeft toegekend aan de ontwikkeling van het FIELD-LAB. Deze bijdrage van Kansen voor West, vanuit het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO), zorgt voor een intensivering en versnelling van het FIELD-LAB traject. Het FIELD-LAB is een initiatief van het consortium Advancing Nuclear Medicine en wordt een unieke broedplaats om nieuwe nucleaire geneesmiddelen te ontwikkelen. Zo kunnen er in de toekomst nog meer patiënten geholpen worden met een behandeling op maat. Dr. Wouter Vogel, nucleair geneeskundige en radiotherapeut aan het Antoni van Leeuwenhoek (AVL), is sinds 2010 betrokken bij dit initiatief en kijkt hier terug op de ontwikkelingen van de laatste jaren.

Energy & Health Campus in Petten (foto NRG)

"Voor mij begon de aanloop naar het FIELD-LAB in 2010. Ik werkte inmiddels drie jaar als nucleair geneeskundige in het AVL en begon aan mijn opleiding tot radiotherapeut. Daar zag ik dat aan de meeste bestralingen met curatieve intentie cisplatin werd toegevoegd, voor een overlevingswinst van ongeveer 5 tot 10 procent. Bij die getallen kun je aanvoelen dat het middel wel effectief kan zijn, maar bij een deel van de patiënten toch kennelijk niet veel doet en vooral tot bijwerkingen leidt. Maar omdat onbekend was wie voordeel had van cisplatin kreeg iedereen het, in dezelfde dosis, zonder te weten of het middel überhaupt in de tumor aankwam. En zo gaat het nog steeds, dus niet heel elegant of kosteneffectief.

Dat jaar kwam ook Karlijn Codée-van der Schilden van NRG bij mij op bezoek. Zij had zicht op welke isotopen de reactor theoretisch allemaal kan leveren, en wilde verkennen waar nieuwe toepassingen mogelijk waren in de medische zorg. Een van de isotopen die zij noemde was platina-195m. Dat bracht ons op het idee om met een diagnostische dosis ^{195m}Pt-Cisplatin te gaan afbeelden bij welke patiënten een redelijke concentratie in de tumor komt, en bij wie niet. Onderzoeker Else Aalbersberg pakte het project op, en inmiddels hebben we samen met NRG veel voor elkaar gekregen. We kunnen ^{195m}Pt produceren met hoge zuiverheid, er ^{195m}Pt-Cisplatin van maken als radiochemical, en hebben aangetoond dat SPECT/CT mogelijk is met goede resolutie en kwantificatie. Komend jaar hopen we er een GMP-product van te maken en een klinische pilotstudie in patiënten te starten.

We hebben dan wel tien jaar gedaan over het traject van idee tot een klinische studie. Dat moet natuurlijk sneller, en daarmee ook goedkoper. Om dat mogelijk te maken ontstond het idee voor het FIELD-LAB, waar alle belangrijke faciliteiten en expertise bij elkaar worden gebracht voor de ontwikkeling van isotopen tot GMP-producten. Ik ben blij dat ik, net als vele anderen, heb mogen helpen aan het binnenhalen van deze prachtige subsidie. Ik weet zeker dat we met deze unieke faciliteit en samenwerking geweldige nieuwe tracers kunnen ontwikkelen, voor een prachtige toekomst van de nucleaire geneeskunde en met Nederland in een wereldwijde voorsprong".

w.vogel@nki.nl ♦

Woldringprijs 2018: gebruik van doelgerichte geneesmiddelen gelabeld met PET-tracers in patiënten met longkanker op de voorgrond

Tijdens het lustrumsymposium van de NVNG werd de Woldringprijs uitgereikt aan dr. Idris Bahce voor zijn proefschrift *Tumor characterisation using radiolabeled anticancer drugs in NSCLC patients*. Dr. Vivian Bongers, voorzitter van de jury, maakte bekend dat dit proefschrift werd gekozen uit twaalf inzendingen. De prijs bestaat uit een geldbedrag van 7500 euro (donatie van Philips) en een kunstwerk ontworpen door Will van der Laan. Longarts Idris Bahce (Zele, 1978) verdedigde zijn proefschrift op 22 mei 2017 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en had als promotoren prof. dr. N.H. Hendrikse, prof. dr. E.F. Smit en prof. dr. A.A. Lammertsma en als copromotor dr. ir. M.M. Yaqub.

Woldringprijswinnaar Idris Bahce *(foto Fabro.nl)*

De Woldringprijs wordt jaarlijks uitgereikt voor het beste proefschrift dat aan een Nederlands universiteit is verdedigd op het gebied van de nucleaire geneeskunde. Hoe komt een longarts als u aan een onderzoek waarin een sterk nucleair geneeskundig accent te zien is? Had u in het verleden ervaring met het werken met radioactieve tracers?
Niet tijdens mijn opleiding. Toen ik klaar was met mijn opleiding tot longarts heb ik gesolliciteerd in het VUmc om te kunnen promoveren. Ik werd aangenomen en het toenmalig afdelingshoofd prof. dr. Piet Postmus bood me twee opties: een onderzoek met virtuele navigatie in de luchtwegen en een onderzoek met PET tracers. Ik koos voor het laatste terwijl ik absoluut geen kennis had op het gebied van nucleaire geneeskunde. Alles wat ik nu weet, heb ik gaandeweg zelf moeten opzoeken en navragen. Ook werd het project geleid door prof. dr. Egbert Smit (longarts) en kaderde binnen een CTMM consortium-project dat onder leiding was van Guus van Dongen. De focus lag op PET onderzoek met anti-kanker geneesmiddelen. Dit sprak mij erg aan. In die tijd was erlotinib het boegbeeld van personalised medicine omdat een DNA-mutatie in het EGFR-gen verantwoordelijk was voor de tumorgroei en erlotinib dit selectief blokkeerde. Bij longkanker lag het dus voor de hand dat dit medicijn gelabeld moest worden om te zien of het als PET tracer kon dienen. Een ander medicijn dat veel interesse wekte was de angiogeneseremmer bevacizumab. Dit is een monoclonaal antilichaam en heeft een heel andere kinetiek dan erlotinib. Ze kunnen allebei getraceerd worden met PET maar hebben verschillende benaderingen nodig.

De aanpak in uw onderzoek is multidisciplinair. Hoe sterk was het overleg tussen laboratorium en kliniek en hoe uitdagend was het werken met diverse disciplines?
Mijn promotietraject was bij uitstek een voorbeeld van multidisciplinair werk. Het is ook niet verwonderlijk dat ik drie promotoren heb gehad. De hele keten is net zo sterk als zijn zwakste schakel. Iedereen moet zijn rol vervullen. De onderzoeksvraag van wat klinisch relevant is en inclusie van patiënten komt vanuit de clinici,

de synthese van het gelabelde geneesmiddel van de apotheek/ radionuclidecentrum, de PET scans worden uitgevoerd door de afdeling nucleaire geneeskunde en het hele scanprotocol, data-acquisitie en data-analyse gebeurt door de fysici. Als het ergens stagneert heeft de hele keten daar last van. Dit onderzoek had in mijn ogen een groot pioniersgehalte, dat merk je bijvoorbeeld aan het feit dat TKI-PET maar in een handjevol centra in de hele wereld wordt gedaan en ik durf te beweren dat op we dit vlak wellicht tot de top van de wereld behoren. Het overleg gebeurde heel natuurlijk, veelal in de koffiekamer van de afdeling nucleaire geneeskunde. De betrokken collegae waren altijd enthousiast en gemotiveerd, dat scheelt veel. Het meest inspirerend voor mij waren de discussies met de fysici, met name met prof. dr. Adriaan Lammertsma en ir. dr. Maqsood Yaqub. Er gaat een wereld voor je open als je met hen discussieert over de farmacokinetiek van erlotinib en van ^{11}C-erlotinib.
De resultaten die ik vond werden tijdens overlegmomenten vakkundig bekritiseerd en ik ging dan ook van elk overleg weg met nog meer zoekopdrachten. De eindeloos kritische discussies met deze heren hebben me wel de nodige, en vanuit mezelf ontbrekende, inzichten gegeven om deze onderzoekslijn door te kunnen zetten en de volgende generatie promovendi zelf te kunnen aansturen.

Was er voor de patiënten geïncludeerd in uw onderzoek speciale begeleiding nodig? Hoe groot is de kans dat de onderzoeken door u gevalideerd van toepassing zullen zijn in de dagelijkse klinische praktijk?
Alle patiënten die meededen in de studies van dit proefschrift heb ik persoonlijk begeleid tijdens hun scantraject en vaak ook tijdens hun behandeltraject. Patiënten met een EGFR mutatie zijn een bijzondere groep binnen de NSCLC patiënten. Het is ongeveer tien procent van de gehele NSCLC populatie in de Westerse wereld. Zij hebben een betere prognose dan de meeste NSCLC patiënten en hebben vaak minder bijwerkingen dan de chemotherapie die werd toegepast bij de meeste patiënten. Veelal zijn het ook jongere patiënten die fit zijn en graag meedenken over hun behandeling en daarom ook willen meewerken aan wetenschappelijk onderzoek. De patiënten die ik sprak waren vaak ook snel bereid om aan PET onderzoek te participeren, het heeft iets innovatiefs en het levert ook een bepaald inzicht in wat de patiënten ook graag willen weten ook al is het niet gevalideerd en hoog experimenteel. De meeste patiënten wilden na afloop van de scans ook de beelden met mij bekijken om te zien of er een signaal te zien was bij de tumor, evengoed werden ze allemaal behandeld met erlotinib na de PET scan.
Het lastigste vond ik altijd het moment van de plaatsing van de arterielijn. Bijna alle patiënten kregen een arterielijn in de arteria radialis. Deze plaatste ik zelf vooraf aan de PET scan. En ook al werd de huid verdoofd en was ik redelijk goed in prikken toch bleef dat altijd een moment waarop ik steeds nerveus werd want het is een onaangenaam gevoel voor de patiënt en ik wilde een patiënt niet onnodig pijn doen.
Of de TKI-PET in de toekomst deel zal uitmaken van de klinische praktijk is nu nog onbekend. Met de huidige manier van werken is het zeker nog niet rijp voor de klinische praktijk en is het alleen een onderzoeksmethode. Er zijn een aantal randvoorwaarden voor een goede (EGFR) TKI-PET techniek. Om te beginnen moet er een betrouwbare procedure voor tracersynthese zijn en de tracer half life moet toelaten dat de tracer naar andere locaties vervoerd wordt (bijvoorbeeld ^{18}F). Op dit moment wordt een studie gedaan met ^{18}F-afatinib, deze tracer biedt wel de mogelijkheid om het naar andere centra te transporteren. Een andere voorwaarde is dat er whole body PET scans gemaakt moeten kunnen worden en dat de tracerkinetiek moet toelaten dat er simplified uptake parameters worden gebruikt voor whole body imaging. Het nadeel van het gebruik van simplified parameters is dat het minder accuraat is dan de uptake parameters van de dynamische kinetische modeling. Een oplossing hiervoor zou de full body PET scanner kunnen zijn. Op dit moment wordt er bijna overal gescand met een field of view van 18 cm, als dit een stuk breder zou zijn, dan zou er geen behoefte meer zijn aan simplified parameters voor het uitvoeren van een whole body imaging en zouden dynamische uptake parameters gebruikt kunnen blijven worden. Een bijkomend voordeel zou ook de korte scantijd zijn met minder bewegingsartefacten en minder belasting voor de patiënt.

Het is bekend dat de toevoeging van bevacizumab aan erlotinib een significante verlenging van de progressievrije overleving tot gevolg heeft bij patiënten met een gevorderd NSCLC van het niet-plaveiselceltype met een activerende EGFR mutatie. Is het mogelijk te denken aan de ontwikkeling van een gecombineerde PET studie met deze twee geneesmiddelen in de toekomst?
Dat is een mooi voorstel, ik heb een soortgelijk voorstel gedaan bij de producent van bevacizumab, maar dat project werd helaas niet gehonoreerd. Een aantal jaren geleden heeft in ons centrum Astrid van der Veldt een studie gedaan met radiogelabeld docetaxel vóór en ná toediening van bevacizumab. Het bleek zo te zijn dat bevacizumab al heel snel na injectie de perfusie van de tumor

verminderde voor water en docetaxel, een soort vasoconstrictie dus. In die zin vind ik het ook erg interessant om te onderzoeken of met perfusiescans bevacizumab gevoeligheid te voorspellen zal zijn bij longkanker.

Uw proefschrift is sterk translationeel mede door het gebruik van radioactieve stoffen en kinetische studiemodellen. Voortbordurend op uw onderzoek: hoe belangrijk acht u de bijdrage van de nucleaire geneeskunde voor soortgelijke toekomstige onderzoeken in de longoncologie?
De toekomst van de anti-kankerbehandeling bij longkanker en vele andere kankersoorten zal hierna grotendeels worden bepaald door immunotherapie. We zijn nu nog maar pas aan de voordeur van een nieuwe wereld die opengaat. Op dit moment hebben we alle beschikbare immunotherapiemiddelen bij longkanker al gelabeld en doen we er onderzoek mee. Een van onze promovendi, Anna-Larissa Niemeijer, heeft al in Nature Medicine gepubliceerd over een studie waarbij er tien patiënten met NSCLC gescand zijn met radiogelabeld nivolumab (^{89}Zr-nivolumab) en een anti-PDL1. Zij heeft aangetoond dat imaging met deze compounds mogelijk was en dat er enige correlatie zichtbaar was met de PDL1 expressie op biopten en de tumorrespons op therapie met nivolumab. Zij heeft nu een studie afgerond over ^{89}Zr-pembrolizumab en is nog bezig met een studie met ^{89}Zr-durvalumab.
Waar ik zelf heel erg benieuwd naar ben is de vraag waarom een patiënt niet reageert op immunotherapie. Wat gebeurt er in die tumoromgeving? In het algehele afweersysteem? In de verschillende lymfoïde organen? De milt? Het beenmerg? Je kan natuurlijk bloed afnemen om de circulerende eiwitten en DNA stukjes te onderzoeken, je kan de witte bloedcellen opvangen en sorteren,

Woldringprijswinnaar dr. Idris Bahce (links) en zijn promotor prof. dr. Harry Hendrikse

je kan er vlaggetjes aan hangen en de populatie ervan typeren, je kan multispectraal kijken naar kleine tumorbiopten, … maar je kan op deze invasieve manier van puncties en biopsieën nooit het hele lichaam tegelijkertijd en longitudinaal vervolgen. De immuno-PET kan hierin wel wat betekenen. De klassieke myeloïde cellen (niet de suppressor variant) komen bij patiënten die responderen op immunotherapie in hogere aantallen voor in de circulatie. Een hogere staat van paraatheid dus, en dit gegeven kan je gebruiken om gericht deze celpopulatie te traceren met PET. PET kan ons dan leren hoe dit proces biologisch verloopt en PET kan dan ook ingezet worden om het effect van bepaalde anti-kankerinterventies te monitoren. Zoals ik het zie heeft de moleculaire PET imaging een stralende toekomst binnen het longkanker onderzoek.

i.bahce@vumc.nl ♦

De eeuwige strijd tussen sensitief en specifiek: FDG PET bij het niet-kleincellig longcarcinoom

Dr. P.L. Jager, *nucleair geneeskundige*
Regiomaatschap Isala, Treant, Hardenberg

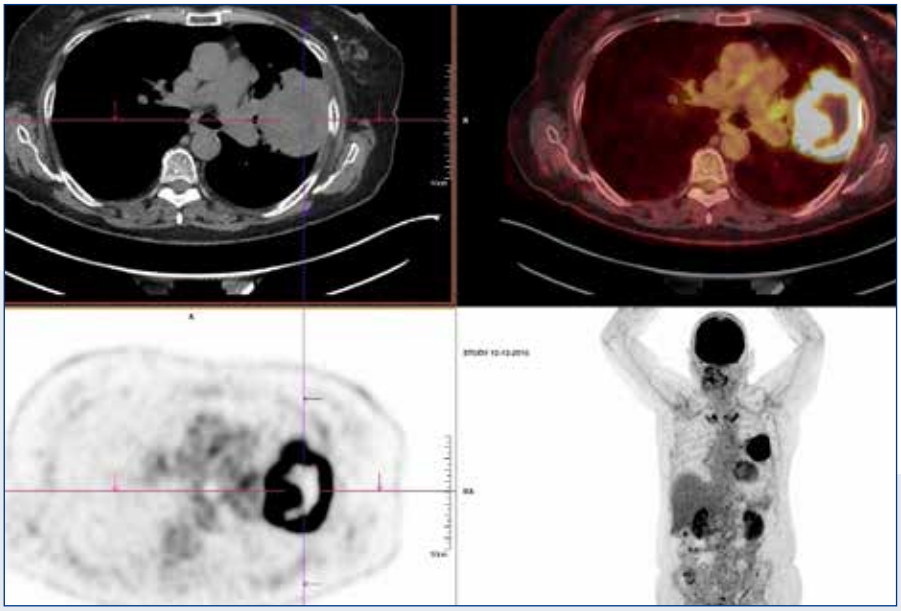
Achtergrond

Het FDG PET onderzoek bij longcarcinoom is inmiddels een routineonderzoek geworden op alle afdelingen nucleaire geneeskunde. De rol van FDG PET bij het niet-kleincellig longcarcinoom lijkt voldoende uitgekristalliseerd en er zijn weinig nieuwe ontwikkelingen op dit vlak. Vooral de goede performance van FDG PET bij het analyseren van een solitaire longlaesie, het stadiëren van het mediastinum en het betrouwbaar kunnen aantonen of uitsluiten van afstandsmetastasen zijn de sleutelfactoren voor de vaste plek die FDG PET overal ter wereld heeft gekregen, ook in de Nederlandse CBO-richtlijn. Bij de laatste revisie van deze richtlijn in 2015 is er dan ook niks veranderd aan de tekst en de aanbevelingen over het gebruik van FDG PET bij deze tumorsoort. Toch is in de dagelijkse praktijk niet altijd alles even duidelijk. Zoals bij veel, en misschien wel alle diagnostische onderzoeken, speelt de balans tussen sensitiviteit en specificiteit een grote rol bij de beoordeling. In dit artikel wordt aan de hand van een vrij alledaagse casus deze soms lastige balans besproken, in het licht van de nog steeds geldende CBO richtlijn.

Casus

Patiënt X is een 70-jarige vrouw die bekend is met milde reumatoïde artritis waarvoor zij sulfasalazine en paracetamol gebruikt. Zij rookt al vele jaren anderhalf pakje per week. In maart 2018 ontwikkelt zij een pneumonie gecompliceerd door een empyeem, waarvoor uiteindelijk thoracotomie links wordt verricht en - wegens een nabloeding - nog een re-thoracotomie. Er wordt een grote hoeveelheid fibrine en pus verwijderd en de pleuraholte wordt gespoeld. Alle materiaal dat verkregen wordt bij deze ingreep bevestigt de infectie en is negatief voor maligniteit.
Na een traag klinisch herstel blijft echter op de thoraxfoto's een consolidatie, geduid als vochtcollectie, aanwezig. Aanvankelijk wordt deze kleiner, maar bij de controle na zes maanden nemen deze afwijkingen weer toe. Bij deze controle meldt zij ook pijnklachten links midden op de thorax en toenemende hoestklachten. Er wordt meer diagnostiek ingezet.
De CT scan van de thorax toont nu een goed afgrensbare consolidatie van ruim zeven centimeter laag in de linker bovenkwab omgeven door matglasafwijkingen en enige atelectase van de lingula. In retrospectie was deze afwijking deels al aanwezig ten tijde van het empyeem maar ging schuil in de grote consolidatie en loketten van pleuravocht van toen en was nauwelijks herkenbaar.

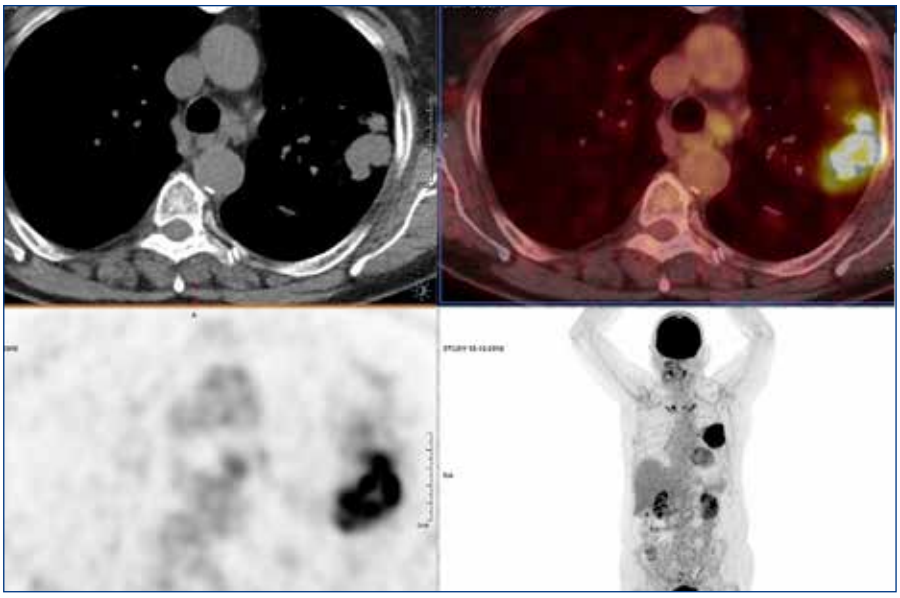
Er wordt een FDG PET scan gemaakt (figuur 1) met low-dose CT waarbij de



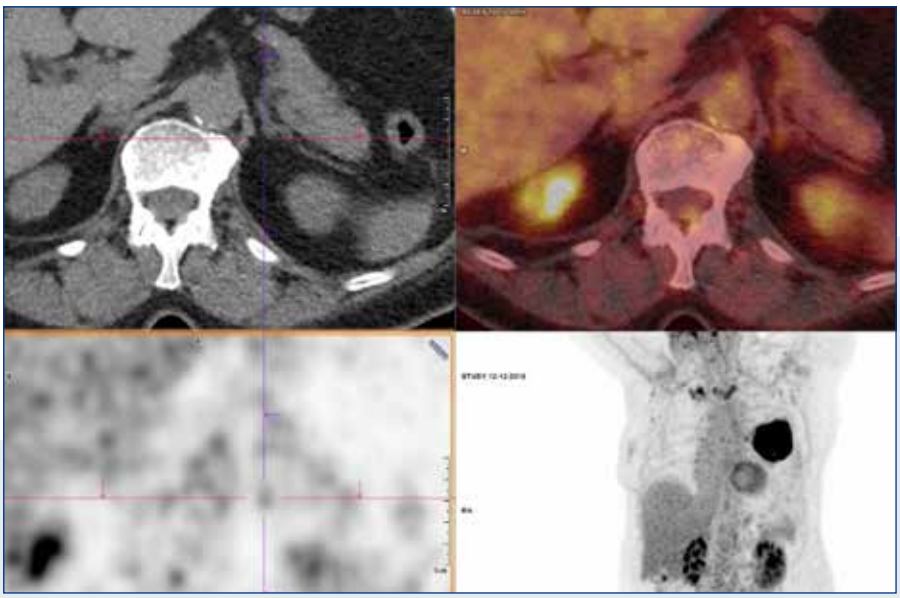
Figuur 1. CT, PET, fusiebeeld en MIP weergaven van patiënt X met groot sterk FDG opnemend proces in de linker long. Tevens wordt zwakke uptake in de rechter hilus, de linker bijnier en de linker axilla gemeld.

grote laesie sterk FDG positief blijkt, met 'koud' necrotisch centrum. De laesie loopt door tot in de linker hilus.

In het mediastinum is er sprake van matige FDG opname in een klier paratracheaal links (4L) (figuur 2). Daarnaast is er lichte FDG opname in de slanke linker bijnier (figuur 3). Beide laesies worden in het verslag aangemerkt als onduidelijk, mogelijk positief. Matige activiteit in de contralaterale rechter hilus en axilla wordt opgemerkt en geduid als aspecifiek / reactief.
Verder is er hoge activiteit in de sternoclaviculair gewrichten hetgeen wordt toegeschreven aan de reumatoïde artritis. Er zijn geen aanwijzingen voor metastasen op afstand.



Figuur 2. CT, PET, fusiebeeld en MIP weergave van patiënt X tonen zwakke FDG opname in enkele klieren op station 4L (links paratracheaal).



Figuur 3. CT, PET, fusiebeeld en MIP weergave van patiënt X gefocust op de linker bijnier. Deze is niet vergroot en toont lichte FDG uptake.

Tijdens het MDO worden de afwijkingen in station 4L en de bijnier als 'PET positief' aangemerkt en ook de bevindingen in de rechter hilus geven enige onrust. Er wordt een EUS-FNA verricht waarbij op station 4L geen afwijkende klieren worden gezien. Er wordt alleen een punctie uit de linker bijnier genomen. Deze toont geen maligniteit.
Op het volgende MDO twee weken later volgt herbespreking. De radiotherapeut dringt aan op analyse van de 'PET positieve' klier in station 4L op de PET scan vanwege het belang bij de radiotherapeutische veldbepaling. In tweede instantie wordt dan toch EBUS uitgevoerd en hierbij blijkt de klier op station 4L klein en plat van aspect en imponeert opnieuw niet-pathologisch op de echo. Er wordt twee maal gewisseld tussen EBUS en EUS om te proberen deze klier toch aan te prikken hetgeen lastig blijkt, maar uiteindelijk lukt.
De klieren rechts lijken volstrekt onverdacht en worden niet aangeprikt. Bij PA van het verkregen kliermateriaal uit station 4L wordt alleen reactief weefsel gevonden, geen maligniteit. Uiteindelijk wordt patiënte gestadieërd als T4N0M0 en stadium IIIA en wordt een inductie chemotherapiekuur met gemcitabine-cisplatinum gepland, te vervolgen met chemoradiatie. Het gehele diagnostische proces heeft negen weken geduurd.

Beschouwing

Allereerst is het opvallend dat een patiënte een thoracotomie ondergaat voor een empyeem waarbij acht maanden later een maligniteit van ruim zeven centimeter wordt gevonden. De vraag dringt zich op of deze al niet te diagnosticeren

zou zijn geweest ten tijde van de ingreep. De CT thorax toonde in deze periode echter een grote consolidatie met geloketteerd pleuravocht en het beeld was begonnen met het typische klinische beeld van een forse pneumonie. Er was strikt genomen destijds geen indicatie voor een PET scan, maar waarschijnlijk zou PET in de consolidatie al een focus van hoge activiteit hebben gedetecteerd.

De protocollaire inzet van FDG PET voor de stadiëring bij deze patiënte leidde echter tot extra diagnostiek. Hoewel de FDG uptake in de axilla en de rechter hilus direct werd geduid als reactief, gaf de beoordeling geen duidelijkheid over de linker bijnier en station 4L en wierp het MDO ook nog twijfel op over de rechter hilus. De linker bijnier en de klier op 4L waren niet vergroot. Tijdens het MDO werd deze uptake als 'PET positief' geduid. Patiënte onderging daarom twee belastende endoscopische procedures waarbij met vrij veel moeite en vertraging uiteindelijk werd vastgesteld dat er geen sprake was van maligniteit. Daarop kon de behandeling een aanvang nemen.

De CBO richtlijn

In de vigerende CBO richtlijn (1) staat nog steeds:

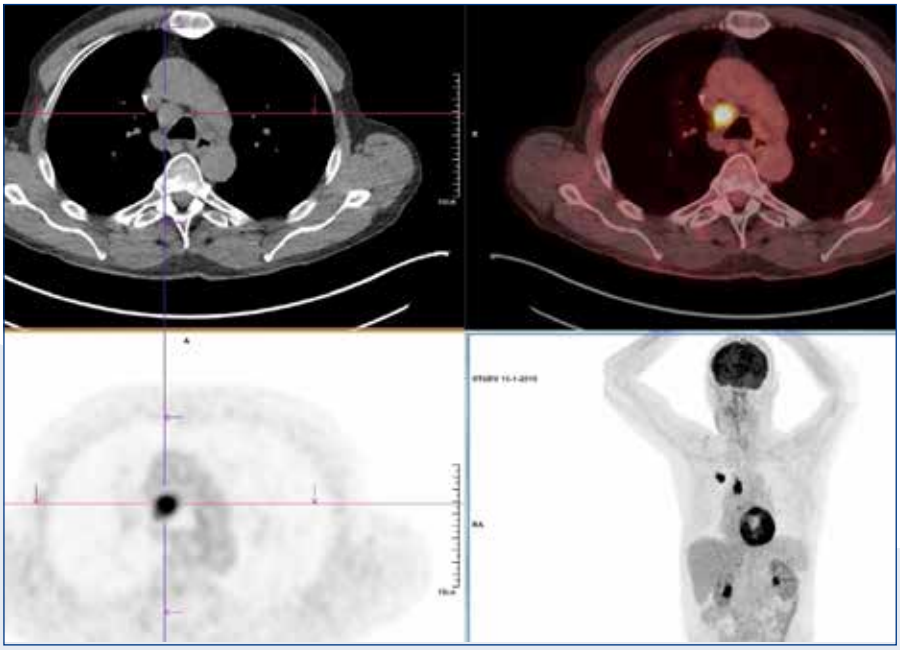
Voor patiënten met een mediastinale klier die FDG-positief is en/of op de CT vergroot is (korte diameter > 1 cm) of waarbij de tumor tegen het mediastinum ligt is weefseldiagnostiek van het mediastinum vereist (mits goede FDG uptake in de primaire tumor).

Iedere *vergrote* klier moet dus met EUS/EBUS of mediastinoscopie cytologisch worden geverifieerd. De opmerking over een tumor die tegen het mediastinum aan is gelegen is gebaseerd op de gedachte dat een lymfeklier kan worden 'overstraald' door een nabij gelegen tumor. De vraag is of dat nog steeds correct is met de huidige, betere generatie PET scanners. Maar ook *iedere* FDG-positieve klier moet dus cytologisch worden geanalyseerd, waarbij natuurlijk de vraag is wat FDG-*positief* is. Bij niet-vergrote, FDG-negatieve klieren kan nader onderzoek achterwege blijven. Er staat echter niet dat bij een sterk FDG-positieve klier, of multipele FDG-positieve klieren, de mediastinale verificatie achterwege kan blijven. Dit is gebaseerd op de mogelijkheid dat de FDG uptake ook kan worden veroorzaakt door infecties, sarcoïdose, tuberculose of andere actieve ontstekingen. Ook hierbij is het de vraag of dat altijd nodig is.

Met andere woorden er wordt in de richtlijn geen verschil gemaakt tussen 'minimale' uptake in een kleine klier en zeer hoge uptake in een grote klier. Beide vereisen mediastinale verificatie. Zie ter illustratie figuur 4 van een andere patiënt. Ook speelt het gehele patroon met het aantal klieren, de mate van activiteit, de locaties en de grootte in principe geen rol bij deze beslissing. Gezond verstand (nog belangrijker dan richtlijnen) schrijft echter voor dat bijvoorbeeld bij multipele, sterk vergrote, sterk FDG positieve klieren bij een sterk positieve tumor en geen aanknopingspunten voor infecties, de laesies toch vrijwel altijd het gevolg zullen zijn van metastasering, en dat ook in deze situatie wellicht nadere diagnostiek achterwege kan blijven. Van een richtlijn kan afgeweken worden. Deze besluitvorming vindt plaats op MDOs en hangt in onze ervaring - met meerdere ziekenhuizen - sterk af van de aanwezigen.

Sensitiviteit of specificiteit?

Uiteindelijk draait het dus om de beoordeling van wat nou precies FDG-positief (of het veelgehoorde maar incorrecte 'PET-positief') is. Ook in deze casus was de balans tussen



Figuur 4. Beelden van een andere patiënt met een forse klier rechts paratracheaal (4R) met zeer hoge FDG uptake. Op de MIP weergave is ook het primaire proces rechts boven te zien dat sterk FDG opneemt; deze klier wordt in de CBO richtlijn in principe gelijk geschakeld aan de klier uit figuur 2.

sensitiviteit en specificiteit lastig. In de CBO richtlijn wordt gesproken van een sensitiviteit voor het opsporen van mediastinale metastasen van 75-85%, bij een specificiteit van 75-90% (bedoeld op het niveau van patiënten en niet op basis van klieren) (1). Op zijn slechtst worden dus bij een kwart van de patiënten mediastinale metastasen gemist en bij een kwart van de patiënten worden onterecht metastasen gezien. In de praktijk gaat echter de lage sensitiviteit uit deze range vaak gepaard met de *hogere* specificiteit dus waarschijnlijk zal bijvoorbeeld bij 75% sensitiviteit de specificiteit 90% bedragen, waardoor de diagnostische fouten minder frequent zullen zijn dan in het slechtste scenario.

Iedere diagnosticus weet dat hoog-sensitief beoordelen leidt tot lage specificiteit en derhalve tot fout-positieve bevindingen. Laag-sensitief scoren kan leiden tot gemiste afwijkingen. Iedere diagnosticus heeft een soort eigen 'afstelschroefje' in zijn sensitiviteitsinstelling waaraan kan worden gedraaid. Er zijn zelfs theorieën dat de persoonlijkheid van de diagnosticus op deze instelling van invloed is. Geldingsdrang in het algemeen kan zich uiten door de wens te willen 'scoren' door heel kleine afwijkingen al te kunnen vinden, met alle fout-positieven van dien. 'Onderkoeld' beoordelen zal leiden tot het missen van afwijkingen en kan vertraging geven.

Helpt de SUV?

Helpt het meten van SUV waardes in dit dilemma? Of het vergelijken van SUV waardes tussen primaire tumor en klieren? Of het maken van vroege en late opnames? Er zijn diverse publicaties die hierover positieve effecten melden, maar een grote vlucht heeft de kwantificatie toch niet genomen (2). Fout-positieve en fout-negatieve bevindingen blijven voorkomen en de differentiatie is niet waterdicht. Vooral in de thoraxchirurgische literatuur wordt geregeld melding gemaakt van occulte metastasering in het mediastinum bij histologische sampling, met een hogere frequentie bij centrale tumoren. Vanzelfsprekend kan beeldvorming natuurlijk nooit pathologische beoordeling verslaan, dus verwonderlijk is dat ook niet.

In een recent Engels systematisch Cochrane review wordt de rol van kwantificatie fraai samengevat (3). De accuratesse van de mediastinale stadiëring hangt samen met vele factoren, zoals subtype tumor, FDG dosis, scanner instellingen, glucose spiegel, injectie-scan interval, en zelfs land van studie. In Azië blijkt de performance van FDG PET slechter dan in Europa en de USA vanwege de grotere incidentie van adenocarcinomen met hun meer wisselende en soms lage FDG uptake. De incidentie van endemische infecties verschilt ook per land en kan leiden tot verschillen. De eindconclusie blijft daarom dat weefselverificatie nodig blijft bij positieve bevindingen.

Wat echter lijkt te ontbreken is een soort 'Gestalt' evaluatie per patiënt waarbij de hele situatie van de patiënt wordt gewogen, inclusief patroon, aantal en locatie van klieren, de primaire tumor en patiënt specifieke omstandigheden. In de praktijk van alledag is de moeilijke differentiatie tussen positief en negatief misschien wel een belangrijkere factor dan de aanwezigheid van allerlei infecties. Visuele beoordeling en 'gezond nucleair verstand' blijven derhalve toch de basis van de beoordeling.

Besluit

Welke van deze twee strategieën (sensitief of specifiek) het beste is kan men natuurlijk het beste laten afhangen van de klinische situatie, van andere beschikbare gegevens (kijk in de voorgeschiedenis) en van de gevolgen van de ene of andere strategie. Had bij deze casus, met status na uitgebreide infectie, de geringe FDG uptake in een niet vergrote klier op 4L niet als negatief moeten worden beoordeeld? En de lichte uptake in de linker bijnier, was deze soms 'gewoon' fysiologisch? Bij de vroegere scanners was vrijwel alle uptake in een bijnier suspect voor maligniteit. De nieuwste scanners en fijnere reconstructies visualiseren echter ook de normale, lichte FDG consumptie in een bijnier, een actief endocrien orgaan (4,5). Daardoor wordt het er misschien wel niet gemakkelijker op.

Hoe zit het met de klinische gevolgen van sensitief versus specifiek beoordelen? In deze casus, met een T4 tumor en een kwetsbare patiënte, was de geplande behandeling vanaf het begin al chemoradiatie. Het missen van een mediastinale klier zou wellicht een ander radiotherapieveld hebben betekend. Maar hoe verhoudt zich dat tot het moeten ondergaan van veel extra diagnostiek bij stadium IIIA longcarcinoom? Hoog-specifiek beoordelen van deze PET gegevens zou in dit geval achteraf juister zijn geweest, maar achteraf is makkelijk praten. Wie kent niet de voorbeelden van zwak positieve PET haarden die later toch maligne blijken te zijn geweest?

Niemand zal het antwoord hebben op al deze vragen, en iedere casus is verschillend. Toch is het misschien goed zich bewust te zijn van de gebruikte instelling bij het beoordelen. Laat de pre-test kans meewegen of gebruik andere gegevens. 'Wees bewust hoe hij staat en draai desnoods aan uw instelschroef'.

Tot slot

Hoewel de CBO richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom al jaren onveranderd is, zijn er in de praktijk toch de nodige problemen. De versimpeling van de PET uitslagen tot 'PET-positief' of 'PET-negatief' is nog prominent aanwezig in onze CBO richtlijn, die voorschrijft dat alle PET-positieve bevindingen in het mediastinum histologisch geverifieerd moeten worden. Het verschil tussen zeer hoge uptake en minimale uptake speelt daarbij formeel geen rol, met alle gevolgen van dien. Misschien moet toch in nieuwere versies de pre-test kans (oftewel de situatie van de patiënt, maar ook het gehele 'Gestalt' patroon van klieren) een grotere rol gaan krijgen in klinische beslissingen.

p.l.jager@isala.nl

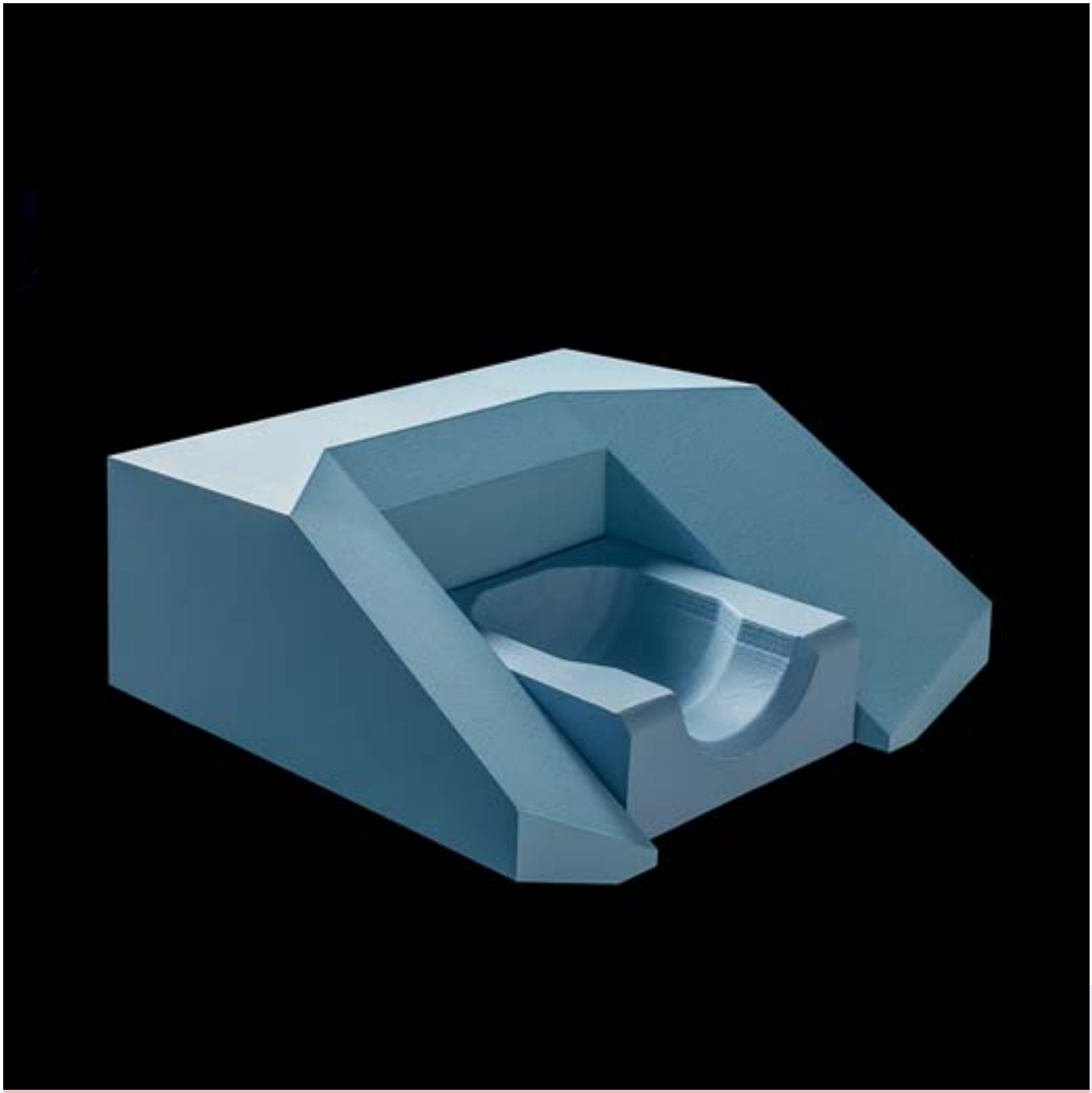
Literatuur

1. CBO richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom. Zie https://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom - hoofdstuk Diagnostiek.
2. Divisi D, Barone M, Crisci R. Current role of standardized uptake value(max)-derived ratios in N2 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10(1):503-7
3. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;13(11)
4. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(Suppl 1):4-16
5. Koopman D, van Dalen JA, Stigt JA, et al. Current generation time-of-flight (18)F-FDG PET/CT provides higher SUVs for normal adrenal glands, while maintaining an accurate characterization of benign and malignant glands. Ann Nucl Med. 2016;30(2):145-52 ♦

Abstract

Jager PL. *Sensitive or specific reading of FDG PET in non-small-cell lung cancer: an eternal dilemma.* Although FDG PET for lung cancer analysis and staging has nowadays become a routine test, significant problems remain as the current dutch guideline and many clinicians simplify FDG uptake within lesions to 'PET positive'or 'PET negative'. In daily practice, however, this distinction is far from clear. We present a case where not enlarged mediastinal lymph nodes and a left adrenal gland show minimal FDG uptake in a patient with a history of significant infections. At the tumor board discussion both findings were considered 'positive' which lead to significant further investigations and delay, but with a final outcome showing benign lesions.

The issue of sensitivity in reading PET scans is the key factor in such cases. Readers should be aware of their own 'sensitivity setting' and adapt this to all available information in a specific case, including patient's history, number and pattern of abnormalities and magnitude of FDG uptake, while also weighing the consequences of sensitive or specific interpretation. In this way enlarged nodes with very high uptake may possibly be treated differently than normal sized nodes with minor FDG uptake, although the current dutch guideline prescribes mediastinal verification in all 'FDG positive' and all enlarged nodes. Such a 'Gestalt' method of reading may be beneficial for patients.



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

Endocarditis, improving the chain of care

A. Gomes, MD, PhD
June 4, 2018
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. B.N.M. Sinha, MD, PhD

Co-promotores:
P.P. van Geel, MD, PhD,
A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD,
S. van Assen, MD, PhD

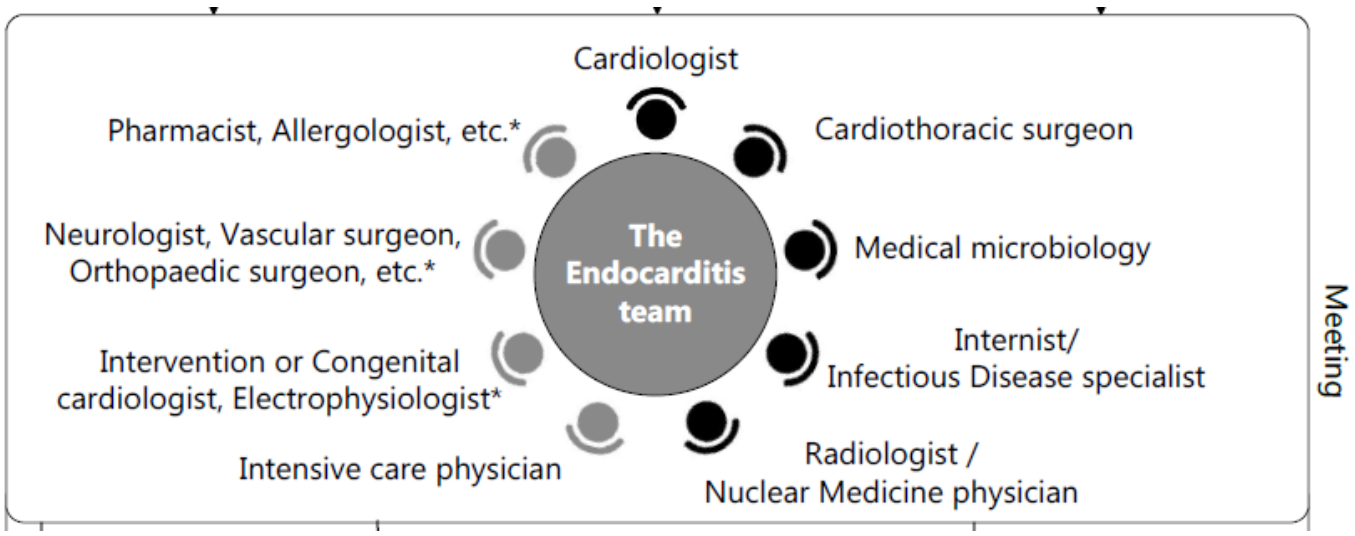
This thesis emphasises that infective endocarditis is a disease that can be life-threatening and deserves an aggressive diagnostic and therapeutic workup in clinical practice. Unfortunately, current clinical practice is not yet fully optimized and there is a clear need for improvement of the medical care for patients with (suspected) endocarditis. Therefore, we set up a multidisciplinary study group of representatives from clinically cooperating medical departments for research on infective endocarditis, the IDENTICAL (Individualized Diagnosis of ENdocarditis and its Therapy with a focus on Infected prosthetiC materiAL) study group.
In this thesis we showed improvement of the diagnostic workup of (suspected) endocarditis patients by using non-invasive imaging techniques (FDG PET; Multidetector Computed Tomograpic Angiography, MDCTA) in addition to echocardiography. This addition leads to changes in the individual treatment of patients accordingly. For further diagnostic improvement, we showed that application of sonication of surgically explanted heart valves might lead to improvement of the microbiological identification of pathogens. For therapeutc improvement, we showed that optimisation of antimicrobial therapy with dosing gentamicin according to the intensive care unit population pharmacokinetic model (e.g. prescribing 4 mg/kg as a starting dose) led to an improvement of the obtained serum levels in endocarditis patients. Furthermore, repair of active aortic valve endocarditis complicated by paravalvular abscess formation and destruction of the left ventricular outflow tract with stentless bioprostheses was shown to be a valuable option for a more standardised approach to the surgical correction of both native and prosthetic valves.

The proposed changes for optimisation of (suspected) endocarditis patients care encompass changes of paradigms in clinical practice and therefore need some convincement and encouragement. Ultimately, regular multidisciplinary Endocarditis Team meetings are needed to share information among experienced specialists and to reach a final diagnosis and therapy for each individual patient. In addition, future scientific investigation should focus on further optimising clinical care and strengthen the chain links of the in-hospital process of events for patients with (suspected) endocarditis.
Clinically and practically important changes in daily care of patients with infective endocarditis were already accomplished by the research performed in this thesis leading to updates of our hospital protocol for endocarditis.

Altogether, we think that the research presented in this thesis is important to create opportunities for improvement of care for patients with (suspected) endocarditis. Ultimately, our efforts should lead to an ideal world in which the chain of care for patients with endocarditis is well organised and each link is optimised. Most importantly, the involved medical specialties should collaborate in a multidisciplinary team in which communication is open, fair and aimed at providing the best care for each individual patient with (suspected) endocarditis. Each physician should have a low threshold of including infective endocarditis within his/her differential diagnosis. If a patient is suspected of endocarditis, the diagnostic workup should be promptly started to obtain a better picture about the disease and the best care for the patient. Diagnosing endocarditis involves calculating odds, therefore asking for a complete diagnostic workup with an optimal performance of each individual test and a multidisciplinary discussion for the correct interpretation and weighing of results. A complete diagnostic workup includes extensive imaging and sonication of an explanted heart valve, if available.
If a patient gets diagnosed with

endocarditis, the regimen for antimicrobial therapy should be formalised according to the best fitting population pharmacokinetic model, if available. The need for cardiothoracic surgery should be discussed in the Endocarditis Team early in the course of disease.

a.gomes@mzh.nl ♦



Set up of Endocarditis Team meetings.
*Additional specialisms, present on indication.

Radiotherapie voor longkanker: balanceren tussen effectiviteit en bijwerkingen

R. Wijsman, MD, PhD
September 6, 2018
Radboud Universiteit Nijmegen

Promotoren:
Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD
Prof. E.G.C. Troost, MD, PhD
Prof. J. Bussink, MD, PhD

Co-promotor:
E.H.F.M. van der Heijden, MD, PhD

Ondanks intensieve behandeling van het stadium III niet-kleincellig bronchuscarcinoom is de prognose doorgaans somber. Intensieve behandeling van de tumor is nodig om de ziekte onder controle te krijgen. Toxiciteit geïnduceerd door de behandeling is hierbij echter vaak een beperkende factor. Een meer geïndividualiseerde behandeling kan de toxiciteit mogelijk verminderen. Moderne beeldvormende technieken zoals positron emissie tomografie (PET) en robuuste predictiemodellen voor toxiciteit zouden hieraan kunnen bijdragen.

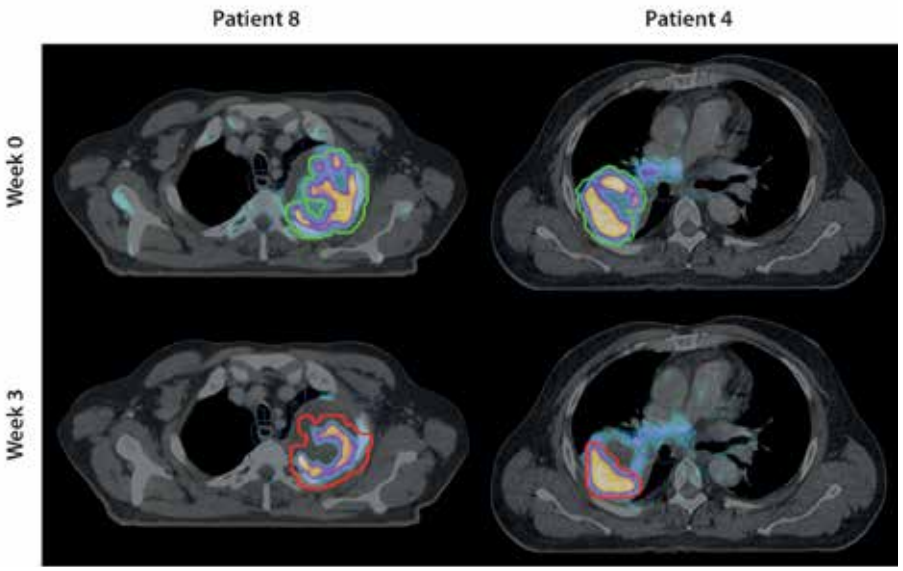
Met moderne beeldvormende technieken zoals positron emissie tomografie (PET) kunnen de biologie van de tumor en het bijbehorende micromilieu in kaart gebracht worden. Indien een tumor ongunstige biologische kenmerken heeft (bijvoorbeeld hypoxie en/of toegenomen tumormetabolisme), dan kan met behulp van moderne bestralingstechnieken zoals intensiteit-gemoduleerde radiotherapie (IMRT) en 'volumetric-modulated arc therapy' (afgekort VMAT; een vorm van IMRT waarbij de lineaire versneller tijdens het veranderen van de bundelhoeken de straling afgeeft) extra bestralingsdosis (radiotherapie 'boost') gegeven worden op het deel van de tumor waar de therapieresistente cellen zich bevinden.

Voor dit proefschrift werd een radiotherapie planningsstudie uitgevoerd waarin werd onderzocht of het mogelijk is om op basis van PET een radiotherapie 'boost' te plannen voor die volumes van de tumor die ongunstige metabole kenmerken tonen. Voor deze planningsstudie werden de PET scans gebruikt zoals vervaardigd in een groep patiënten met longkanker die reeds chemoradiotherapie hadden ondergaan in een andere klinische studie. Deze PET scans waren vervaardigd voor start van de chemoradiotherapie en nogmaals in de tweede week van de behandeling. De subvolumes van de tumor met de hoogste metabole activiteit werden geïdentificeerd op beide tijdstippen. Vervolgens werden radiotherapieplannen vervaardigd met een radiotherapie boostdosis (middels een stereotactische bestralingstechniek) gericht op deze biologisch ongunstige volumina van de tumor. De hoogte van de boostdosis werd bepaald door de maximale tolerantiedosis van de omliggende gezonde weefsels. Voor vijf patiënten was het doelvolume in de tweede week van de chemoradiotherapie 9-40% kleiner in vergelijking met het doelvolume bepaald voor de start van chemoradiotherapie. Deze reductie van het doelvolume resulteerde in een afgenomen overlap van de doelvolumes met de gezonde omringende weefsels; voor vier van deze patiënten bleef er echter sprake van overlap. Het mediane boostvolume dat een fysische boost-dosis van 18 Gy of hoger ontving was 87,5% (bereik 50,6-100). Hieruit kan geconcludeerd worden dat het mogelijk is om een klinisch significante stereotactische boost te geven als aanvulling op 60 Gy radiotherapie, zonder dat de tolerantiedosis van de gezonde weefsels overschreden wordt. In totaal kan derhalve een dosis van tenminste 84 Gy (equivalent uniforme dosis in 2 Gy fracties) gegeven worden voor de subvolumes van de tumor met persisterende metabole activiteit.

Een nadeel van het gebruik van PET in de radiotherapie voor longtumoren is dat er bij het vervaardigen van PET beelden artefacten ontstaan door de ademhaling. Dit zorgt er dikwijls voor dat de tumor niet scherp afgrensbaar is. Thans zijn er moderne 'gated' PET-technieken (gPET) beschikbaar die het mogelijk maken om PET afbeeldingen te reconstrueren die minder (tumor) beweging vertonen en dus een

nauwkeurigere representatie geven van het te bestralen tumorvolume. Dit proefschrift beschrijft een studie die de toepassing van een gPET-techniek voor het plannen van radiotherapie voor longtumoren evalueert. Voor 21 patiënten werd een radiotherapieplan berekend: eenmaal voor het doelvolume gebaseerd op de non-gated PET-techniek en eenmaal voor het doelvolume gebaseerd op een gPET techniek. Vervolgens werden de verschillen in doelvolumina berekend en werd er ook geanalyseerd of de radiotherapieplannen gebaseerd op de gPET resulteerde in een lagere dosis voor de gezonde omringende weefsels. Ondanks dat de mediane tumorvolumes op basis van de gPET kleiner bleken, was er geen klinisch relevant verschil in de dosis voor de gezonde weefsels rondom de tumor.

Het accuraat voorspellen van het risico op bijwerkingen van de behandeling kan bijdragen aan het verder individualiseren van de behandeling: is (PET gestuurde) radiotherapiedosisescalatie bij deze patiënt mogelijk met acceptabele bijwerkingen? De beschikbare modellen voor het voorspellen van radiotherapie-geïnduceerde bijwerkingen van de slokdarm zijn gebaseerd op oudere radiotherapietechnieken en derhalve minder geschikt voor de predictie van toxiciteit bij patiënten behandeld met een moderne IMRT- of VMAT-techniek. Om deze reden werd er een nieuw model ontwikkeld voor acute slokdarmtoxiciteit bij 149 patiënten behandeld voor stadium III-NSCLC met IMRT of VMAT. Dit model voorspelt een hoger risico op graad ≥2 acute slokdarmtoxiciteit indien er sprake is van concomitante chemoradiotherapie, een toenemende gemiddelde slokdarmdosis, bij vrouwen, en/of een ≥cT3-tumor. Het discriminerend vermogen van dit model is goed (AUC=0,82). Het model is extern gevalideerd in vijf cohorten van vier verschillende radiotherapieafdelingen (n=603). Het model toonde in drie van deze cohorten goede discriminatie (AUC 0,81-0,89). Na herkalibratie van het model was ook de kalibratie van het model op deze cohorten redelijk tot goed.



Boost PTVs of two patients (patient number 4 and 8) delineated on ^{18}F-FDG PET/CT scans before start of treatment and at the beginning of week 3 during treatment: the green line represents PTV_{boost} before start of treatment (upper panel), the red line represents PTV_{boost} at the beginning of the third week of treatment (lower panel). For patient number 4 (right) there was a remarkable decrease in PTV_{boost} volume in contrast to PTV_{boost} volume of patient number 8 (left) whose PTV_{boost} volume was similar for both time points. The blue line indicates the planning organs at risk volumes.

De gevonden resultaten van dit onderzoek kunnen bijdragen aan het verder individualiseren van de behandeling van het stadium III niet-kleincellig bronchuscarcinoom om zo de behandeluitkomsten te verbeteren.

r.wijsman@umcg.nl ♦

Diagnosing fracture-related infections: getting it right first time

G.A.M. Govaert, MD, PhD
November 29, 2018
University of Utrecht

Promotor:
Prof. L.P.H. Leenen, MD, PhD

Co-promotores:
A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD
F.F.A. IJpma, MD, PhD

Fracture-related infection (FRI) is a severe complication in musculoskeletal trauma. There is a wide spectrum of clinical presentations and differentiating them from non-infected causes can be difficult. One of the challenges is that the most accurate and cost-effective diagnostic pathway for diagnosing FRI has not yet been established.
In the first part of the thesis, we evaluate the response following a Dutch online survey. Results of 346 responders, all involved in the care of patients with FRI, indicated that there is currently no agreement on the optimal diagnostic strategies to diagnose or rule out posttraumatic osteomyelitis (later renamed FRI). Requested medical imaging varies greatly between specialities, and none of the serum inflammatory markers was regarded as very specific for diagnosing FRI. Availability of and awareness towards local protocols to diagnose and treat PTO was poor. This underlines the need for future prospective clinical trials on optimal diagnostic strategies for FRI, and the development of national and international guidelines on this topic. Currently, there are three indications to request diagnostic imaging in case of diagnosed or suspected FRI.

1. to acquire more certainty about the presence or absence of FRI;
2. to image the surgically relevant details of the disease such as its extension and the presence of sequestra, cloacae, sinus tracts and/or subcortical abscesses;
3. to establish the degree of fracture healing and implant stability.

Radiological signs are considered to be a suggestive sign of FRI according to the AO/EBJIS consensus definition (1). Nuclear imaging is not yet included in this definition but is expected to be in the near future. A clinical example of a white blood cell (WBC)-scintigraphy + SPECT/CT for FRI is provided in Figure 1.
Firstly, we examined the existing nuclear medicine imaging possibilities for diagnosing FRI and how these modalities are able to answer the diagnostic questions of trauma and orthopaedic surgeons (1).
Secondly, the results of a systematic review of the recent literature (from 2000 to 2016) on imaging techniques for diagnosing peripheral FRI are reported (2). Studies that evaluated the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI), three-phase bone scintigraphy (TPBS), WBC or antigranulocyte antibody (AGA) scintigraphy, fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET), computed tomography (CT) and plain X-Rays in diagnosing FRI were considered for inclusion. The literature search identified 3358 original records, 10 articles were included. WBC/AGA scintigraphy and FDG PET exhibit the best accuracy for diagnosing FRI (sensitivity range 50-100%, specificity range 40-97% versus 83-100% and 51%-100% respectively). The accuracy of both modalities improved when a hybrid imaging technique (SPECT/CT & FDG PET/CT) was performed. Sensitivity for FDG PET/CT ranged between 86 and 94% and specificity between 76 and 100%. For WBC/AGA scintigraphy + SPECT/CT this is 100% and 89-97% respectively. The sensitivity of TPBS was high (ranging from 89 to 100%) but the specificity was low (0 to 10%). TPBS is therefore not suitable for diagnosing FRI. MRI has sensitivity values between 82 and 100% and specificity values between 43% and 60%, so it is less suitable in case confirmation or absence of the disease needs to be established. Sensitivity for CT was 47% and specificity 60%. These values are quite low, therefore CT is not the imaging modality of choice for diagnosing FRI. No studies could be selected on the accuracy of plain X-Rays for diagnosing FRI.

Finally, the diagnostic accuracy of WBC scintigraphy + SPECT/CT (3) and ^{18}F-FDG PET/CT (4) are reviewed. To this end, two large cohorts of patients with suspected FRI were retrospectively analysed

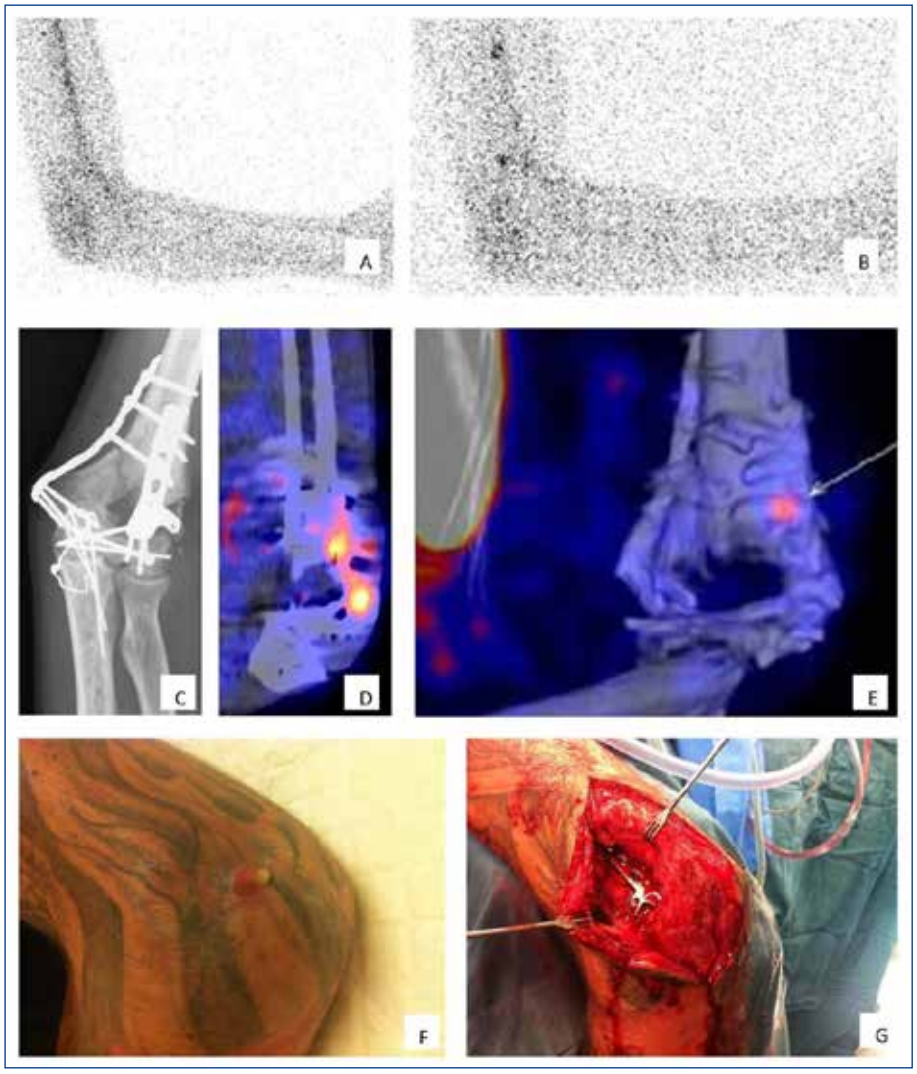


Figure 1. Clinical example WBC-scintigraphy + SPECT/CT (reprint with permission from Govaert et al, EJNMMI 2017) (4).

A 37 year old man with a grade 3A complicated distal humeral fracture of the left elbow, initially treated with an external fixator and subsequently by plate osteosynthesis of the distal humerus. C X-ray: situation after recent fixation of the fracture with plate osteosynthesis, no signs of loosening or infection. After 4 months, he presented with a fistula and a clinical suspicion of osteomyelitis of the distal humerus. A-B, D-E: WBC scintigraphy (A image at 4 hours, B image at 24 hours, D-E fusion SPECT/CT images) after the injection of 220 MBq ^{99m}Tc-labeled leucocytes demonstrated an infection around the implant at the lateral side of the elbow/distal screw. The low uptake points to an only low grade appearance and the location to soft tissue involvement, this was confirmed at operation (F clinical pre-operative picture G perioperative clinical picture).

by reassessing all nuclear imaging scans. A robust and uniform reference standard was applied. The influence of recent surgery was also investigated for both imaging techniques, and the diagnostic performance of standardised uptake values (SUVs) in ^{18}F-FDG PET/CT for diagnosing FRI was established. WBC scintigraphy (n=192) showed a high diagnostic accuracy (0.92) for detecting FRIs in the peripheral skeleton. Duration of the time interval between surgery for the initial injury and WBC did not influence the result, which indicates that WBC scintigraphy is accurate shortly after surgery. ^{18}F-FDG PET/CT (n=158) has a lower yet still acceptable diagnostic accuracy (0.83), but should not be performed within one month following surgery as this will decrease its reliability significantly. Finally, it was established that SUV measurements can provide additional diagnostic accuracy when added to qualitative ^{18}F-FDG PET/CT assessment.

Elevated serum inflammatory markers are also a suggestive criterion for the presence of FRI (1). The most commonly used serum inflammatory markers in orthopaedic and trauma surgery are C-reactive protein (CRP), leukocyte count (LC) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The difficulty with trauma patients is that elevated inflammatory markers can also be due to non-infectious causes such as systemic inflammatory response and postoperative or posttraumatic tissue damage. In this thesis it is demonstrated in a retrospective cohort study and in a systematic review that the diagnostic performance of CRP, LC and ESR in late FRI is poor (5).
Culturing of surgically obtained deep-tissue samples is one of the most important diagnostic steps in FRI management. The culture of phenotypically indistinguishable

pathogens from at least two separate deep-tissue/implant specimens is considered a confirmatory criterion for FRI (1). In addition, the antibiotic susceptibility of the identified pathogens will guide the choice of antimicrobial treatment.
A systematic review of validation studies on sonication fluid cultures, molecular techniques and histopathology as diagnostic criteria for FRI has been performed (6). Out of 2624 studies, 10 fulfilled the predefined inclusion criteria. Overall, studies had variable 'gold standard' criteria for comparison and poorly reported culture methods. It was concluded that it is imperative for lab protocols to become standardised and uniform diagnostic criteria to be implemented so that these techniques can be validated for future diagnosis of FRI.
As part of an implementation strategy of the recently developed Dutch guideline on diagnosis and treatment of FRI a summary is given in a Dutch medical journal (7).
Future perspectives are presented in the study protocol of the IFI trial (Accuracy of Diagnostic Imaging Techniques in Patients with a Suspected Fracture-related Infection Trial) (8). This trial will be the first to prospectively compare the three commonly used advanced imaging techniques for diagnosing FRI. Primary endpoints are determining the overall diagnostic performances of WBC/AGA, FDG PET and MRI in patients with suspected FRI, and establishing the most accurate imaging strategy for diagnosing FRI.

It is difficult to treat a disease that has not been properly diagnosed. The overall aim of this thesis is to improve the diagnostic process for FRI. Finally, the available evidence is summarised and recommendations are given on how to diagnose FRI (9). Overall, there is still limited scientific evidence regarding diagnostic criteria for FRI. It is strongly recommended to continue collection of prospective data utilising a uniform definition to allow validation and comparison of outcome.

References

1. Govaert GA, Glaudemans AW. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016;42(4):397-410
2. Govaert GA, FF IJ, McNally M, McNally E, Reininga IH, Glaudemans AW. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(8):1393-407
3. Govaert GAM, Bosch P, FFA IJ, Glauche J, Jutte PC, Lemans JVC, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. Injury. 2018;49(6):1085-90
4. Lemans JVC, Hobbelink MGG, FFA IJ, Plate JDJ, van den Kieboom J, Bosch P, et al. The diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT in diagnosing fracture-related infections. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018
5. Bosch P, van den Kieboom J, Plate JDJ, FFA IJ, Houwert RM, Huisman A, et al. Limited Predictive Value of Serum Inflammatory Markers for Diagnosing Fracture-Related Infections: results of a large retrospective multicenter cohort study. J Bone Jt Infect. 2018;3(3):130-7
6. Onsea J, Depypere M, Govaert G, Kuehl R, Vandendriessche T, Morgenstern M, et al. Accuracy of Tissue and Sonication Fluid Sampling for the Diagnosis of Fracture-Related Infection: A Systematic Review and Critical Appraisal. J Bone Jt Infect. 2018;3(4):173-81
7. Lorincz I, Garai I, Varga E, Barta K, Simko J, Szabo Z, et al. Myocardial adrenergic innervation in patients with vasovagal syncope measured with 123I-MIBG uptake. Nucl Med Commun. 2009;30(2):134-9. Epub 2009/02/06
8. Govaert GAM, Hobbelink, MGG, Reininga IHF, Kwee TC, De Jong PA, Jutte PC, Vogely HC, Dierckx RAJO, Lam MGE, Leenen LPH, Glaudemans AWJM, IJpma FFA. The Accuracy of Diagnostic Imaging Techniques in Patients with a Suspected Fracture-related Infection (IFI) Trial: Study protocol for a prospective multicenter cohort study. Unpublished data
9. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obremskey WT, Verhofstad MHJ, McNally MA, Metsemakers WJ. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. Submitted ♦

Sarcoidosis of the parotid glands in Heerfordt's syndrome

M.A.M. den Dekker, MD, PhD[1]; B. van der Vegt, MD, PhD[2]; W. Noordzij, MD, PhD[3]

Departments of [1]Radiology, [2]Pathology and [3]Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Centre Groningen

Abstract

A patient with complaints of joint pain, fever, fatigue, bilateral facial paralysis, dry eyes and enlarged lymph nodes showed increased uptake on ^{18}F-FDG PET/CT in the lymph nodes as well as intense increased uptake in the parotid glands.
Pattern of uptake in the lymph nodes was typical for sarcoidosis, but the uptake in the parotid glands was not. To confirm a possible Heerfordt's syndrome, incision biopsy of the right parotid gland was performed. This revealed non-necrotising epithelioid granulomatous infection of the sarcoid type, confirming Heerfordt's syndrome.

A 41-year old patient was referred for an ^{18}F-FDG PET/CT because of joint pain, fever, fatigue, bilateral facial paralysis, dry eyes and swollen glands. He had been suffering from these complaints for approximately three months. Prior MRI brain and lumbar puncture showed leukoaraiosis, but no signs of tumour or infection. ^{18}F-FDG PET/CT (figure 1) showed increased, intense uptake in multiple mediastinal and hilar lymph nodes, as well as supraclavicular and para-aortal lymph nodes. Furthermore, there was an increased, intense uptake in the parotid glands. CT scan was consistent with the ^{18}F-FDG PET/CT, and confirmed enlarged cervical, mediastinal, hilar, and para-aortal

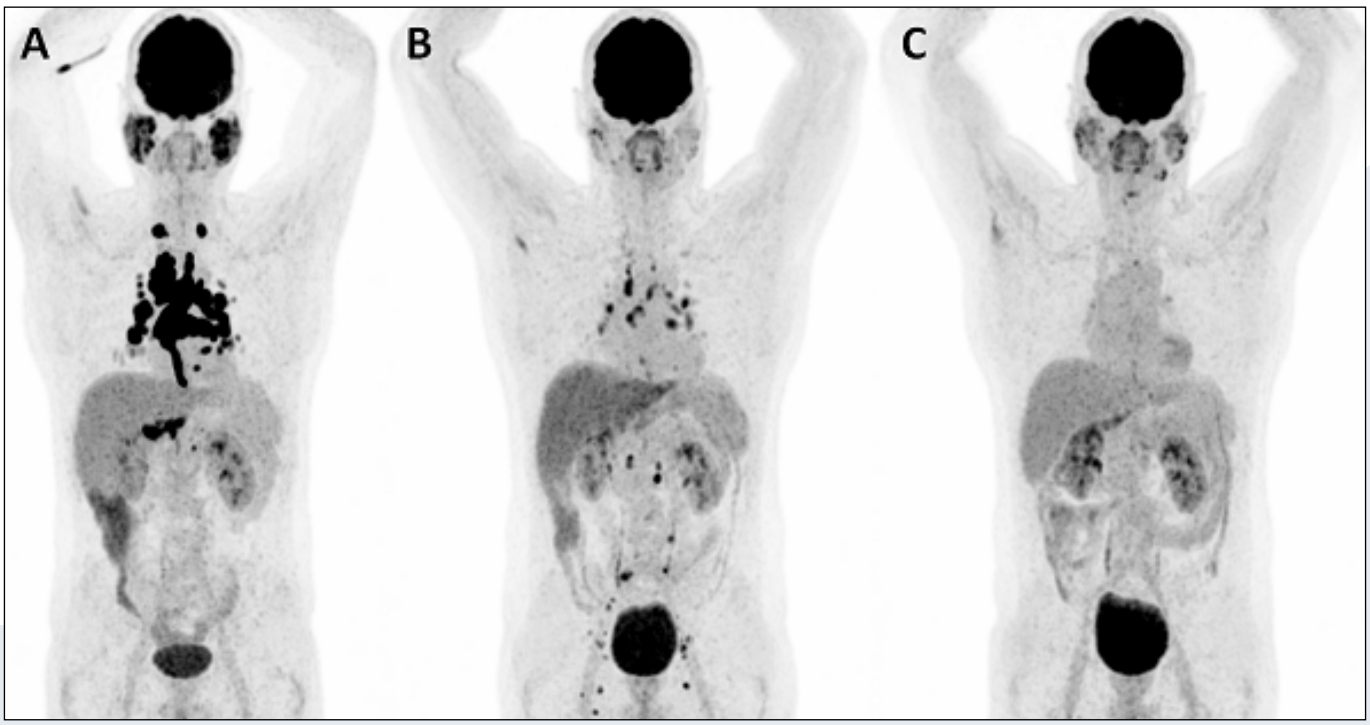


Figure 1. Anterior ^{18}F-FDG PET maximum intensity projection, showing pathological uptake in parotid salivary glands and lymph nodes in supraclavicular, mediastinal, lung hilum and retroperitoneal stations (A). Follow-up after one year, showing normalised uptake in the parotid salivary glands and significant decrease in uptake in the lymph nodes (B). Follow-up after two years, showing a relapsed uptake in the parotid salivary glands (C).

lymph nodes, and heterogeneous enlargement of the parotid glands. The distribution and increased uptake in lymph nodes is typical for sarcoidosis. However, increased ^{18}F-FDG uptake in the parotid glands is not a common finding. A possible explanation for increased parotic gland accumulation is Heerfordt's syndrome (1,2). However, lymphoma should also be in the differential diagnosis. This patient underwent an incision biopsy of the right parotid gland to determine the nature of the ^{18}F-FDG accumulation. Histopathologic analysis (figure 2) revealed a non-necrotising epithelioid granulomatous infection of the sarcoid type, thereby confirming the diagnosis sarcoidosis, specifically Heerfordt's syndrome. Furthermore, the ophthalmologist was consulted and ascertained small retinal infiltrations in his left eye.

Afterwards, this patient was treated with high-dose prednisolone, resulting in a decrease in - but no normalisation of - the parotid gland and lymph node uptake. At follow-up by the ophthalmologist, retinal infiltrates had vanished completely. Two years after his initial presentation, this patient's follow-up ^{18}F-FDG PET/CT showed an increased uptake in parotid glands and cervical lymph nodes again, indicating a flare-up of the sarcoidosis. Since he did not suffer from any complaints at that time, low-dose prednisolone was continued. Heerfordt's syndrome is a rare manifestation of sarcoidosis, and is present in approximately 0.3% of all patients presenting with sarcoidosis. Patients usually suffer from uveitis, swelling of the parotid glands and palsy of the facial nerve, on top of the clinical signs of sarcoidosis (cough, dyspnoea, chest pain, fever, weight loss, joint pain and erythema nodosum). This rare, yet typical distribution pattern is seldom seen on ^{18}F-FDG PET/CT.

m.a.m.dekker@umcg.nl ♦

References

1. Fischer T, Filimonow S, Petersein J, et al. Diagnosis of Heerfordt's syndrome by state-of-the-art ultrasound in combination with parotid biopsy: a case report. Eur Radiol. 2002;12:134-7
2. Chappity P, Kumar R, Sahoo AK. Heerfordt's Syndrome Presenting with Recurrent Facial Nerve Palsy: Case report and 10-year literature review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015;15:e124-8

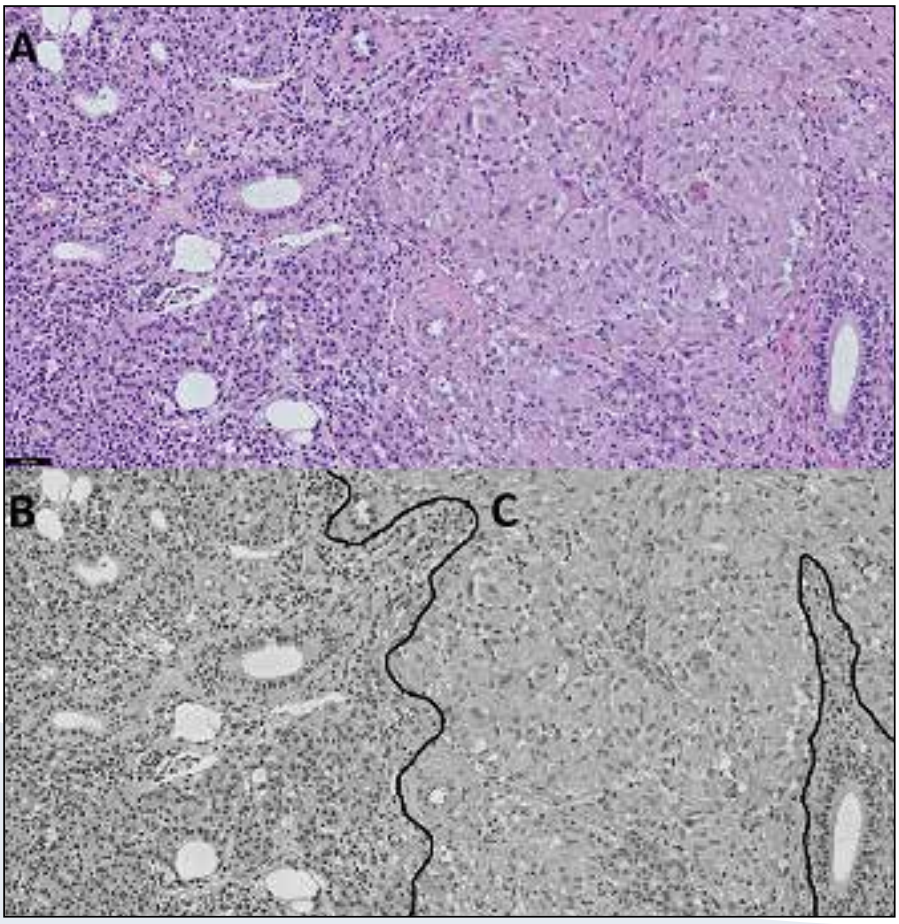


Figure 2. Microscopy image of the parotid gland biopsy (A) at 20x magnification, with normal parotid gland tissue (B) demarcated by the non-necrotising sarcoid type granuloma (C).

UZ Leuven

Christophe Deroose, MD, PhD; Olivier Gheysens, MD, PhD; Karolien Goffin, MD, PhD; Sander Jentjens, MD; Koen Van Laere MD, PhD

Helikopterzicht vanaf het oosten van UZ Leuven (Gasthuisberg) en de Health Sciences Campus, anno 2019.

Historiek: de Universitaire Ziekenhuizen Leuven

UZ Leuven heeft een lange ontstaansgeschiedenis, die teruggebracht kan worden tot circa 1080 AD, wanneer in het centrum van Leuven het Sint-Pietersziekenhuis werd gesticht. Met de oprichting van de universiteit in 1425 wordt er ook universitair geneeskundig onderwijs in het ziekenhuis verzorgd. Het ziekenhuis groeit gestaag en in 1928 bouwt de universiteit een specifieke medische opleidingscampus, Sint-Rafaël, naast het Sint-Pietersziekenhuis. In het interbellum wordt, als eerste in België, een Kankerinstituut opgericht, alsook een kliniek voor heelkunde, een kraamkliniek en pediatrische kliniek. Na de Tweede Wereldoorlog wordt een derde locatie geopend in het naburig gelegen Pellenberg, initieel als sanatorium voor de behandeling van tuberculose, later ook voor reumatologie en orthopedische/traumatologische zorg. Met de splitsing van de universiteit in een Vlaams en een Waals deel worden de medische faculteit en de ziekenhuizen verder geïntegreerd en wordt op een nieuwe locatie, een heuvelrug genaamd 'Gasthuisberg', een volledig nieuwe campus voor onderwijs en medische zorgverlening uitgebouwd. Op elke van de campussen verzorgt UZ Leuven hoogwaardige zorg voor ambulante en gehospitaliseerde patiënten, met respect voor de waardigheid en de levensopvatting van elke patiënt en zijn familie. Met 1995 bedden is UZ Leuven het grootste ziekenhuis van België. Meer dan 9000 medewerkers zetten zich dagelijks in om een gediversifieerde en specialistische patiëntenzorg aan te bieden en voortdurend te werken aan verbetering van en innovatie in de zorg.

Opleidings- en onderzoeksziekenhuis

De vooraanstaande positie van UZ Leuven dankt ze aan de combinatie

van onderzoek, opleiding en pluridisciplinaire tertiaire patiëntenzorg binnen éénzelfde Health Sciences Campus, waardoor deze permanent voorwerp is van kritische reflectie en toetsing. Basisonderzoek, toegepast en klinisch onderzoek bevinden zich letterlijk en figuurlijk in elkaars nabijheid hetgeen zorgt voor een kruisbestuiving van basiswetenschappelijk tot klinisch toegepast onderzoek van hoog niveau, waardoor nieuwe ontwikkelingen hand in hand kunnen gaan met kwaliteitsvolle patiëntenzorg. KU Leuven werd in 2018 door Thomson Reuters voor de derde opeenvolgende keer uitgeroepen tot meest innovatieve universiteit van Europa en UZ Leuven hecht veel belang aan het van bij de start laten samengaan van fundamenteel onderzoek met het klinisch onderzoek, zodat het resultaat ook effectief vertaald kan worden naar patiëntenzorg, zowel op vlak van nieuwe diagnostische als therapeutische technieken. Naast kliniek is onderzoek dan ook een van de noodzakelijke kerntaken van de artsen van het universitair ziekenhuis te Leuven. UZ Leuven is tevens stichtend lid van de "European University Hospital Alliance", die als doel heeft om excellentie en innovatie in gezondheidszorg te stimuleren (www.euhalliance.eu).
Om kwaliteitsvolle en innovatieve zorg te bekomen, wordt eveneens veel aandacht geschonken aan de rol van opleidingsziekenhuis, voor een breed scala aan medische en paramedische specialiteiten, zoals o.a. alle gangbare disciplines van arts-specialisten, ziekenhuisapothekers, stralingsfysici, verpleegkundigen, medisch beeldvormers, vroedvrouwen, kinesisten (red. fysiotherapeuten), logopedisten en ergotherapeuten. Voor permanente vorming wordt door UZ Leuven een uitgebreid aanbod van bijscholing voorzien voor al het personeel, van zowel klinische, wetenschappelijke als algemene skills.

50 jaar klinische nucleaire geneeskunde in UZ Leuven

Na de tweede wereldoorlog werden in vele Amerikaanse en Europese instituten de medische toepassingen van radionucliden bestudeerd zowel voor diagnostische als therapeutische doeleinden. In de jaren 1960 werd door prof. dr. G. Vanderschueren, toenmalig diensthoofd radiotherapie, en prof. dr. J. Bonte, het initiatief genomen om een dienst nucleaire geneeskunde op te richten die zich specifiek op het gebruik van radionucliden zou focussen. In 1968 werd, na zijn specialisatie opleiding radiotherapie, prof. dr. Michel De Roo aangesteld als eerste diensthoofd van een onafhankelijke dienst nucleaire geneeskunde alwaar met een team van een handvol medewerkers begonnen werd met diagnostische onderzoeken met behulp van rectilineaire scanners op de campus Sint-Rafaël. Reeds in die tijd, toen de plannen voor het grote ziekenhuis op de Gasthuisberg vorm kregen, stelde prof. De Roo de ontwerpplannen van de nieuw te bouwen dienst op, die zich centraal in het ziekenhuis zou bevinden. Na 4 rectilineaire scanners en vaste gammacamera's werden in 1980 de eerste twee SPECT-camera's in gebruik genomen, de Selo Gammacat.
De dienst groeide gestaag en dr. Luc Mortelmans werd in 1978, toen in zijn derde opleidingsjaar inwendige geneeskunde, aangesteld om zich te ontfermen over de introductie van PET in de klinische praktijk in België. De eerste PET-camera te Leuven (Siemens ECAT 931), werd in 1989 in het Gasthuisberg ziekenhuis in gebruik genomen, daar waar de andere Belgische PET scanners allen in een instituut voor fysica opgesteld stonden. Deze strategie leidde ertoe dat het klinisch gebruik van PET in de ziekenhuiscontext sterk gefaciliteerd werd. Bij de introductie van ^{18}F-FDG, leidde dit dan ook tot een explosie van klinische, in het bijzonder oncologische, toepassingen waarbij clinici makkelijk hun weg vonden naar deze nieuwe technologie. In 1996 werd prof. dr. Mortelmans benoemd als diensthoofd en onder zijn leiding werden vele diagnostische PET(-CT) toepassingen bestudeerd via klinisch-wetenschappelijke doctoraten, mede na de in dienst name van de eerste PET-CT in België (Siemens Biograph) in 2003. In 2012 werd prof. dr. Mortelmans opgevolgd door prof. dr. Koen Van Laere als diensthoofd. De innovatie in hybride beeldvorming werd in 2015 verdergezet met de introductie van de eerste simultane time-of-flight GE Signa PET-MR in België die als interuniversitaire onderzoekscamera gebruikt wordt voor tal van klinisch-wetenschappelijke onderzoeken in neurologie, psychiatrie, oncologie en cardiologie. Het klinisch PET-camera park bestaat momenteel uit een Siemens Biograph Truepoint (40 slice CT) en een GE Discovery MI4 (128 slice CT).

Ook het gammacamerapark werd in de loop der jaren steeds vernieuwd om met state-of-the-art instrumentatie top-kwalitatieve onderzoeken aan te bieden. Momenteel zijn er 3 SPECT-CT camera's in dienst: Siemens Symbia 16, GE Discovery 670NM en Siemens Intevo 16. Daarnaast is een cardio-dedicated GE Discovery NM 530 CZT toestel in gebruik.

Met een team van 5 stafartsen, 1 deeltijds consulent, 4 artsen in opleiding, 2 medisch fysici, 19 medisch beeldvormers/verpleegkundigen/laboranten en 1 administratief medewerkster worden totaal jaarlijks ongeveer 20.000 diagnostische onderzoeken uitgevoerd op de klinische dienst. Er worden 46 verschillende diagnostische procedures aangeboden.
Naast de evolutie in hybride diagnostische beeldvorming, is

Klinische en academische stafleden van de dienst nucleaire geneeskunde (UZ Leuven) en labo radiofarmacie (KU Leuven). V.l.n.r.: prof. dr. ir. Johan Nuyts, mevr. I. Van 't Velt, dr. Sander Jentjens, prof. dr. Michel Koole, prof. dr. Koen Van Laere, prof. dr. Kristof Baete, prof. dr. Karolien Goffin, prof. dr. Olivier Gheysens, prof. dr. Christophe Deroose, prof. dr. apr. Guy Bormans. (Ontbreekt op de foto: dr. apr. Kim Serdons, hoofd radioapotheek UZ Leuven, en mevr. Nele Eecloo, hoofdtechnologe).

ook het klinisch therapeutisch/theranostisch luik de laatste jaren sterk uitgebouwd. Verschillende radionuclide therapieën worden in klinische routine aangeboden, zoals bijvoorbeeld ^{177}Lu-DOTATATE voor neuro-endocriene tumoren (erkend ENETS expertcentrum), ^{131}I voor schildkliercarcinomen, ^{131}I-MIBG voor neuroblastomen/feochromocytomen, ^{223}Ra-dichloride voor botmetastasen bij prostaatcarcinoom en ^{90}Y-SIRS voor levertumoren. In totaal worden 400 therapieën op jaarbasis uitgevoerd, hetzij ambulant hetzij in 3 specifieke therapiekamers.

Om deze diagnostische en therapeutische indicaties te kunnen uitvoeren, beschikt de dienst over een uitgebreide klinische radiofarmacie waar zowel conventionele (single-photon) als PET-radiofarmaca worden aangemaakt, onder leiding van dr. apr. Kim Serdons. Voor PET-radiofarmaca wordt in een geavanceerde GMP (good manufacturing practice) omgeving gewerkt. Met een 18/9 MeV IBA cyclotron en 16 synthesemodules, werd deze GMP faciliteit in 2014 erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. In 2017 werd een Marketing Autorisatie voor FDG verkoop verkregen (Glucogast™), waarbij momenteel aan 10 Belgische ziekenhuizen FDG geleverd wordt. Er wordt tevens gewerkt aan een GMP uitbreiding voor radionuclidetherapie.

In lijn van het kwaliteitsbewustzijn binnen het ziekenhuis (met onder andere een JCI accreditatie), speelt de dienst nucleaire geneeskunde ook een voortrekkersrol in kwaliteitsmanagement. De dienstkwaliteitsobjectieven worden ondersteund door een ISO-9001:2015 en ISO-EN:15224:2016 systeem, dat door de kwaliteitsverantwoordelijken prof. dr. K. Goffin en mevr. I. Van't Velt in goede banen geleid wordt (ISO-certificaat onafgebroken sedert 2005), met in totaal meer dan 500 procedurele documenten (incl. GMP).

Qua opleiding worden meer dan de helft van de specialisten nucleaire geneeskunde in Vlaanderen opgeleid door UZ Leuven. In totaal werden 72 nucleair geneeskundigen in Leuven opgeleid sedert 1968, met na een piek in de jaren '80 (klinische

PET) een nieuwe stijging de laatste jaren (mogelijk mee verklaard door de toenemende multimodale beeldvorming en revival van radionuclidetherapie).

Innovatie en patiëntenzorg: hand in hand

Conform de algemene missie van UZ Leuven, heeft de dienst zich ook verbonden om zeer actief de translatie van fundamenteel onderzoek naar innovatieve patiëntenzorg hoog in het vaandel te dragen. Dit gebeurt door een intensieve multidisciplinaire samenwerking met onder andere fundamentele onderzoekers, clinici, fysici/ingenieurs en apothekers/chemici.

Zo hebben alle medische stafleden een deeltijdse onderzoeksopdracht (binnen de onderzoeksgroep Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beelvorming van het departement Beeldvorming en Pathologie van de groep Biomedische Wetenschappen, KU Leuven). Daarnaast bestaat het onderzoeksteam uit 17 PhD en postdoctorale studenten, 3 research technologen, 3 onderzoeksprofessoren medische beeldvorming (prof. dr. ir. Johan Nuyts, prof. dr. Michel Koole en prof. dr. Kristof Baete, deze laatste is tevens hoofd klinisch fysicus van de klinische dienst).

Het klinisch-wetenschappelijk onderzoek beoogt ontwikkeling en validatie van nieuwe diagnostische/theranostische radiotracers binnen een multimodale context en situeert zich momenteel rond 2 grote speerpunten: hersenbeeldvorming en oncologie. Hierbij wordt zowel academisch als met industrie samengewerkt, dit laatste vooral gezien de win-win situatie die het werken met nieuwe radioliganden oplevert, gebruik makend van de grote bibliotheek aan moleculen waar de farmaceutische industrie toegang toe heeft.

Hoofdthema's binnen het hersenonderzoek zijn neurodegeneratie (i.h.b. Alzheimer, bewegingsstoornissen en amyotrofe laterale sclerose (ALS)), psychiatrie (verslaving en stemmingsstoornissen) en geneesmiddelenontwikkeling (prof. dr. Koen Van Laere), alsook epilepsie en hersentumoren (prof. dr. Karolien Goffin). Binnen de oncologie worden momenteel PET-tracers ontwikkeld voor de somatostatine receptor en noradrenerge beeldvorming, met theranostische toepassingen naar neuroendocriene tumoren (prof. dr. Christophe Deroose), alsook de theranostische benadering van prostaatcarcinoom met multiparametrische PET-MR beeldvorming en ontwikkeling van therapeutische radionucliden (prof. dr. Karolien Goffin, dr. Sander Jentjens), en wordt er samengewerkt met farmaceutische bedrijven rond nieuwe therapeutische radiofarmaca in fase I-III studies. Binnen hematologie (ihb. PTLD), infectieuze/inflammatoire (sarcoidose, vasculitis) en cardiovasculaire aandoeningen (innervatie/geleidingsstoornissen) wordt tevens multidisciplinair onderzoek verricht (prof. dr. Olivier Gheysens).

Het onderzoek in medische fysica richt zich op (multimodale) beeldreconstructie zoals simultane reconstructie van attenuatie en activiteit (MLAA), multiparametrische PET kwantificatie en artificiële intelligentie, alsook dosimetrie bij radionuclidetherapie en metrologie.

In 2018 zijn in totaal 48 verschillende PET tracers beschikbaar en werden maar liefst 110 preklinische evaluaties van nieuwe tracers onderzocht. Het laboratorium voor radiofarmaceutisch onderzoek van de KU Leuven (opgezet door prof. dr. apr. Alfons Verbruggen kort na het ontstaan van de klinische dienst, huidig hoofd sedert 2014 prof. dr. apr. Guy Bormans) is gekend voor de radiolabeling van en het onderzoek naar nieuwe targets en werkt in symbiose nauw samen met de dienst nucleaire geneeskunde. Het radiofarmaceutisch labo werkt ook nauw samen met vele Europese centra, waaronder VU Amsterdam, en bedrijven zoals Merck en Janssen Pharmaceutica.

Om het translationeel onderzoek naar radiofarmaca en multimodale beeldvorming te stimuleren is de dienst nucleaire geneeskunde ook sterk actief in preklinische beeldvorming. Hiertoe werd een platform opgericht (MoSAIC = molecular small animal imaging center Leuven), waar naast microPET ook de eerste simultane microPET-MR (Bruker) en een microPET-CT systeem aanwezig zijn.

De laatste tien jaar was het nucleaire team in Leuven (co)auteur van meer dan 500 peer-reviewed onderzoeksmanuscripten, werden 70 onderzoeksgrants gehaald en 40 contractstudies met als hoofdonderzoeker een staflid van de dienst nucleaire geneeskunde. Dit toont naast de ondersteunende rol ook de voortrekkersfunctie in onderzoek die onze teamleden willen uitdragen.

Dankzij al deze nauwe wetenschappelijke samenwerkingen en mede ter illustratie van de beoogde snelle translatie van innovatie naar patiëntenzorg, werd in Leuven sedert 2012 jaarlijks 1 nieuw door de ziekteverzekering terugbetaald radiofarmacon in routine klinisch gebruik genomen, vaak als eerste in België (vb. ^{11}C-PIB, ^{68}Ga-Dotatate, ^{68}Ga-PSMA-11, ^{18}F-PSMA-1007, ^{177}Lu-Dotatate).

Toekomstvisie

Nucleaire geneeskunde is altijd een specialiteit geweest die zich vlot heeft aangepast aan veranderende inzichten en mogelijkheden, steeds bouwend op fundamenteel fysiopathologisch inzicht en kwaliteit van de (vroeg) diagnostiek en gerichte therapie. Nucleaire geneeskunde is 'gedoemd'

om zich steeds aan te passen en naar innovatie te streven, dit zit in ons stralend hart. De toekomst draagt overduidelijk de PET en theranostische stempel, en wij willen hierop inspelen door voluit deze kaart te trekken. Zo wordt een tweede cyclotron en een uitbreiding van radionuclidetherapie capaciteit in strategische projecten uitgewerkt, en worden in samenwerking met radiologen nieuwe hybride multiparametrische en reconstructietechnieken onderzocht (oa. PET-MR). Zo hopen we voldoende kritische massa binnen onze mooie specialisatie te houden, samenwerkend aan parallelle evoluties in diagnostiek en therapie met andere disciplines, onze beleidsmensen te overtuigen van de meerwaarde en kosteffectiviteit van onze activiteiten, met als doel uitbreiding naar een nog betere patiëntenzorg van morgen.

Dankbetuiging - In Memoriam prof. dr. em. Michel de Roo

Wij willen hierbij onze dankbaarheid uitdrukken naar alle medewerkers die van bij het ontstaan van de afdeling nucleaire geneeskunde in UZ Leuven met bekwaamheid, inzet, volharding en enthousiasme de specialiteit mee hebben uitgebouwd.
In het bijzonder gaat onze dank uit naar emeritus hoogleraar prof. dr. Michel De Roo, die op 13 februari 2019 overleed op de leeftijd van 87 jaar. Hij was een van de founding fathers van nucleaire geneeskunde in België en Europa en drukte zijn stempel op de ontwikkeling van onze specialiteit. Hij was gekend als een vakkundig en gedreven expert, maar ook als een minzaam man en levensgenieter met een warme persoonlijkheid, beschikbaar voor zijn medewerkers, en een arts die steeds zocht naar samenwerking met collega's. Hij was verheugd om recent nog het 50-jarig bestaan te kunnen beleven van de dienst die hij oprichtte.

koen.vanlaere@uzleuven.be ♦

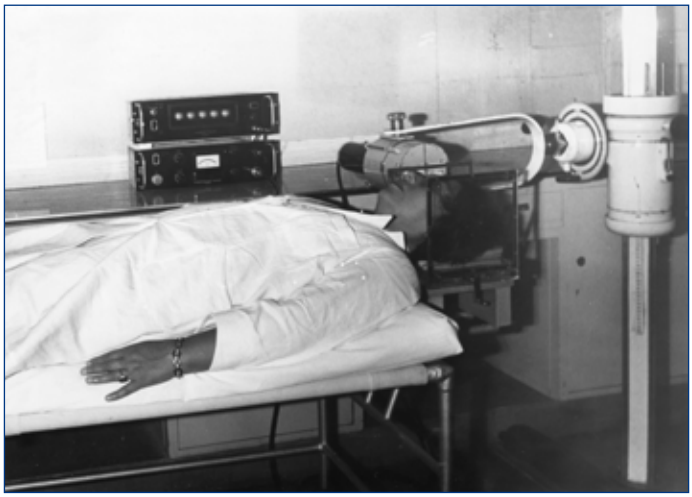
Collage van 50 jaar nucleaire geneeskunde in UZ Leuven (1968-2018).

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

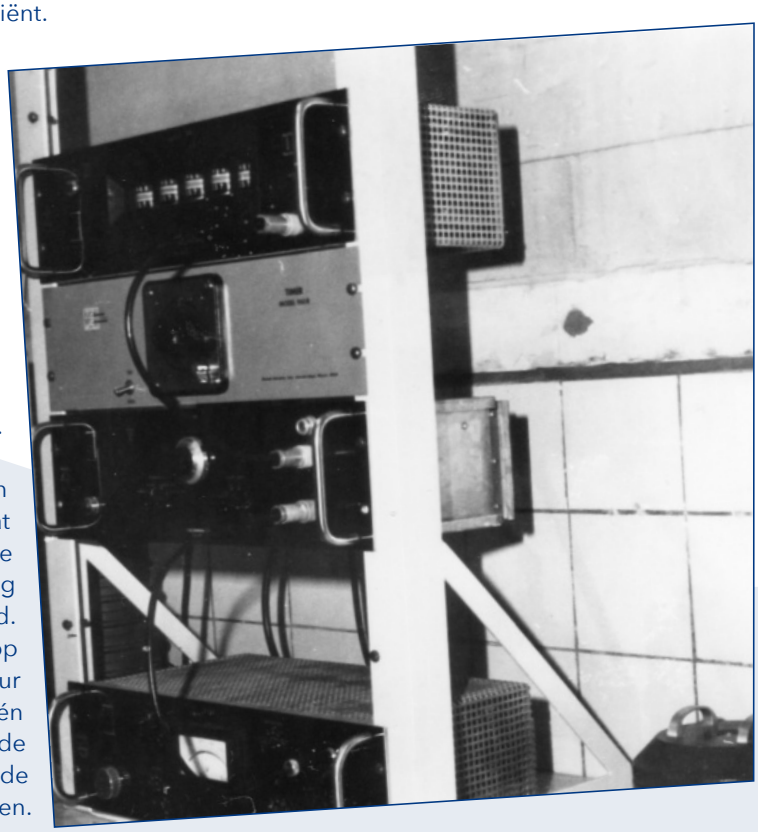
Nucleaire Geneeskunde 1950-2000 (deel 2: 1958-2000)

Ir. J.H. Berkman, gepensioneerd klinisch fysicus, voormalig Gemeenteziekenhuis Den Haag

1958
Meetopstelling met compacte elektronische units
Rond 1958 bracht Philips een compacte hoogspanningsunit/ pulsenvoorversterker en een pulsenteller op de markt. Er werden vier sets aangeschaft.



Hersenscintigrafie met puntmetingen links- en rechtslateraal. Een instelbare perspex box zorgde voor een stabiele ligging van de patiënt.



Vloeistofmetingen. Uiterst rechtsonder een deel van een compact loodkasteeltje met putkristal en fotomultiplier voor 15 millimeter diametermeetbuisjes, fabrikant Baird Atomic.
In het 19 inch rekje van onder naar boven: hoogspanningsunit/pulsenvoorversterker, energiediscriminator (pulshoogte), elektromechanische timer en pulsenteller.

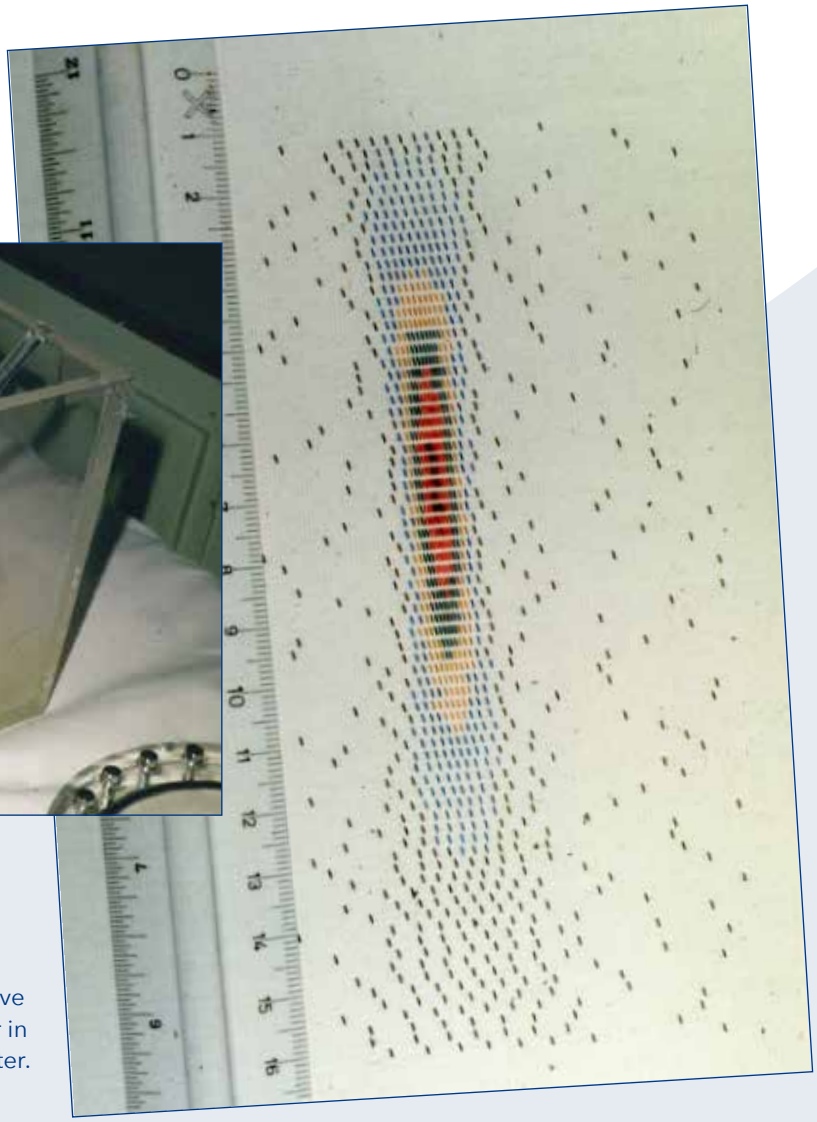
De verschillende units zijn nog opgebouwd uit tientallen elektronenbuizen, elk voorzien van een gloeidraad, wat hoge temperaturen met zich meebracht. Om stabiele meetuitkomsten te verkrijgen moest zo'n meetopstelling 24 uur van tevoren worden ingeschakeld. De meetopstellingen bleven daarom het hele jaar op spanning staan. Als tegen het einde van de levensduur van de elektronenbuizen (ongeveer een jaar) één elektronenbuis defect raakte, werden van de betreffende unit alle elektronenbuizen vervangen; frequent optredende lange wachttijden werden hiermee voorkomen.

1969
Scintiscanner

Rond 1965 kwamen de eerste bruikbare scintiscanners op de Nederlandse markt. Na proefplaatsing van drie fabricaten werd in 1969 een scintiscanner aangeschaft van Ital, La Spezia, Italië (diameter van het scintillatiekristal 5 inch en uitgerust met drie collimatoren met verschillend meetdieptebereik).
Bij de proefplaatsingen werden geleende hersen- en schildklierfantomen en zelf gebouwde lijnen- en kegelfantomen gebruikt. Er werden daarbij grote verschillen gevonden.
Vooral is gelet op resolutie, scansnelheid -waarbij scalloping optreedt- en printkwaliteit. Scalloping is de zigzag-afwijking in een isoresponsielijn die optreedt doordat de detector heen en weer beweegt.

Ital Scintiscanner; rechtsonder is het kegelfantoom zichtbaar.

Lijnenfantoom: 'koude' lijnen (perspex staven) van drie verschillende diameters in een waterbak met radioactief water.



Diepterespons een radioactieve lijn, diameter van 1 millimeter in schoon water.

1971

Het ziekenhuis naar een nieuwe locatie

In december 1971 verhuisde het ziekenhuis naar een nieuwe locatie nabij de Leyweg. Het natuurkundig laboratorium en het isotopenlaboratorium kregen mooie grote werkruimten. Ook de namen van de afdelingen werden later gemoderniseerd; Instrumentele Dienst Klinische Fysica en Afdeling Nucleaire Geneeskunde.

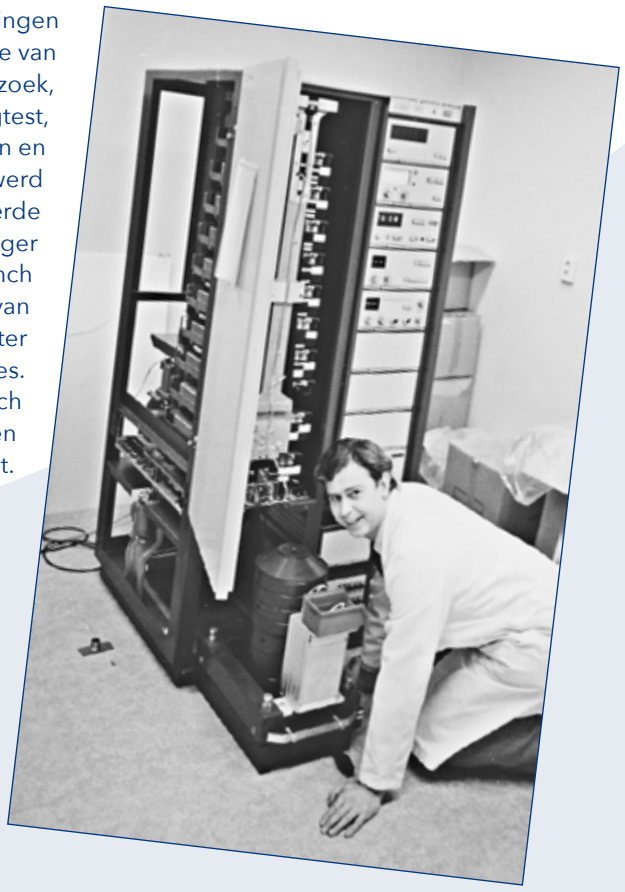
Elektronische werkplaats.

Mechanische werkplaats.

Halsfantoom met NaI-131 standaardbron voor de schildklier uptakemetingen. Hiervoor werd een 3 inch scintillatiekristal met getransistoriseerde apparatuur, fabrikant Philips, aangeschaft. Het grote scintillatiekristal, het in eigen beheer aangepaste zware driedimensionale statief en loodafscherming van 50 millimeter dikte, bovenop en zijwaarts, zorgden voor een zeer laag nuleffect en daarmee voor de patiënt prettig korte meettijden.

Voor nierfunctiemetingen werd getransistoriseerde meetapparatuur met een papertape puncher aangeschaft, voorzien van kleine 1 inch scintillatiedetectoren. In eigen beheer werden daarvoor vier handzame statiefjes gemaakt (rechts).

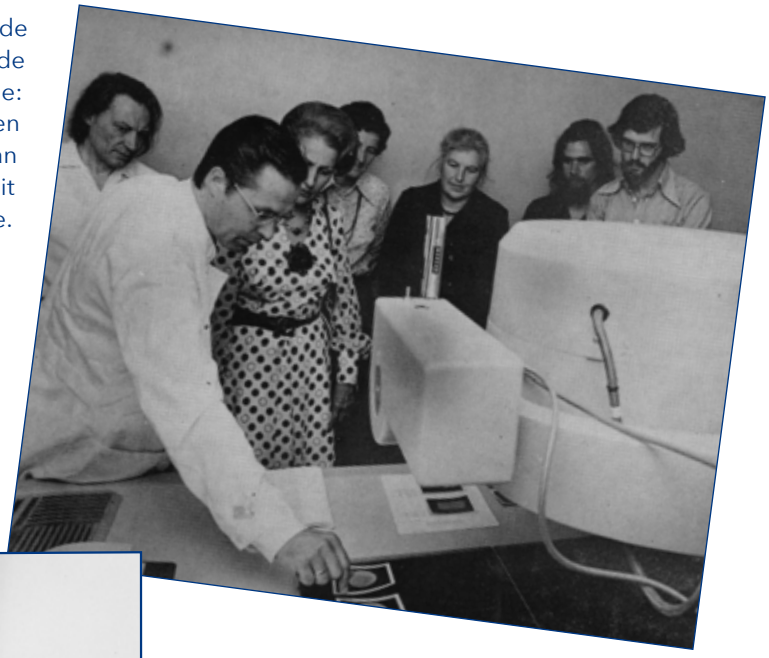
Voor de vloeistofmetingen ten behoeve van schildklierfunctieonderzoek, vitamine B12 Schillingtest, radio-immuno-testen en besmettingsmetingen werd een getransistoriseerde Sample Changer aangeschaft met 3 inch scintillatieputkristal van Philips voor 25 milliliter diameter meetbuisjes. Onze medisch elektronicus voert hier een onderhoudsbeurt uit.



De meetresultaten van de Sample Changer werden online op papier en op papertape geprint met de destijds veel toegepaste Teletype Model 33, een printer en papertape punch/reader, producent Teletype Corporation, Chicago, USA. (foto: Technische Universiteit Delft, Studieverzameling Elektrotechniek, 2018).

De meetresultaten op papertape van het 4-delige nierfunctiesysteem werden ook met deze Teletype op papier geprint.

1975
Gammacamera
In 1975 werd de eerste gammacamera aangeschaft van Nuclear Chicago, model PhoGamma IV, met een scannende patiëntentafel voor totale lichaamscans, en een Microdot Film Printer voor mooie scherpe beelden, filmafmetingen 6x8 inch. De scintigrammen werden tijdens de metingen direct met de Microdot Film Printer vastgelegd.



Demonstratie van de gammacamera en de kwaliteitscontrole: scintigrammen (Polaroid foto's) van beeldhomogeniteit en resolutie.

Afregelen van de beeldhomogeniteit door onze medisch elektronicus.

1976
Mini Computer
Bovendien werd een Mini Computer aangeschaft, fabrikant Digital Equipment, model PDP11/40 met twee schijfgeheugens (verwisselbare schijven) en softwarepakket Gamma 11 voor scintigrafische analyses. De signalen van de gammacamera werden via een circa 40 meter lange kabelverbinding via zogenaamde line drivers naar de Mini Computer gevoerd. Bij de metingen werden de scintigrammen direct op een van de verwisselbare geheugenschijven vastgelegd. De rekenuitkomsten van de PDP11, zoals scintigram en renogram (nierfunctie), werden op een grootbeeld oscilloscoop afgebeeld, geleverd door Tectronix, en vastgelegd met een polaroid camera.

In het 19 inch linkerrek twee schijfgeheugens en daaronder twee analoog-digitaal converters; middelste rek de papertape reader met daaronder de Mini Computer; in het witte rek de grootbeeld oscilloscoop met daarnaast de losse polaroid camera. De meetresultaten van de Sample Changer op papertape werden met in eigen beheer ontwikkelde BASIC software uitgewerkt.
Zoals hier te zien is ging het inlezen van de meetresultaten op papertape bij grote hoeveelheden metingen niet altijd van een leien dakje.

Reparatie van een schijfgeheugen door onze medisch elektronicus.

1980
Grootbeeld gammacamera

In 1980 werd een grootbeeld gammacamera geïntroduceerd, de LFOV (large field of view) gammacamera, met Microdot Filmprinter en bijbehorend analyse-informatiesysteemmodel Scintiview, ontwikkeld door Nuclear Chicago, later Searle. Het analysesysteem werd toegepast voor onder andere ejectiefractie (hartfunctie) onderzoek.

Ook de LFOV Gammacamera werd gekoppeld met de Mini Computer PDP11/40. De in 1975 bij de PhoGamma IV geïntroduceerde scannende patiëntentafel voor totale lichaam scans werd verhuisd naar de LFOV gammacamera.

De LFOV gammacamera was een grote aanwinst. Van groot belang waren de hogere resolutie voor alle scintigrammen en het grote scintillatiekristal voor met name longscintigrafie, renografie en botscintigrafie.

Vanaf links: LFOV gammacamera met scannende patiëntentafel, Microdot Filmprinter en Scintiview analyse-informatiesysteem; de medisch elektronicus controleert de beeldhomogeniteit en beeldresolutie; de klinisch fysicus is verantwoordelijk voor de medisch-technologische aspecten zoals fysica, elektronica, statistiek en informatica; op de foto bespreking bij het gebruik van de scannende patiëntentafel (positie, houding en collimator-huidafstand) met twee medisch nucleair werkers; de protocollen worden opgesteld door de leden van het isotopenteam, zij staan garant voor kwaliteit en veiligheid.

1992-1999
SPECT camera
In 1992 werd door Toshiba de 901SA gammacamera met single photon emission computed tomography (SPECT) geïnstalleerd. Vergeleken met de oude LFOV camera beschikte deze over een veel grotere detector (rechthoekig 21x15,25 inch) en hogere beeldresolutie. Deze camera werd al snel volgeboekt, zodat voor de langdurende tomografische toepassingen geen tijd over was..

Toshiba 901SA gammacamera (foto: Nederlands Meetinstituut, 1992).

In 1999 kwam de Siemens E.cam SPECT gammacamera met twee detectoren en snel beeldreconstructiecomputersysteem op de markt. Deze werd vooral gebruikt voor tomografische coupes bij myocardscans voor en na inspanning en total body botscans.

Siemens E.cam met klinisch fysicus in opleiding tijdens de introductiemetingen.

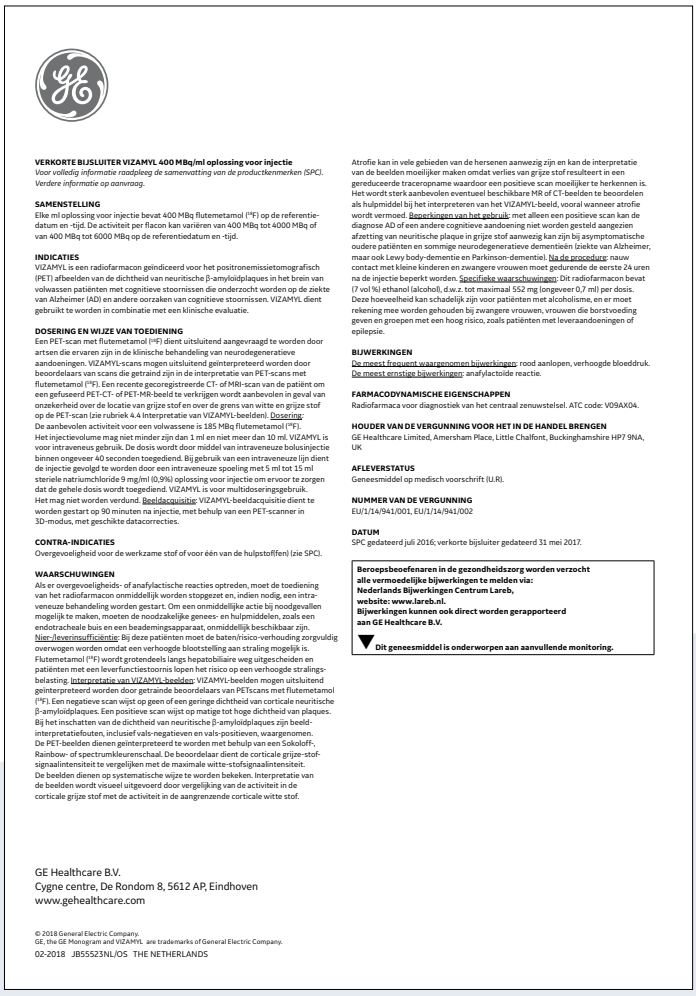
2000
Vooruitgang

Nucleaire geneeskunde heeft zich in de loop der jaren ook in de grote perifere ziekenhuizen ontwikkeld tot een zelfstandig medisch specialisme onder leiding van artsen Nucleaire Geneeskunde. Vooral de vele specifieke radiofarmaca, de grote verbeteringen van de camerasystemen en de beschikbaarheid van gedegen opleidingen/registraties voor de leden van het isotopenteam en de medisch nucleair werkers leveren daarvoor de belangrijkste bijdragen.

Nawoord

In mijn beginjaren werd al veel gesproken over de vroegste ontwikkelingen op het isotopenlaboratorium. Verder kon ik mijn herinneringen vanuit mijn oude agenda's terughalen. Dit artikel heb ik kunnen schrijven dankzij de vele foto's die ik van oud-medewerkers ontving.

jhberkman@gmail.nl



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

SAMENSTELLING
Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (^{18}F) op de referentie-datum 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 radiofarmacon 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.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING
Een PET-scan met flutemetamol (^{18}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 beoordelaars van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met flutemetamol (^{18}F). Een recente gecoregistreerde 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 grijze stof en over de grens van witte en grijze stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). Dosering:
De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (^{18}F).
Het injectievolume 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 multidoseringsgebruik.
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 radiofarmacon onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een intra-veneuze 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.
Nier-/leverinsufficiëntie: Bij deze patiënten moet de baten/risico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.
Flutemetamol (^{18}F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralings-belasting. Interpretatie van VIZAMYL-beelden: VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (^{18}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 beeld-interpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen.
De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. De beoordelaar dient de corticale grijze-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 grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.

Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname 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. Beperkingen van het gebruik: met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze 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 radiofarmacon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 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: anafylactoide reactie.

FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09AX04.

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 (U.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.**

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 JB55523NL/OS THE NETHERLANDS

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2019
Uitgever

KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

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

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

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

Bureauredactie
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

Adviesraad
prof.dr. R.J. Bennink
prof.dr. B.N.M. van Berckel
prof.dr. R. Boellaard
prof.dr. J. Booij
prof.dr. E.F.I. Comans
prof.dr.R.A.J.O. Dierckx
prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof.dr. P.H. Elsinga
prof.dr. L.F. de Geus-Oei
prof.dr. M. Gotthardt
prof.dr. N.H. Hendrikse
prof.dr. O.S. Hoekstra
prof.dr. P.L. Jager
prof.dr.ir. M. de Jong
prof.dr. J.G.W. Kosterink
prof.dr. E.P. Krenning
prof.dr. G.P. Krestin
prof.dr. M.G.E.H. Lam
prof.dr. A.A. Lammertsma
prof. L. Mortelmans
prof.dr. F.M. Mottaghy
prof.dr. W.J.G. Oyen
prof.dr. R.M. Pijnappel
prof.dr. W.M. Prokop
prof.dr. J. Pruim
prof.dr. P.P. van Rijk
prof.dr. E.A. van Royen
prof.dr. R.H.J.A. Slart
prof.dr. G.J.J. Teule
prof.dr. J.F. Verzijlbergen
prof.dr. J.E. Wildberger
prof.dr. A.D. Windhorst

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

Verschijningsdata, jaargang 41
Nummer 2: 25 juni 2019
Nummer 3: 24 september 2019
Nummer 4: 24 december 2019

Verschijningsdata, jaargang 42
Nummer 1: 24 maart 2020

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

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 1: 1 januari 2020

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2. der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-71974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en congresagenda

2019

BNMS 2019, British Nuclear Medicine Society Spring Meeting.
1 - 3 April, 2019, Oxford, UK.
https://www.bnms.org.uk/images/Spring_Meeting_2019_Flyer_V9.pdf

Nuklear Medizin 2019, 57th Annual Congress of the German Society of Nuclear Medicine.
3 - 6 April, 2019, Bremen, Germany, http://nukmed19.nuklearmedizin.de/informationen/facts/

ESL 2019, 45th European Society of Lymphology Meeting
3 - 4 May 2019, Brussels, Belgium, https://www.eurolymphology.org/45th-congress-of-the-european-society-of-lymphology

BELNUC 2019, 19th Symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine. Theme: The Future of Nuclear Medicine.
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

NVNG wetenschappelijke bijeenkomst. Thema: Kunstmatige Intelligentie in de Nucleaire Geneeskunde
24 May, 2019, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn, http://www.nvng.nl/agenda/nvng-wetenschappelijke-bijeenkomst

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://alasbimnlima2019.com

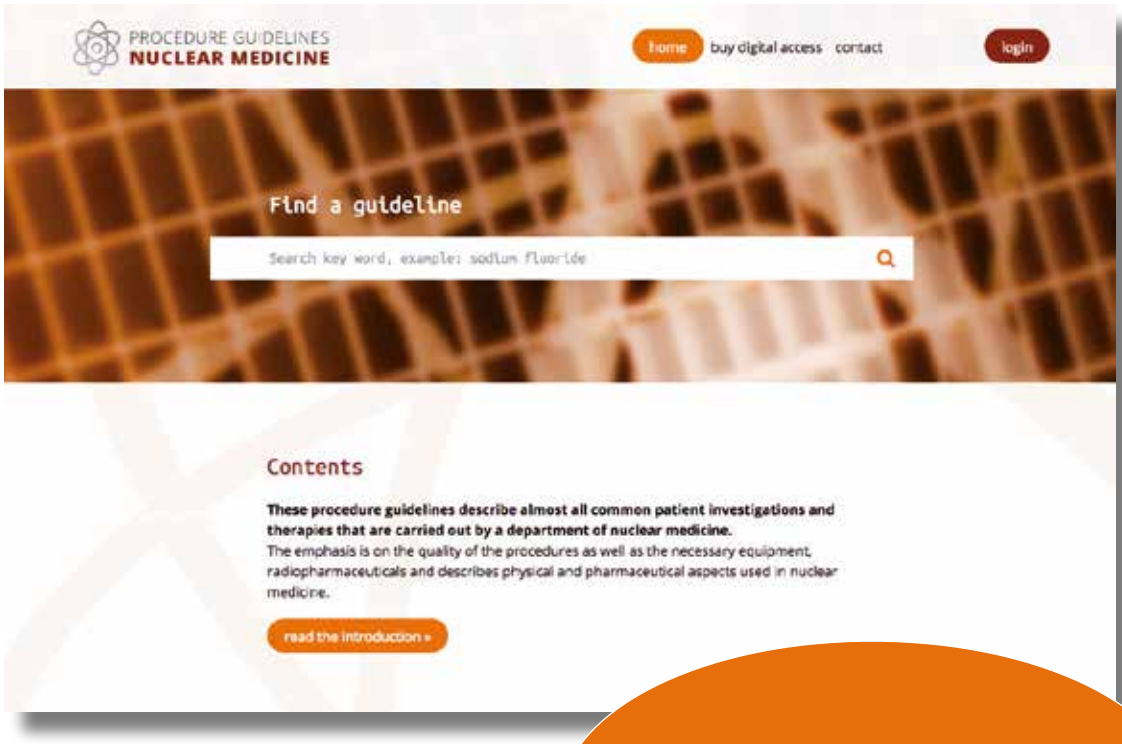
RSNA 2019 - Annual Congress of the Radiological Society of North America
1 - 6 December 2019, McCormick Place, Chicago, Illinois, https://www.rsna.org/annual-meeting

2020

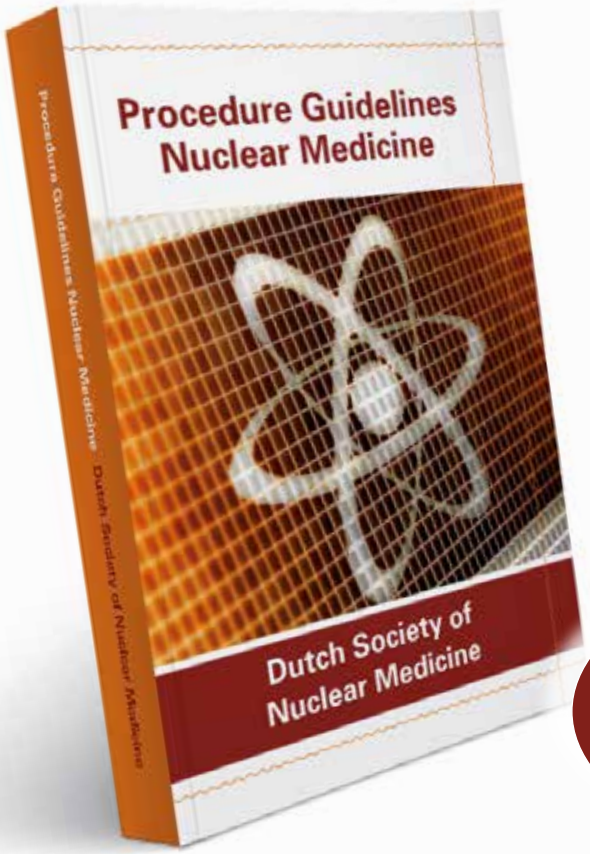
ESMI 2020, 15th European Molecular Imaging Meeting
24 - 27 March 2020, Thessaloniki, Greece, http://www.e-smi.eu/index.php?id=emim-2020

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



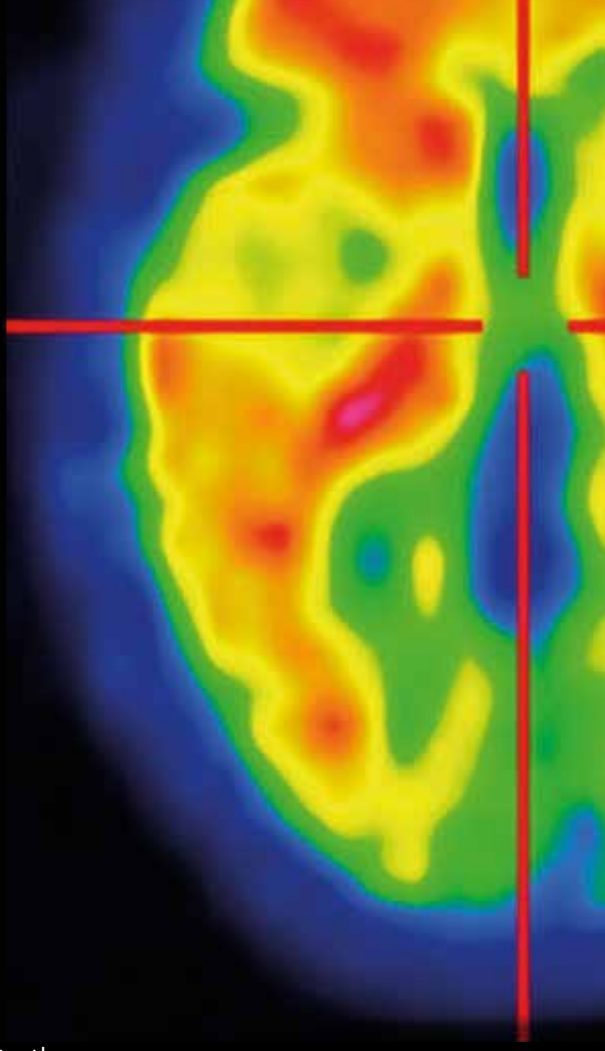
guidelinesnuclearmedicine.com
Vanaf 2018 digitaal beschikbaar
voor leden van NVNG



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

€ 53
(voor leden NVNG)

The value of colour scaling



VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour[1]

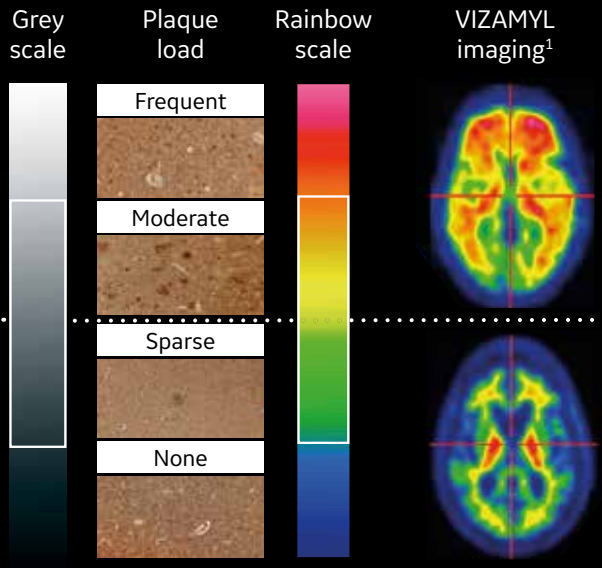
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments[2]

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 load[2]



Positive

Mostly reds and oranges

Used with clinical information to determine likelihood of AD[1]

Negative

Mostly blues and greens

Inconsistent with diagnosis of AD[1]

References:

1. VIZAMYL flutemetamol (^{18}F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
2. Ikonomovic 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 (^{18}F) Injection